

PREBIOTIKUM TARTALMÚ KAPSZULA FORMULÁLÁSA ÉS VIZSGÁLATA

Bácskay Ildikó^{1,2,3}, Ujhelyi Zoltán^{1,2}, Pető Ágota^{1,2,3}, Kósa Dóra^{1,2,3}, Józsa Liza^{1,2,3}, Vasas Gábor⁴, Zsuga Judit⁵, Fehér Pálma^{1,2*}

¹ Debreceni Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertechnológiai Tanszék

² Debreceni Egyetem, Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola

³ Debreceni Egyetem, Egészségipari Intézet

⁴ Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Biológiai és Ökológiai Intézet, Növény-tani Tanszék

⁵ Debreceni Egyetem, Népegészségügyi Kar, Egészségügyi Menedzsment Tanszék



Absztrakt

A prebiotikumok a szervezet számára nem emészthető élelmiszer-összetevők, melyek változatlan formában eljutnak a vastagbélbe, ahol a szervezet számára hasznos baktériumtörzsek számára tápanyagként szolgálnak és segítik a szaporodásukat. Jelen kísérletes munka célja az volt, hogy prebiotikus összetételű kapszulát formuláljunk. A kapszula összetétel kialakítását különböző prebiotikumból állítottuk össze: inulin, galakto-oligoszacharid, pektin. A prebiotikumokon kívül cink-citrátot tartalmaz a készítmény. A porkeverék és kapszula gyógyszerkönyvi és egyéb gyógyszerforma vizsgálatát elvégeztük. Meghatároztuk a kapszulák átlagtömegét, a kapszula töltet tömörítetlen és tömörített sűrűségét, a részecskeméret eloszlást szitaanalízissel és a porkeverék gördülékenységét. Ezen kívül a porkeverékben lévő cink-citrát homogén eloszlását is vizsgáltuk analitikai módszer segítségével. A vizsgálatok eredményei alátámasztották, hogy az összetétel technológiai szempontból megfelelő. A választott gyártási technológia és műveleti sor biztosítja a komponensek homogén eloszlását és a reprodukálhatóságot.

Kulcsszavak: prebiotikum, cink, inulin, pektin, galaktooligoszacharid, kapszula

FORMULATION AND TESTING OF PREBIOTIC CAPSULES

Abstract

Prebiotics are non-digestible food ingredients that reach the colon unchanged, serving as nutrients for bacterial strains that are beneficial to the body and helping them to multiply. The aim of the present experimental work was to formulate a capsule with a prebiotic composition. The capsule composition was formulated from different prebiotics: inulin, galacto-oligosaccharide, pectin. In addition to prebiotics, the product contains zinc citrate. The pharmacopoeia and other dosage form test of the powder mixture and capsules were examined. The average weight of the capsules, the uncompressed and compressed density of the capsule filling, the particle size distribution by sieve analysis and the fluidity of the powder mixture were determined. In addition, the homogeneous distribution of zinc citrate in the powder mixture was investigated using an analytical method. The results of the tests confirmed that the composition is technologically appropriate. The chosen manufacturing technology and sequence of operations ensure a homogeneous distribution of components and the reproducibility.

Keywords: prebiotic, zinc, inulin, pectin, galactooligosaccharide, capsule

* A levelező szerző elérhetősége: Debreceni Egyetem, Népegészségügyi Kar, Egészségügyi Menedzsment Tanszék, 4028 Debrecen, Kassai út 26/B; zsuga.judit@med.unideb.hu

1. BEVEZETÉS

Az élelmi rostok elengedhetetlenek az egészséges bélflóra megőrzéséhez, emellett több tanulmány is megerősítette, hogy fontos szerepet töltenek be az ún. gasztrointesztinális barrier kialakításában, ezzel hozzájárulva az immunrendszer megfelelő működéséhez.¹ A prebiotikumok a szervezet számára nem emészthető élelmiszerösszetevők, melyek változatlan formában eljutnak a vastagbélbe, ahol a szervezet hasznos és jótékony baktériumtörzseinek tápanyagként szolgálnak és segítik a szaporodásukat.^{2,3} A prebiotikum a probiotikumok aktivitását növeli, ezáltal javítja a szervezet egészségi állapotát. A probiotikus hatással rendelkező baktériumok leginkább a *Lactobacillus* és a *Bifidobacterium* törzsekbe tartoznak, melyek segítik a bélflóra védelmét és támogatják az immunrendszert.⁴ A prebiotikumok képesek jótékonyan befolyásolni a bélrendszer egészséges működését azáltal, hogy közvetve növelik a baktérium eredetű metabolitok szekrécióját a bélrendszerbe, ezzel pedig az emésztés mellett számos jelátviteli folyamatra is hatással lehetnek.⁵ A prebiotikumok általában 2-20 cukormolekula láncból felépülő oligoszacharidok, ilyenek a fructo-oligoszacharidok (FOS), galakto-oligoszacharidok (GOS), izmaltooligoszacharidok és a xilooligoszacharidok.⁶

Az **inulin** egy sokoldalú biopolimer, a nem emészthető szénhidrátok, az ún. fruktánok csoportjába soroljuk. Mind a gyógyszeriparban, mind az élelmiszeriparban előszeretettel alkalmazzák előnyös tulajdonságai miatt.⁷ A gasztrointesztinális traktusra pozitív hatással bír, csökkenti a székrekedést és növeli a széklet mennyiségét. Az inulin az egyik legszélesebb körben tanulmányozott prebiotikus tulajdonságokkal bíró oligoszacharid, növényi eredetű táplálékok fogyasztásával is hozzájuthatunk, a csicsóka, az articsóka, a fokhagyma, a spárga és a különböző gabonafélék, pl. rozs és árpa is nagy mennyiségben tartalmazza.⁸ Mivel nem emészthető, így a belekben sértetlen marad, ezért a baktériumoknak jó tápanyagként szolgál. Már kis mennyiségben is képes elősegíteni a *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* és *Bifidobacterium lactis* növekedését és életben maradását.⁹ Emellett javítja a bélrendszer egészségét azáltal, hogy a káros mikroflóra elszaporodását csökkenti.¹⁰

A prebiotikumok fő képviselői a rövid cukormolekula láncokból álló oligoszacharidok. Közülük a **galakto-oligoszacharidok** (GOS) rövid galaktóz-molekulaláncokból épülnek fel.¹¹ Mivel a gyomor-bélrendszer felső szakaszában található emésztőenzimek nem képesek ezeket a molekulákat lebontani, az emberi emésztőrendszer csak részben képes feldolgozni az oligoszacharidokat, melyek ezáltal változatlan formában jutnak el a vastagbélbe, ahol tápanyagul szolgálnak a kedvező hatású baktériumok, az úgynevezett probiotikumok szaporodásában.¹² Az oligoszacharidok természetes formában megtalálhatóak különböző élelmiszerekben is, mint például a tej, a zabpehely, különböző hüvelyesek és a spárga. A kiemelkedően jó prebiotikumnak számító galakto-oligoszacharidok elsődleges forrása az anyatej, éppen ezért még a kiegyensúlyozott táplálkozás mellett sem feltétlenül egyszerű szervezetünknek hozzájutnia. Tudományos eredmények igazolják, hogy a prebiotikus galakto-oligoszacharidok növelik a Christensenellaceae család relatív előfordulását a szervezetben, ezért az általunk meghatározott összetételbe is kiválasztásra került ez a prebiotikum típus.¹³

Az egyik legismertebb prebiotikus hatással rendelkező poliszacharid a **pektin**, mely nagy mennyiségben izolálható gyümölcsök és zöldségek – beleértve a citrusféléket, almát, cukorrépat, és burgonyát – sejtfalából. A pektin hatásai magában foglalják a gyomor- és bélnyálkahártya bevonását, a hám integritásának fokozását, ezáltal véd a savas ételek és italok irritáló hatásától, így az emésztési zavarok kezelésén kívül reflux és gyomorfekély gyógyítására is alkalmazható. Epidemiológiai és klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az élelmi rostok, ezen belül is a pektin rendszeres fogyasztása fordítottan összefügg az elhízással, a II. típusú cukorbetegséggel, a rákkal és a szív- és érrendszeri betegségekkel.¹⁴

A **cink** nélkülözhetetlen nyomelem a szervezet számára, különös hatással van az ideg-, reprodukív- és immunrendszerre.¹⁵ A cinkhiány megváltoztatja az immunrendszer normál működését.¹⁵⁻¹⁶ Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) hasmenés esetén cinkpótlást javasol a fejlődő országokban.¹⁷ Bhatnagar és munkatársai randomizált kontrollált vizsgálatban megállapították, hogy orális rehidratációs terápia mellett adott cink kis-

gyermeknél csökkentette a székletürítést, a hasmenéses epizódok időtartamát és a szükséges folyadékpótlást.¹⁸

Az emberi bélflóra összetétele nagymértékben meghatározhatja az egészségi állapotot, ugyanis az azt felépítő több ezer jótékony baktériumtörzs az immunrendszer, valamint az anyagcsere normál működéséhez elengedhetetlen. A bél-mikrobiom egyik alkotóját, a *Christensenellaceae* baktériumcsaládot az elsőként felfedezett *Christensenella minuta* (*C. minuta*) baktériumtörzsről nevezték el, melyet egy egészséges japán férfi székletéből izoláltak 2012-ben. A *C. minuta* jótékony bélbaktériumot több tanulmány összefüggésbe hozta a Testtömeg index-szel (body mass index, vagy BMI) a BMI index-szel: a megfigyeléses populációs vizsgálatok szerint az egészséges testsúllyal ($18,5 \leq \text{BMI} < 25$) rendelkező személyek bélflórájából, illetve székletéből szignifikánsan nagyobb mennyiségű *Christensenellaceae* volt izolálható, mint az elhízott ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) vagy túlsúlyos ($25 \leq \text{BMI} < 30$) egyének esetében. A bélflóra összetételének meghatározása, illetve különböző probiotikumok vagy prebiotikumok segítségével történő módosítása tehát ígéretes szerepet játszhat az elhízás megelőzésében és kezelésében.¹⁹⁻²⁰ A *Christensenellaceae* baktériumcsalád teljes hiányát igazolták a Crohn-betegség, a fekélyes vastagbélgyulladás és az irritábilis bél szindróma esetében is, ami arra utal, hogy ezen baktériumok protektív szerepet játszhatnak a gyulladás szabályozásában is.²¹

1. táblázat: A kapszulátöltet összetétele 1 kapszulára vonatkoztatva

Összetevő	Mennyiség mg/1 kapszula (400 mg)
Frutafit® CLR	120
Biotis™ GOS-P	120
Unipeptine of 100C	80
Flocel 102	76,5
cink-citrát	3,5

A Frutafit® CLR 85 % inulint és 15 % fruktózt tartalmazott, így egy kapszula inulin tartalma 102 mg-nak adódott. A Biotis™ GOS-P 66% GOS-t, 28% laktózt, 3% glükózt és 3% galaktózt tartalmazott, ennek megfelelően egy kapszula GOS tartalma 79,2 mg volt. Az összetételekhez használt Unipeptine of 100C 95%-a az alacsony metoxi pektinek csoportjába sorolható gyümölcspektin, míg 5%-át dextróz alkotja a gyártói leírás szerint. A Flocel 102 márkánév a mikrokristályos cellulózt jelöli.

A formulálás során célunk az volt, hogy olyan összetétel alakítsunk ki, mely prebiotikum és cink tartalmú jól kapszulázható porkeverék, mely jótékony hatással van a szervezetben megtalálható probiotikus hatású baktériumtörzsekre, ezen belül a *C. minuta* baktériumtörzsrre

2. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

2.1. Anyagok

A Flocel 102 a JRS Pharma & Gujarat Microwaxtól, a Frutafit® CLR a Sensus, Netherlands-tól, a Biotis™ GOS-P a Friesland Campina-tól, az Unipeptine of 100C a Cargill, France-tól, a cink-citrát (Zinc Citrate 3-Hydrate) Dr.Paul Lohman: GmbH KG-től, valamint a HPMC „0” méretű kapszula a Hungaro System's Kft-től került beszerzésre.

2.2. Kapszula összetétele és formulálása

A kapszulátöltet kialakításának az első lépése, hogy a cink-citrát kis mennyisége miatt premixet készítettünk a cink-citrátból és a Flocel 102 egy részéből, melyet homogenizáltunk. A premixhez hozzáadtuk a Flocel 102 további mennyiségét majd a Frutafit® CLR, Biotis™ GOS-P és Unipeptine of 100C megfelelő mennyiségét. A porkeveréket kockakeverőben homogenizáltuk és „0” méretű HPMC kapszulába töltöttük CAP8 CAPSUGEL kapszulátöltő gép segítségével ([1. táblázat](#)).

2.3. Kapszula átlagtömegének meghatározása

Véletlenszerűen kiválasztunk húsz kapszulát, melyek tömegét egyesével megmérjük analitikai mérleggel, majd a mért adatokból kiszámítjuk a kapszulák átlagtömegét. Az átlagtömegtől a [2. táblázatban](#) megadott százalékos eltérésnél nagyobb mértékben maximum két egyedi kapszula tömeg térhet el, a megadott érték kétszeresét egyetlen tömeg átlagtól való eltérése sem lépheti túl.²² (Ph. Hg. VIII. 2. 9. 5., Magyar Gyógyszerkönyv VIII. kiadás, Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet).

2. táblázat: Kapszula átlagtömegtől való százalékos eltérése

Gyógyszerforma	Átlagtömeg	Százalékos eltérés
Kapszula	<300 mg	10
	>300 mg	7,5

2.4. Kapszula töltet tömörítetlen és tömörített sűrűségének meghatározása

A kiválasztott kapszula töltet összetétel tömörítetlen és tömörített sűrűségének meghatározását a Ph. Hg. VIII. 2.9.34. vizsgálat szerint végeztük.²² A minta tömörítetlen sűrűségének meghatározásához ismert tömegű porminta térfogatát mértük mérőhenger segítségével. A vizsgálat előtt a szükséges 100 g (m) mennyiségű porkeveréket átszitáltuk egy 1,0 mm-es fonálközű szitán annak érdekében, hogy a tárolás során esetleg csomóssá vált anyagot fellazítsuk. Ezt követően a mintát kíméletesen, tömörítés nélkül egy 250 ml-es mérőhengerbe töltöttük és még tömörülés előtt leolvastuk a látszólagos térfogatát (V_0). A vizsgált porkeverék tömörítetlen sűrűsége a tömörítetlen minta tömegének és térfogatának hányadosa, melyet az m/V_0 képlet alkalmazásával g/ml-ben határoztunk meg. A vizsgált poranyagok tömörített sűrűségét a pormintát tartalmazó edény mechanikus ütogetésével kaptuk. Miután feljegyeztük a por kezdeti térfogatát, a tömörítő berendezés segítségével 10, 500 és 1250 ütést végeztünk, majd leolvastuk a térfogatokat milliliter pontossággal. Mivel a V_{500} és a V_{1250} közti különbség kisebb volt, mint 2 ml, a V_{1250} a tömörített térfogat. Ezt követően az m/V_f képlet segítségével kiszámoltuk a minták g/ml-ben kifejezett tömörített sűrűségét, ahol V_f a porkeverékek végső tömörített térfogata.

2.5. Részecskeméret eloszlás meghatározása szitaanalízissel

A porok és granulátumok részecskeméret eloszlásának meghatározására használt leggyakoribb módszer a szitaanalízis (Ph. Hg. VIII. 2. 9. 38.).²² A vizsgálat elvégzéséhez sorban egymásra rakott, felfelé növekvő fonálközű szitákat használtunk. A vizsgálandó poranyagot a legfelső szitára helyeztük, majd a szitaoszlopot szabályos gyakoriságú rázómozgásnak tettük ki. A vizsgálat végén pontosan meghatároztuk az egyes szitákon visszatartott anyag tömegét. A vizsgálat előtt minden szitát előzetesen megmértünk, majd a poranyag pontosan mért mennyiségét a legfelső szitára helyeztük, a szitára ráhelyeztük a tetejét. Ezt követően a szitaoszlopot 5 percen át rázattuk, majd az egyes szitákat újra lemértük és meghatároztuk mennyi anyag maradt vissza rajtuk. A vizsgálatot Retsch szitarázó gép segítségével végeztük el, 100 g por-

keveréket analizáltunk, 5 percen át, a rezgés amplitúdója 2 mm volt.

2.6. A prebiotikus porkeverék reológiai tulajdonságai

A porkeverék kapszulába való tölthetőségét nagymértékben befolyásolja annak gördülékenysége. A porkeverék nedvességtartalma, a porszemcsék morfológiája és a részecskeméret-eloszlás egyaránt hatással van a porfolyás mértékére. A prebiotikus porkeverék gördülékenységének tesztelésére szabvány ASTM (American Society for Testing and Materials) berendezést használtunk a VII. Magyar Gyógyszerkönyv szerint.

A vizsgálat során a szabvány ASTM D tölcserő egy milliméterpapír felett rögzítettünk úgy, hogy az alsó nyílása a papír felett 4,0 cm-re helyezkedett el. A tölcserő feltöltöttük 10 g poranyaggal (az alsó nyílást egy kártya segítségével elzárva), majd engedték szabadon kiáramlani, mely során egy kúp alakú csuszamlási halom keletkezett. A kúp magasságából (h) és alapjának sugarából (r) tangens szögfüggvénnyel meghatároztuk a csúszó határszöget (lejtőszög) az alábbi képlet segítségével:

$$\operatorname{tg} \alpha = h/r \quad (1)$$

$$\theta = \tan^{-1} (h/r) \quad (2)$$

A por folyási tulajdonságainak értékeléséhez a Carr-féle osztályozást alkalmaztuk. Carr 1965-ben dolgozta ki a Carr-indexet, melynek segítségével a porokat folyóképességük szerint osztályozta a lejtőszög nagysága alapján, a 3. táblázat szerint.²³⁻²⁴

3. táblázat: Carr-féle osztályozás

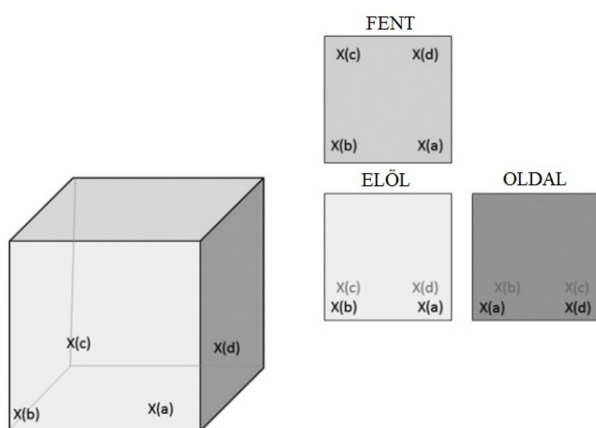
Csúszó határszög (lejtőszög)	Folyási tulajdonság
25-30°	Kitűnő
31-35°	Jó
36-40°	Elég jó (spontán folyik)
41-45°	Tűrhető (akadozva folyik)
46-55°	Gyenge (keverni, rázni kell)
56-65°	Nagyon gyenge
> 66°	Nagyon, nagyon gyenge

2.7. A porkeverék homogenitásának vizsgálata

A kapszula töltet homogenitásának értékelése Erweka Cube Mixer KB 20 berendezés segítségével történt. A kockakeverőbe töltöttük a 2500 darab kapszulára összemért Flocel-t és cink-citrátot tartalmazó premix mennyiségének felét, majd 5 perc kevertetés után hozzáadtuk a maradék porkeveréket is és további 5 percig kevertettük 220/perc fordulatszámra. A Frutafit CLR, Unipectin, Biotis GOS-P és Flocel tartalmú porkeveréket belehelyeztük a premix-et tartalmazó kockakeverőbe, majd 5, 10, 15 perc 220/perc fordulatszámra történő kevertetés után mintát vettünk négy különböző ponton, melyeket az [1.ábra](#) hivatott szemléltetni. A minták cink-citrát tartalma HPLC analízissel került meghatározásra.

2.8. Cinktartalom meghatározásának analitikai módszere

A Zn-et a szerves anyagok elroncsolása után detektáltuk. Analitikai vizsgálati módszer: 0,5 g pontosan bemért, száraz töltet-mintát 1,00 ml cc. H_2O_2 és 5,00 ml cc. HNO_3 elegyében roncsolásnak vetettük alá mikrohullámú roncsolóban, 1800 W teljesítmény mellett (Milestone Ethos Up), 200 °C-on, 20+15 percen át. A keletkező tiszta oldatot vízzel 10,00 ml-re kiegészítettük, majd premix esetén 100-szoros, töltőanyag esetén 10-szeres hígítás után MP-AES (microwave plasma – atom emission spectrometry) készülékkel vizsgáltuk (Agilent Technologies 4200 MP-AES, Autosampler: Agilent Technologies SPS4 Autosampler). A kalibráció ICP IV multielemes spektroszkópiai standard oldattal történt (Merck), amely a fémeket nitrátok formájában tartalmazza.



1. ábra. A homogenitási vizsgálat mintavételi pontjai

Vizsgált hullámhossz: 213,857 és 202,548 nm. Kioldási idő: 5 s, porlasztógáz 140 kPa N_2 (Agilent Technologies 4107 Nitrogen Generator). Ismétlések száma: 3, pumpa sebessége: 15 rpm, felszívási idő: 15 s, öblítési idő: 60 s, stabilizációs idő: 10 s.

3. EREDMÉNYEK

3.1. Kapszula átlagtömegének eredménye

A vizsgálat során a [4. táblázat](#) szerinti eredményeket kaptuk.

4. táblázat: Kapszulák átlagtömegének eredménye

Átlagtömeg	453,37 mg
Legkisebb mért tömeg átlagtól való százalékos eltérése	-3,3%
Legnagyobb mért tömeg átlagtól való százalékos eltérése	2,68%

A táblázatban bemutatott eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy a kapszulák egyedi és átlagtömege megfelel a Ph. Hg. VIII. követelményeinek, a százalékos eltérés 7,5% alatt van, így a kapszulák megfelelőnek bizonyultak a vizsgálatban.

3.2. Kapszula töltet tömörítetlen és tömörített sűrűségének az eredménye

A vizsgálathoz bemért 100,0 g (m) porkeverék térfogata 181 cm^3 (V_0) volt. A vizsgált porkeverék tömörítetlen sűrűségét a tömörítetlen minta tömegének és térfogatának hányadosából számoltuk ki, melyet az m/V_0 képlet alkalmazásával g/ml-ben határoztunk meg. A mint tömörítetlen sűrűsége 0,552 g/ml. Ezt követően a vizsgált poranyagok tömörített sűrűségét a pormintát tartalmazó edény mechanikus ütogetésével kaptuk úgy, hogy a tömörítő berendezés segítségével 10, 500 és 1250 ütést végeztünk. Mivel a V_{500} és a V_{1250} közötti különbség kisebb volt, mint 2 ml, a V_{1250} a tömörített térfogat. A porkeverék tömörített sűrűségét az m/V_f képlet segítségével számoltuk ki, mely érték 0,639 g/ml ([5. táblázat](#)).

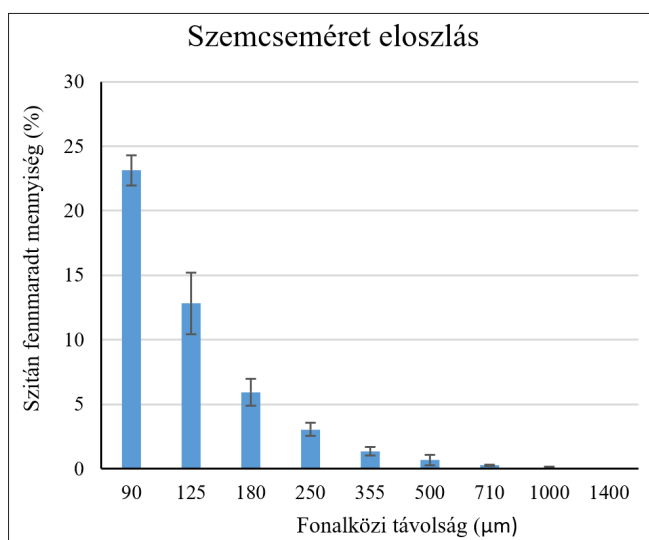
3.3. A prebiotikus porkeverék reológiai tulajdonságai

Négy párhuzamos mérést végezve a lejtőszög nagysága 27,75-33,2° között mozgott. Az eredmé-

nyeket átlagolva $29,55 \pm 2,7$ fokot kaptunk, ami azt jelenti, hogy a prebiotikus porkeverék kitűnő folyási tulajdonsággal rendelkezik, ezáltal könnyen kapszulába tölthető.

3.4. Szitaanalízis eredménye

Az **2. ábrán**, a szitaanalízis során az egyes szitabétekeken fennmaradt pormennyiség látható ábrázolva, a teljes mennyiséghez viszonyítva, százalékos eloszlásban kifejezve. Az eredményeink alapján elmondható, hogy a vizsgált formuláció szemcseméret eloszlása megfelelőnek bizonyult, az összetétel homogénnek tekinthető.



2. ábra. A szitaanalízis eredménye

3.5. A kapszula töltet homogenitás vizsgálatának eredménye

A keverési folyamat után a kocka keverőből öt percenként mintákat vettünk. A porkeverék cink tartalmát HPLC analízissel határoztuk meg. A mintákban detektálható cinkmennyiségét a **6.táblázat** szemlélteti. Az adott mintavételi pontokon mért cink mennyiségek között szignifikáns különbség nem volt detektálható. Az értékek szórása 15 perc

5. táblázat: Kapszula töltet tömörítetlen és tömörített sűrűségének az eredménye

m	100,0 g
V0	181 ml
V10	173 ml
V500	158 ml
V1250	156,5 ml

keverés után nagymértékben csökkent. Az eredmények a végső keverék megfelelő homogenitását igazolják a keverési folyamat után.

4. MEGBESZÉLÉS

A kísérletsorozat során olyan prebiotikus összetétel kialakítására került sor, melynek összetevői az aktuális szakmai irányelveknek leginkább megfelelnek. Az összetétel kialakítása során több emészthetetlen komponens került inkorporálásra. Az élelmi rostok elengedhetetlenek az egészséges bélflóra megőrzéséhez, emellett több tanulmány is megerősítette, hogy fontos szerepet töltenek be a gasztrointesztinális barrier kialakításában.²⁵ Ezen anyagok a normál flórát képző probiotikus baktériumtörzsek tápanyagaként hozzájárulnak az immunrendszer helyes működéséhez.⁴ Az általunk készített összetételekben fő komponensként használtuk a frukánok csoportjába tartozó biopolimert az inulint, az igazoltan prebiotikus hatással rendelkező poliszacharidot a pektint illetve rövid cukormolekula láncokból álló galakto-oligoszacharidok keverékét. Összetételünket kiegészítettük cinkkel is, ami az ideg-, reprodukív- és immunrendszer helyes működéséhez nélkülözhetetlen nyomelem. Az összetétel kialakítása során vizsgáltuk a komponensek fizikai és kémia sajátságait, valamint kiválasztottuk a formuláció helyes technológiai lépéseit. A kialakítás során elsősorban a prebiotikus komponensek reológiai tulajdonságai voltak azon paraméterek mely a fejlesztési folyamat legnagyobb kihívását jelentették. Emellett a megfelelő hatóanyag eloszlás biztosítása érdekében, az összetételekben használni kívánt cink mennyisége miatt egy gyártásközi termék (premix) előállítására és vizsgálatára is szükség volt. A kialakított összetételek minősítésére a legszigorúbb gyógyszerkönyvi eljárások elvégzésével került sor. Kísérleti eredményeink alapján megállapítható, hogy az összetétel technológiai szempontból megfelelő. A választott gyártási technológia és műveleti sor

6. táblázat: Kapszulák átlagtömegének eredménye

Keverési idő	Cink mennyiség az adott pontokon (mg/kg)				Szórás
	a	b	c	d	
5 perc	2190	2316	2374	2408	95,97
10 perc	2203	2185	2247	2028	95,48
15 perc	2200	2290	2110	2180	74,16

biztosítja a komponensek homogén eloszlását és a reprodukálhatóságot. A kialakított összetétel pilot formuláció azonban a rendelkezésre álló adatok alapján léptéknövelésen keresztüli üzemi gyártása viszonylag egyszerűen kivitelezhető.

A preformulációs vizsgálatok alapján a készítmény alkalmas arra, hogy in vivo állatkísérletben a jövőben alkalmazzuk és tanulmányozzuk az összetétel jótékony hatását a *C.minuta* szaporodására.

SZERZŐI HOZZÁJÁRULÁS

B.I., Zs.J. megtervezte a kísérletet. P.Á., K.D., és J.L. elvégezte a kísérleteket. F.P. U.Z. értékelte az adatokat és statisztikai elemzést végzett. V.G. tervezte és végezte az analitikai vizsgálatokat. Minden szerző elolvasta és elfogadta a kézirat közzétett változatát.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A munkánk támogatása a TKP2020-NKA-04 Járműipar, Insulinrezisztencia, Úrkutatás (DE-SPACE) projekt finanszírozásában és a TKP2021-EGA-18 számú projekt a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból biztosított támogatással, a TKP2021-EGA pályázati program finanszírozásában valósult meg. közlemény a Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-19-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja (egyedi pályázati azonosító: ÚNKP-19-3-I-DE-308) támogatásával készült. A közlemény a TKP2020-NKA-04 számú projekt keretében, az Innovációs és Technológiai Minisztérium Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Alapból nyújtott támogatásával, a 2020-4.1.1-TKP2020 pályázati program finanszírozásában valósult meg.

ÖSSZEFÉRHETLENSÉGI NYILATKOZAT

Nincs összeférhetlenség.

IRODALOM

1. Chung WSF, Walker AW, et al. Modulation of the human gut microbiota by dietary fibres occurs at the species level. *BMC Biology*. 2016;14:3.
2. Cunningham M, Vinderola G, Charalampopoulos D, Lebeer S, Sanders ME, Grimaldi R. Applying probiotics and prebiotics in new delivery formats – is the clinical evidence transferable? *Trends in Food Science & Technology*. 2021;112:495–506.
3. Sousa VMC, Santos EF, Sgarbieri VC. The Importance of prebiotics in functional foods and clinical practice. *Food and Nutrition Sciences*. 2011;02:133–44.
4. Govender M, Choonara YE, Kumar P, du Toit LC, van Vuuren S, Pillay V. A Review of the advancements in probiotic delivery: conventional vs. non-conventional formulations for intestinal flora supplementation. *AAPS PharmSciTech*. 2014;15: 29–43.
5. Brosseau C, Selle A, Palmer DJ, Prescott SL, Barbarot S, Bodinier M. Prebiotics: mechanisms and preventive effects in allergy. *Nutrients*. 2019;11:1–26.
6. Crittenden RG, Playne MJ. Production, properties and applications of food-grade oligosaccharides. *Trends in Food Science & Technology* 1996;7:353–61.
7. Akram W, Garud N, Joshi R. Role of inulin as prebiotics on inflammatory bowel disease. *Drug Discoveries and Therapeutics*. 2019;13:1–8.
8. Shoaib M, Shehzad A, et al. Inulin: Properties, health benefits and food applications. *Carbohydrate Polymers*. 2016;147:444–54.
9. Guarino MPL, Altomare A, et al. Mechanisms of action of prebiotics and their effects on gastro-intestinal disorders in adults. *Nutrients*. 2020;12:1–24.
10. Ahmed W, Rashid S. Functional and therapeutic potential of inulin: a comprehensive review in critical reviews. *Food Science and Nutrition*. 2019;59:1–13.
11. Azcarate-Peril MA, Ritter AJ et al. Impact of short-chain galactooligosaccharides on the gut microbiome of lactose-intolerant individuals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2017;114:E367–75.
12. Davis LMG, Martínez I, Walter J, Goin C, Hutkins RW. Bar-coded pyrosequencing reveals that consumption of galactooligosaccharides results in a highly specific bifidogenic response in humans. *PLoS One* 2011;6:e25200.
13. Wilson B, Eyice Ö et al. Prebiotic galactooligosaccharide supplementation in adults with ulcerative colitis: Exploring the impact on peripheral blood gene expression, gut microbiota, and clinical symptoms. *Nutrients*. 2021;13:3598.
14. Lattimer JM, Haub MD. Effects of dietary fiber and its components on metabolic health. *Nutrients*. 2010;2:1266–89.
15. Ibs KH, Gabriel P, Rink L. Zinc and the immune system of elderly. *Advances in Cell Aging and Gerontology*. 2002;13:243–59.
16. Ateş A, Gürsel FE, Altiner A, Bilal T, Keser O. Effect of supplementation of prebiotic oligosaccharides to diets containing zinc propionate on some serum enzymes, metabolites and electrolytes in broilers. *Acta Scientiae Veterinariae* 2015;43:1–7.
17. Salvatore S, Hauser B, et al. Probiotics and zinc in acute infectious gastroenteritis in children: are they effective? *Nutrition*. 2007;23:498–506.
18. Bhatnagar S, Bahl R, Sharma PK, Kumar GT, Saxena SK, Bhan MK: Zinc with oral rehydration therapy reduces stool output and duration of diarrhea in hospitalized children: A randomized controlled trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2004;38:34–40.
19. Peters BA, Shapiro JA, et al. A taxonomic signature of obesity in a large study of American adults. *Scientific Reports*. 2018;8:9749.
20. Waters JL, Ley RE. The human gut bacteria Christensenellaceae are widespread, heritable, and associated with health. *BMC Biology* 2019;17:1–11.
21. Mazier W, Le Corf K, et al. A new strain of christensenella minuta as a potential biotherapy for obesity and associated metabolic diseases. *Cells*. 2021;10:823.
22. Magyar Gyógyszerkönyv. VIII. kiadás. Budapest: Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet; 2006.
23. Beakawi Al-Hashemi HM, Baghabra Al-Amoudi OS. A review on the angle of repose of granular materials. *Powder Technology*. 2018;330:397–417.
24. Sarraguça MC, Cruz AV, Soares SO, Amaral HR, Costa PC, Lopes JA. Determination of flow properties of pharmaceutical powders by near infrared spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2010;52:484–492.
25. Ganda Mall JP, Löfvendahl L, Lindqvist CM, Brummer RJ, Keita ÁV, Schoultz I: Differential effects of dietary fibres on colonic barrier function in elderly individuals with gastrointestinal symptoms. *Scientific Reports*. 2018;8:13404.