

KAUNO MEDICINOS UNIVERSITETAS
FARMACIJOS FAKULTETAS

VAISTŲ TECHNOLOGIJOS IR SOCIALINĖS FARMACIJOS KATEDRA

„ONKOFIT M“ PREPARATŲ TECHNOLOGIJOS

Farmacijos magistro diplominis darbas

Vadovai:

prof. habil. dr. A. Savickas

doc. Z. Kalvėnienė

Diplominį darbą parengė:

Gintarė Paulauskaitė

Farmacijos fakultetas 5 kursas 1gr.

KAUNAS, 2009

TURINYS

SANTRAUKA.....	4
SUMMARY.....	4
SANTRUMPOS.....	5
1. ĮVADAS.....	6
1.1. Darbo tikslas ir uždaviniai	7
1.2. Darbo mokslinis naujumas ir praktinė reikšmė.....	7
2. LITERATŪROS APŽVALGA.....	9
2.1. Svarbiausi krūties vėžio epidemiologijos aspektai.....	9
2.2. "Onkofit M" – augalinis preparatas.....	11
2.2.1. Fitoterapija šiais laikais.....	11
2.2.2. Augalai, kurie įeina į "Onkofit M" preparato sudėtį.....	12
2.2.2.1. Balinis ajeras (<i>Acorus calamus</i> L.).....	13
2.2.2.2. Karpotasis beržas (<i>Betula pendula</i> Roth.).....	14
2.2.2.3. Vaistinis čiobrelis (<i>Thymus vulgaris</i> L.).....	14
2.2.2.4. Didžioji ugniažolė (<i>Chelidonium majus</i> L.).....	15
2.2.2.5. Didžioji dilgėlė (<i>Urtica dioica</i> L.).....	16
2.2.2.6. Kartusis kietis (<i>Artemisia absinthium</i> L.).....	16
2.2.2.7. Vaistinė melisa (<i>Melissa officinalis</i> L.).....	17
2.2.2.8. Vaistinis šalavijas (<i>Salvia officinalis</i> L.).....	18
2.3. Augaluose esančių biologiškai aktyvių junginių reikšmė onkologijoje.....	19
2.3.1. Lektinai.....	19
2.3.1.1. Lektinų apibrėžimas.....	19
2.3.1.2. Lektinų biologinės funkcijos.....	20
2.3.1.3. Lektinų potencialias vėžio gydyme.....	21
2.3.2. Fitoestrogenai.....	22
2.3.2.1. Estrogenų reikšmė krūties vėžio patogenezei.....	22
2.3.2.2. Fitoestrogenų potencialas krūties vėžio gydyme.....	24
2.4. Augalinių preparatų technologija.....	26
2.4.1. Vaistažolių arbata.....	26
2.4.2. Kietųjų kapsulių užpildymo sausaisiais augaliniais ekstraktais apžvalga.....	26
3. EKSPERIMENTINĖ DALIS.....	29
3.1 Tyrimo medžiagos ir prietaisai.....	29
3.2. Tyrimo metodai.....	30

3.2.1. Miltelių technologinių savybių įvertinimas. Birumas.....	30
3.2.2. Miltelių technologinių savybių įvertinimas. Suberiamoji masė.....	32
3.2.3. Kapsulių kokybės vertinimas. Masės vienodumas.....	32
3.2.4. Kapsulių kokybės vertinimas. Suirimas.....	33
3.2.5. Masės netekties džiovinant (nuodžiūvio) nustatymas	33
3.2.5.1. Masės netekties džiovinant (nuodžiūvio) nustatymas džiovinant džiovinimo spintoje.....	33
3.2.5.2. Masės netekties džiovinant (nuodžiūvio) nustatymas drėgnomačiu.....	34
3.2.6. Fenolinių junginių kiekio nustatymas ultravioletinio spektro absorbcinės spektrofotometrijos metodu.....	34
3.2.7. „Onkofit M“ kapsulių stabilumo tyrimas.....	35
3.2.8. „Onkofit M“ vaistažolių mišinio stabilumo tyrimas.....	35
3.3. Klinikiniam tyrimui skirtų preparatų gamyba	36
3.3.1. Vaistažolių mišinio paruošimas.....	36
3.3.2. „Onkofit M“ kapsulių gamyba.....	37
3.3.3. Placebo kapsulių gamyba.....	37
3.4. Rezultatai ir jų aptarimas.....	37
3.4.1. Sausųjų augalinių ekstraktų mišinio miltelių technologinių savybių įvertinimas.....	38
3.4.2. Klinikiniam tyrimui skirtų „Onkofit M“ kapsulių kokybės vertinimas.....	41
3.4.3. Sausųjų augalinių ekstraktų higroskopiškumo vertinimas.....	42
3.4.4. Fenolinių junginių kiekio nustatymas vaistažolėse ir sausuosiuose ekstraktuose.....	43
3.4.5. „Onkofit M“ kapsulių stabilumo tyrimų rezultatai.....	43
3.4.6. „Onkofit M“ arbatos mišinio stabilumo tyrimų rezultatai.....	46
4. IŠVADOS.....	47
5. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	48
PRIEDAI.....	57

SANTRAUKA

Krūties piktybiniai navikai – viena svarbiausių sveikatos apsaugos problemų visame pasaulyje. Vėžiu ar kita piktybine liga sergantį pacientą turi nuolat stebėti gydytojas onkologas, o lygiagrečiai galima taikyti ir augalų terapiją, kadangi tai padidina chemoterapijos efektyvumą ir padeda sumažinti nepageidaujamą jos pašalinį poveikį. „Onkofit M“ receptūrą pasiūlė Prof. Dr. V. F. Korsun. Darbe aprašomas „Onkofit M“ preparatų (vaistažolių arbatos ir kietųjų kapsulių su sausaisiais augaliniais ekstraktais) technologijos kūrimas ir pateikti vaistinių augalinių žaliavų, įeinančių į „Onkofit M“ sudėtį, aprašymai, farmakologiniai poveikiai, cheminės sudėtys, kurie pagrindžia pasirinkimą. Nustatyta, kad sausųjų augalinių ekstraktų mišinio technologinės savybės nepalankios kapsuliavimui, todėl jos suteiktos modeliuojant pagalbines medžiagas bei jų kiekius. Parinkta „Onkofit M“ kapsuliuojamos masės sudėtis. Teisingas mišinio sudėties parinkimas patvirtintas UAB „Aconitum“ – pagaminta eksperimentinė serija pilotiniam tyrimui. Patikrintas eksperimentinės serijos „Onkofit M“ kapsulių stabilumas. Parinkta placebo kapsuliuojamos masės sudėtis ir pagamintos pilotiniam tyrimui reikalingos placebo kapsulės. Paruoštas ir supakuotas į popierinius maišelius vaistažolių mišinys arbatai, vertintas jo stabilumas.

SUMMARY

Malignant breast tumours – one of the most important health care issues in the world. A patient who is having a cancer must be constantly monitored by an oncologist and at the same time phytotherapy may be applied as well that can improve the efficiency of chemotherapy and reduce its side effects. The formula of “Onkofit M” has been introduced by V. F. Korsun. The development of the technology of “Onkofit M” preparations (herbal teas and solid capsules with dry extracts) description of herbal ingredients, pharmacological effects, chemical composition that validate the choice of certain components, are represented in this study. It has been identified that technological properties of dry plant extracts mixture are not suitable for capsulation; therefore they have been improved while varying types and amounts of additives. The proper composition of “Onkofit M” was selected and it was approved by UAB “Aconitum” – the experimental batch was manufactured for the pilot research. The stability of the experimental batch of “Onkofit M” capsules was tested. The composition of placebo capsules was determined and batch of such capsules was also manufactured for the pilot research. Herbal tea was prepared and packaged in paper bags; stability tests were performed as well.

SANTRUMPOS

⁰C – laipsniai pagal celsijų;

CNS – centrinė nervų sistema;

Da – daltonas;

DAB – Vokietijos farmakopėja (Deutsches Arzneibuch);

DNR – deoksiribonukleorūgštis;

ER – estrogeno receptorius;

KMU – Kauno medicinos universitetas;

Ph. Eur. – Europos farmakopėja (*Pharmacopoea Europea*);

proc. – procentai;

SERM - selektyvūs estrogenų receptorių modulatoriai.

1. ĮVADAS

Lietuvoje krūties vėžys tvirtai pirmauja tarp visų piktybinių navikų, kuriais serga moterys. Šiandien didžiausias dėmesys skiriamas kuo radikalesniam vėžio gydymui, bet apie šalutinius terapijos reiškinius arba nesusimąstoma, arba nepakankamai apie juos žinoma. Neretai dėl kompleksinio gydymo ligonis patiria kelių gydymo metodų žalingus reiškinius. Neigiama agresyvaus gydymo įtaka aktuali ne tik šalia krūties esantiems organams (plaučių, širdies sistemai), bet ir kepenų, inkstų, kasos, kraujodaros sistemai, o tai daro tiesioginę įtaką pacientų gyvenimo kokybei. Naudojamiems onkologinių pacientų reabilitacijoje vaistiniams preparatams teikiami ypatingi reikalavimai (kriterijai). Visų pirma, tokie preparatai turėtų būti pritaikomi ilgalaikiam vartojimui. Vaistiniai preparatai privalo būti ekologiškai saugūs, nesukelti pašalinių neigiamų poveikių, neturėti toksinio efekto, priešingai, turėti detoksikuojantį poveikį. Todėl vis dažniau vaistiniai augalai tampa mokslininkų ir visuomenės susidomėjimo objektu. Augaliniai vaistiniai preparatai papildo tradicinį kompleksinį gydymą (86, 87, 88, 89, 90).

KMU Vaistų technologijos ir socialinės farmacijos katedroje pirmą kartą Lietuvoje iš augančios šalyje žaliavos pagamintas vaistinių augalų kompleksas „Oncofit M“. Įeinantys į preparatą komponentai (Balinių ajerų šakniastiebiai (*Rhizoma Calami* L.), beržų lapai (*Folium Betulae* Roth.), vaistinių čiobrelių žolė (*Herba Thymi vulgaris* L.), didžiųjų ugniažolių žolė (*Herba Chelidonii* L.), dilgėlių lapai (*Folium Urticae* L.), karčiųjų kiečių žolė (*Herba Artemisiae vulgaris* L.), melisų žolė (*Herba Melissa* L.) ir šalavijų lapai (*Folia Salviae* L.)) parinkti tropizmo principu (orientuoti palaikyti ir paskatinti veiklą labiausiai kenčiančių nuo specifinio krūties vėžio gydymo organų ir sistemų). Taip pat šie augalai kaupia lektinus ir fitoestrogenus, kurie atlieka svarbų vaidmenį, gydant krūties vėžį.

„Onkofit M“ preparatai yra ir vaistažolių mišinys (arbata), ir vaistingųjų augalų sausieji ekstraktai kietosiose kapsulėse. Vaistų formų su augaliniais sausaisiais ekstraktais kūrimas ir gamyba turi daug trūkumų. Sausieji ekstraktai yra higroskopiški, dėl adhezinių savybių blogai birūs, todėl, norint jiems suteikti reikiamas technologines savybes bei užtikrinti pagamintų preparatų stabilumą, labai svarbu parinkti tinkamas pagalbines medžiagas (82, 84). Taigi vykdant šį darbą paruošti vaistažolių mišiniai - arbatos, vertintos sausųjų augalinių ekstraktų mišinio technologinės savybės ir modeliuojant pagalbines medžiagas bei jų kiekius suteiktos jam reikiamos savybės kapsuliavimui. Pilotiniam tyrimui pagamintos kietosios kapsulės su augaliniais ekstraktais ir su indiferentinėmis medžiagomis (placebo).

1.1. Darbo tikslas ir uždaviniai

Darbo tikslas – sukurti “Onkofit M” preparatą (kietųjų kapsulių ir vaistažolių mišinio) technologijas.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti sausųjų augalinių ekstraktų, įeinančių į “Onkofit M” sudėtį, mišinio (Balinių ajerų šakniastiebiai (*Rhizoma Calami* L.), beržų lapai (*Folium Betulae* Roth.), vaistinių čiobrelių žolė (*Herba Thymi vulgaris* L.), didžiųjų ugniažolių žolė (*Herba Chelidonii* L.), dilgėlių lapai (*Folium Urticae* L.), karčiųjų kiečių žolė (*Herba Artemisiae vulgaris* L.), melisų žolė (*Herba Melissa* L.) ir šalavijų lapai (*Folia Salviae* L.)) technologines savybes;
2. Sausųjų augalinių ekstraktų mišiniui suteikti tinkamas technologines savybes modeliuojant pagalbines medžiagas bei jų kiekius. Pagaminti pilotiniam tyrimui preparato “Onkofit M” kapsules;
3. Nustatyti preparato “Onkofit M” kapsulių stabilumą;
4. Parinkti medžiagas placebo kapsulėms ir jas pagaminti;
5. Paruošti “Onkofit M” vaistažolių arbatos mišinį, nustatyti jo stabilumą.

1.2. Darbo mokslinis naujumas ir praktinė reikšmė

Krūties piktybiniai navikai – viena svarbiausių sveikatos apsaugos problemų visame pasaulyje (1). Vėžiu ar kita piktybine liga sergantį pacientą turi nuolat stebėti gydytojas onkologas, o lygiagrečiai galima taikyti ir augalų terapiją, kadangi tai padidina chemoterapijos efektyvumą ir padeda sumažinti nepageidaujamą jos pašalinį poveikį (dažniausiai stebimas žymiai lėtesnis, priklausomai nuo paciento organizmo, raudonųjų arba baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus mažėjimas). Taigi, šių dviejų metodų derinimas gerokai padidina galimybes išgyti ar bent jau pagerinti sveikatos būklę, o tuo pačiu prailginti gyvenimą. Taip pat fitoterapija lieka santykinai pigiu ir prieinamu gydymo metodu.

Vaistinių preparatų su sausaisiais augaliniais ekstraktais technologijų kūrimas ir gamyba turi daug trūkumų. Sausieji ekstraktai yra labai higroskopiški, todėl ypatingai svarbu parinkti tinkamas pagalbines medžiagas, norint užtikrinti preparatų stabilumą. Be to, nuo kapsuliuojamos masės birumo priklauso kapsulių užpildymas, o sausieji ekstraktai byra blogai. (82). Taigi vykdant šį darbą įvertintos sausųjų augalinių ekstraktų mišinio (receptūra Prof. Dr. V. F. Korsun) technologinės savybės ir modeliuojant pagalbines medžiagas suteiktos jam reikiamos savybės kapsuliavimui, parinkta placebo sudėtis. Su tom pačiom vaistažolėm tais pačiais santykiais paruošti arbatų mišiniai. Nustačius polifenolinių junginių koncentracijas tiek paruoštoje arbatoje, tiek sausųjų ekstraktų mišinyje, parinktas kapsulių dozavimas pacientams. Pagamintos placebo ir

„Onkofit M“ kapsulės išfasuotos į lizdines plokšteles ir pažymėtos kodais (placebo – 41108, augalinis preparatas – 51108). Stebėtas preparato „Onkofit M“ kapsulių stabilumas.

Šia tema parašytas ir žurnale „Sveikas žmogus“ (2009 m. Nr. 2) atspausdintas straipsnis, pateiktos tezės Lietuvos sveikatos mokslų ir jaunųjų tyrėjų konferencijai 2009 (Tezės pateiktos magistrinio darbo priede, laimėta pirma vieta farmacininkų sekcijoje).

Už pagalbą atliekant eksperimentus ir konsultacijas ruošiant literatūros apžvalgą norėčiau padėkoti prof. habil. dr. A. Savickui, doc. Z. Kalvėnienei, prof. N. Savickienei, med. dr. A. Mickonui ir UAB „Aconitum“ technologiui V. Ribokienei.

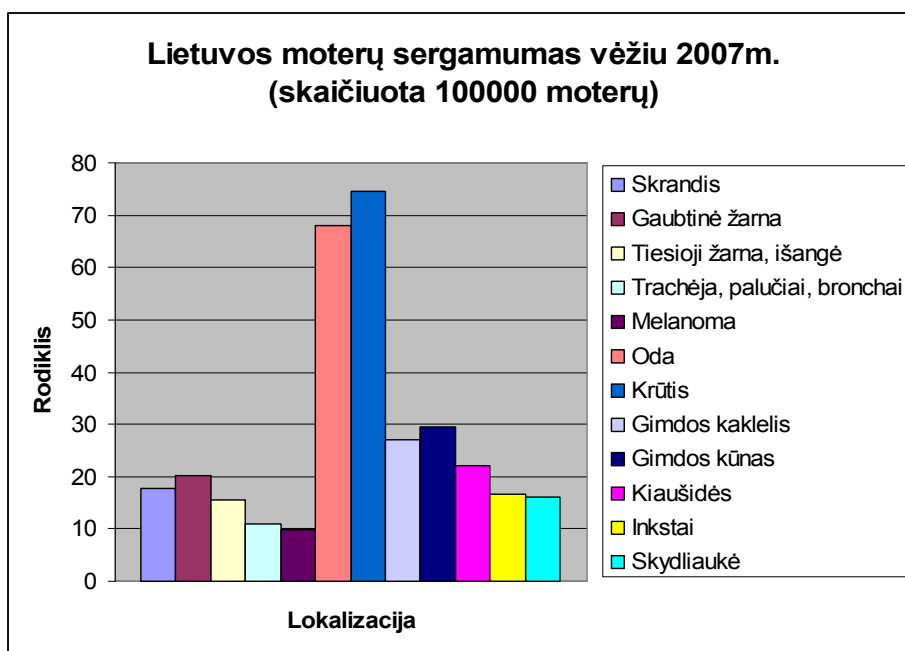
2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Svarbiausi krūties vėžio epidemiologijos aspektai

Krūtys yra labai svarbios daugelio žinduolių rūšių gyvenimui (kūdikio maitinimo organas) (1). Apie krūties vėžį žinoma labai seniai. Net Egipto papirusuose, parašytuose tarp 3000 ir 1500 m. prieš Kristų, rasta įrašų apie šią ligą. V amžiuje (460-370 m.) prieš Kristų Hipokratas pastebėjo, kad išplitęs krūties navikas panašus į vėžio žnyplės ir nuo tų laikų terminas “vėžys” vartojamas ir dabar (38).

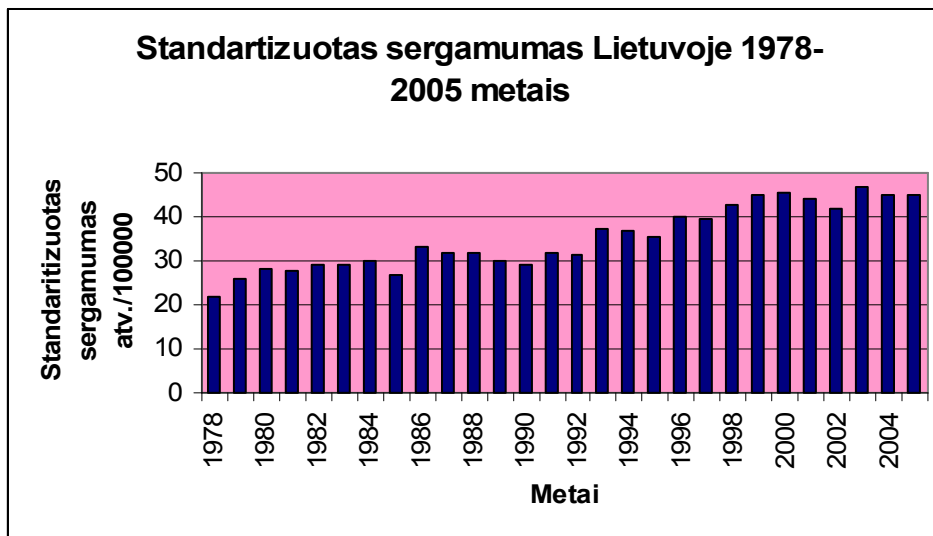
Krūties piktybiniai navikai – viena svarbiausių sveikatos apsaugos problemų visame pasaulyje, per metus šia liga susergera 57 iš 100000 moterų. Per pastaruosius 40 metų sergamumas krūties vėžiu nuolat didėjo, ir neaišku, ar šis didėjimas susijęs su pagerėjusia diagnostika, ar jį lemia pasikeitusios aplinkos sąlygos. Mažiausiai krūties vėžiu sergama Kinijoje ir Japonijoje, vidutiniškai – Pietų Amerikoje, Karibų baseino šalyse, Rytų Europoje, daugiausiai – Vakarų Europoje, Kanadoje, šiaurės Amerikoje, Izraelyje (1, 12). Krūties vėžio atsiradimo galimybę lemia ne tik rasė ar tautybė. Tai parodė 1992 metais Lione paskelbti migraciniai tyrimai. Kinės, persikėlusios gyventi į Kaliforniją, ar japonės, persikėlusios į Havajus, šiose šalyse krūties vėžiu serga 2 kartus dažniau nei Kinijoje ar Japonijoje (76).

Lietuvoje, kaip ir pasaulyje, krūties vėžys tvirtai pirmauja tarp visų piktybinių navikų, kuriais serga moterys (1 pav.) (2).



1 pav. Lietuvos moterų sergamumas vėžiu 2007 m. (2)

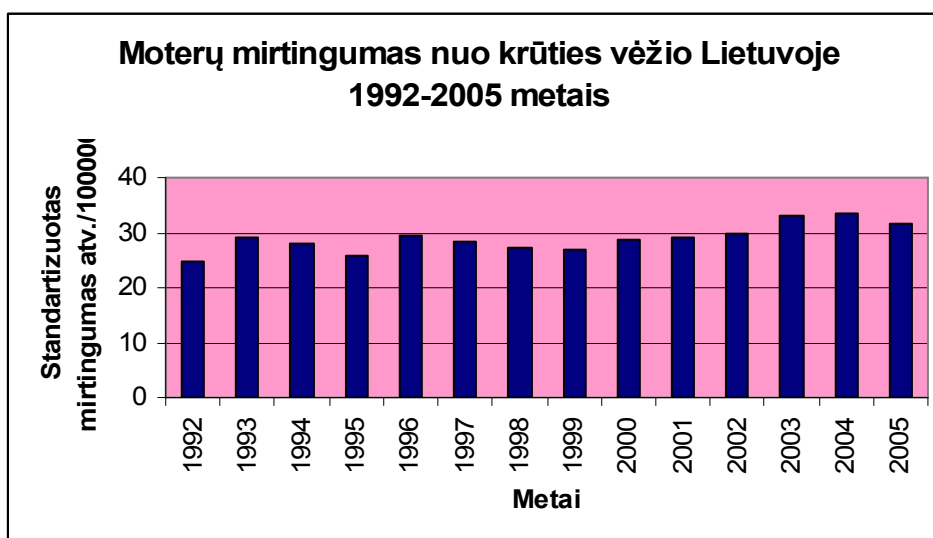
Sergamumas krūties vėžiu Lietuvoje kasmet didėja (2 pav.). 2007 m. krūties vėžiu susirgo 1344 Lietuvos moterys, iš 100000 gyventojų krūties vėžiu susirgo 74,5 moterys (2).



2 pav. Standartizuotas sergamumas krūties vėžiu Lietuvoje 1978-2005 metais (2)

2005 m. krūties vėžys sukėlė 502000 mirčių visame pasaulyje, tai sudaro 1 proc. visų mirčių (1).

Europoje mirtingumo nuo krūties vėžio rodiklis svyruoja nuo 14,3 iš 100000 moterų iki 36,8 iš 100000 moterų. Didžiausias mirtingumas nuo krūties vėžio 2000 metais užregistruotas Islandijoje (36,8/100000 moterų), o mažiausias – Rumunijoje (14,3/100000 moterų) (77). Lietuvoje mirtingumo nuo krūties vėžio rodiklis 2005 metais buvo 31,8 atvejai iš 100000 moterų (mirė 580 moterų) (3 pav.) (2).



3 pav. Moterų mirtingumas nuo krūties vėžio Lietuvoje 1992-2005 metais (2)

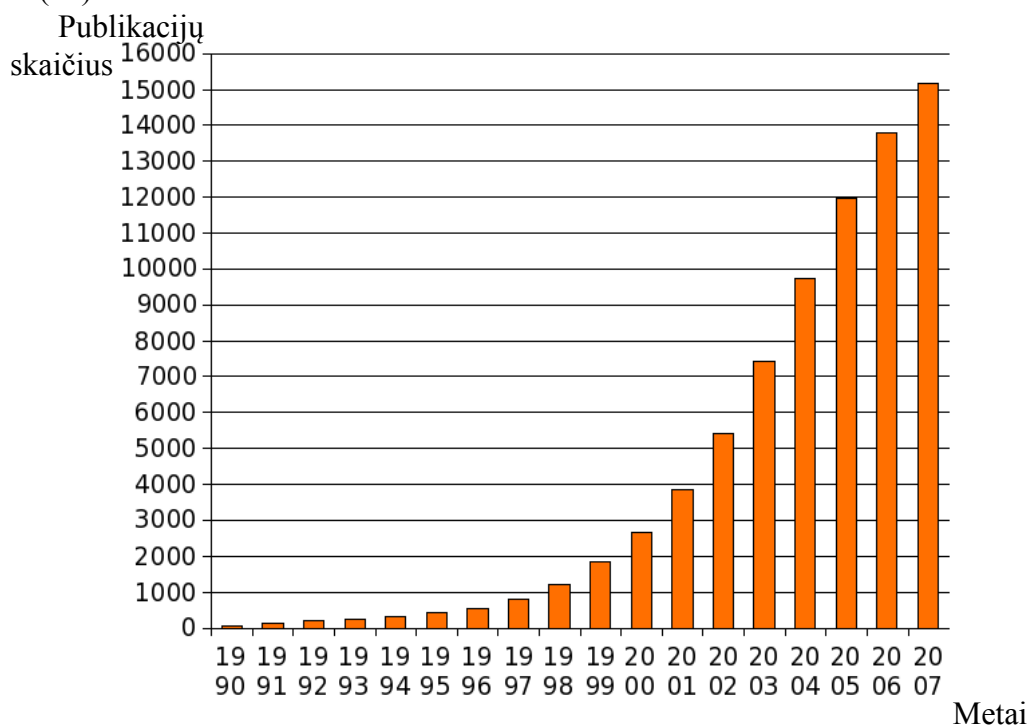
Mirtingumas nuo krūties vėžio ekonomiškai išsivysčiusiose šalyse nežymiai didėjo nuo 1930 iki 1990 metų ir tik nuo 1990 metų jis stabilizavosi, o JAV kasmet sumažėja 3 proc. Ši mažėjimo tendencija aiškinama ankstesniu krūties vėžio diagnozavimu ir veiksmingesniu gydymu (78).

2.2. "Onkofit M" – augalinis preparatas

2.2.1. Fitoterapija šiais laikais

Fitoterapija sena kaip pati žmonija - žolininkystė buvo žinoma dar 2000 metų prieš mūsų erą senovės Egipte. Istorija liudija, kad jau Egipto dvasininkai žinojo 900 vaistinių augalų. Pats Hipokratas aprašė apie 300 vaistažolių (73).

Vis dažniau vaistiniai augalai tampa mokslininkų ir visuomenės susidomėjimo objektu. Didelį mokslininkų susidomėjimą fitoterapija rodo ypač daugėjantys moksliniai straipsniai Medline PubMed duomenų bazėje (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) nuo 1990 iki 2007 metų (4 pav.), skirti šiai temai. Augantį susidomėjimą fitoterapija iš dalies paskatino tai, kad gydant ligas cheminiais vaistais labai dažnai neišvengiama pašalinio poveikio ir net rimtų komplikacijų. Vaistažolių privalumas - jas galima vartoti ilgą laiką be jokio šalutinio poveikio. Šiandien vis dažniau galime perskaityti mokslinių straipsnių, kuriuose aprašomi gydymo vaistažolėmis metodai, klinikiniai fitoterapijos tyrimai, daug dėmesio skiriama etiologinių bei patogeninių veiksnių analizei (73).



4 pav. Mokslinių straipsnių skaičiaus augimas Medline PubMed duomenų bazėje fitoterapijos tema (73)

Cheminiai preparatai žmogaus organizme sutrikdo ne tik ligos patogenezės mechanizmą, bet ir kai kuriuos normalios reguliacijos procesus. Augalinis preparatas yra cheminių biologiškai aktyvių junginių visuma, tačiau nepageidaujami poveikiai iki minimumo sumažinami jiems sudarius kompleksus su raugais, chlorofilu ir kitais junginiais. Vis daugiau pacientų ryžtasi pradėti vartoti natūralius preparatus, kurie sergant lėtinėmis ligomis dažnai būna net veiksmingesni už cheminius. Daugeliu atvejų šie augaliniai preparatai papildo tradicinį kompleksinį gydymą. Labai svarbu, kad vėžiu ar kita piktybine liga sergantį pacientą nuolatos stebėtų gydytojas onkologas. Tačiau lygiagrečiai galima taikyti ir augalų terapiją, kadangi tai padidina, pavyzdžiui, chemoterapijos efektyvumą ir padeda sumažinti nepageidaujamą jos pašalinį poveikį (dažniausiai stebimas žymiai lėtesnis, priklausomai nuo paciento organizmo, raudonųjų arba baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus mažėjimas). Šių dviejų metodų derinimas pagerina sveikatos būklę ar net padidina galimybes išgyti (95, 99).

2.2.2. Augalai, kurie įeina į „Onkofit M“ preparato sudėtį

„Onkofit M“ receptūrą pasiūlė Prof. Dr. V. F. Korsun (1 lentelė). Įeinantys į preparato (tiek arbatos mišinio, tiek kapsulių su sausaisiais augaliniais ekstraktais) sudėtį augalai parinkti tropizmo principu (orientuoti palaikyti ir paskatinti labiausiai kenčiančius nuo specifinio krūties vėžio gydymo organus ir sistemas). Taip pat šie augalai kaupia lektinus ir fitoestrogenus, kurie atlieka svarbų vaidmenį, gydant krūties vėžį. Nustatant kuriamo augalinio preparato individualių komponentų kiekybinę sudėtį (1 lentelė), buvo įvertintos veikliosios medžiagos ir kiekiai, atsižvelgta į farmakologinį poveikį bei jo stiprumą.

1 lentelė. Vaistiniai augalai ir jų kiekio santykis preparate „Onkofit M“ (Prof. Dr. V. F. Korsun receptūra)

Vaistinė augalinė žaliava	Dalis
Balinių ajerų šakniastiebiai (<i>Rhizoma Calami</i> L.)	3
Beržų lapai (<i>Folium Betulae</i> Roth.)	4
Vaistinių čiobrelių žolė (<i>Herba Thymi vulgaris</i> L.)	2
Didžiųjų ugniažolių žolė (<i>Herba Chelidonii</i> L.)	1
Dilgėlių lapai (<i>Folium Urticae</i> L.)	3
Karčiųjų kiečių žolė (<i>Herba Artemisiae vulgaris</i> L.)	2
Melisų žolė (<i>Herba Melissa</i> L.)	2
Šalavijų lapai (<i>Folia Salviae</i> L.)	2

Pateikiami vaistinių augalinių žaliavų, įeinančių į „Onkofit M“ sudėtį, aprašymai, farmakologiniai poveikiai, cheminės sudėtys, kurie pagrindžia pasirinkimą.

2.2.2.1. Balinis ajeras (*Acorus calamus* L.)

Balinis ajeras (*Acorus calamus* L.) – ajerinių (*Acoraceae*) šeimos ajerų (*Acorus*) genties augalų rūšis.

Žaliava. Balinių ajerų šakniastiebiai (*Rhizoma Calami*). Jie kasami rudenį arba ankstyvą pavasarį. Išdžiūvę nuvalyti šakniastiebiai turi būti baltos, gelsvos, rausvos arba žalsvos spalvos, būdingo ajerų kvapo, kartaus skonio (17).

Veikliosios medžiagos. Šaniastiebiuose kaupiasi aminai (dimetilaminas, metilaminas, trimetilaminas, cholinai), eteriniai aliejai (1,5-3,5 proc.) (β-azaronas, kalamenolis (5,0 proc.), kalamenas (4,0 proc.), kalamonas (1,0 proc.), metileugenolis (1,0 proc.), eugenolis (0,3 proc.), seskviterpenai), lektinai, taninai (1,5 proc.), kartumynai (akorinas), akorino ir palmitino rūgštys, gleivės, dervos (2,5 proc.), krakmolai (25,0-40,0 proc.), cukrai. Eterinio aliejaus sudėtis labai nepastovi ir priklauso nuo augalų poloidiškumo (17, 18). Pagrindiniai aktyvūs komponentai: flavonoidai, lektinai, fenoliai ir saponinai. Flavonoidai ir fenoliai inhibuoja meticilinui atsparių *Staphylococcus aureus* rūšių augimą, taigi alkoholinis ajero šaknų ekstraktas turi antibakterinį poveikį (SS). 2005 m. buvo įrodytas dviejų ajerų rūšių (Balinio ajero ir Siauralapio ajero (*Acorus gramineus* L.) lektinų mitogeninis bei antiproliferacinis aktyvumas ir tirtas poveikis vėžinėms ląstelėms. Nustatyta, jog balinio ajero lektinų molekulinė masė 56 kDa. Jie išlieka stabilūs net esant 55 °C, veikiant metalų jonams ar net didelėmis denatūrantų, tokių kaip šlapalas, tiošlapalas, koncentracijomis (32). Saponinai mažina hiperlipidemiją. Tai įrodyta, atlikus tyrimus su žiurkėmis (63).

Indikacijos. Tradiciškai balinis ajeras naudojamas gydant dispepsiją, viduriavimą, pilvo pūtimą (46). Ajurvedinėje medicinoje ajeras vartojamas gydant inkstų, kepenų ligas, egzemą, reumatą, lipidų apykaitos sutrikimus, taip pat – siekiant pagerinti atmintį. Arabijoje, Kinijoje ir Irane jį netgi naudoja kaip afrodisiaką. Manoma, kad balinis ajeras pasižymi ir kitomis savybėmis, tačiau tam pagrįsti dar trūksta įrodymų. Teigiama, kad jam būdingas antibakterinis (45), antikonvulsinis (47, 48), priešgrybelinis (49, 50), antioksidacinis (51, 52), antispazminis (53), imunomoduliacinis (54), priešūždegiminis poveikis (55), jog jis gerina kraujotaką (56), lengvina bronchitą, kosulį, depresiją, nemigą, hiperlipidemiją (63), hemorojų, miazę (57, 58), neuropatiją (59), odos ligas, tuberkuliozę (60), opas (61) ir net vėžį (62, 64).

Balinio ajero šakniastiebiai įtraukti į preparato sudėtį, nes mažina dispepsiją, viduriavimą, pilvo pūtimą, taip pat dėl antibakterinių ir antiproliferacinių savybių.

2.2.2.2. *Karpotasis beržas (Betula pendula Roth.)*

Karpotasis beržas (*Betula pendula* Roth.) – viena iš beržų (*Betula*) genties rūšių.

Žaliava. Beržų lapai (*Folium Betulae*, Ph. Eur. 01/2005:1174). Jie skinami gegužę.

Veikliosios medžiagos. Beržų lapuose kaupiasi flavonoidai (iki 3,0 proc.) (kvercetas, miricetino galaktozidas ir kiti flavonolių glikozidai), eterinis aliejus (iki 0,1 proc.), saponinai, askorbo rūgštis (iki 0,5 proc.), raugai, karboksirūgštys (kofeino ir chlorogeninė rūgštys). Manoma, kad diuretinį poveikį lemia flavonoidai ir santykinai didelis vitamino C kiekis (17, 19). Kvercetas ne tik turi estrogeninį poveikį (susijungia su estrogeno receptoriais ir inicijuoja nuo estrogenų priklausomą transkripciją). Taip pat jam būdingas monoaminooksidazės A slopinamasis ir antidepresinis poveikis (94).

Indikacijos. Beržui būdingas priešūždegiminis, antimikrobinis (66), antioksidacinis (65), priešvėžinis ir diuretinis poveikiai, tačiau nėra nei vienos klinikiniais tyrimais įrodytos indikacijos. Beržo žievės preparatas gali būti naudingas gydant spindulinę keratozę (*actinic keratosis*) (67).

Beržų lapai įtraukti į preparato sudėtį dėl diuretinių, inkstų funkciją gerinančių bei antiproliferacinių savybių.

2.2.2.3. *Vaistinis čiobrelis (Thymus vulgaris L.)*

Vaistinis čiobrelis (*Thymus vulgaris* L.) - notrelinių (*Lamiaceae*) šeimos aromatinis daugiamečių augalas.

Žaliava. Čiobrelių antžeminė dalis (*Herba Thymi vulgaris*, Ph. Eur. 01/2005:0865) (17).

Veikliosios medžiagos. Vaistinio čiobrelio žolėje kaupiasi eterinis aliejus (1,0-2,5 proc.), kurio sudėtyje yra fenolių timolio ir karvakrolio, terpenoidai, fenolinių monoterpenoidų glikozidai, eugenolis ir alifatiniai alkoholiai, flavonoidai (timoninas, cirsilineolas ir 8 metoksicirsilineolas, bifenoliniai junginiai, kilę iš monoterpenoidų), kofeino ir rozmarino rūgštys, saponinai, taninai, apigeninas, luteolinas, 6-hidroksiluteolino glikozidai, di-, tri- ir tetra- ametoksi flavonai (5,4'-dihidroksi-6,7,3'-trimetoksiflavonas ir jo 8-metoksi derivatas, 5,6,4'-trihidroksi-7,8,3'-trimetoksiflavonas, 5,4'-dihidroksi-6,7,8-trimetoksiflavonas, 5,4'-dihidroksi-6,7-trimetoksiflavonas) (17, 18, 19, 20). Spazmolitinis ir kosulį malšinantis aktyvumas istoriškai priskiriamas timoliui ir karvakrolui (69). Taip pat timolis pasižymi antiseptiniu ir antibakteriniu poveikiu; daugumą mikroorganizmų veikia 25 kartus stipriau nei fenoliai (19). Teigiama, kad čiobrelis savo sudėtyje turi medžiagų, panašių į estrogeną, kurios susijungia su estrogeno receptoriais - 2,0 mikrogramai estradiolio ekvivalentų (33).

Indikacijos. Čiobrelis buvo naudojamas medicinoje tūkstančius metų, dėl savo antimikrobinių, kosulį slopinančių, spazmolitinių ir antioksidacinių savybių. Timolis, viena čiobrelio sudedamųjų dalių, remiantis klinikiniais tyrimais, yra efektyvus odontologijoje, pavyzdžiui, mažina dantų akmenų susiformavimą, dantenų uždegimą ir kariesą. Nors ir nėra gerai apibrėžtų klinikinių tyrimų ligi šiol, remiantis tradicijomis ir ekspertų nuomone, čiobrelis gerai toleruojamas įprastomis dozėmis, dauguma pašalinių poveikių yra susiję su dermatologinėm ar alerginėm reakcijom. Istorinės ir teorinės indikacijos, kurioms trūksta gerai apibrėžtų klinikinių tyrimų: abscesas, aknė, apetito stimuliacija, nerimas, artritas, astma, nudegimai, vėžys, celiulitas, depresija, aštrus skausmas, cistitas, dermatitis, diarėja, dismenorėja, dispepsija, dispnėja, egzema, edema, blogas kvapas iš burnos, šlapimo nelaikymas, epilepsija, karščiavimas, gripas, dujų kaupimasis žarnyne, gingivitas, podagra, galvos skausmas, rėmuo, *Helicobacter pylori* sukelta infekcija, nematodės, skrandžio veiklos sutrikimai, gaubtinės žarnos uždegimas, bičių įkandimas, nemiga, žarnų parazitai, laringitas, utelės, meticilinui atsparios *Staphylococcus aureus* kolonijos, neuralgija, košmarai, nutukimas, kokliušas, niežėjimas, niežai, reumatas, askaridės, akleroderma, sinusitas, ryklės opa, spazmai, sausgyslių patempimai, pilvo diegliai, stomatitas, tonzilitas, uretritas, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, šlapimo takų infekcijos, makšties suerzinimas, karpos (68).

Čiobrelių žolė įtraukta į preparato sudėtį siekiant pagerinti plaučių funkcijas, tai ypatingai aktualu pospindulinės plaučių fibrozės profilaktikai, vartojant bleomiciną ir nitrozourėjos preparatus.

2.2.2.4. Didžioji ugniažolė (*Chelidonium majus* L.)

Didžioji ugniažolė (*Chelidonium majus* L.) - aguoninių (*Papaveraceae*) šeimos, ugniažolių (*Chelidonium*) genties augalas.

Žaliava. Ugniažolių antžeminė dalis (žolė) (*Herba Chelidonii*, Ph. Eur. 01/2005:1861). Išdžiūvusi žaliava būna žalsva, aitraus kvapo ir kartaus skonio (17).

Veikliosios medžiagos. Ugniažolių žolėje yra daugiau kaip 20 benzilzochinolino alkaloidų (0,1-1,2 proc.), kurių didesnę dalį sudaro chelidoninas, sangvinarinas, koptizinas, cheleritrinas, berberinas, protropinas, stiloptinas. Taip pat žolėje yra chelidono, obuolių, citrinų, gintaro rūgščių, flavonoidų, karotinoidų, saponinų, eterinio aliejaus (iki 0,01 proc.), askorbo rūgšties (iki 170,0 mg proc.), pektinų, gleivių, riebalų, cholino, histamino, metilalanino, raugų, fenolkarboninių rūgščių (17, 19). Didžiosios ugniažolės lektinai buvo pirmieji išskirti iš *Papaveraceae* šeimos. Tai dimeriniai lektinai, sudaryti iš subvienetų, kurių molekulinės masės 9500 ir 11500. Šiuose baltymuose yra glicino ir cisteino aminorūgščių (16).

Indikacijos. Ugniažolės alkaloidų poveikis (spazmolitinis) panašus į papaverino, tik kiek silpnesnis; jie veikia nuskausminamai ir raminamai, skatina tulžies išsiskyrimą esant tulžies

pūslės ir latakų uždegimams, akmenligei, kepenų ligoms. Taip pat jie pasižymi antibakteriniu aktyvumu, todėl ugniažolės preparatai vartojami uždegiminiams organizmo procesams slopinti, gydant bronchitą ir kosulį, odos tuberkuliozę. Liaudies medicinoje ugniažolės vartojamos nuo geltligės, navikų, grybelinių ligų, podagros, vilkligės, karpų, žvynelinės, egzemos, furunkulų, dermatozijų (ypač jei reikia nuslopinti niežulį), gimdos kaklelio erozijos, pūlingo burnos gleivinės uždegimo. Vonelės skiriamos podagrai bei reumatui gydyti. Šviežiomis žolės sultimis buvo gydomas odos vėžys (17).

Didžiosios ugniažolės žolė įtraukta į preparato sudėtį, kadangi pasižymi tropizmu tulžies pūslei ir kepenims, skatina šių organų funkcijas.

2.2.2.5. Didžioji dilgėlė (*Urtica dioica* L.)

Didžioji dilgėlė (*Urtica dioica* L.) - dilgėlinių (*Urticaceae*) šeimos dilgėlių (*Urtica*) genties augalų rūšis.

Žaliava. Dilgėlių žolė (*Herba Urticae*, Ph. Eur. 01/2005:2030). Išdžūvusi žolė būna trapi, tamsiai žalios spalvos, specifinio kvapo, karstelėjusio skonio (17).

Indikacijos. Dilgėlių žolė ir iš jos pagaminti vaistai yra puiki vitamininė, kraujavimus stabdanti priemonė, jie didina kraujo krešėjimą, hemoglobino ir eritrocitų kiekį, šalina medžiagų apykaitos sutrikimus, gydo aterosklerozę, kepenų, tulžies pūslės ligas, vidurių užkietėjimą (17).

Veikliosios medžiagos. Žaliavoje kaupiasi rūgštys (skruzdžių, acto, sviesto, kofeino, salicilo, fumaro, oksalo), aminorai (acetilcholinai, betainai, cholinai, lecitinai, histaminai, serotoninai), glikoproteinai, flavonoidai (flavono glikozidai, pavyzdžiui, kemferolis, kvercetas, izoramnetinas), neorganiniai junginiai (daugiau nei 20 mineralų, įskaitant kalcį, kalį ir silicį), lignanai, taninai, chlorofilai, vitaminai (C, B grupės, K₁), lektinai (0,1-0,2 proc.) (17, 18). Dilgėlei būdingi netipiški lektinai. Jie palyginus nedideli (apie 9000 Da), susideda tik iš amino rūgščių ir jiems būdingas silpnas agliutinuojantis poveikis. Tai nėra vienas junginys, o 11 struktūriškai artimų izolektinų, besiskiriančių amino rūgščių skaičiumi ir išsidėstymu. Įvertinta, jog šie lektinai stimuliuoja limfocitų proliferaciją daugiau nei 532 proc. ir inhibuoja epidermio augimo faktoriaus jungimąsi su receptoriais 53 proc. (39).

Didžiosios dilgėlės žolė įtraukta į preparato sudėtį kaip vitamininė, kraujo sudėtį gerinanti (didina hemoglobino ir eritrocitų kiekį) priemonė, šalina medžiagų apykaitos sutrikimus.

2.2.2.6. Kartusis kietis (*Artemisia absinthium* L.)

Kartusis kietis arba pelynas (*Artemisia absinthium* L.) - kiečių (*Asteraceae*) genties augalas.

Žaliava. Kiečių (pelynų) antžeminė dalis (žolė) (*Absinthii herba*) būna stipraus, malonaus kvapo ir kartoko skonio (17).

Veikliosios medžiagos. Žaliavoje kaupiasi eterinis aliejus (0,2-2,0 proc.) (tujano, tujilo alkoholis, linalolis, cineolis, α -bisabololis), karčiosios medžiagos (0,15-0,4 proc.) (absintinas, anabsintinas, artabsinas, matricinas), polifenoliniai junginiai, askorbo rūgštis (140,0-220,0 mg proc.), karotinoidai (iki 52,0 mg proc.), raugai (4,0-8,0 proc.), mineralinės medžiagos (17).

Indikacijos. Pelyno preparatai vartojami apetitui žadinti, virškinimui pagerinti. Jie skatina tulžies, šlapimo išsiskyrimą, slopina uždegiminius procesus, storųjų žarnų spazmus, mažina dujų susikaupimą žarnyne. Liaudies medicinoje pelynas vartojamas nuo nemigos, parazitams iš virškinamojo trakto varyti, taip pat nuo skrandžio, tulžies pūslės, kepenų ligų, viduriavimo. Gera priemonė apetitui sužadinti ir virškinimui pagerinti. Jo arbata vartojama karščiuojant, sergant gripu, hemorojumi (17).

Karčiojo kiečio žolė įtraukta į preparato sudėtį apetitui žadinti ir virškinimui pagerinti.

2.2.2.7. Vaistinė melisa (*Melissa officinalis* L.)

Vaistinė melisa (*Melissa officinalis* L.) - notrelinių (*Lamiaceae*) šeimos, melisos (*Melissa*) genties augalų rūšis.

Žaliava. Melisų lapai (*Melissae folium*, Ph. Eur. 01/2005:1447). Išdžiovinta žaliava turi būti citrinų kvapo, iš pradžių sutraukiančio, vėliau malonaus skonio. Sausa žaliava higroskopiška (17).

Veikliosios medžiagos. Lapuose kaupiasi eterinis aliejus (0,02-0,3 proc.), kurio svarbiausi komponentai: citralis (75-85 proc.), geraniolis, linalolis, citranelolis ir kt. Eterinio aliejaus sudėtyje yra iki 70 junginių. Be to, žaliavoje yra askorbo rūšties (iki 150,0 mg proc.), raugų (4,0-5,0 proc.), gleivių, karčiųjų ir mineralinių medžiagų, saponinų, chlorogeno, kavos, rozmarino, ursolio rūgščių. Augalo sudėtyje esančiam eteriniam aliejui būdingas spazmolizinis poveikis. Antimikrobinis poveikis būdingas eterinio aliejaus komponentams, ypač rozmarinų rūgščiai. Vaistinėje melisoje esantys raugai veikia priešuždegimiškai ir sukelia sutraukiamąjį poveikį (17).

Indikacijos. Melisų preparatai veikia švelniai raminamai, naudojami esant nerimui, miego sutrikimams, taip pat funkciniam skrandžio ir žarnyno sutrikimams, meteorizmui, padeda sutrikus širdies darbui, esant širdies skausmams, tachikardijai, stiprina širdies raumenį (17).

Vaistinės melisos lapai įtraukti į preparato sudėtį, kadangi jie veikia CNS švelniai ir raminamai (tai labai aktualu esant nerimui, miego sutrikimams), taip pat gerina virškinimą, mažina tachikardiją ir širdies skausmus (aktualu vartojant kardiotoksinius chemopreparatus).

2.2.2.8. *Vaistinis šalavijas (Salvia officinalis L.)*

Vaistinis šalavijas (*Salvia officinalis* L.) – notrelinių (*Lamiaceae*) šeimos, šalavijų (*Salvia*) genties vienmetis augalas.

Žaliava. Šalavijų lapai (*Salviae folium*, Ph. Eur. 01/2005:1370). Išdžiovinta žaliava – baltai sidabrinės spalvos, stipraus kvapo, sutraukiančio kartaus skonio (17).

Veikliosios medžiagos. Vaistinio šalavijo lapuose susikaupia iki 2,5 proc. eterinio aliejaus, kuriame yra cineolio (iki 13 proc.), biciklių terpenų – 2- α -tujono (18-60 proc.), D- β -tujono (3-10 proc.), D- α -pineno (1,0-6,5 proc.), D-borneolio (2,5 proc.), D-kamparo (4,5-24,5 proc.), triciklinio seskviterpeno cedreno. Taip pat lapuose rasta kondensuotų katechno tipo taninų (3-8 proc.), triterpeninių rūgščių (ursolio, oleanolio), flavonoidų (flavonolio – 0,17-0,31 proc.), fenolkarboninių rūgščių (0,23-0,25 proc.) (rozmarino, kofeino, galo ir kitų), vitamino C (0,2-0,27 proc.), karotinoidų (iki 36,5 mg proc.), vitamino B₁, nikotino rūgšties, karčiųjų, mineralinių medžiagų, fitocidų (17, 20).

Indikacijos. Vaistinių šalavijų preparatai vartojami kaip bakteriocidinė, priešūždegiminė, sutraukiamoji priemonė kvėpavimo takų ligoms gydyti, gydant reumatą, gausų prakaitavimą, nervų ligas (veikia raminamai), teigiamai veikia imunitetą (17, 98).

Vaistinio šalavijo lapai įtraukti į preparato sudėtį dėl imunomoduliuojančių, bakteriocidinių bei priešūždegiminių savybių.

Nustatant kuriamo augalinio preparato individualių komponentų kiekybinę sudėtį (1 lentelė), buvo įvertintos veikliosios medžiagos ir kiekiai, atsižvelgta į farmakologinį poveikį bei jo stiprumą. Įvertinus vidutinius veikliųjų medžiagų kiekius vaistinėse augalinėse žaliavose, nustatyta, jog suminės maksimalios galimos veikliųjų medžiagų dozės nėra didesnės už oficialiai nustatytas ar tradiciškai rekomenduojamas dozes. Naudojamų komponentų santykis užtikrina reguliacinį ir skatinantį poveikį labiausiai nuo krūties vėžio ir jo gydymo kenčiantiems organams, nukreiptas optimizuoti šių organų funkcijas ir siekti pacienčių, sergančių krūties vėžiu, geresnės gyvenimo kokybės.

2.3. Augaluose esančių biologiškai aktyvių junginių reikšmė onkologijoje

2.3.1. Lektinai

“Onkofit M” sudėtyje esantys balinis ajeras (*Acorus calamus* L.), didžioji ugniažolė (*Chelidonium majus* L.) ir didžioji dilgėlė (*Urtica dioica* L.) kaupia lektinus.

2.3.1.1. Lektinų apibrėžimas

XIX amžiaus gale aptikti baltymai, gebantys agliutinuoti eritrocitus. Jie pavadinti hemagliutininais. Manoma, kad šį terminą pasiūlė Peter Hermann Stillmark daktariniame darbe, pristatytame 1888 m. Dopart universitete (dabar Tartu, Estija). Stillmark iš paprastojo ricinmedžio (*Ricinus communis* L.) izoliavo hemagliutininą ir pavadino jį *ricin*. Prasidėjo įvairūs tyrinėjimai, hemagliutininai buvo aptikti ir kituose augaluose. Iškelta hipotezė, jog hemagliutinaciją galėjo sukelti reakcija tarp augalo baltymų ir angliavandenių, esančių ant raudonųjų ląstelių paviršiaus. Walter J. T. Morgan ir Winifred M. Watkins Londone Lister Institute atrado, kad lenktasėklės pupelės (*Phaseolus lunatus* L.) lektinų sukeltą A tipo raudonųjų kraujo ląstelių hemagliutinaciją geriausiai nuslopina N-acetil-D-galaktozaminas, o raudonžiedžio garždenio (*Lotus tetragonolobus* L.) lektinų sukeltą O tipo raudonųjų kraujo ląstelių hemagliutinaciją geriausiai nuslopina L-fukozė. Taigi tvirtai įrodyta, kad lektinai yra specifiniai cukrinei daliai, esančiai ant ląstelių paviršiaus. 1954 agliutininams pasiūlytas kitas pavadinimas – lektinai (lotyniškas žodis *legere* reiškia „parinkti“). Atliekant lektinų ir sveikų bei piktybinių ląstelių paviršiaus angliavandenių sąveikos tyrimus pastebėta, jog šios sąveikos gali sukelti įvairius biologinius efektus, įskaitant ląstelių proliferacijos skatinimą ar ląstelių žūtį (15, 27).

Lektinai yra glikoproteinai, kurie prisijungia prie ląstelių sienelių arba membranų cukrinės dalies ir taip pakeičia membranos fiziologiją, sukeldami agliutinaciją, mitozę ar kitus biocheminius pasikeitimus ląstelėje. Jie turi atitikti 3 reikalavimus:

1. Lektinas yra (gliko) baltymas, kuris prisijungia prie angliavandensio (21, 22).
2. Lektinai nėra imunoglobulinai (antikūnai), kurie taip pat gali susijungti su angliavandenių. Iš pradžių buvo manoma, kad lektinai yra „medžiaga, panaši į antikūną“. Jiems būdingas specifiskumas, tačiau imunoglobulinams reikia antigeninio stimulo. Įdomu tai, kad lektinus gali sužadinti išorinis stimulus. Augalo lektinų ekspresija gali padidėti esant tam tikroms nepalankiomis sąlygomis, pavyzdžiui, viruso infekcijai, sausras ar didelei druskos koncentracijai (21, 27).
3. Lektinai nepakeičia angliavandenių, su kuriais susijungia, struktūros, tuo tarpu glikoziltransferazės, gliukozidazės ir kiti fermentai į angliavandensio struktūrą įtraukia pakaitą, pavyzdžiui, sulfato grupę. Tai pažymėti yra būtina, kadangi žinoma, jog tam tikros gliukozidazės žemoje temperatūroje agliutinoja ląsteles, jeigu jos susijungia su

angliavandeniais, esančiais ląstelių paviršiuje, greičiau nei įvyksta glikozidinių jungčių hidrolizė. Kai kurie augalų ir gyvūnų lektinai gali užslėpti fermentinį aktyvumą, kuris nepriklauso nuo juos prijungiančių angliavandenių sričių, taigi labai svarbu ar aktyvumas susijęs su vienu ar daugiau centrų. Taip pat lektinams nepriskiriami chemotaksyje dalyvaujantys sensoriniai baltymai bei transportiniai baltymai (21).

Lektinai yra sintezuojami ribosomose, susijusiose su endoplazminiu tinklu, ir vėliau paskirstomi po ląstelę Goldžio aparatu. Sekretiniai baltymai vezikuliniu transportu pereina per ląstelės membraną ir palieką ląstelę egzocitozės būdu, tuo tarpu lektinai atsiduria vakuolėse (21).

2.3.1.2. Lektinų biologinės funkcijos

Nuo pat pražios tyrinėtojus domino galimas lektinų fiziologinis vaidmuo. Pirmiausia lektinai buvo atrasti augaluose, taigi ir buvo susikoncentruota į augalų lektinus. Manoma, kad lektinai dalyvauja dygimo, sacharozės transportavimo ir sandėliavimo procesuose, saugo augalus nuo fitopatogeninių mikroorganizmų bei vabzdžių. Pirmąją publikaciją apie lektinų insekticidinį aktyvumą paskelbė Irvin E. Liener 1976 metais Minesotos universitete. Joje buvo pranešta, kad vabzdžiai buvo maitinami pietinėm kaštonpupėm (*Castanospermum australe*) ir kad lektinai, esantys šiame augale, sukėlė vabzdžių mirtį. Išvada, jog lektinai gali apsaugoti augalus nuo ligas sukeliančių mikroorganizmų buvo padaryta, pastebėjus, kad ricinmedžio, kviečio daigo ir žemės riešuto lektinai sustabdė tokių grybų, kaip *Trichoderma viride*, *Penicilium notatum* ir *Aspergillus Nigeris*, vystymąsi (15, 30, 31).

Gyvūnų organizmuose augalų lektinai atlieka daugybę įvairių biologinių funkcijų (2 lentelė), nuo ląstelių adhezijos reguliacijos iki glikoproteinų sintezės ir baltymų lygio kontrolės kraujyje. Jie taip pat gali prisijungti tirpius esktraląstelinius ir intraląstelinius glikoproteinus. Lektinai gali susijungti su tirpia angliavandens dalimi, kuri yra glikoproteino arba glikolipido dalis, ir sudaryti glikokonjugatus. Taigi jie yra kaip raktas, tinkantis tam tikrai spynai, o spyna yra angliavandenis. Visos gyvybės formos, augalai ir gyvūnai, vabzdžiai ir grybai turi ląstelių membranas, į kurių sudėtį įeina angliavandeniai. Jei tinkamas lektinas atrakina tam tikrą spyną, membrana suardoma ir pažeidžiamos ląstelės, gali būti sukelta imuninių ir autoimuninių reakcijų kaskada, vedanti į ląstelių žūtį (15).

2 lentelė. **Kelios biologinės lektinų ypatybės (31)**

Ląstelių (eritrocitų, limfocitų, naviko ląstelių), mikroorganizmų bei virusų agliutinacija.
Mitogenezės limfocituose indukcija.
Fermentų (5'-nukleozidazės, β -gliukozidazės) inhibitoriai.
Į insuliną panašus poveikis riebalų ląstelėms.
Ląstelių nuodai (<i>ricin</i> , <i>abrin</i>).
Imunologinis aktyvumas (imunosupresija, histamino atpalaidavimas)

Neseniai tvirtai įrodyta, kad lektinai egzistuoja ne tik augaluose, bet ir visuose gyvuose organizmuose, įskaitant mikroorganizmus, vabzdžius, žmones ir gyvūnus. Tačiau žinduolių lektinai neturi jokio panašumo į augalo lektinus. Endogeninių lektinų biologinė reikšmė vis dar tyrinėjama. Manoma, kad endogeniniai lektinai dalyvauja įvairiuose biologiniuose procesuose, tokiuose kaip uždegimas, šeimininko imuninės reakcijos, ląstelių proliferacija ir ląstelių mirtis, sveikų leukocitų bei piktybinių ląstelių išplitimas organizme, metastazių augimas (27).

2.3.1.3. Lektinų potencialias vėžio gydyme

Augalų lektinai – unikali glikoproteinų grupė, turinti didelį biologinį aktyvumą. Didžioji dauguma lektinų, pavartotų per os, nesuvirškinami virškinamajame trakte ir patenka į kraujo apytakos sistemą, išlaikydami biologinį aktyvumą. Atlikus daugybę tyrimų *in vitro* bei *in vivo*, įrodyta, kad lektinai turi priešvėžinių savybių:

- Lektinai susijungia su vėžinių ląstelių membranomis ar jų receptoriais ir veikia citotoksiškai, sukelia apoptozę (programuotą ląstelių mirtį) bei sukelia naviko augimo inhibiciją (28, 29);
- Patekę į vėžines ląsteles lektinai sukelia jų agliutinaciją ir/arba agregaciją (28);
- Lektinai turi įtakos imuninei sistemai, veikdami įvairių interleukinų gamybą arba aktyvindami baltymų kinazes (28);
- Lektinai gali prisijungti prie ribosomų ir slopinti baltymų sintezę (28);
- Lektinai gali modifikuoti ląstelės ciklą, sukeldami G1 fazės akumuliaciją, G2/M fazės slopinimą ir apoptozę (28);

- Lektinai gali slopinti telomerazės¹ veiklą ir inhibuoti angiogenezę. Esant nevaldomai vėžinių ląstelių proliferacijai ir įvairiems genų ekspresijos pokyčiams, pasireiškia angiogenezė. Sveikame organizme angiogenezės procesas yra griežtai kontroliuojamas ir vyksta tik žaizdų gijimo, menstruacijų, nėštumo metu. Naujausi tyrimai rodo, kad angiogenezė yra vienas svarbiausių veiksnių, lemiančių piktybinio naviko augimą, skverbimąsi į kitus organus bei metastazavimą. Kadangi piktybinio naviko augimui reikalingas geras aprūpinimas krauju, šiuos poreikius užtikrina angiogenezė (27, 28).

Ląstelių paviršiuje esantys angliavandeniai gali lemti piktybinių ląstelių gebėjimą formuoti metastazes, kurios išplinta į kitas vietas (27). Egzistuoja hipotezė, kad blokuojant navikų cukrinę dalį prijungiančias sritis, galima užkirsti kelią metastazių susiformavimui. Receptorių blokavimas – viena naujausių ir daug vilčių teikianti molekulinės biologijos ir dabartinės onkologijos kryptis.(15).

Tačiau, nežiūrint į moksliskai nustatytas savybes, fitolektinai iki šiol lieka mažiausiai ištirtomis augalų substancijomis, į kurias paskutiniu metu atkreipiama vis daugiau dėmesio.

2.3.2. Fitoestrogenai

“Onkofit M” sudėtyje esantys karpotasis beržas (*Betula pendula* Roth.), didžioji dilgėlė (*Urtica dioica* L.) ir vaistinis čiobrelis (*Thymus vulgaris* L.) kaupia fitoestrogenus.

2.3.2.1. Estrogenų reikšmė krūties vėžio patogenezei

Krūtų raida prasideda lytiškai bręstant. Krūtų didėjimas dažniausiai yra pirmasis lytinio brendimo požymis, pastebimas 9-11-ais gyvenimo metais. Veikiant hormonams (estrogenui, progesteronui, liuteotropiniam hormonui ir prolaktinui bei antinksčių hormonams ir androgenams) krūtyse vyksta pokyčiai, susiję su mėnesinių ciklu. Labiausiai krūties fiziologinius pokyčius lemia estrogenas ir prolaktinas. Skydliaukės hormonai nėra svarbiausi krūties raidai ar laktacijai, bet abu procesai kinta, tiek esant šių hormonų pertekliui, tiek trūkumui. Insulino ir gliukokortikoidų reikia daugeliui krūties augimo ir sekrecijos fazių, bet abu šie hormonai atlieka daugiau paleidžiamąjį, o ne reguliuojamą vaidmenį (1).

Jau prieš daugiau nei šimtmetį išaiškinta sąsaja tarp hormonų ir krūties vėžio vystymosi. 1896 George Beatson pranešė, kad pašalinus kiaušides moterims, sirgusioms krūties vėžiu, akivaizdžiai sumažėjo navikai ir pagerėjo pacienčių ligos prognozės. Dar prieš tai Ashlei Cooper pastebėjo, jog moterų, sirgusių krūties vėžiu, naviko dydis padidėjo ar sumažėjo per menstruacinį ciklą (10). Estrogenas yra pagrindinis krūties mitogenas (skatina ląstelių dalijimąsi).

¹ Telomerazė – specialus ribonukleoproteinas, pasižymintis atvirkštinės transkriptazės aktyvumu ir specifiskai pridedantis rekombinacijos metu prarastus telomeros galus.

Jis stimuliuoja nuo hormonų priklausomo krūties naviko augimą. Taigi visos endokrininės manipuliacijos, sergant krūties vėžiu, yra nukreiptos estrogeno poveikiui slopinti (1).

Jeigu auglio ląstelėse nustatytas didelis hormonų receptorių kiekis, toks vėžys vadinamas priklausomu nuo hormonų krūties vėžiu. Apie 70 % krūties vėžio atvejų yra nuo estrogenų priklausomi. Pasiūlytos dvi hipotezės, kurios aiškina, kodėl tai sukelia tumorogenezę:

- Estrogenams susijungus su estrogenų receptoriais, daugėja krūties audinio ląstelių kiekis. Ląstelės dalijimosi ir DNR sintezės padidėjimas kelia pavojų replikacijos klaidoms;
- Estrogenų metabolizmo metu susidaro genotoksiški apykaitos produktai, kurie gali tiesiogiai pažeisti DNR spirales.

Abu procesai žlugdo ląstelių ciklą. Įrodyta, kad estrogenas gali veikti per abu mechanizmus bei taip sukelti krūties vėžį (9, 41).

Hormonų poveikio tarpininkai yra steroidiniai hormonų receptoriai: estrogeno (ER) ir progesterono baltymai. Liaukinio audinio jautrumas hormonams nustatomas pagal receptorių kiekį krūties audinyje. Vyresnių moterų hormoninių receptorių esti daugiau. Tai iš dalies paaiškina blogesę ligos prognozę, jei krūties vėžiu suserga jaunesnė moteris. Steroidinių hormonų receptorių kiekis nėra pastovus ir jų skaičius mažėja navikui progresuojant (1).

Estrogenų receptorių priklauso branduolinių hormonų receptorių klasei (didšeimei) (3). Jį aktyvina hormonas 17β -estradiolis (estrogenas). Svarbiausia estrogenų receptoriaus funkcija – genų raiškos reguliacija (4, 79). Pagal klasikinį estrogenų poveikio modelį – laisvas estrogenų receptorių yra audinių taikinių ląstelėse neaktyvios formos. Agonistas, pavyzdžiui, estradiolis, prisijungęs prie jo sukelia estrogenų receptoriaus fizikocheminius pokyčius, leidžiančius receptoriui sąveikauti su specifinėmis DNR spiralės grandimis. Tuomet DNR grandinę prisijungęs estrogenų receptorių reguliuoja audinio taikinio genų transkripciją. (70). Pirmąkart estrogenų receptorių identifiko Elwood V. Jensen Čikagos universitete šeštajame dešimtmetyje (už tai jis gavo Lasker² apdovanojimą) (10). Skiriamos dvi estrogenų receptoriaus formos: α ir β , kiekvieną jų koduoja atskiras genas šeštos ir keturioliktos chromosomos (5). Abi receptorių formos yra plačiai išreikštos skirtinguose audinio tipuose: ER α receptorių yra endometriume (gimdos gleivinėje), krūties vėžio ląstelėse, kiaušidėse ir pagumuryje, tuo tarpu ER β receptoriai randami inkstuose, smegenyse, kauluose, širdyje, plaučiuose, žarnyne, prostatoje ir kraujagyslių endotelio ląstelėse (6, 7, 8). ER sąveika su ligandu lemia ar bus agonistinis, ar antagonistinis efektas. Tas pats ligandas gali vienuose audiniuose būti kaip agonistas, tačiau kituose – turėti antagonistinį poveikį. Pavyzdžiui, tamoksifenas yra antagonistas krūties audinyje ir todėl naudojamas krūties vėžio

² Albert Lasker Medicinos Tyrinėjimo Apdovanojimai skiriami kasmet nuo 1946 m. už atradimus medicinos moksle.

gydyje, bet kauliniame audinyje ir endometriume estrogenų receptorius veikia agonistiškai, taigi sukelia osteoporozę bei didina gimdos vėžio pavojų (9, 38, 42, 43).

Selektyvūs estrogenų receptorių modulatoriai (SERM) plačiai pritaikomi klinikinėje praktikoje. Kitaip nei estrogenai, kurie yra tik agonistai, ir antiestrogenai, kurie yra tik antagonistai, SERM būdingas tiek agonistinis, tiek antagonistinis poveikis, priklausomai nuo to, kuriame audinyje taikinyje jie veikia. Tai įvairios cheminės struktūros junginiai, struktūra mažai panaši į estrogenų steroidinę struktūrą, tačiau turi tretinę struktūrą, kuri jiems leidžia prisijungti prie estrogenų receptorių. Nors keli šios grupės vaistai naudoti kaip vaistai jau kelis dešimtmečius, tačiau jų savybės žmogaus audiniams išaiškintos tik visai neseniai. Tam tikri fitoestrogenai, tokie kaip genisteinas, taip pat turi SERM būdingų savybių. Vieni iš selektyvių estrogenų receptorių moduliatorių yra Tamoksifenas ir Raloksifenas. Tamoksifenas nors ir yra estrogenų receptorių agonistas kauliniame audinyje ir gimdoje (stimuliuoja ląstelių dalijimąsi), tačiau jis veikia kaip antagonistas krūties audiniuose (antiproliferacinis aktyvumas). Šis preparatas taikomas krūties vėžiui gydyti beveik 20 metų. Literatūroje gausu duomenų, kad ilgalaikis tamoksifeno vartojimas lydimas daugybe pašalinių reiškinių (dažniausiai pasireiškiantys nepageidaujami reiškiniai: karščiavimo bangos, kraujavimas iš makšties, niežėjimas išorinių lytinių organų srityje, skysčių susilaikymas organizme, apetito sutrikimas, pykinimas, mėnesinių išnykimas premenopauzinio amžiaus moterims), be to, pakankamai dažnai išsivysto tolerancija tamoksifenai. Paradoksalu yra tai, jog pats tamoksifenas gali sukelti naviko indukciją. Buvo atlikta daugybė tyrimų, vienas jų su žiurkėmis, kurio metu išsiaiškinta, kad tamoksifenas sukėlė naviko regresiją ir net naujų navikų atsiradimą. Raloksifenas yra labai panašus į tamoksifeną savo poveikiu, tačiau jis turi stipresnį agonistinį aktyvumą kauliniame audinyje ir mažesnį gimdoje, taigi naudojamas osteoporozės prevencijai (13, 14, 23, 24, 26, 25, 44, 70, 71, 72, 74, 75).

2.3.2.2. Fitoestrogenų potencialas krūties vėžio gydyme

Fitoestrogenai – augalinės nesteroidinės medžiagos arba jų metabolitai, turinys estrogeninį poveikį, susijungia su estrogeno receptoriais ir inicijuoja nuo estrogenų priklausomą transkripciją. Įdomu tai, kad fitoestrogenai daug stipriau susijungia su ERβ nei su ERα. Tačiau fitoestrogenų afinitetas estrogeno receptoriams 1000-10000 kartų mažesnis nei estradiolio. Pagal cheminę struktūrą skiriamos tokios fitoestrogenų grupės (34, 35, 36, 38):

- Flavonai (svarbiausi iš jų – apigeninas, kvercetas, chryzinas, 7-hidroksiflavonas);
- Izoflavonai (svarbiausi iš jų - genisteinas ir daidzeinas, o biochaninas A ir formonetin yra prekursoriai. Pažymėtina, kad tamoksifenas ir izoflavonai turi daug struktūrinių panašumų (37));
- Lignanai (enterolaktonas, enterodiolis);

- Kumestanai (kumestrolis);
- Stilbenai (resveratrolis).

Flavonų daugiausia aptinkama raudonuosiuose ir geltonuosiuose vaisiuose ir daržovėse, dilgėlės (*Folium Urticae* L.), beržo lapuose (*Folium Betulae* Roth.), vaistinio čiobrelio žolėje (*Herba Thymi vulgaris* L.), izoflavonų – ankštiniuose augaluose ir dobiluose (*Trifolium*), lignanų – įvairiuose grūduose, vaisiuose, uogose, riešutuose ir daržovėse, kumestranų – liucernoje (*Medicago*), dobiluose, saulėgrąžos sėklose, brokoliuose, briuselio kopūstuose, stilbenų – vynuogių odelėse, raudonajame vyne (38, 40).

Padidėjusi endogeninio estrogeno koncentracija, kontraceptinės tabletės ir pakaitinė hormonų terapija – tai krūties vėžio rizikos veiksniai. Tačiau fitoestrogenų poveikis yra dviprasmiškas, neaiškus. Atlikus tyrimus *in vitro* ir *in vivo*, nustatyta, kad fitoestrogenai silpnai susijungia su estrogenų receptoriais ir gali arba sukelti, arba inhibuoti estrogeninį efektą. Fitoestrogeno aktyvumas priklauso nuo jo struktūros ir metabolizmo (40). Įrodyta, kad sojos produktų vartojimas mitybos racione premenopauziniu metu sukelia hormonų lygio pokyčius: sumažėja 17- β -estradiolio, folikulus stimuliuojančio ir liuteinizuojančio hormonų lygiai. Taigi iškelta hipotezė, jog fitoestrogenai gali būti vartojami krūties vėžio prevencijai. Tačiau mokslininkai nesutaria ir vyrauja prieštaringos nuomonės ar fitoestrogenai mažina, ar didina krūties vėžio riziką (37).

Atlikta daugybė tyrimų, kurie rodo, jog fitoestrogenai inhibuoja krūties vėžio ląstelių augimą. Šis poveikis gali pasireikšti dėl savybių inhibuoti tam tikrus fermentus:

- Aromatazė – fermentas, kuris katalizuoja androgenų virtimą į estrogenus. Atlikus tyrimus *in vitro* įrodyta, kad flavonai gali inhibuoti šį fermentą. Silpniau nei flavonai šį fermentą inhibuoja izoflavonai ir lignanai. Taip yra dėl skirtingos junginių struktūros.
- 17 β -hidroksisteroidinės dehidrogenazės – fermentų grupė, kuri katalizuoja neaktyvių 17 β -keto junginių, pavyzdžiui, androstenodiono ar estrono, virtimą aktyviais 17 β -hidroksi dariniais, pavyzdžiui, testosteronu ar estradioliu. Įrodyta, kad šį fermentą gali inhibuoti izoflavonai.
- Estrogensulfotransferazė katalizuoja estrono sulfinimo reakcijas. Atlikus tyrimus nustatyta, jog kvercetas, genisteinas, daidzeinas ir kiti flavonoidai inhibuoja kepenų estrogensulfotransferazę.

Taip pat fitoestrogenai gali veikti kaip antioksidantai ir inhibuoti angiogenezę (37, 38).

2.4. Augalinių preparatų technologija

2.4.1. Vaistažolių arbata

Augalinės kilmės preparatai gali būti įvairiomis vaistų formomis: arbatos, tabletės, kapsulės, aliejai, balzamai, geliai, tepalai, žvakutės, ekstraktai, tinktūros, sirupai, sultys ir kita. Didžiausią dalį tarp šių preparatų sudaro arbatos (*Ph. Eur. 01/2005:1435*). Tai vienas iš paprasčiausių vaistingųjų augalų panaudojimo būdų. Jos ruošiamos džiovintas ir susmulkintas vaistažoles kelioms minutėms užpylus karštu vandeniu. Žodis arbata atsirado iš lenkų kalbos žodžio herbata, kuris savo ruožtu kilo iš lotyniško *herba thea* (vaistažolių arbata) (91, 92).

Vaistažolių mišiniai arba vaistažolių arbatos (*species*) gaminamos iš kelių rūšių išdžiovintų, susmulkintų ir sumaišytų vaistinių augalų dalių. Žaliava vaistažolių mišiniams ruošama remiantis Europos farmakopėjos straipsnių reikalavimais. Pirmiausia surinkta išdžiovinta vaistinė augalinė žaliava turi būti susmulkinama. Kiekviena vaistažolių rūšis smulkinama atskirai: lapai, žolės ir žievės karpomi ar pjaustomi specialiomis mašinomis, šaknys, šakniastiebiai ir vaisiai smulkinami priklausomai nuo jų formos, dydžio ar kietumo, pjaustomi ar trunami grūstuvėje, taip pat gali būti malami malūnais. Žiedai ir smulkūs žiedynai nesmulkinami, nes jų odelė netrukdo vaistinėms medžiagoms pereiti į ekstrahentą. Augalinė žaliava turi būti susmulkinta iki tam tikro dydžio dalelių: lapai, žiedai, žolė – 5 mm skersmens, stiebai, žievė, šaknys – 3 mm, sėklos – 0,5 mm. Žaliavą susmulkinus, dulkės nusijojamos pro 0,2 mm angelių skersmens sietą. Dalelių dydis svarbus gerai veikliųjų medžiagų ekstrakcijai. Todėl dalelės negali būti nei per mažos, nei per didelės. Dydį galima patikrinti sijoiant per atitinkamo dydžio sietus (93).

2.4.2. Kietųjų kapsulių užpildymo sausaisiais augaliniais ekstraktais apžvalga

Kapsulės – kieti preparatai, kurie turi kietą arba minkštą įvairios formos bei talpos apvaskalą, kuriame dažniausiai yra viena veikliosios medžiagos dozė. Jos skirtos gerti (per os) arba vartoti kitais būdais (į makštį ar išangę). Kapsulių apvaskalai yra gaminami iš želatinos, vandens ir kitų medžiagų: glicerolio, sorbitolio, paviršinio aktyvumo medžiagų, antimikrobinių konservantų, saldiklių, dažinklių, skonį gerinančių medžiagų, plastifikatorių. Jų paviršius gali būti ženklinamas. Kapsulių turinys dažniausiai būna kietos medžiagos (milteliai, granulės, paletės, mini tabletės, kapsulės), bet taip pat gali būti ir skystos ar pusiau kietos (mikstūros, pastos) medžiagos, juose gali būti viena ar kelios veikliosios su arba be pagalbinių medžiagų. Kapsulės turinys turi neturėti įtakos jos apvaskalui, o apvaskalą turi suardyti virškinamojo trakto skysčiai, kadangi tokiu būdu išsiskiria kapsulės turinys. Kapsulės skirstomos į kietąsias, minkštąsias, skrandžio sultims atsparias (enterosoliubiliąsias), modifikuotai veikliąją medžiagą atpalaiduojančias ir krakmolo kapsules (oblates). (83, 84).

Reikalavimai kapsulėms, skirtoms vartoti per burną, aprašyti Europos farmakopėjos straipsnyje 01/2008:0016.

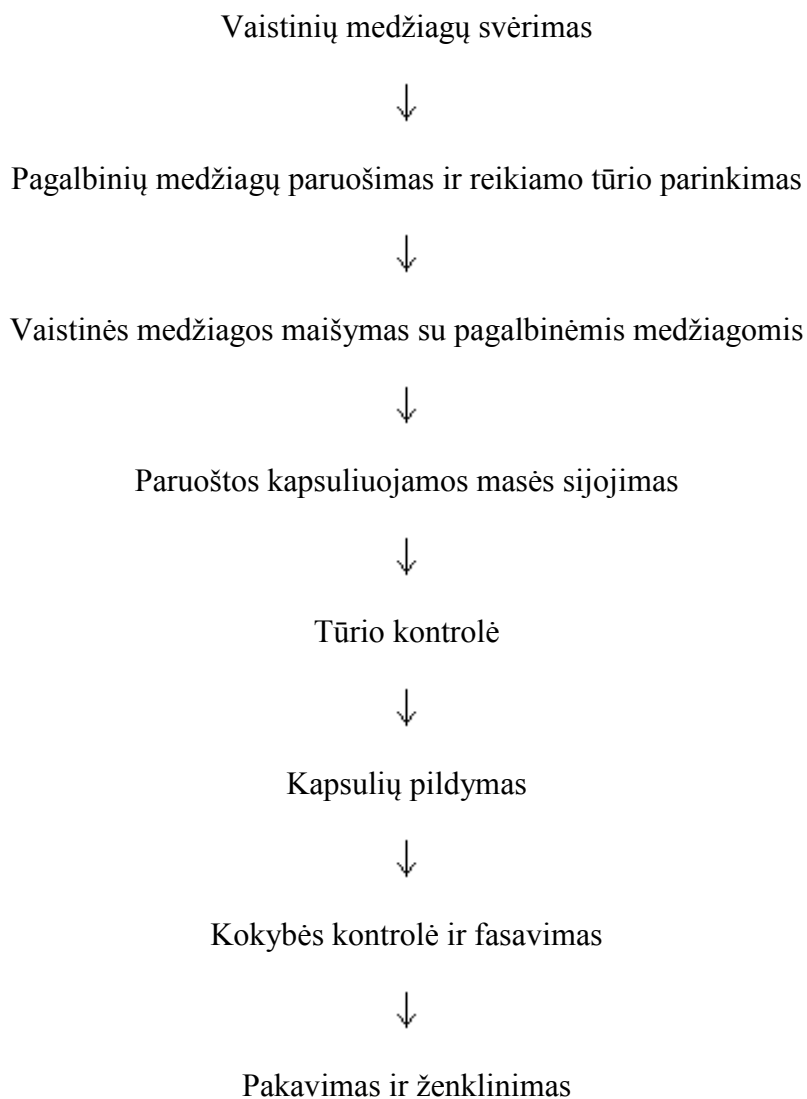
Kietosios kapsulės susideda iš dviejų cilindro formos ir vienu uždaru galu dalių. Mažesnę dalis vadinama kepurėle, o ilgesnę – korpusu. Korpusas yra pildomas vaistine medžiaga ir vėliau ant jo užmaunama kepurėlė. Kietosioms želatinos kapsulėms pripildyti naudojami tam tikri prietaisai – kapsulių pildymo mašinos. Jais kapsulės birių medžiagų pripildomos greitai ir tiksliai. Kapsulių pildymo mašinėlės turi nustatytą lizdų skaičių kapsulėms, dažniausiai 30 arba 60. Į tai reikia atsižvelgti, ruošiant kapsuliuojamą masę. Vaistinės medžiagos dedamos į vieną kapsulės dalį, kuri uždaroma užvelkant ant jos kitą. Kapsulės turi būti ne tik užpildomos, tačiau kiekvienoje jų turi būti tiksliai veikliosios medžiagos ar kelių veikliųjų medžiagų dozė. Tam tikrais būdais uždarymo saugumas gali būti sustiprinamas. (84, 85).

Kietoji kapsulė yra riboto tūrio ir joje galima sutalpinti tik tam tikrą medžiagų kiekį. Kapsulių dydis nurodomas numeriu, gaminamos 8 skirtingų dydžių kapsulės. Mažiausios kapsulės yra penkto numerio, didžiausių kapsulių numeris – 000. Kapsulių dydis parenkamas atsižvelgiant į veikliųjų medžiagų dozes ir jų fizikines savybes (84, 85).

Kapsulėms užpildyti naudojama masė turi būti biri ir homogeniška, taigi naudojamos pagalbinės medžiagos. Jos neturi reaguoti su veiklosiomis medžiagomis. Pagrindinės pagalbinių medžiagų grupės:

1. Skiedikliai. Naudojami, kai veikliosios medžiagos kapsuliuojamoje masėje yra mažai. Kaip skiedikliai gali būti vartojami manitolis, maltitolis, kukurūzų krakmolai, gelifikuotas krakmolai, mikrokristalinė celiuliozė, kalcio karbonatas, laktozė, kaolinas, magnio karbonatas, povidonas ir kitos medžiagos.
2. Tepikliai. Jie palengvina suspausto miltelių cilindro išstūmimą, sumažina stūmoklių apsinešimą ir miltelių prilipimą prie metalinių paviršių, sumažina trintį tarp slankiojančių paviršių, kontaktuojančių su milteliais. Kaip tepikliai dažniausiai vartojami magnio stearatas ir stearino rūgštis, natrio laurilsulfatas, talkas.
3. Slidinamosios medžiagos. Jos sudarytos iš smulkių dalelių, kurios apgaubia miltelių daleles ir padidina birumą. Naudojamos tokios medžiagos: magnio stearatas, stearino rūgštis, glicerolio monostearatas ir medžiagos, apsaugančios nuo kapsuliuojamos medžiagos prilipimo prie kapsulių sienelių: aerosilas (silicio dioksidas), talkas.
4. Suirimą skatinančios medžiagos: celiuliozės milteliai, aerosilas, kalcio karbonatas, kukurūzų krakmolai, gelifikuotas krakmolai, talkas, agaras, želatina, tviniai, spenai, kroskarmeliozės natrio druska, krospovidonas. (84).

Pagrindinės kapsulių pripildymo stadijos pateiktos 1 schemeje.



1 schema. **Pagrindinės kietųjų kapsulių pildymo stadijos (85)**

Sausieji ekstraktai (*Extracta spissa*, Ph. Eur. 01/2005:0765) – ištraukos iš išdžiovintos vaistinės augalinės žaliavos, turinčios birios masės konsistenciją. Jos gaunamos pašalinus tirpiklį iš skystų ištraukų. (83, 97). Ištraukos sutirštinamos iki reikiamo klampumo konsistencijos vakuuminiais garinimo aparatais 50-60⁰C temperatūroje ir po to džiovinamos vakuuminėse valcinėse džiovyklose. Sausieji ekstraktai tinka gaminti tabletėms, dražuoti bei kapsuliuoti, tačiau šių vaistinių formų su augaliniais sausaisiais ekstraktais kūrimas ir gamyba turi daug trūkumų. Sausųjų ekstraktų sudėtis priklauso nuo augalų kokybės, ekstrakcijos metodo ir kitų veiksnių, kurie ir nulemia preparatų kokybę. Sausieji ekstraktai yra higroskopiški, ore sudrėksta, taigi, norint užtikrinti pagamintų preparatų stabilumą, labai svarbu parinkti tinkamas pagalbines medžiagas (užpildus, rišiklius, slidiklius, tepiklius ir kitas) (82).

3. EKSPERIMENTINĖ DALIS

Darbe buvo tiriamos sausų vaistinių augalų ekstraktų ir įvairių indiferentinių medžiagų technologinės savybės. Remiantis jomis atrintos pagalbinės medžiagos kapsuliuojamai masei bei pagamintos kapsulės klinikiniam tyrimui atlikti.

3.1. Tyrimo medžiagos ir prietaisai

Darbe naudoti šie prietaisai:

- Aparatas birumo nustatymui, gamintojas „ERWEKA AG“, Vokietija;
- Elektroninės svarstyklės, „AND“, Japonija;
- Analitinės svarstyklės „SBC 31, Scaltec“, Vokietija;
- Ultravioletinis spektrofotometras, „Unicam Helios“, Didžioji Britanija;
- Drėgnomatis „KERN MLS“, Vokietija;
- Automatinė kapsuliavimo mašina „KDF-6“, Didžioji Britanija;
- Sietų rinkinys apvaliomis angelėmis.

Darbe naudotos šios žaliavos ir medžiagos:

- Balinių ajerų šakniastiebiai (*Rhizoma Calami*), tiekėjas „Širdažolės“ vaistinė, Lietuva.
- Sausas balinių ajerų šakniastiebių ekstraktas (*Extractum Calami siccum*), gamintojas „Naturex“, Prancūzija;
- Beržų lapai (*Folium Betulae*, Ph. Eur. 01/2005:1174), tiekėjas „Širdažolės“ vaistinė, Lietuva.
- Sausas beržų lapų ekstraktas 1 proc. (standartizuotas pagal hiperozidą) (*Extractum Betulae siccum*), gamintojas „Naturex“, Prancūzija;
- Vaistinių čiobrelių žolė (*Herba Thymi vulgaris*, Ph. Eur. 01/2005:0865), tiekėjas „Širdažolės“ vaistinė, Lietuva.
- Sausas vaistinių čiobrelių žolės ekstraktas 2 proc. (standartizuota pagal eterinį aliejų) (*Extractum Thymi siccum*), gamintojas „Naturex“, Prancūzija;
- Didžiųjų ugniažolių žolė (*Herba Chelidonii*, Ph. Eur. 01/2005:1861), tiekėjas „Širdažolės“ vaistinė, Lietuva.
- Sausas didžiųjų ugniažolių žolės ekstraktas 4:1 (*Extractum Chelidonii siccum*), gamintojas „Naturex“, Prancūzija;
- Dilgėlių lapai (*Folia Urticae*, Ph. Eur. 01/2005:2030), tiekėjas „Širdažolės“ vaistinė, Lietuva.
- Sausas dilgėlių lapų ekstraktas 1 proc. (standartizuotas pagal silicio dioksidą) (*Extractum Urticae siccum*), gamintojas „Naturex“, Prancūzija;

- Karčiųjų kiečių žolė (*Herba Artemisiae vulgaris*), tiekėjas “Širdažolės“ vaistinė, Lietuva.
- Sausas karčiųjų kiečių žolės ekstraktas 4:1 (*Extractum Artemisiae siccum*), gamintojas “Naturex”, Prancūzija;
- Melisų žolė (*Herba Melissa*, *Ph. Eur.* 01/2005:1447), tiekėjas “Širdažolės“ vaistinė, Lietuva.
- Sausas melisų žolės ekstraktas 7 proc. (standartizuota pagal rozmarino rūgštį) (*Extractum Melissa siccum*), gamintojas “Naturex”, Prancūzija;
- Šalavijų lapai (*Folia Salviae*, *Ph. Eur.* 01/2005:1370), tiekėjas “Širdažolės“ vaistinė, Lietuva.
- Sausas šalavijų lapų ekstraktas 4:1 (*Extractum Salviae siccum*), gamintojas “Naturex”, Prancūzija;
- Mikrokristalinė celiuliozė (*Cellulosum microcristallinum Ph. Eur.* 01/2002:0316), gamintojas “FMC”, Belgija;
- Koloidinis bevandenis silicio dioksidas (*Silica colloidalis anhydrica, Ph. Eur.* 01/2005:0434), gamintojas “Cabot Corporation”, JAV.
- Magnio stearatas (*Magnesii stearas, Ph. Eur.* 01/2005:0229), gamintojas “Faci”, Italija.
- Manitolis (*Mannitolum, Ph. Eur.* 01/2005: 0559), gamintojas “JSC Bioeksma”, Ispanija.
- Laktozės monohidratas (*Lactosum monohydricum, Ph. Eur.* 01/2005:0187), gamintojas “JSC Bioeksma”, Ispanija.
- Talkas (*Talcum* 01/2005:0438), gamintojas “Merck”, Vokietija.
- Kietosios 00 dydžio želatininės kapsulės, gamintojas “Capsugel”, Belgija.
- Standartinis *Folin – Ciocalteu* reagentas, gamintojas “Sigma-Aldrich Chemie GmbH”, Šveicarija.
- Natrio karbonatas (*Natrii carbonas, Ph. Eur.* 01/2005:0192), gamintojas “Sigma-Aldrich Chemie GmbH”, Šveicarija.

3.2. Tyrimo metodai.

3.2.1. Miltelių technologinių savybių įvertinimas. Birumas.

Birumo testas yra skirtas nustatyti tam tikrų kietų dalelių (pavyzdžiui, miltelių ir granulių) gebėjimą byrėti vertikaliai esant tam tikroms sąlygoms (80). Birumas – labiausiai kapsulių masės vienodumą veikiantis faktorius. Tai miltelių savybė išbyrėti iš talpos arba “tekėti” veikiant savo sunkio jėgai, kuri garantuoja tolygų kapsulių užpildymą. Jei milteliai byra blogai, jie prilimpa prie kapsulių sienelių ir sudaro tam tikrus oro tarpus, todėl kapsulės nebūna pilnai užpildomos ir gaunami dideli masės nuokrypiai, neatitinkantys leidžiamų paklaidų. Birumas nustatomas

atsižvelgiant į tam tikro kiekio (30 g – 100 g) miltelių išbyrėjimo greitį iš metalinio ar stiklinio standartinių geometrinių parametrų piltuvėlio bei iš išbyrėjusių miltelių kūgio kampo.

Tikslūs duomenys nustatomi naudojant vokiečių firmos „Erveka“ vibracinį prietaisą. Testas atliktas pagal *Ph. Eur. 01/2008:20916* straipsnį. Pasveriamą 50 g miltelių 0,01 tikslumu ir atsargiai, nepurtant, suberiama į prietaiso piltuvėlį. Įjungiamas prietaisas. Vienu metu įjungiamas ir elektromagnetas, ir chronometras. Po 20 sek. purtymo, atidaroma piltuvėlio užsklanda ir stebima, per kiek laiko išbyra milteliai iš piltuvėlio į surinkimo stiklinę. Bandymas kartojamas 5 kartus. Birumas turi būti ne mažesnis kaip 4 – 5 g/sek.

Birumas apskaičiuojamas vartojant formulę:

$$B_c = \frac{m}{t - 20},$$

kur B_c – birumas, g/sek.;

m – pasvertų miltelių masė, kg;

t – visas bandymo laikas, sek.;

20 – purtymo laikas, sek.

Bandymų duomenys apskaičiuojami vartojant formulę:

$$V_c = \frac{\sum B_c}{n},$$

kur B_c - birumas, g/sek.,

n - bandymų skaičius (5),

V_c – kelių bandymų birumo vidurkis.

Nustatant birumą miltelių, turinčių mažą suberiamąjį tankį, sveriamą 30 g miltelių.

Tuo pačiu prietaisu nustatomas ir laisvai išbyrėjusių miltelių kūgio kampas (kampas tarp išbyrėjusių miltelių kūgio ir horizontaliojo paviršiaus). Jei išbyrėjusių miltelių kampas yra 25 - 30° - miltelių birumas geras, didesnis kūgio kampas nei 40° rodo, jog jie byra blogai. Vadinasi, birumas geresnis, jei kampas mažesnis (81).

Sausų ekstraktų mišinys dėl adhezinių savybių pasižymi blogu birumu. Norint, kad jis gerai byrėtų, turi būti dedama pagalbinių medžiagų. Taigi atlikti tyrimai, kurių metu paruošti sausų ekstraktų mišiniai buvo maišomi su įvairiais mikrokristalinės celiuliozės, silicio dioksido, magnio stearato, talko ir manitolio kiekiais bei matuojami gautų mišinių birumai ir pagal gautus rezultatus atrinktos pagalbinės medžiagos.

Siekiant įsitikinti ir įvertinti birumo įtaką kapsulių užpildymui, buvo atliktas tyrimas, kurio metu kapsulės buvo užpildomos sausų ekstraktų mišiniu bei sausų ekstraktų su parinktom pagalbinėmis medžiagomis mišiniu ir nustatytas kiekis, telpantis vienoje kapsulėje. Pirmiausia

pasveriami tuščia 00 dydžio kapsulė. Ji pilnai užpildoma sausų ekstraktų mišiniu. Tada kapsulė pasveriami ir taip nustatomas joje tilpės miltelių kiekis. Taip kartojama 20 kartų ($n = 20$). Taip pat atliekamas tyrimas, užpildant kapsules sausų ekstraktų ir atrinktų pagalbinių medžiagų mišiniu. Išvedamas vidurkis ir apskaičiuojami mažiausios bei didžiausios reikšmės masės nuokrypiai procentais nuo vidurkio.

3.2.2. Miltelių technologinių savybių įvertinimas. Suberiamoji masė.

Suberiamoji masė priklauso nuo miltelių dalelių dydžio, formos, dalelių tankio ir drėgmės. Atsižvelgiant į suberiamosios masės reikšmę, galima nustatyti vartojamų pagalbinių medžiagų charakteristiką. Suberiamoji masė turi būti ne mažesnė kaip $0,3 \text{ g/cm}^3$.

Suberiamoji masė apskaičiuojama vartojant formulę:

$$P_N = \frac{m}{V};$$

Kur P_N – suberiamoji masė/ suberiamasis tankis, kg/m^3 ;

m – miltelių masė, kg ;

V – miltelių tūris cilindre po supurtymo, m^3 (81).

Siekiant nustatyti sausų ekstraktų mišinio bei sausų ekstraktų ir pagalbinių medžiagų mišinio suberiamąją masę, buvo atliktas tyrimas, kurio metu pasverta 5g tiriamo mišinio 0,01g tikslumu, suberta į matavimo cilindrus ir purtyta 10 min. Tyrimas kartotas 5 kartus.

3.2.3. Kapsulių kokybės vertinimas. Masės vienodumas.

Kapsulės turi tenkinti vienadozių preparatų masės vienodumo testą (*Eur. Ph. 01/2008:20905*). Tyrimui atlikti imama 20 atsitiktinai parinktų kapsulių. Pirma sveriami nepažeista kapsulė, tada ji atidaroma nesulaužant ir išberiamas visas turinys. Apvalkalas pasveriamas. Turinio masė yra skirtumas tarp nepažeistos kapsulės masės ir jos apvalkalo masės (5 pav.).

$\text{Turinio masė} = \text{kapsulės masė} - \text{apvalkalo masė}$
--

5 pav. **Kapsulių turinio masės skaičiavimas**

Procedūra kartojama su kitomis 19 kapsulių. Ne daugiau nei 2 svėrinų nuokrypis procentais nuo masės vidurkio leidžiamas didesnis nei 7.5 proc. (jei vidutinė masė 300 mg ir daugiau) (3 lentelė) ir nė vienas jų neturi viršyti daugiau kaip 2 kartus leistinų nuokrypio ribų. (83).

3 lentelė. **Kapsulių vidutinės masės procentinis nuokrypis**

Farmacinė forma	Vidutinė masė	Procentinis nuokrypis
Kapsulės	Mažiau nei 300 mg	10 proc.
	300 mg ir daugiau	7,5 proc.

3.2.4. Kapsulių kokybės vertinimas. Suirimas.

Kietos kapsulės turi tenkinti kapsulių suirimo testą (*Eur. Ph. 01/2009:10901*). Skysta terpe naudojamas vanduo. Kartais kai pateisinta ir leista, skysta terpe gali būti naudojama 0,1M vandenilio chlorido rūgštis arba dirbtinės skrandžio sultys. Galima naudoti diskus, jei kapsulės plūduriuoja skysčio (terpės) paviršiuje. Prietaisas turi veikti 30 min., nebent yra pateisinta ir leista kitaip, ir po to įvertinama kapsulių būklė. Kapsulės tenkina testo reikalavimus, jei per 30 min. visos kapsulės suyra (83).

Norint nustatyti kapsulių suirimo laiką, buvo atliktas tyrimas laboratorinėmis sąlygomis (rankiniu būdu). Į stiklinę kolbą įpilta 200 ml distiliuoto vandens ir ji pašildoma vandens vonioje. Vandens kolboje temperatūra turi būti 36,5 – 37,5 °C. Kapsulė įmetama į kolbą su minėtos temperatūros vandeniu ir stebima, per kiek laiko ji suyra. Bandymas kartojamas 5 kartus.

3.2.5. Masės netekties džiovinant (nuodžiūvio) nustatymas

Netektis džiovinant yra masės netektis, išreikšta masės procentais masėje (proc. m/m) (80). Tai masės sumažėjimas išgaravus higroskopinei drėgmei ir lakiems junginiams. Nuodžiūvis yra vienas žaliavos kokybę apibūdinančių rodiklių. Farmakopėjos straipsniuose kiekvienai žaliai nustatytas didžiausias leistinas nuodžiūvis, kuris turi neviršyti 13 proc., jeigu atskirais atvejais nenurodyta kitaip. Nuodžiūvis nustatinėjamas remiantis Europos farmakopėjos straipsniu 07/2008:20232.

3.2.5.1. Masės netekties džiovinant (nuodžiūvio) nustatymas džiovinant džiovinimo spintoje.

Iš anksto iki pastovios masės džiovinimo spintoje išdžiovintuose ir pasvertuose biuksuose atsveriami trys svėriniai po 1 – 5g (0,001 g tikslumu). Žaliava džiovinama 100 – 105 °C temperatūroje iki pastovios masės. Nuodžiūvis procentais apskaičiuojamas pagal formulę:

$$B_c = \frac{(m - m_1) \cdot 100}{m},$$

Kur m – žaliavos masė (g) prieš džiovinimą;

m_1 – žaliavos masė (g) po džiovinimo.

Galutinis rezultatas yra trijų lygiagrečių svėrimo rezultatų aritmetinis vidurkis, skaičiuojamas dešimtųjų procento dalių tikslumu. Leidžiami rezultatų nuokrypiai tarp lygiagrečiai atliekamų bandinių turi neviršyti 0,5 proc. (80).

Buvo atlikti tyrimai, siekiant nustatyti sausų ekstraktų mišinio nuodžiūvį. Trys sausų ekstraktų mišinio svėriniai po 1 g suberiami į iš anksto išdžiovintas, sunumeruotas bei pasvertas porcelianines lėkšteles. Tuomet džiovinama džiovinimo spintoje 100 – 105 °C temperatūroje 3 valandas. Atvėsinama eksikatoriuje ir pasverama. Rezultatas apskaičiuojamas masės procentais.

3.2.5.2. Masės netekties džiovinant (nuodžiūvio) nustatymas drėgnomačiu

Greitesnis metodas nustatyti drėgmės kiekį medžiagose yra tyrimai panaudojant drėgnomatį. Buvo nustatinėjamas miltelių nuodžiūvis, esant 105⁰C temperatūrai.

3.2.6. Fenolinių junginių kiekio nustatymas ultravioletinio spektro absorbcinės spektrofotometrijos metodu

Flavonoidai – viena iš fenolinių junginių grupių. Polifenolinių junginių kiekis buvo nustatinėjamas pagal galo rūgšties ekvivalentus, naudojant Folin – Ciocalteu reagentą. Folin – Ciocalteu reagentas praskiedžiamas distiliuotu vandeniu (1:10). Paruošiamas 7,5 proc. natrio karbonato tirpalas: 15 g natrio karbonato ištirpinama 200 ml vandens.

3,8 g (vienas valgomas šaukštas) vaistažolių mišinio užpilama 500 ml verdančio vandens. Uždengus atvėsinama, tada nukošiama. Imami trys mėginuvėliai. Į pirmą mėgintuvėlį įpilama 1ml paruoštos arbatos, 5 ml praskiesto (1:10) Folin – Ciocalteu reagento ir 4 ml 7,5 proc. natrio karbonato tirpalo. Į 10 ml talpos matavimo kolbą įpilama 1 ml arbatos ir skiedžiama. Tuomet į antrą mėgintuvėlį įpilama 1 ml praskiestos (1:10) arbatos, 5 ml praskiesto (1:10) Folin – Ciocalteu reagento ir 4 ml 7,5 proc. natrio karbonato tirpalo. Į 25 ml talpos matavimo kolbą įpilama 1 ml arbatos ir skiedžiama. Tuomet į trečią mėgintuvėlį įpilamas 1 ml praskiestos (1:25) arbatos, 5 ml praskiesto (1:10) Folin – Ciocalteu reagento ir 4 ml 7,5 proc. natrio karbonato tirpalo. Praėjus 30 minučių spektrofotometru matuojama absorbcija esant 765 nm bangos ilgiui. Kiekvieno bandinio tirta po 10 pakartotinių mėginių. Tuomet apskaičiuojamas galo rūgšties koncentracijos vidurkis.

200 mg sausųjų ekstraktų mišinio ištirpinama 20 ml distiliuoto vandens, nufiltruojama. Imami 3 mėgintuvėliai. Į pirmą mėgintuvėlį įpilama 1 ml filtrato, 5 ml praskiesto (1:10) Folin – Ciocalteu reagento ir 4 ml 7,5 proc. natrio karbonato tirpalo. Į 10ml talpos matavimo kolbą įpilama 1ml filtrato ir skiedžiama. Tuomet į antrą mėgintuvėlį įpilama 1 ml praskiesto (1:10) filtrato, 5ml praskiesto (1:10) Folin – Ciocalteu reagento ir 4 ml 7,5 proc. natrio karbonato tirpalo. Į 25 ml talpos matavimo kolbą įpilama 1 ml filtrato ir skiedžiama. Tuomet į trečią mėgintuvėlį įpilamas 1 ml praskiesto (1:25) filtrato, 5 ml praskiesto (1:10) Folin – Ciocalteu reagento ir 4 ml 7,5 proc. natrio karbonato tirpalo. Praėjus 30 minučių spektrofotometru matuojama absorbcija esant 765 nm bangos ilgiui. Kiekvieno bandinio tirta po 10 pakartotinių mėginių. Tada apskaičiuojamas galo rūgšties koncentracijos vidurkis.

Bendras fenolinių junginių kiekis nustatytas naudojantis galo rūgšties ekvivalentais ir taikant šią formulę:

$$C = \frac{c \cdot V}{m},$$

Kur C – fenolinių junginių koncentracija galo rūgšties ekvivalentais,

c – galo rūgšties koncentracija (mg/ml),

V – tirpalo tūris (ml),

m – vaistažolių ar sausų ekstraktų svoris (g) (96).

3.2.7. „Onkofit M“ kapsulių stabilumo tyrimas

Kapsulių stabilumo tyrimas atliktas laikant kapsules tamsaus stiklo buteliukuose (ornažinis stiklas, atitinkantis *Ph. Eur. 01/2005, 3.2.1.* reikalavimus), uždarytuose polietileno uždariais, natūraliomis (25±2 °C temperatūroje, esant 60±5 proc. santykinei drėgmei) ir pagreitinto sendinimo sąlygomis (40±2 °C temperatūroje, esant 75±5 proc. santykinei drėgmei). Kapsulių kokybės kontrolė vykdyta tikrinant kapsulių organoleptines savybes, vidutinės masės kitimus, suirimo laiką ir fenolinių junginių kiekio kitimą. Pirmoji kapsulių kokybės kontrolė atlikta po 1 mėnesio, antroji – po 2 mėnesių, trečioji – po 3 mėnesių.

3.2.8. „Onkofit M“ vaistažolių mišinio stabilumo tyrimas

„Onkofit M“ vaistažolių mišinys tirtas po 6 ir 12 mėnesių nuo supakavimo į popierinius maišelius datos. Maišeliai buvo laikomi natūraliomis sąlygomis (25±2 °C temperatūroje, esant 60±5 proc. santykinei drėgmei) apsaugotoje nuo šviesos vietoje. Arbatos kokybės kontrolė vykdyta tikrinant jos nuodžiūvį ir fenolinių junginių kiekio kitimą.

3.3. Klinikiniam tyrimui skirtų preparatų gamyba

Pilotiniam (žvalgomajam) tyrimui atlikti paruošti vaistažolių arbatos mišiniai iš 8 skirtingų išdžiovintų vaistinių augalų žaliavų (Balinių ajerų šakniastiebiai (*Rhizoma Calami* L.) – 3 dalys, beržų lapai (*Folium Betulae* Roth.) – 4 dalys, vaistinių čiobrelių žolė (*Herba Thymi vulgaris* L.) – 2 dalys, didžiųjų ugniažolių žolė (*Herba Chelidonii* L.) – 1 dalis, dilgėlių lapai (*Folium Urticae* L.) – 3 dalys, karčiųjų kiečių žolė (*Herba Artemisiae vulgaris* L.) – 2 dalys, melisų žolė (*Herba Melissa* L.) – 2 dalys ir šalavijų lapai (*Folia Salviae* L.) – 2 dalys) bei pagaminta:

- 7000 placebo kietųjų kapsulių (00 dydžio);
- 7000 kietųjų kapsulių (00 dydžio) su 8 tų pačių augalų sausaisiais ekstraktais.

3.3.1. Vaistažolių mišinio paruošimas

Vaistažolių mišinys paruoštas šiais etapais:

1. Susmulkintos vaistinės augalinės žaliavos sijotos nuo per smulkių ir per stambių dalelių;
2. Vaistažolės pasvertos ir sumaišytos tam tikru santykiu (4 lentelė) plačioje grūstuvėje valgomuoju šaukštu (pirma sveriamą ir dedama žaliava, kurios yra daugiausia);
3. Sumaišyta arbata pakuojuama į popierinius maišelius po 120g (Paruošta 150 maišelių, vienas maišelis skirtas 1 mėnesio terapijai);
4. Popierinių maišelių ženklavimas etiketėmis, kuriose nurodytas vartojimo būdas (1-ą valgomąjį šaukštą mišinio užpilti 0,5 litro verdančio vandens ir uždengus palaikyti 15 minučių. Gerti po 200 ml 2-3 kartus per dieną. Vartoti 30 dienų, po to 10 dienų pertrauka), bei pakavimo data (2008 01 18).

4 lentelė. **Vaistiniai augalai ir jų kiekio santykis preparate “Onkofit M” (Prof. Dr. V. F. Korsun receptūra)**

Vaistinė augalinė žaliava	Dalis
Balinių ajerų šakniastiebiai (<i>Rhizoma Calami</i> L.)	3
Beržų lapai (<i>Folium Betulae</i> Roth.)	4
Vaistinių čiobrelių žolė (<i>Herba Thymi vulgaris</i> L.)	2
Didžiųjų ugniažolių žolė (<i>Herba Chelidonii</i> L.)	1
Dilgėlių lapai (<i>Folium Urticae</i> L.)	3
Karčiųjų kiečių žolė (<i>Herba Artemisiae vulgaris</i> L.)	2
Melisų žolė (<i>Herba Melissa</i> L.)	2
Šalavijų lapai (<i>Folia Salviae</i> L.)	2

3.3.2. „Onkofit M“ kapsulių gamyba

Preparato „Onkofit M“ kapsulės buvo gaminamos užpildant jas ekstraktų mišiniu parinktu santykiu (4 lentelė) ir naudojant pagalbines medžiagas. Parinkta preparato „Onkofit M“ kapsuliuojamos masės sudėtis (žiūrėti 3.4.1. skyrių):

- 60 proc. sausųjų augalinių ekstraktų mišinio;
- 35 proc. manitolio ir aerosilo mišinio (atitinkamai 99,5 ir 0,5 dalys);
- 3 proc. talko;
- 2 proc. magnio stearato.

Ji gerai byra, nelimpa prie kapsuliavimo mašinos matricos ir puansonų. Išmatavus, kiek medžiagų telpa vienoje 00 dydžio kapsulėje (vienos kapsulės turinio masės vidurkis 0,7113 g), pagal gautus rezultatus paskaičiuota, kiek medžiagų reikia užpildyti visoms kapsulėms. Paruošiama kapsuliuojama masė (visi ingredientai pasveriami, sumaišomi pirma dedant medžiagą, kurios yra daugiausiai, ir galiausiai masė pertrinama per sietą). Preparatas sėkmingai sukapsuliuotas UAB „Aconitum“.

3.3.3. Placebo kapsulių gamyba

Būtina pilotinio tyrimo sąlyga - naujas vaistas turi būti lyginamas su placebo (panašiai atrodančiu, bet neveikliu "vaistu"). Taigi viena užduočių buvo pagaminti 7000 placebo kapsulių.

Įvertinus miltelių technologines savybes, parinktos medžiagos kapsuliuojamam mišiniui (žiūrėti 3.4.1. skyrių):

- 95,4 proc. manitolio;
- 2 proc. talko;
- 1,4 proc. magnio stearato;
- 1,2 proc. silicio dioksido.

Vėliau išmatuota kiek medžiagų telpa vienoje 00 dydžio kapsulėje ir pagal gautus duomenis paskaičiuota, kiek medžiagų reikia užpildyti visoms kapsulėms. Tuomet pasvertos medžiagos sumaišomos ir pertrinamos per sietą. Galiausiai paruošta masė sukapsuliuojama UAB „Aconitum“.

3.4. Rezultatai ir jų aptarimas

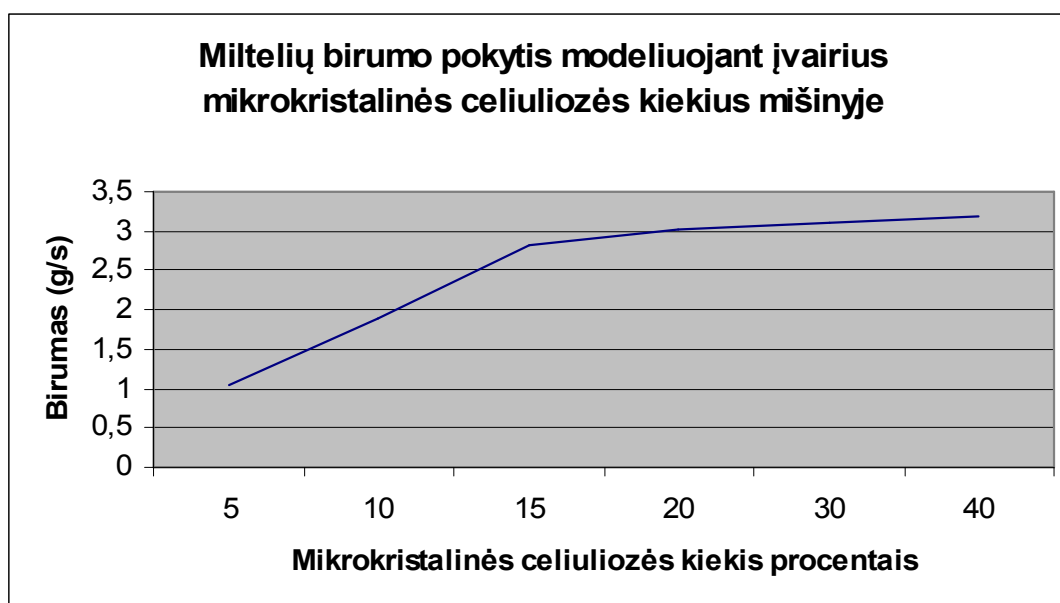
Duomenys apdoroti naudojant Statistica 6.0 ir Microsoft Office Excel 2003 programas (100, 101).

3.4.1. Sausųjų augalinių ekstraktų mišinio miltelių technologinių savybių įvertinimas

Tyrimų metu nustatytas sausųjų augalinių ekstraktų mišinio miltelių suberiamasis tankis $0,7575 \text{ g/cm}^3$ rodo, jog tai yra vidutinio sunkumo milteliai. Šio mišinio birumas buvo blogas (birumas $0,617 \text{ g/s}$, laisvai išbyrėjusių miltelių kūgio kampas 37°).

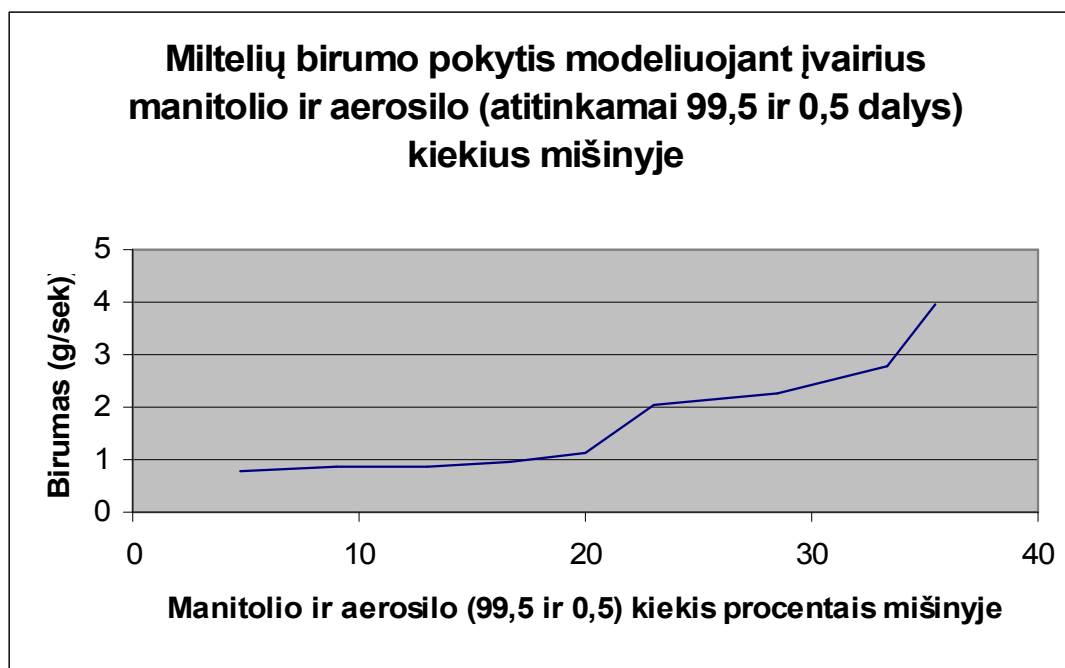
Įvertinus tyrimų rezultatus, nustatyta, kad sausųjų augalinių ekstraktų mišinio miltelių savybės nepalankios kapsuliavimui. Norint paruošti tinkamą kapsuliavimui miltelių masę, reikia parinkti pagalbines medžiagas, kurios suteiktų kapsuliuojamam mišiniui reikiamas technologines savybes. Buvo paruošta keletas mišinių panaudojant įvairias pagalbines medžiagas.

Bandyta reikiamą miltelių birumą pasiekti maišant sausųjų augalinių ekstraktų mišinį su įvairiais mikrokristalinės celiuliozės kiekiais. Rezultatai pateikti 6 paveikslėlyje. Šie bandymai buvo nesėkmingi, kadangi nepavyko pasiekti 4 g/s birumo.



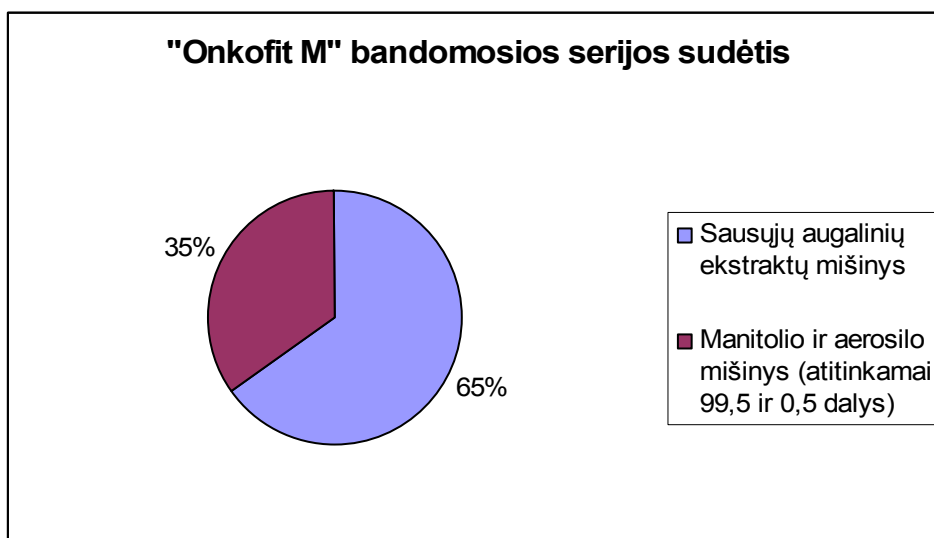
6 pav. Miltelių birumo pokytis modeliuojant įvairius mikrokristalinės celiuliozės kiekius mišinyje

Vokietijos farmakopėja (DAB 9) rekomenduoja mišinį, kurį sudaro 99,5 dalys manitolio ir 0,5 dalių labai disperguoto silicio dioksido (aerosilo). Taigi sausųjų augalinių ekstraktų mišinys buvo maišomas su įvairiais manitolio ir aerosilo kiekiais (7 pav.).



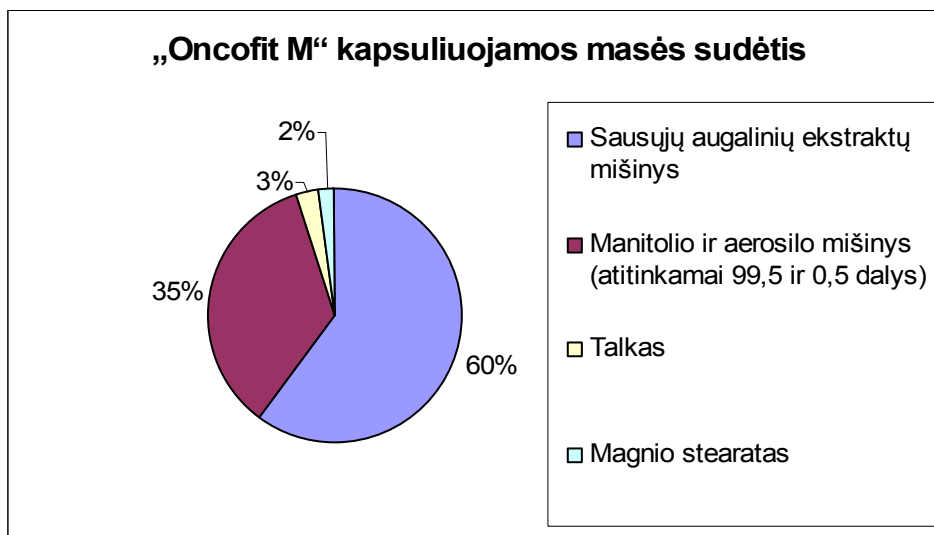
7 pav. Birumo pokytis modeliuojant įvairius manitolio ir aerosilo (atitinkamai 99,5 ir 0,5 dalys) kiekius mišinyje

Reikiamas miltelių birumas buvo pasiektas pridėjus 35 proc. pagalbinių medžiagų (99,5 dalys manitolio ir 0,5 dalių aerosilo) (7 ir 8 pav.). Tačiau atliekant bandomąją seriją ir paruošus kapsuliuojamą masę bei pabandžius gautą mišinį sukapsuliuoti automatine kapsuliavimo mašina KDF-6 UAB „Aconitum“, milteliai lipo prie matricos ir puansonų.



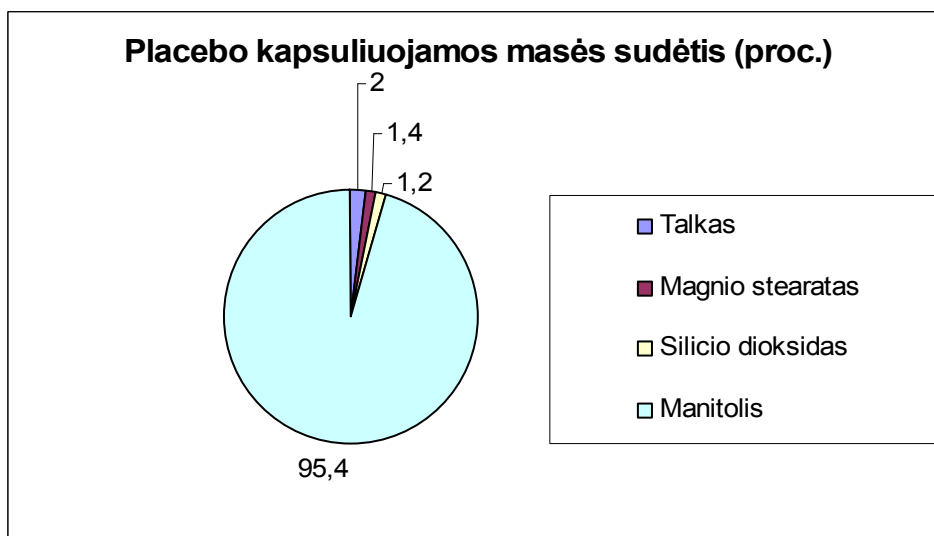
8 pav. "Onkofit M" bandomosios serijos kapsuliuojamos masės sudėtis

Taigi panaudotas magnio stearatas ir talkas. Magnio stearatas padeda išvengti miltelių masės prilipimo prie matricos ir puansonų bei padidina mišinio birumą, o talkas apsaugo nuo kapsuliuojamos masės prilipimo prie kapsulių sienelių. Parinkta galutinė preparato „Oncofit M“ kapsuliuojamos masės sudėtis (9 pav.). Mišinys gerai byra (3,0303 g/s), nelimpa prie matricos ir puansonų. Tyrimų metu nustatytas šio mišinio miltelių suberiamasis tankis - 0,7692 g/cm³.



9 pav. „Oncofit M“ kapsuliuojamos masės sudėtis

Eksperimento metu parinkta placebo kapsuliuojamos masės, atitinkančios kapsuliuojamų miltelių technologines savybes, sudėtis. (10 pav.). Gautas mišinys taip pat gerai byra (6,25 g/s) bei nelimpa prie matricos ir puansonų.



10 pav. Placebo kapsuliuojamos masės sudėtis

Vertinant birumo įtaką kapsulių užpildymui, gauti rezultatai pavaizduoti 5 lentelėje. Palyginant kapsulių užpildymą ekstraktų mišiniu su ekstraktų ir pagalbinių medžiagų mišiniu, dispersijų lygybės hipotezė yra atmetama. Išanalizavus tyrimo duomenis, nustatyta, kad kapsulių, užpildytų ekstraktų mišiniu, masės vidurkis statistiškai reikšmingai skiriasi nuo kapsulių, užpildytų ekstraktų ir pagalbinių medžiagų mišiniu, $p < 0,05$. Remiantis gautais rezultatais darome išvadą, kad kapsulių užpildymas tiesiogiai priklauso nuo medžiagų birumo.

5 lentelė. **Miltelių birumo įtaka kapsulių užpildymui.**

Kapsulės	Vienos kapsulės turinio masės vidurkis (g)	95% vidurkio pasikliautinis intervalas	Didžiausia vienos kapsulės turinio masė (g)	Didžiausios reikšmės nuokrypis nuo vidurkio (proc.)	Mažiausia vienos kapsulės turinio masė (g)	Mažiausios reikšmės nuokrypis nuo vidurkio (proc.)
Užpildytos sausųjų augalinių ekstraktų mišiniu	0,6498	0,640692-0,658908	0,666	2,493	0,622	4,278
Užpildytos sausųjų augalinių ekstraktų ir pagalbinių medžiagų mišiniu	0,7113	0,70529-0,71731	0,727	2,207	0,699	1,729

3.4.2. Klinikiniam tyrimui skirtų „Onkofit M“ kapsulių kokybės vertinimas

Įvertinant preparato „Onkofit M“ kapsulių kokybę, joms buvo atliekamas masės vienodumo testas. Atsitiktinai pasirinkta 20 kapsulių, jos ištirtos ir gauti rezultatai pavaizduoti 6 lentelėje.

6 lentelė. **„Onkofit M“ kapsulių masės vienodumo testo rezultatai.**

Vienos kapsulės turinio masės vidurkis (g)	Didžiausia vienos kapsulės turinio masė (g)	Didžiausios reikšmės nuokrypis nuo vidurkio (proc.)	Mažiausia vienos kapsulės turinio masė (g)	Mažiausios reikšmės nuokrypis nuo vidurkio (proc.)
0,7074	0,7119	0,6361	0,6807	3,7744

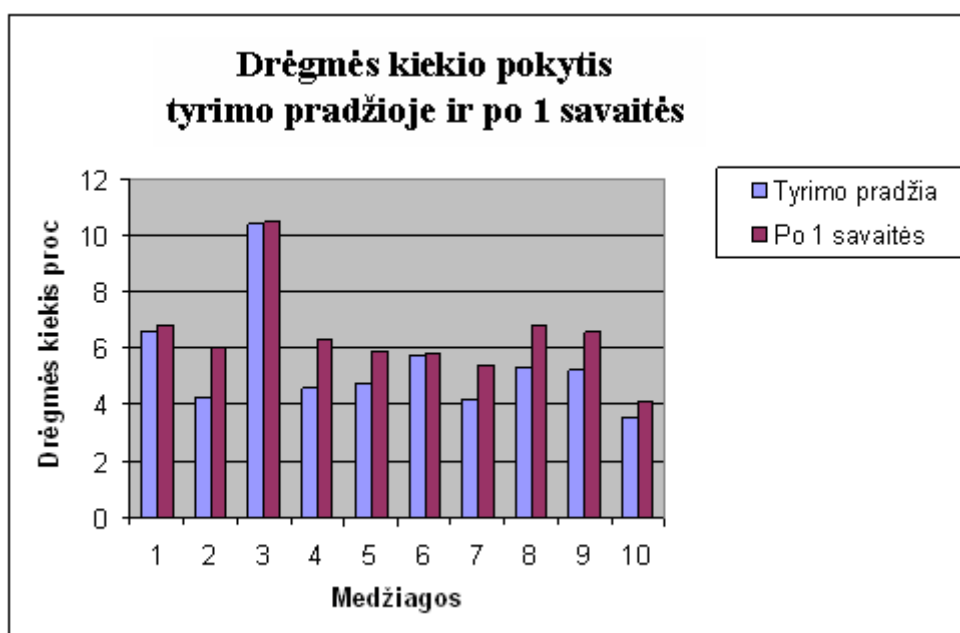
Galima teigti, kad pagamintos kapsulės tenkina viendosių preparatų masės vienodumo testą.

UAB Aconitum sukapsuliuotas preparatas „Onkofit M“ atitiko kapsulių suirimo testo reikalavimus. Jų suirimo laikas skiriasi statistiškai nereikšmingai nuo 3.30 iki 3.40 min.

3.4.3. Sausųjų augalinių ekstraktų higroskopiškumo vertinimas

Atliktas eksperimentas, kurio metu nustatytas drėgmės kiekis (tyrimas atliktas ir drėgnomačiu, ir nuodžiūvį nustatinėjant džiovinimo spintoje; gauti rezultatai abiem metodais skiriasi statistiškai nereikšmingai) sausuose ekstraktuose ir jų mišiniuose su pagalbinėmis medžiagomis. Tuomet ekstraktus ir mišinį palaikius 1 savaitę kambario temperatūros ir drėgmės sąlygose (23-27 °C temperatūroje, esant 55-65 proc. santykinei drėgmei) tyrimas pakartotas. Gauti rezultatai pavaizduoti diagramoje (11 pav.). Išanalizavus duomenis, įrodytas sausųjų ekstraktų higroskopiškumas. Nustatyta, kad naudojant pagalbines medžiagas ekstraktų mišinio drėgmė yra mažesnė (3,594 proc.) nei jų nenaudojant (5,205 proc.).

Palyginant kapsulių užpildymą ekstraktų mišiniu su ekstraktų ir pagalbinių medžiagų mišiniu, dispersijų lygybės hipotezė yra atmetama. Remiantis gautais rezultatais darome išvadą, kad drėgmės kiekis turi didelę įtaką medžiagų birumui (jį mažina), o tuo pačiu ir tolygiam kapsulės užpildymui.



11 pav. **Drėgmės kiekio pokytis tyrimo pradžioje ir po 1 savaitės** (1 - balinių ajerų šakniastiebių ekstraktas; 2 - beržų lapų ekstraktas 1%; 3 - vaistinių čiobrelių žolės ekstraktas 2%; 4 - didžiųjų ugniažolių žolės ekstraktas 4:1; 5 - dilgėlių lapų ekstraktas 1%; 6 - karčiųjų kiečių žolės ekstraktas 4:1; 7 - melisų žolės ekstraktas 7%; 8 - šalavijų lapų ekstraktas 4:1; 9 – sausųjų augalinių ekstraktų mišinys; 10 – sausųjų augalinių ekstraktų ir parinktų pagalbinių medžiagų mišinys).

3.4.4. Fenolinių junginių kiekio nustatymas vaistažolėse ir sausuosiuose ekstraktuose

Klinikinam tyrimui skirtos „Onkotit M“ vaistažolių arbatos siūloma gerti 500 ml per parą (1 valgomąjį šaukštą (3,8 g) mišinio užpilti 0,5 l verdančio vandens ir uždengus palaikyti 15 min. Gerti po 200 ml 2-3 kartus per dieną. Vartoti 30 dienų, po to 10 dienų pertrauka). Eksperimento metu tiriant fenolinių junginių kiekį ultravioletinio spektro absorbcinės spektrofotometrijos metodu nustatyta, kad 500 ml paruoštos arbatos yra 80 galo rūgšties ekvivalentų. Tiriant ekstraktų mišinį nustatyta, jog jo 1-ame g yra 26 galo rūgšties ekvivalentai. Rezultatai pateikti 7-oje lentelėje.

7 lentelė. **Fenolinių junginių kiekis vaistažolių arbatoje ir sausųjų ekstraktų mišinyje**

	Polifenolinių junginių kiekio galo rūgšties ekvivalentais vidurkis	Didžiausiausia reikšmė	Didžiausios reikšmės nuokrypis nuo vidurkio (proc.)	Mažiausia reikšmė	Mažiausios reikšmės nuokrypis nuo vidurkio (proc.)
Vaistažolių arbata (1 g)	21	23,14474	10,21305	19	9,5238
Sausųjų ekstraktų mišinys (1 g) (be pagalbinių medžiagų)	26,075	27,7	6,232	23,7	9,1083

Apskaičiavome, kad 500 ml vaistažolių arbatos yra tiek pat fenolinių junginių, kiek 7-niose preparato „Onkofit M“ kapsulėse.

3.4.5. „Onkofit M“ kapsulių stabilumo tyrimų rezultatai

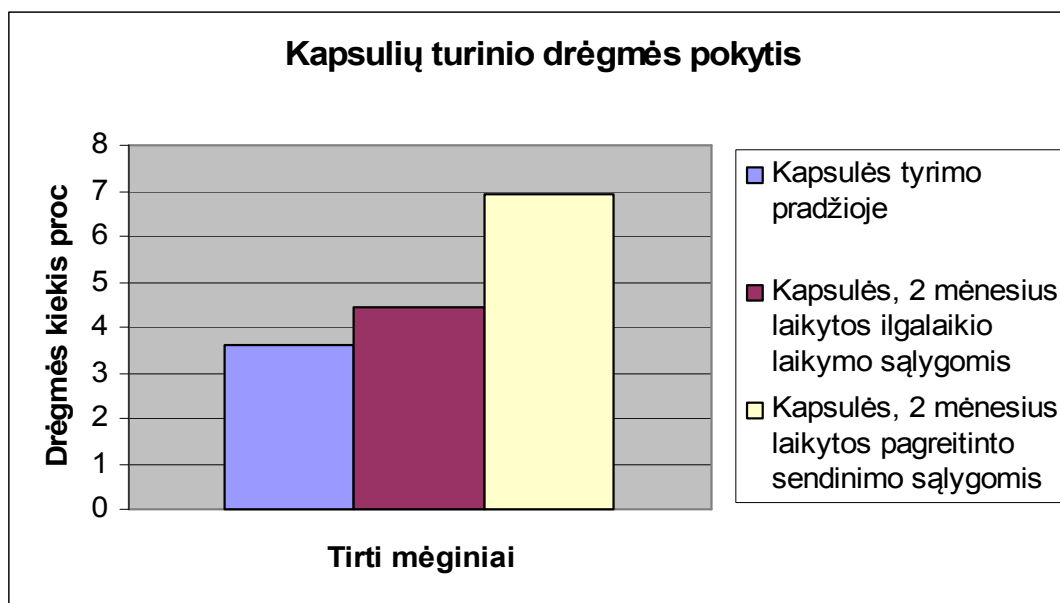
Stabilumo tyrimų rezultatai, laikant kapsules ilgalaikio laikymo ir pagreitinto sendinimo sąlygomis, pateikti 8 lentelėje.

8 lentelė. „Onkofit M“ kapsulių stabilumo tyrimų rezultatai

Kapsulės	Organoleptinės savybės	Vienos kapsulės turinio masės vidurkis (g)	Suirimo laikas (min)
Kapsulės, laikytos ilgalaikio laikymo sąlygomis 1 mėnesį	Kapsulių masė gerai byra	0,69922	6
Kapsulės, laikytos pagreitinio sendinimo sąlygomis 1 mėnesį	Kapsulių masė gerai byra“	0,71988	11
Kapsulės, laikytos ilgalaikio laikymo sąlygomis 2 mėnesius	Kapsulių masė gerai byra	0,71344	6
Kapsulės, laikytos pagreitinio sendinimo sąlygomis 2 mėnesius	Kapsulių masė byra blogai, dalis jos „sušokusi“ į gumuliukus	0,72524	12
Kapsulės, laikytos ilgalaikio laikymo sąlygomis 3 mėnesius	Kapsulių masė gerai byra	0,72566	7
Kapsulės, laikytos pagreitinio sendinimo sąlygomis 3 mėnesius	Kapsulių masė byra blogai, dalis jos „sušokusi“ į gumuliukus	0,73536	12

„Onkofit M“ kapsulių stabilumas tirtas po 1, 2 ir 3 mėnesių. Kapsulių, laikytų pagreitinio sendinimo sąlygomis, suirimo laikas beveik padvigubėjo (8 lentelė), bet atitinka Europos farmakopėjos nustatytus reikalavimus. Tačiau kapsulių, laikytų pagreitinio sendinimo sąlygomis 2 mėnesius, masė „sušoko“ į gumulėlius. Nutarta kapsulių neišimti iš klimatinės spintos ir toliau stebėti. Po 3 mėnesių laikymo pagreitinio sendinimo sąlygomis kapsulių masė ne tik buvo „sušokusi“ į gumulėlius, bet ir patamsėjo, kapsulių apvalkalėlis pasidarė trapus, taigi nutarta jų nebestebėti šiomis sąlygomis.

Nustatytas kapsulių vidutinės masės pokytis, todėl buvo svarbu įvertinti turinio drėgmės kiekį. Taigi po dviejų mėnesių laikymo drėgnomačiu nustatyta kapsulių turinio drėgmė. Rezultatai pavaizduoti diagramoje (12 pav.).



12 pav. Kapsulių turinio drėgmės pokytis tyrimo pradžioje ir po 2 mėnesių laikymo ilgalaikėmis laikymo bei pagreitinoto sendinimo sąlygomis

Nustatytas tyrimo pradžioje bei 3 mėnesius natūraliomis (ilgalaikio laikymo) sąlygomis laikytų kapsulių turinio (sausųjų ekstraktų ir pagalbinių medžiagų mišinio) fenolinių junginių kiekis. Rezultatai pateikti 9 lentelėje. Juos palyginus statistiškai reikšmingo skirtumo negauta.

9 lentelė. Fenolinių junginių kiekio kitimai, laikant kapsules natūraliomis sąlygomis

Kapsulės, laikytos ilgalaikio laikymo sąlygomis	Polifenolinių junginių kiekio galo rūgšties ekvivalentais vidurkis 1 g kapsulių turinio (sausieji augaliniai ekstraktai su pagalbinėmis medžiagomis)	Didžiausiosios reikšmės	Didžiausios reikšmės nuokrypis nuo vidurkio (proc.)	Mažiausios reikšmės	Mažiausios reikšmės nuokrypis nuo vidurkio (proc.)
1 mėnesį	15,511	15,731	1,418	15,100	2,65
2 mėnesius	15,408	15,622	1,389	15,251	1,02
3 mėnesius	15,401	15,499	0,636	15,247	1,00

3.4.6. „Onkofit M“ arbatos mišinio stabilumo tyrimų rezultatai

Tiriant vaistažolių arbatos, supakuotos po 120 g į popierinius pakelius, stabilumą, polifenolinių junginių kiekis galo rūgšties ekvivalentais 1 g vaistažolių svyravo nuo 21,43 iki 23,14 proc., nuodžiūvis svyravo nuo 7,37 proc. iki 8,54 proc., todėl leistiną nuodžiūvį vaistažolių arbatoje apribojome iki ne daugiau kaip 12 proc. Rezultatai pateikti 10 lentelėje.

10 lentelė. „Onkofit M“ vaistažolių arbatos stabilumo tyrimų duomenys (S – vidutinis kvadratinis nuokrypis, pasikliautinasis lygmuo $p < 0,05$)

Tyrimo laikas (mėnesiai)	Polifenolinių junginių kiekis galo rūgšties ekvivalentais 1 g vaistažolių ($\pm S$)	Nuodžiūvis (proc.) ($\pm S$)
0	23,14 $\pm$ 0,0395	7,37 $\pm$ 0,143
6	21,56 $\pm$ 0,0402	7,89 $\pm$ 0,145
12	21,43 $\pm$ 0,0238	8,54 $\pm$ 0,133

Tyrimo rezultatai atitiko nustatytus norminius rodiklius 12 mėnesių. Tyrimai tęsiami.

4. IŠVADOS

1. Sausųjų augalinių ekstraktų, įeinančių į preparato „Onkofit M“ sudėtį, mišinio technologinės savybės nepalankios kapsuliavimui (milteliai blogai byra - 0,617 g/s, todėl netolygiai užpildomos kapsulės, taip pat masė limpa prie kapsulių sienelių);
2. Sausųjų augalinių ekstraktų mišiniui suteiktos tinkamos technologinės savybės modeliuojant pagalbines medžiagas bei jų kiekius: 60 proc. ekstraktų mišinys, 35 proc. manitolio ir aerosilo mišinys (atitinkamai 99,5 ir 0,5 dalys), 3 proc. talko ir 2 proc. magnio stearato; Teisingas mišinio sudėties parinkimas patvirtintas UAB „Aconitum“ – pagaminta eksperimentinė serija – 7000 kietųjų kapsulių.
3. Atliktas 3 mėnesių stabilumo tyrimas parodė, kad kapsules įpakuotas į blisterius rekomenduotina laikyti natūraliomis sąlygomis (25 ± 2 °C temperatūroje, esant 60 ± 5 proc. santykinei drėgmei);
4. Parinkta placebo kapsuliuojamos masės sudėtis: 95,4 proc. manitolio, 1,2 proc. aerosilo, 1,4 proc. magnio stearato ir 2 proc. talko. UAB „Aconitum“ sėkmingai sukapsuliuotas pasirinktos sudėties mišinys - pagamintos pilotiniam tyrimui reikalingos placebo kapsulės (7000 kapsulių blisteriuose);
5. Paruoštas ir supakuotas į popierinius maišelius vaistažolių mišinys arbatai ruošti, jis išliko stabilus 1 metus.

5. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. G. Barauskas. Chirurgija. Vilnius: Charibdė, 2006. - 243-272 p.
2. Lietuvos vėžio registras, [cituota 2009 03 15]. Prieiga per Internetą: <http://www.loc.lt/index.php?-1222667897>
3. Biocheminiai ir molekuliniai ekotoksiškumo mechanizmai bei su jais susiję biožymenys, [cituota 2009 03 15]. Prieiga per Internetą: <http://www.bbk.gf.vu.lt/images/Skyrius5.pdf>
4. E. R. Levin. Integration of the extranuclear and nuclear actions of estrogen. [cituota 2009 03 15]. Prieiga per Internetą: <http://mend.endojournals.org/cgi/content/full/19/8/1951>
5. X. Li, J. Huang, P. Yi, R. A. Bambara, R. Hilf, M. Muyan. Single-chain estrogen receptors (ERs) reveal that the ERalpha/beta heterodimer emulates functions of the ERalpha dimer in genomic estrogen signaling pathways. [cituota 2009 03 15]. Prieiga per Internetą: <http://mcb.asm.org/cgi/content/full/24/17/7681?view=long&pmid=15314175>
6. J. F. Couse, J. Lindzey, K. Grandien, J. A. Gustafsson, K. S. Korach. Tissue distribution and quantitative analysis of estrogen receptor-alpha (ER alpha) and estrogen receptor -beta (ER beta) messenger ribonucleic acid in the wild-type and ER alpha - knockout mouse. [cituota 2009 03 15]. Prieiga per Internetą: <http://endo.endojournals.org/cgi/content/full/138/11/4613>
7. F. Yaghmaie, O. Saeed, S. A. Garan, W. Freitag, P. S. Timiras, H. Sternberg. Caloric restriction reduces cell loss and maintains estrogen receptor-alpha immunoreactivity in the pre-optic hypothalamus of female B6D2F1 mice. [cituota 2009 03 15]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15990721>
8. F. A. Babiker, L. J. De Windt, M van Eickels, C. Grohe, R. Meyer, P. A. Doevendans. Estrogenic hormone action in the heart: regulatory network and function. [cituota 2009 03 15]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11861041>
9. B. J. Deroo, K. S. Korach. Estrogen receptors and human disease. [cituota 2009 03 15]. Prieiga per Internetą: <http://www.jci.org/articles/view/JCI27987>
10. E. V. Jensen, V. C. Jordan. The estrogen receptor: a model for molecular medicine. [cituota 2009 03 15]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796359>
11. Estrogen receptor. [cituota 2008 09 28]. Prieiga per Internetą: http://en.wikipedia.org/wiki/Estrogen_receptor
12. World Health Organization, Cancer (February 2009), [cituota 2008 09 28]. Prieiga per Internetą: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>
13. G. Brandi, M. Paiardini, B. Cervasi, C. Fiorucci, P. Filippone, C. De Marco, N. Zaffaroni, M. Magnani. A New Indole-3-Carbinol Tetrameric Derivative Inhibits Cyclin-dependent Kinase 6 Expression, and Induces G₁ Cell Cycle Arrest in Both Estrogen-dependent and

- Estrogen-independent Breast Cancer Cell Lines. [cituota 2008 09 28]. Prieiga per Internetą: <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/full/63/14/4028>
14. C. M. Cover, S. J. Hsieh, E. J. Cram, C. Hong, J. E. Riby, L. F. Bjeldanes, G. L. Firestone, Indole-3-Carbinol and Tamoxifen Cooperate to Arrest the Cell Cycle of MCF-7 Human Breast Cancer Cells, [cituota 2008 09 28]. Prieiga per Internetą: <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/full/59/6/1244?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&titleabstract=carbinol+&fulltext=breast&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT>
 15. N. Sharon, H. Lis. History of lectins: from hemagglutinins to biological recognition molecules, [cituota 2008 09 28]. Prieiga per Internetą: <http://glycob.oxfordjournals.org/cgi/content/full/14/11/53R?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=lectins&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT>
 16. W. J. Peumans, M. De Ley, H. M. Stinissen, W. F. Broekaert. Isolation and Partial Characterization of a New Lectin from Seeds of the Greater Celandine (*Chelidonium majus*); [cituota 2008 09 28]. Prieiga per Internetą: <http://www.plantphysiol.org/cgi/reprint/78/2/379.pdf>
 17. O. Ragažinskienė, S. Rimkienė, V. Sasnauskas. Vaistinių augalų enciklopedija. Kaunas, 2005.
 18. J. Barnes, L. A. Anderson, J. D. Phillipson. Herbal medicines: a guide for healthcare professionals. 2-as leidimas. London - Chicago, 2002.
 19. N. G. Bisset. Herbal drugs and Phytopharmaceuticals: a handbook for practice on a scientific basis. 2-as leidimas. Stuttgart, 2001.
 20. M. Blumenthal, A. Goldberg, J. Brinckmann. Herbal medicine : expanded commission E monographs : herb monographs, based on those created by a special Expert Committee of the German Federal Institute for drugs and medical devices. Newton, 2000.
 21. H. Rüdiger, H. J. Gabius. Plant lectins: Occurrence, biochemistry, functions and applications. [cituota 2008 10 11]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12376725>
 22. N. Sharon. Lectins: Carbohydrate - specific Reagents and Biological Recognition Molecules. [cituota 2008 10 11]. Prieiga per Internetą: <http://www.jbc.org/cgi/content/full/282/5/2753>
 23. K. Monson, A. Schoenstad. Tamoxifen side effects. [cituota 2008 10 11]. Prieiga per Internetą: <http://breast-cancer.emedtv.com/tamoxifen/tamoxifen-side-effects.html>

24. J. Jones. Tamoxifen Side Effects May Be Attributable to Other Causes. [cituota 2008 10 11]. Prieiga per Internetą: <http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/content/full/93/1/11#PHOTO107>
25. P. A. Ganz. Impact of Tamoxifen Adjuvant Therapy on Symptoms, Functioning, and Quality of Life. [cituota 2008 10 11]. Prieiga per Internetą: <http://jncimono.oxfordjournals.org/cgi/content/full/2001/30/130?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=tamoxifen+side+effect&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT>
26. K. C. Fendl, S. J. Zimmiski. Role of Tamoxifen in the Induction of Hormone - independent Rar Mammary Tumors. [cituota 2008 10 11]. Prieiga per Internetą: <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/reprint/52/1/235.pdf>
27. E. Gorelik, U. Galili, A. Raz. On the role of cell surface carbohydrates and their binding proteins (lectins) in tumor metastasis. [cituota 2008 10 12]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12085965>
28. E. G. De Mejía, V. I. Prisecaru. Lectins as bioactive plant proteins: a potential in cancer treatment. [cituota 2008 10 10]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16183566>
29. M. Kim, M. V. Rao, D. J. Tweardy, M. Prakash, U. Galili, E. Gorelik. Lectin-induced apoptosis of tumour cells. [cituota 2008 10 12]. Prieiga per Internetą: <http://glycob.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/3/5/447>
30. W. J. Peumans, E. J. M. Van Damme. Lectins as Plant Defense Proteins. [cituota 2008 10 12]. Prieiga per Internetą: <http://www.plantphysiol.org/cgi/reprint/109/2/347.pdf>
31. I. J. Goldstein, Lee A. Murphy, S. Ebisu. Lectins as carbohydrate – binding proteins. [cituota 2008 10 12]. Prieiga per Internetą: <http://www.iupac.org/publications/pac/1977/pdf/4908x1095.pdf>
32. J. S. Bains, V. Dhuna, J. Singh, S. S. Kamboj, K. K. Nijjar, J. N. Agrewala. Novel lectins from rhizomes of two Acorus species with mitogenic activity and inhibitory potential towards murine cancer cell lines. [cituota 2008 10 12]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15953573>
33. D. T. Zava, C. M. Dollbaum, M. Blen. Estrogen and progestin bioactivity of foods, herbs, and spices. [cituota 2008 10 17]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9492350>
34. A. L. Murkies, G. Wileox, S. R. Davis. Phytoestrogens // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998, p. 83.

35. D. M. Tham, C. D. Gardner, W. L. Haskell. Potential health benefits of dietary phytoestrogens; a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. [cituota 2009 04 12]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9661587>
36. H. Adlercreutz, W. Mazur. Phyto-oestrogens and western diseases. [cituota 2009 04 12]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187225>
37. P. H. Peeters, L. Keinan-Boker, Y. T. van der Schouw, D. E. Grobbee. Phytoestrogens and breast cancer risk. Review of the epidemiological evidence. [cituota 2008 10 18]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12602916>
38. S. Rice, S. A. Whitehead. Phytoestrogens and breast cancer--promoters or protectors. [cituota 2008 10 18]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17158751>
39. M. Ganzera, D. Piereder, S. Sturm C. Erdelmeier, H. Stuppner. Urtica dioica agglutinin: separation, identification, and quantitation of individual isolectins by capillary electrophoresis and capillary electrophoresis-mass spectrometry. [cituota 2008 10 19]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812839>
40. G. R. Ziegel. Phytoestrogens and breast cancer. [cituota 2008 10 18]. Prieiga per Internetą: <http://www.ajcn.org/cgi/content/full/79/2/183>
41. D. Z. Chen, M. Qi, K. J. Auburn, T. H. Carter. Indole-3-Carbinol and Diindolylmethane Induce Apoptosis of Human Cervical Cancer Cells and in Murine HPV16-Transgenic Preneoplastic Cervical Epithelium. [cituota 2008 10 20]. Prieiga per Internetą: <http://jn.nutrition.org/cgi/content/full/131/12/3294>
42. K. M. Rahman, O. Aranha, H. F. Sarkar. Indole-3-carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cells. [cituota 2008 10 20]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12791510>
43. R. S. Sreenivasa, Yiwei Li, Sunil Upadhyay, Prathima K. Koppolu and Fazlul H. Sarkar. Indole-3-carbinol (I3C) induced cell growth inhibition, G1 cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer cells. [cituota 2008 10 20]. Prieiga per Internetą: <http://www.nature.com/onc/journal/v20/n23/full/1204365a.html>
44. D. W. Robertson, J. A. Katzenellenbogen. Synthesis of the E and Z isomers of the antiestrogen Tamoxifen and its metabolite, hydroxytamoxifen, in tritium labeled form. [cituota 2008 10 20]. Prieiga per Internetą: http://pubs.acs.org/cgi-bin/abstract.cgi/joceah/1982/47/i12/f-pdf/f_jo00133a030.pdf?sessid=600613
45. F. Agil, I. Ahmad, M. Owais. Evaluation of anti-methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) activity and synergy of some bioactive plant extracts. [cituota 2009 04 11]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17004300>

46. A. U. Gilani, A. J. Shah, M. Ahmad, F. Shaheen. Antispasmodic effect of *Acorus calamus* Linn. is mediated through calcium channel blockade. [cituota 2009 04 11]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17009206>
47. J. Cho, J. Y. Kong, D. Y. Jeong, K. D. Lee, D. U. Lee, B. S. Kang. NMDA receptor-mediated neuroprotection by essential oils from the rhizomes of *Acorus gramineus*. [cituota 2009 04 11]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253173>
48. B. S. Koo, K. S. Park, J. H. Ha, J. H. Park, J. C. Lim, D. U. Lee. Inhibitory effects of the fragrance inhalation of essential oil from *Acorus gramineus* on central nervous system. [cituota 2009 04 11]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12843622>
49. M. Ghosh. Antifungal properties of haem peroxidase from *Acorus calamus*. [cituota 2009 04 11]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17056613>
50. S. Qureshi, M. K. Rai, S. C. Agrawal. In vitro evaluation of inhibitory nature of extracts of 18-plant species of Chhindwara against 3-keratinophilic fungi. [cituota 2009 04 11]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386016>
51. U. M. Acuna, Atha, D. E. J. Ma, M. H. Nee, E. J. Kennelly. Antioxidant capacities of ten edible North American plants. [cituota 2009 04 11]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807968>
52. S. Manikandan, R. Srikumar, N. Parthasarathy, Devi R. Sheela. Protective effect of *Acorus calamus* LINN on free radical scavengers and lipid peroxidation in discrete regions of brain against noise stress exposed rat. [cituota 2009 04 11]. Prieiga per Internetą: <http://scielinks.jp/j-east/article/200601/000020060105A1038450.php>
53. A. U. Gilani, A. J. Shah, M. Ahmad, F. Shaheen. Antispasmodic effect of *Acorus calamus* Linn. is mediated through calcium channel blockade. [cituota 2009 04 11]. Prieiga per Internetą: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/113383475/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0>
54. J. S. Bains, V. Dhuna, J. Singh, S. S. Kamboj, K. K. Nijjar, J. N. Agrewala. Novel lectins from rhizomes of two *Acorus* species with mitogenic activity and inhibitory potential towards murine cancer cell lines. *Int Immunopharmacol.* 2005;5(9):1470-1478.
55. B. N. Lankin. Use of sweet flag in treating alveolitis. [cituota 2009 04 11]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/279124>
56. P. K. Shukla, V. K. Khanna, M. Ali, R. Maurya, M. Y. Khan, R. C. Simal. Neuroprotective effect of *Acorus calamus* against middle cerebral artery occlusion-induced ischaemia in rat. [cituota 2009 05 13]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16696294>

57. S. Pratap, D. Reddy, M. Reddy. In vitro and in vivo toxicity studies of selected Indian medicinal plants against *Chrysomya bezziana* (MCN-P-064). International Pharmaceutical Federation World Congress 2002;62:33.
58. P. Suryadevara, S. Khanam. Screening of plant extracts for larvicidal activity against *Culex quinquefasciatus*. Journal of Natural Remedies 2002; 2:186-188.
59. J. Cho, J. Y. Kong, D. Y. Jeong, K. D. Lee, D. U. Lee, B. S. Kang. NMDA receptor-mediated neuroprotection by essential oils from the rhizomes of *Acorus gramineus*. [cituota 2009 05 13]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11253173>
60. K. Chit, W. Myint, K. Thein, W. W. Maw, M. M. Myint, A. Than, M. Khin. Cyclic AMP phosphodiesterase inhibitory activity and chemical screening of four medicinal plants. Pharmaceutical Biology 2001;39(3):181-183.
61. L. F. Belova, S. D. Alibekov, A. I. Baginskaia, S. I. Sokolov, G. V. Pokrovskaja. Asarone and its biological properties. [cituota 2009 04 11]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4085624>
62. J. S. Bains, V. Dhuna, J. Singh, S. S. Kamboj, K. K. Nijjar, J. N. Agrewala. Novel lectins from rhizomes of two *Acorus* species with mitogenic activity and inhibitory potential towards murine cancer cell lines. Int Immunopharmacol. 2005; 5(9):1470-1478
63. R. S. Parab, S. A. Mengi. Hypolipidemic activity of *Acorus calamus* L. in rats. [cituota 2009 04 11]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12385866>
64. B. Y. Hu, Y. Y. Ji. Research on the anticarcinogenic activation of *Acorus calamus*. Anticarcinogenic activation of alpha-asarone on human carcinoma cells. [cituota 2008 11 15]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2947719>
65. B. Kukavica, S. V. Jovanovic. Senescence-related changes in the antioxidant status of ginkgo and birch leaves during autumn yellowing. Physiologia Plantarum 2004;122(3):321-327.
66. H. Kashani, C. G. Emilson, D. Birkhed. Effect of NaF-, SnF₂-, and chlorhexidine-impregnated birch toothpicks on mutans streptococci and pH in approximal dental plaque. [cituota 2008 11 15]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9765009>
67. C. Huyke, M. Laszczyk, A. Scheffler, R. Ernst, C. M. Schempp. Treatment of actinic keratoses with birch bark extract: a pilot study. [cituota 2008 11 15]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16503940>
68. Catherine E. Ulbricht, Ethan M. Basch. Natural standard herb and supplement reference. Elsevier Mosby, 2005
69. Van den Broucke. Chemical and pharmacological investigation on *Thymi herba* and its liquid extracts. Planta Med 1980;39:253-254.

70. B. L. Riggs, L. C. Hartmann. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. [cituota 2008 11 16]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12584371>
71. A. Baranauskaitė. Įrodymais pagrįsti teiginiai apie osteoporozę. Gydomo menas; 2003 m. Nr.3), [cituota 2008 11 19]. Prieiga per Internetą: <http://www.medicine.lt/index.php?pagrid=leidiniai&subid=gm&strid=92>
72. Introduction to Synthesis of Tamoxifen. [cituota 2008 11 19]. Prieiga per Internetą: http://www.ch.ic.ac.uk/local/projects/h_tanner/introsynth.html
73. Phytotherapy. [cituota 2008 11 23]. Prieiga per Internetą: <http://en.wikipedia.org/wiki/Phytotherapy>
74. T. A. Broadbent, H. S. Broadbent. The chemistry and pharmacology of indole-3-carbinol (indole-3-methanol) and 3-(methoxymethyl)indole., [cituota 2008 11 23]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9756978>
75. L. Griciūtė, D. Adomaitienė. Kancerogenezė ir vėžio biologija. Vilnius : Lietuvos Respublikos švietimo ir mokslo ministerijos leidybos centras, 1998. - 53-58 p.
76. C. Muir, J. Waterhouse, T. Mack. Cancer incidence in five continents. IARC scientific publ. No. 88. Lyon, IARC, 1992.
77. Pagrindiniai onkologinės pagalbos rezultatai Lietuvoje. 2001 m. (atasakaitinių formų f. 12 ir f. 24 duomenys). (The main results of oncological care in Lithuania. 2001 year.) Vilnius, 2002.
78. E. Juozaitytė. Krūties vėžys : mokslinė monografija. Vilnius, 2004. 14 p.
79. A. Praškevičius. Biochemija : bendrasis vadovėlis. Kaunas, 2003. 633-639p.
80. Europos farmakopėjos straipsnių rinkinys, 2004, Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos. Vilnius, 2004. 64-66, 121, 139-141, 214-216 p.
81. B. Aleknavičienė, D. Bernatoniš, V. Briedis, G. Drakšienė, A. Savickas, S. Velžienė, J. Vaičiulienė. Pramoninės vaistų technologijos laboratoriniai darbai, 2002, 87 – 90 p.
82. A. Kučinskaitė. Tablečių su sausuoju rausvųjų rodiolių (*Rhodiola rosea* L.) ekstraktu technologijos ir kokybės vertinimas. Kaunas, 2007., 25-26P
83. European pharmacopoeiae / published in accordance with the Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia. 5th ed.. Strasbourg, 2004. 2 t. 572, 599-600 p.
84. G. Paulauskaitė. Kietųjų kapsulių užpildymo miltelių mišiniais technologijos kūrimas ir vertinimas. Kaunas, 2006., 6-27P
85. V. Briedis, J. Grinevičius, A. Savickas, L. K. Švambaris. Vaistų technologija (ketvirtas tomas), Kaunas, 2002.

86. Pagrindiniai onkologinės pagalbos rezultatai Lietuvoje. Vilniaus universiteto Onkologijos instituto vėžio registras, Vilnius, 2002. – 54P
87. E. Juozaitytė ir kt. Krūties vėžio gydymo vėlyvieji šalutiniai reiškiniai. Krūties vėžys. 2004, p.229-246.
88. A. Hurria, M. Lachs. Is cognitive dysfunction a complication of adjuvant chemotherapy in the older patient with breast cancer? [cituota 2009 05 13]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17429718>
89. K. M. Malinowsky, A. Gould, E. Foster, D. Cameron, A. Humphreys, J. Crown, R. C. Leonard. Quality of life and sexual function after high-dose or conventional chemotherapy for high-risk breast cancer. [cituota 2009 05 13]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17160080>
90. K. Kiel, P. P. Kopp. Rehabilitation of breast cancer. Cancer Treat Res 1999; 100:107-33.
91. Z. Barsteigienė, V. Janulis, V. Skyrius, N. Savickienė. Augalinės kilmės preparatai Lietuvos farmacijos rinkoje. [cituota 2009 03 29]. Prieiga per Internetą: <http://medicina.kmu.lt/03p2/03p2-011.pdf>
92. Arbata. [cituota 2009 03 29]. Prieiga per Internetą: <http://lt.wikipedia.org/wiki/Arbata>
93. Vaistažolių mišiniai. [cituota 2009 03 29]. Prieiga per Internetą: <http://www.e-vaistine.lt/vaistazoles/vaistazoliu-preparatai/vaistazoliu-misiniu-ruosimas>
94. Z. Kalvėnienė. Neuroventralio tinktūros ir skystojo raminaimo ekstrakto bei tablečių vaikams technologijos ir jų vertinimas. Kaunas, 2005.
95. K. A. Bone. Clinical guide to blending liquid herbs. Churchill Livingstone; 2003.
96. V. Povilaitytė, M. E. Cuvelier, C. Berset. Antioxidant properties of Moldavian Dragonhead (*Dracocephalum moldavica* L.), Journal of Food Lipids, 8 numeris, 45-64 p.
97. S. Velžienė, Z. Kalvėnienė, B. Aleknavičienė, J. Vaičiulienė, A. Savickas, Rūta Masteikovska. Tablečių su augaliniais ekstraktais technologijos kūrimas ir kokybės įvertinimas. [cituota 2009 03 29]. Prieiga per Internetą: <http://medicina.kmu.lt/03p2/03p2-231.pdf>
98. I. Oniga, A. E. Parvu, A. Toiu, D. Benedec. Effects of *Salvia officinalis* L. extract on experimental acute inflammation. [cituota 2009 03 29]. Prieiga per Internetą: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17595884>
99. N. Savickienė. Šiuolaikinio gydymo koncepcija – chemoterapijos ir biologinės medicinos vienovė. [cituota 2009 05 13]. Prieiga per Internetą: <http://www.imunitetas.lt/?aid=119>
100. V. Čekanavičius, G. Murauskas. Statistika ir jos taikymai I. Vilnius: TEV, 2003.
101. V. Sakalauskas. Statistika su statistica. Vilnius: Margi raštai, 1998.

102. V. Janulis, G. Puodžiūnienė, R. Bernatienė, F. Malinauskas, V. Jakštas. Vaistinių augalinių žaliavų analizė. Kaunas; 2006.

PRIEDAI

Tezės Lietuvos sveikatos mokslų ir jaunųjų tyrėjų konferencijai 2009

„ONKOFIT M“ TECHNOLOGIJOS KŪRIMAS IR VERTINIMAS

Gintarė Paulauskaitė

KMU vaistų technologijos ir socialinės farmacijos katedra

Vadovai: doc. Z. Kalvėnienė, prof. habil.dr. A. Savickas

Lietuvoje krūties vėžys tvirtai pirmauja tarp visų piktybinių navikų, kuriais serga moterys, negana to, sergamumas krūties vėžiu Lietuvoje kasmet didėja. Gydomi cheminiais vaistais dažniausiai neišvengiama šalutinių poveikių ar net rimtų komplikacijų, o vaistinius augalus galima vartoti ilgą laiką be jokio pašalinio poveikio.

Vaistiniai augalai onkologijoje gali būti naudojami kaip apsauga nuo vėžinių ligų arba nepageidaujamų pašalinių reiškinių mažinimui, kada skiriamas tradicinis gydymas (derinant alopatinę mediciną ir fitoterapiją).

Darbo tikslas:

Sausųjų augalinių ekstraktų mišiniui suteikti tinkamas technologines savybes modeliuojant pagalbines medžiagas bei jų kiekius ir pagaminti pilotiniam tyrimui reikalingas kietąsias kapsules, parinkti medžiagas placebo kapsulėms ir jas pagaminti.

Tyrimo medžiagos ir metodai:

Preparato „Oncofit M“ sudėtyje yra balinių ajerų šakniastiebių (*Rhizoma Calami*), beržų lapų (*Folium Betulae*), vaistinių čiobrelių žolės (*Herba Thymi vulgaris*), didžiųjų ugniažolių žolės (*Herba Chelidonii*), dilgėlių lapų (*Folia Urticae*); karčiųjų kiečių žolės (*Herba Artemisiae vulgaris*), melisų žolės (*Herba Melissa*) ir šalavijų lapų (*Folia Salviae*) sausieji ekstraktai.

Tyrimo metu vibraciniu prietaisu nustatytas sausų ekstraktų ir įvairių pagalbinių medžiagų mišinių birumas, įvertinta birumo įtaka kapsulių užpildymui, nustatytas miltelių suberiamasis tankis, atlikti vienadozių preparatų masės vienodumo ir kapsulių suirimo testai, drėgnomačiu nustatytas ekstraktų ir jų mišinio su pagalbinėmis medžiagomis nuodžiūvis, atliktas kapsulių stabilumo tyrimas (ilgalaikėmis laikymo ir pagreitinio sendinimo sąlygomis). Duomenys sukaupiti ir apdoroti naudojant Statistica 6.0 ir Microsoft Excel programas.

Rezultatai:

Parinkta preparato „Oncofit M“ kapsuliuojamos masės sudėtis: 60 proc. ekstraktų mišinys, 35 proc. manitolio ir aerosilo mišinys (atitinkamai 99,5 ir 0,5 dalys), 3 proc. talko ir 2 proc. magnio stearato. Ji gerai byra, nelimpa prie matricos ir puansonų, sėkmingai sukapsuliuota UAB „Aconitum“. Pagamintos kapsulės atitinka masės vienodumo (palyginant kapsulių iš skirtingų blisterių užpildymą, statistikai reikšmingo skirtumo negauta, $p > 0,05$) ir suirimo testų reikalavimus.

Įrodytas ekstraktų higroskopiskumas. Atlikus kapsulių, 1 mėnesį laikytų kambario (23-27 °C temperatūroje, esant 55-65 proc. santykinei drėgmei) ir pagreitinio sendinimo sąlygomis (38-42 °C temperatūroje, esant 70-80 proc. santykinei drėgmei), stabilumo tyrimą, nustatyta, kad jų organoleptinės savybės nepakito, kapsulės, laikytos pagreitinio sendinimo sąlygomis, suirimo laikas pailgėja (dvigubai), tačiau atitinka suirimo testo reikalavimus.

Nustatyta, kad naudojant pagalbines medžiagas ekstraktų mišinio drėgmė yra mažesnė (3,594 proc.) nei jų nenaudojant (5,205 proc.). Palyginant kapsulių užpildymą ekstraktų mišiniu su ekstraktų ir pagalbinių medžiagų mišiniu, dispersijų lygybės hipotezė yra atmetama. Gauta, kad kapsulių užpildymas reikšmingai skiriasi, $p < 0,05$. Remiantis gautais rezultatais darome išvadą, kad drėgmės kiekis turi didelę įtaką medžiagų birumui (jį mažina), o tuo pačiu ir tolygiam kapsulės užpildymui.

Parinkta placebo kapsuliuojamos masės sudėtis: 95,4 proc. manitolio, 1,2 proc. aerosilo, 1,4 proc. magnio stearato ir 2 proc. talko.

Išvados:

1. Parinkta optimali preparato „Oncofit M“ sudėtis.
2. Pagaminta 7000 kapsulių blisteriuose su sausais augaliniais ekstraktais pilotiniam tyrimui; kapsulės atitinka kokybės reikalavimus.
3. Pagaminta 7000 placebo kapsulių.