مجلة جامعة طرطوس للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الهندسية المجلد (4) العدد(10) 2020
Tartous University Journal for Research and Scientific Studies - engineering Sciences Series Vol. (4) No. (10) 2020

تحضير وتقييم أقراص قابلة للمضغ تحتوي على مستخلص نباتي لتطهير الفم

د. علي علي *
د. وسام زم **
م. ولاء ابراهيم ***

(تاريخ الإيداع 18 /8 /2020. قُبِل للنشر في 26 /2020/11)

□ ملخّص □

تعتبر أمراض الفم من بين المشاكل الصحية الرئيسية وهي مدرجة ضمن أكثر الأمراض المزمنة شيوعاً. لذلك، فإنَّ الاهتمام بصحة الفم ضروري للصحة العامة. تهدف هذه الدراسة هو تطوير أقراص قابلة للمضغ تحتوي على بعض المستخلصات الطبيعية وتقييم خواصها الفيزيوكيميائية مع فحص تأثيرها الموضعي على صحة الفم، حيث تم تحضير مستخلص إيتانولي يحتوي على ثمار الريحان والقرفة والقرنفل عن طريق النقع لمدة (60) يوم، واستخدم في تحضير مجموعة أقراص قابلة للمضغ عن طريق تقنية الصب باستخدام الجيلاتين والسحلب والبكتين كعوامل تهلُّم، وأظهرت النتائج أن التركيبة المحتوية على (1.5 غ) من الجيلاتين و(0.2 غ) من السحلب سواء مع أو بدون سكر كان لها أفضل الخواص الفيزيائية والكيميائية، وأعلى معدل لتحرير البولي فينولات في كلا الأوساط الفموية والمعدية المحاكية، وكانت مستقرة لمدة ثلاثة أشهر عند درجة حرارة التخزين (4 م°). أظهرت الأقراص القابلة للمضغ أيضًا قطر منطقة تثبيط (14 ملم) ضد بكتريا (*Streptococcus pyogenes*)، و(17 ملم) ضد بكتريا (*Streptococcus pneumonia*)، بالتالي يمكن أن تكون هذه الأقراص القابلة للمضغ المحضَّرة دواءً عشبيًا بديلاً جيدًا لتطهير الفم والحفاظ على الصحة العامة.

الكلمات المفتاحية: مستخلصات طبيعية، أقراص قابلة للمضغ، بدائل عشبية، صحة الفم.

** استاذ في قسم تقانة الأغذية _ جامعة طرطوس
** دكتورة في قسم الكيمياء التحليلية و الغذائية _ كلية الصيدلة _ جامعة الأندلس
*** مهندسة في قسم تقانة الأغذية _ جامعة طرطوس

مجلة جامعة طرطوس للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الهندسية المجلد (4) العدد(10) 2020
Tartous University Journal for Research and Scientific Studies - engineering Sciences Series Vol. (4) No. (10) 2020

Formulation and evaluation of chewable lozenges containing plant extract for oral disinfection

Prof. Dr. Ali Ali*
Dr. Wissam Zam**
Eng. Walaa Ibrahim***

(Received 18 / 8 /2020. Accepted 26/ 11/2020)

□ ABSTRACT □

Oral diseases are among the major health problems and are listed among the most common of the chronic diseases. Therefore, the attention to oral health is necessary for general health. The primary objective of this study was the development of chewable lozenges containing some natural extracts and the evaluation of their physiochemical properties with inspection of their local beneficial effect for oral health. An ethanolic extract containing myrtle berries, cinnamon and cloves was prepared by maceration for (60) days and used for the formulation of chewable lozenges batches by molding technology using gelatin, salep and pectin as gelling agents. Results showed that batches containing (1.5 g) of gelatin and (0.2 g) of salep either with or without sugar have the best physicochemical properties, highest polyphenols release rate at both saliva and gastric simulated media, and were stable for three month at storage temperature (4 ºC). The chewable lozenges also showed a diameter of inhibition zone of (14 mm) against *Streptococcus pyogenes*, and (17 mm) against *Streptococcus pneumonia*. It could be concluded that the prepared chewable lozenges could be a good herbal alternative medication for the disinfection of mouth and the maintaining of the general health.

Keywords: Natural extracts; Chewable lozenges; Herbal alternatives; Oral health.

* prof _Department Of Food Technology _Faculty Of Technical Engineering _Tartous University .
** Department Of Analytical And Food Chemistry _ Faculty of Farmacy _ Al-Andalus University
*** Department Of Food Technology _Faculty Of Technical Engineering _Tartous University .

1. المقدمة:

الأقراص القابلة للمضغ (الجيليهات) هي منتجات فموية مختلفة الأشكال عادة ما تحتوي على مادة منكِّهة ومادة فعَّالة طبياً (Sastry et al.، 2000)، وأصبحت منتشرة جدًا في الوقت الحاضر، سواء في المستحضرات الغذائية أو الصيدلانية، كوسيلة لإيصال المواد الفعّالة المختلفة (Choursiya et al.، 2017). تم اعتمادها لتقليل الأعراض الموضعية والجهازية حيث يتم امتصاص العوامل الطبية جيدًا في بطانة الفم أو بعد ابتلاعها (Waugh et al.، 2001). توفِّر الأقراص القابلة للمضغ (الجيليهات) مزايا عديدة من حيث سهولة استهلاكها من قبل الأطفال وكبار السن وسهولة تحضيرها، فهي لا تتطلب الكثير من الوقت والمعدات (Choursiya، 2017). تعتبر الأقراص القابلة للمضغ واحدة من أكثر الأنواع شيوعًا والتي يتم تحضيرها عن طريق صب قاعدة الجيلاتين والتي تعطي ملمسًا مطاطيًا مميزًا يتراوح من خفيف إلى صلب جدًا، اعتمادًا على كمية الجيلاتين المستخدمة (British Pharmacopoeia Commission، 2007 ; Dosani et al.، 2011). غالبًا ما يُضاف السكر أثناء تحضير الأقراص القابلة للمضغ من أجل النكهة والتناسق، ولكن نظرًا لتأثيراته غير المرغوب فيها، من حيث زيادة مؤشر نسبة السكر في الدم والسعرات الحرارية العالية الناتجة من استهلاك السكريات البسيطة، فإنَّ بعض هذه المنتجات تكون قليلة السكر أو خالية من السكر (Aidoo et al.، 2013).

تجويف الفم هو المدخل الرئيسي لكل من الجهاز الهضمي والجهاز التنفسي. لذلك، فإنَّ سوء صحة الفم يمكن أن تؤثر بشكل كبير على العديد من الحالات المزمنة والأمراض الجهازية (Irani، 2016). هناك أكثر من 700 نوع من الكائنات الحية الدقيقة الموجودة في تجويف الفم البشري، والتي يشار إليها بإسم الميكروفلورا الفموية (Dewhirst et al.، 2010; Gao et al.، 2018). تعدُّ *Streptococcus sp.* البكتيريا الفموية الأكثر شيوعًا والتي تلعب دورًا مهمًا في الوسط الميكروبي البشري وصحة الإنسان، لذلك فإنَّ عدم توازن الفلورا الميكروبية، المعروف باسم (dysbiosis)، مرتبط بالتهاب الفم ويمكن أن يساهم في أمراض الفم والحالات الجهازية من خلال تجرثم الدم (Gao et al.، 2018 ; Yamashita et al.، 2017 ; Han et al.، 2013). هناك عدد كبير من العقاقير التركيبية التي تعتبر حاليًا فعَّالة في تخفيف التهاب الفم والحنجرة والعدوى (Schapowal et al.، 2009). ومع ذلك، فإنَّ تطور وظهور سلالات بكتيرية مقاومة للأدوية المضادة للميكروبات، والآثار الجانبية المرتبطة بهذه الأدوية الاصطناعية، مثل القيء والإسهال وتلطيخ الأسنان، وإمكانية تحوير الميكروفلورا الفموية بواسطة هذه الأدوية الاصطناعية أدى إلى تحويل الأبحاث نحو فحص المنتجات الطبيعية (Langdon et al.، 2016 ; Palombo، 2011)، وانتهى الاعتماد على المواد التركيبية وعاد الناس إلى البدائل الطبيعية على أمل السلامة والأمان، حيث تم استخدام طب الأعشاب، المعروف أيضًا باسم الكيمياء النباتية، لعلاج العديد من الأمراض في تجويف الفم (Palombo، 2011) وتعتبر آمنة وفعالة وأكثر قبولًا وتوافقًا مع جسم الإنسان (Dosani et al.، 2011).

الآس الشائع أو الريحان (*Myrtus communis* L.) هو شجيرة عطرية دائمة الخضرة، من عائلة الآسيات (Myrtaceae)، تنمو برية في جميع أنحاء حوض البحر الأبيض المتوسط، تحتوي زيوت عطرية مهمة، بالإضافة إلى غناها بالتانينات والأنثوسيانين، ويعتبر الريحان من أهم الأدوية المستخدمة في الطب اليوناني (Sisay et al.، 2017). وأكدت العديد من الدراسات الخصائص المضادة للميكروبات لمستخلصات الآس وزيوته العطرية (Raoof et al.، 2018 ; Masoumian et al.، 2017).

القرنفل (*Eugenia caryophyllata*) هو براعم الأزهار غير المفتَّحة والمجففة لشجرة القرنفل، التي تنتمي إلى عائلة الآسيات (Myrtaceae) (Wankhede، 2015). وقد وجد أنَّ مستخلصات براعم القرنفل وزيوتها العطرية لها فعاليات بيولوجية مختلفة أهمها فعاليتها كمضادات للميكروبات (.Fu et al، 2007 ; .Adeshina et al، 2018).

القرفة (*Cinnamomum verum*) هي نوع من التوابل يتم الحصول عليها من اللحاء الداخلي لعدة أشجار من جنس Cinnamomum، الذي ينتمي إلى عائلة (Lauraceae). يتم استخدامها في الأطعمة المالحة والحلوة والمنكِّهة (.Rao et al، 2014). كما أنَّ للقرفة خصائص بيولوجية مهمة بسبب وجود مكونات فعَّالة مثل (Cinnamaldehyde و Eugenol وCinnamic acid) لذلك لها العديد من الاستخدامات الطبية أيضاً (.Nandam et al، 2012). وقد وجد أنَّ زيت القرفة العطري له فعالية مضادة للميكروبات ضد بكتريا (*C. perfringens*) (.Aminzare et al، 2018)، وأظهرت دراسة أخرى أنَّ قيم (MIC) لمستخلص لحاء القرفة ضد بكتريا (*P. acne*) كانت (256 ميكروغرام / مل)، بينما كانت (1024 ميكروغرام / مل) ضد بكتريا (*S. epidermidis*) (.Julianti et al، 2017).

يعدُّ المستخلص الايتانولي من ثمار الريحان والقرفة والقرنفل من المشروبات الشائعة التي تحتوي على كميات كبيرة من البولي فينولات ذات النشاط العالي المضاد للأكسدة (.Zam et al، 2017). تم اختبار هذا المستخلص سابقًا لمعرفة نشاطه المضاد للميكروبات وأظهرت النتائج أنَّ المستخلص فعّال في الغالب ضد بكتريا (*S. aureus*) و(*L. monocytogenes*) عند (50 مغ / مل) و(80 مغ / مل)، مع قطر منطقة التثبيط (22 مم) و(17 مم)، على الترتيب (.Zam et al، 2019). تُقدِّم العديد من الدراسات الأخرى أيضًا أدلة قوية على أنَّ هذه المركبات تمتلك نشاطًا مضادًا للميكروبات عاليًا يساعد في الوقاية من العديد من الأمراض (.Hannig et al، 2009 ; .Papuc et al، 2017)، بما في ذلك أمراض الفم مثل تسوس الأسنان وأمراض اللثة (.Petti et al، 2009 ; .Lolayekar et al، 2012).

لذلك، كان الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو إعداد وتقييم الخصائص الفيزيائية والكيميائية للتركيبات المختلفة من الجيليهات، والتي تحتوي على مستخلص ثمار الريحان والقرفة والقرنفل المبخَّر من الكحول سواء مع السكر أو بدونه، وتم اختبار تأثيرها المضاد للبكتيريا ضد (*Streptococcus pyogenes*) و (*Streptococcus pneumonia*) من أجل التحقق من خصائصها الفعَّالة المطهِّرة للفم.

2. المواد والطرق:

1.2. تحضير المستخلص النباتي:

تم جمع ثمار الريحان الزرقاء الداكنة من منطقة جبلية في صافيتا (في الساحل السوري) في شهر كانون الأول، وتم أخذ عينات لحاء القرفة وبراعم القرنفل من الأسواق المحلية ثم طحنها في مطحنة (نوع مولينكس).

تم خلط القرفة والقرنفل وثمار الريحان بنسبة 1: 1: 10 (وزن / وزن) ونقعها بالإيتانول (تركيز % 50، منتج محليًا من العنب المخمَّر عن طريق التقطير) بنسبة 10:1 (وزن / حجم) في مرطبانات زجاجية محكمة ومغلَّفة بورق الألمونيوم وثم تخزينها في مكان مظلم في درجة حرارة الغرفة لمدة شهرين، وبعد ذلك رُشِّح

المستخلص وبُخِّر المذيب باستخدام المبخر الدوار (BÜCHI Labortechnik AG, Switzerland) عند درجة حرارة (40 م°)، حتى إزالة المذيب من المزيج بشكل تام.

2.2. تحضير الأقراص القابلة للمضغ (الجيليهات):

تم تحضير ست تركيبات مختلفة من الجيليهات كما هو مبين في الجدول (1). حُضِّرت هذه التركيبات باستخدام الجيلاتين والسحلب والبكتين كعوامل تهلُّم بتراكيز مختلفة، ثلاثة منها تحتوي على سكر والبقية بدون سكر، واستخدم حمض الستريك مع التركيبات التي تحتوي على السكر لمنع تبلور السكروز والحفاظ على درجة حموضة مناسبة أقل من (7).

تم خلط الكميات الموزونة بدقة من الجيلاتين والسحلب والبكتين في كأس زجاجي وإضافتها إلى الكمية المطلوبة من الماء (مع أو بدون إضافة السكر حسب التركيبة). يوضع الخليط في حمام مائي مع التقليب المستمر حتى تتجانس المكونات. أخيرًا، تمت إضافة المستخلص المبخَّر مع التقليب الجيد. صُبَّ المزيج النهائي في قوالب ووضع في الثلاجة عند حرارة (4 م°).

جدول 1: تركيب الجيليهات

المكَّونات	رقم التركيبة					
	1	2	3	4	5	6
	الكمية					
جيلاتين	1.5غ	1.5 غ	1.0 غ	1.5 غ	1.5 غ	1.0 غ
ماء	5.0 مل	5.0 مل	5.0 مل	5.0 مل	5.0 مل	5.0 مل
سكر	–	–	–	2.0 غ	2.0 غ	2.0 غ
حمض ستريك	–	–	–	0.05 غ	0.05 غ	0.05 غ
سحلب	0.50 غ	0.20 غ	0.15 غ	0.50 غ	0.20 غ	0.15 غ
بكتين	–	–	0.15 غ	–	–	0.15 غ
مستخلص مبخَّر	5.0 مل	5.0 مل	5.0 مل	5.0 مل	5.0 مل	5.0 مل

3.2. تقييم الجيليهات المحضَّرة:

1.3.2. المظهر الخارجي:

تم فحص الجيليهات بصريًا من أجل تحديد اللون والشفافية ووجود أي جسيمات غريبة (Dosani et al.، 2016 ; Manali et al.، 2016).

2.3.2. التدَّبق والتحبب:

تم تقييم قوام الجيليهات من حيث الالتصاق والتحبب من خلال الفحص البصري للمنتج بعد فرك عينة الجيليه بشكل خفيف بين إصبعين (Dosani et al.، 2011 ; Manali et al.، 2016).

3.3.2. قياس الحموضة (pH):

تم تحديد قيم الـ pH لجميع الجيليهات باستخدام مقياس الـ pH الرقمي (ميلووكي ، الولايات المتحدة الأمريكية) ، والذي تمت معايرته بواسطة المحاليل القياسية عند (4 pH و7 pH)، بأخذ وزن (1 غ) من التركيبة وتشتيتها في (100 مل) من الماء المقطر ثم قراءة قيمة الـ pH للمحلول الناتج على الجهاز.

4.3.2. السماكة:

تم قياس السماكة باستخدام أداة القدمة ذات الورنية (بياكوليس) وتم التعبير عنها بـ مم (Dosani et al.، 2011 ; Manali et al.، 2016).

5.3.2. اختبار الانحلال في المختبر:

من حيث المبدأ، يجب أن تكون إجراءات اختبار الانحلال المستخدمة في التركيبات الصيدلانية القابلة للمضغ مماثلة لتلك المستخدمة في التركيبات الصلبة. يعتمد هذا المفهوم على احتمال أن يبتلع المريض شكل الجرعة دون مضغ مناسب، وبالتالي سيظل المركب الفعّال بحاجة إلى التحرير في الجهاز الهضمي لضمان الإجراء الدوائي المطلوب (FDA Guidance for Industry، 2000).

تم تحديد تحرير البولي فينولات من الجيليهات باستخدام جهاز اختبار الانحلال USP (United Pharmacopoeia States، 2016). أجري اختبار الانحلال عند (pH 6.8) لمدة 30 دقيقة لمحاكاة وسط اللعاب و(pH 1.2) لمدة ساعة واحدة لمحاكاة وسط المعدة كما هو موضح في الجدول (2) (Achhra et al.، 2015).

حيث سحبت عينة (1 مل) من المحلول من جهاز الانحلال على فترات زمنية مختلفة واستبدال العينات المسحوبة بالمحلول المحاكي المستخدم. أجري اختبار الفولين سيوكالتو لتقدير البولي فينولات الكلية عند طول موجة (734) نانومتر باستخدام جهاز مقياس الطيف الضوئي (السبيكتروفوتومتر) حسب الطريقة الموصوفة في المرجع (Zam et al.، 2012)، وحساب النسبة المئوية التراكمية للبولي فينولات المتحررة باستخدام المعادلة ($\frac{A}{A0} * 100$) ، حيث A هو امتصاص العينة المسحوبة و A0 هو امتصاص المستخلص بنفس الشروط.

جدول 2: بارامترات اختبار الانحلال في المختبر

وسط الانحلال	وسط محاكي للعاب: 500 مل من محلول الفوسفات الوقائي (pH 6.8) وسط محاكي للمعدة: 500 مل من محلول (N 0.1 HCl) (pH 1.2)
سرعة الدوران	75 دورة/ دقيقة
زمن سحب العينات	وسط محاكي للعاب: 5، 10، 20، و30 دقيقة وسط محاكي للمعدة: 5، 10، 20، 30، 45، و60 دقيقة
درجة الحرارة	37 م° ± 0.5 م°

6.3.2. دراسات الثباتية:

أجريت دراسة الثباتية على التركيبتين (2 و5)، حيث تم تغليف الجيليهات بإحكام وتخزينها عند درجة حرارة التبريد (4 م°) لمدة ثلاثة أشهر، مع تقييم التغييرات في الخصائص (المظهر، التدبق والتحبب، ودرجة الحموضة، والسماكة، والانحلال) شهريًا (Dosani et al.، 2011 ; Manali et al.، 2016).

7.3.2. الفعالية المضادة للميكروبات:

تمت دراسة الفعالية المضادة للبكتيريا على نوعين من البكتريا الفموية (*S. pyogenes*) و(*S. pneumonia*). باستخدام طريقة الانتشار في ثقوب الآغار (Balouiri et al.، 2016). تم تأمين السلالات البكتيرية من جمع مسحات من الحلق في مخبر الجراثيم في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية.

في هذه الطريقة، تم سكب حوالي (15–20) مل من وسط مولر–هينتون آغار في أطباق بتري معقمة وتركها حتى تتصلب، ثم تلقيح الآغار بكل طبق عن طريق نشر حجم من المعلق البكتيري، الذي تم تعديله ليتناسب مع معيار(0.5 McFarland) (تركيز 1.5×10^8 CFU / مل) باستخدام قطعة قطن معقمة. تم تشكيل ثقوب على سطح الآغار، ثم سكب 100 ميكرولتر من مزيج الجيليهات السائل في الثقب. تركت الأطباق لتستقر مدة 30 دقيقة ثم حُضِّنت عند درجة حرارة (37 م°) لمدة (24) ساعة. بعد ذلك فحصت الأطباق لملاحظة إن كان هناك فعالية أو لا وتم التعبير عن النشاط المضاد للبكتيريا على أساس قطر منطقة التثبيط التي ينتجها مزيج الجيليهات السائل ضد البكتيريا المختبرة.

4.2. التحليل الاحصائي:

تم تنفيذ جميع العينات في ثلاث مكررات واستخدام الإحصاء الوصفي لتلخيص متغيرات الدراسة. أجريت التحليلات الإحصائية باستخدام برنامج SPSS Statistics 21، كما استخدم اختبار ANOVA لمقارنة الوسائل، مع مستوى معنوية ($P< 0.05$).

3. النتائج والمناقشة:

يعرض الشكل (1) أشكال الجيليهات لكل تركيبة بينما الخصائص الفيزيائية والكيميائية فهي مبينة في الجدول (3).

شكل (1): أشكال الجيليهات المختلفة المحضَّرة

جدول (3): الخصائص الفيزيائية والكيميائية لخلطات الجيليه المحضرة:

التركيبة	pH	السماكة (mm)	الانحلال في وسط المعدة pH 1.2 (%) 1hr	الانحلال في وسط الفم pH 6.8 (%) 30 min	المظهر
1	6.12	5.4	82.41220495	46.08571429	لون بنفسجي غامق–ملساء –مرنة – غير لاصقة
2	6.12	5.7	95.85492228	84.54285714	لون بنفسجي غامق–أكثر مرونة–ملساء– لامعة– غير لاصقة
3	6.27	5.5	60.67933218	43.57142857	لون بنفسجي غير متجانس باهت– غير ملساء (محببة)– مرنة– غير لاصقة
4	4.82	6.7	85.49222798	69.11428571	لون بنفسجي غامق–مرنة –ملساء ناعمة– غير لاصقة
5	4.48	6.1	98.07138745	98.48571429	لون بنفسجي غامق لامعة–ملساء ناعمة –أكثر مرونة– غير لاصقة
6	4.71	5.65	56.30397237	80.51428571	لون بنفسجي غامق لامعة– ملساء– مرنة– غير لاصقة

يلاحظ من الجدول (3)، أنَّ جميع التركيبات كانت غير لاصقة مع درجات مختلفة من اللون البنفسجي. تتميز تركيبات السكر (4 و 5 و 6) بسماكة أكبر وقيم أقل من (pH) مقارنة بالتركيبات الخالية من السكر (1 و 2 و 3) بسبب إضافة حمض الستريك إلى تركيبات السكر.

بشكل عام، أظهرت التركيبات المحتوية على السكر انحلالاً أكبر وتحرير أعلى للبولي فينولات في كل من الوسط المحاكي للعاب والوسط المحاكي للمعدة، وذلك بسبب وجود السكر، المعروف بقابليته للذوبان في الماء، مما يجعله يتفكك ويذوب بسرعة، واستخدمت السكريات مثل السكروز والجلوكوز وكذلك السكريات الكحولية في تحضير الأقراص سريعة الذوبان بسبب خصائصها الفيزيولوجية والكيميائية والتكنولوجية الممتازة (Malke et al.، 2009). تلعب خصائص الانتفاخ والقدرة على تشكيل الهلام أيضًا دورًا مهمًا في سلوك تحرير المادة الفعالة (Nokhodchi et al.، 2012). كما تُوفِّر المجموعات الوظيفية المحبة للماء (OH–، COOH–، وNH2–) في بنية المواد البوليمرية المستخدمة في هذه الدراسة (الجيلاتين، السحلب، والبكتين) إمكانية تكوين رابطة هيدروجينية وبالتالي امتصاص عالي للماء. هذا ما يفسر التأثير الإيجابي للبوليمرات المحبة للماء على مؤشر الانتفاخ (Mishra et al.، 2011). كما يعتمد مؤشر انتفاخ الجيلاتين أيضًا على تأين هذه المجموعات الوظيفية. لذلك، فإنَّ (pH) الوسط، وكذلك تركيز الإلكتروليت ووجود عوامل تعقيد أخرى، تؤثر على حالة التأين للجيلاتين. وأشارت دراسة سابقة إلى أنَّ التركيبات التي تحتوي على الجيلاتين والبكتين لها مؤشر انتفاخ منخفض مقارنةً بتلك التي تحتوي على الجيلاتين وحده (Hashemi et al.، 2017)، وهو ما يتوافق مع نتائج هذا البحث.

كما ويلاحظ من الجدول (3)، أنَّ تحرير البولي فينولات من التركيبات المكوَّنة من الجيلاتين والسحلب فقط (1 و2 و4 و5) كان مرتبطًا سلبًا بكمية السحلب، وهذا يتفق مع النتائج السابقة التي أثبتت أنَّ الأقراص التي تحتوي على أقل تركيز من السحلب كانت أفضل انحلالاً وتحريراً للمواد الفعَّالة (Razavi et al.،

2014). يمكن تفسير ذلك من خلال حقيقة أنَّ زيادة تركيز المواد الصلبة في التركيبة يقلل من المسامية وتغلغل الماء، وبالتالي يبطئ تحرير البولي فينولات.

يتبيَّن من النتائج المذكورة أعلاه أن معدل تحرير البولي فينولات كان أعلى في كلا الوسطين للتركيبتين (2 و5)، بالإضافة إلى ذلك، أظهرت هاتان التركيبتان مرونة أكثر من التركيبات الأخرى، ولذلك أجريت دراسة الثباتية عليهما لمدة ثلاثة أشهر والنتائج موضحة في الجدول (4).

حيث لم يلاحظ أي تغيرات معنوية ($P<0.05$) في الجيليهات المحضَّرة خلال فترة التخزين مدة ثلاثة أشهر عند درجة حرارة التبريد (4 م°)، فقد لوحظ انخفاض طفيف في سماكة التركيبة (2) مقارنة بالتركيبة (5) أثناء التخزين، ويمكن تفسير ذلك بوجود السكر في التركيبة (5) الذي يربط الماء الحر بقوة أكبر. كما أنه لم يطرأ تغير كبير على الانحلال ومعدل تحرر البولي فينولات في كلا الوسطين بسبب حقيقة أنَّ الارتباطات بين البوليمرات الحيوية (الجيلاتين والسحلب)، بما في ذلك التفاعلات الالكتروستاتيكية والارتباطات الكارهة للماء والروابط الهيدروجينة، تعطي تأثيرات تآزرية تؤدي إلى تحسُّن كبير في العديد من المزائج (Patino et al.، 2011). بالإضافة إلى ذلك، يلعب تشابك البروتينات والسكريات المتعددة (Cross-linking) دورًا مهمًا في الخصائص الوظيفية للأنظمة الغذائية (Back et al.، 2003). في نفس السياق، قد يؤدي ارتباط البولي فينولات مع البوليمرات الحيوية في التركيبة إلى زيادة ثباتها الفيزيائي، ونشاطها المضاد للأكسدة وتوافرها الحيوي (Fang et al.، 2010)، حيث أشير في دراسة سابقة إلى أنَّ الزيادة في قوة هلام الجيلاتين يمكن أن تعزى إلى الروابط الهيدروجينية التي شكلتها البولي فينولات معه (Zhao et al.، 2017 ; Dhand et al.، 2017). بالإضافة إلى أنَّه تمَّ حالياً اكتشاف البولي فينولات النباتية كعامل تشابك لربط الجيلاتين- السكر المتعدد (Cao et al.، 2007). وبالتالي، يعمل هذا الارتباط المتقاطع على ثباتية البولي فينولات وبالتالي حمايتها من الأكسدة. علاوة على ذلك، كانت درجة حرارة التخزين المنخفضة عاملاً مكملاً إضافيًا في الحفاظ على ثبات البولي فينولات خلال فترة ثلاثة أشهر، وأُثبت في دراسة سابقة أنَّ التخزين عند درجة حرارة (4 م°) كان أفضل منه عند (25 م°) للحفاظ على ثباتية وتحرر البولي فينولات من تركيباته المختلفة (Acosta et al.، 2015).

جدول(4): نتائج دراسة الثباتية للتركيبات المثالية (2 و5):

دراسة الثباتية للخَلطَات المثاليَّة خلال 3 شهور						
	التركيبة2			التركيبة5		
	شهر	شهرين	3 شهور	شهر	شهرين	3 شهور
pH	6.13	116.	6.12	4.40	4.38	4.41
السَّماكة (mm)	5.1	4.85	4.3	5.85	5.8	5.6
الانحلال في وسط الفم (pH 6.8) (%)	84.14	83.28	82.88	98.54	98.00	97.57
الانحلال في وسط المعدة (pH 1.2) (%)	96.31	95.27	94.48	98.45	98.09	97.88
المظهر	لم يحدث تغيير	لم يحدث تغيير	لم يحدث تغيير	لم يحدث تغيير	لم يحدث تغيير	لم يحدث تغيير

وتم توضيح تأثير الجيليهات على نوعين من البكتيريا الفموية في الجدول (5).

جدول (5): تأثير الجيليهات على أنواع البكتيريا الفموية المدروسة:

الميكروب	قطر منطقة التَّثبيط (mm)
Streptococcus pyogenes	14± 0.51
Streptococcus spp.	17± 0.79

حيث أظهرت النتائج أنَّ للجيليهات المحضَّرة تأثير جيد ضد البكتريا المختبرة بقطر منطقة تثبيط (14 مم) ضد (*S. pyogenes*) و (17 مم) ضد (*S. pneumonia*)، ويرجع هذا التأثير إلى النشاط المضاد للميكروبات لخلاصة ثمار الريحان والقرفة والقرنفل، الداخلة بتركيب الجيليهات، والذي يُعزى إلى محتواها العالي من المركبات الفينولية (Zam et al.، 2019). أُثبت سابقًا أنَّ جميع العزلات الفموية كانت حساسة لزيت الريحان عند (125–1000 ميكروغرام / مل) بطريقة الانتشار القرصي، مما أدى إلى تشكيل مناطق تثبيط يبلغ قطرها (8.1–41.25 مم)، وكانت جميع السلالات (*S. pyogenes* و *S. mutans* و *C. albicans*) حساسة للتركيز (62.5 ميكروغرام / مل) (Fani et al.، 2014). أشير أيضًا إلى أنَّ للمستخلصات المائية والميتانولية للقرنفل تأثيرات مثبطة على بكتريا (*S. mutans*) (Abd Rahim et al.، 2006). بالإضافة إلى ذلك، وجد أنَّ المستخلص الإيتانولي للحاء القرفة يثبِّط بشكل كبير نمو المكورات العقدية، وكان فعَّالًا كغسول للفم (Waty et al.، 2018).

4. الخلاصة:

ركَّزت الدراسة الحالية على تحضير وتقييم أقراص قابلة للمضغ (جيليهات) مع خلاصة ثمار الريحان والقرفة والقرنفل. أعطى استخدام البوليمرات المحبة للماء، الجيلاتين والسحلب، نتائج جيدة فيما يتعلق بتحرير البولي فينولات في كل من الأوساط المحاكية للعاب والمعدة. كما أظهرت النتائج أنَّ الجيليهات المحضَّرة لها فعالية جيدة ضد نوعين من البكتيريا الفموية (*S. pyogenes*) و(*S. pneumonia*). بالتالي، يمكن أن تكون مناسبة لمشاكل الفم كما يمكن استخدامها من قبل الأطفال وكبار السن الذين يعانون من مشكلة في البلع. ووجد أيضاً أنَّ الجيليهات بقيت مستقرة عند تخزينها بالتبريد عند درجة حرارة (4 م°) لمدة ثلاثة أشهر.

5. المراجع:

1. Abd Rahim, Z.H.; Khan, H.B.S.G., (2006), *Comparative studies on the effects of crude aqueous (CA) and solvent (CM) extracts of clove on the cariogenic properties of Streptococcus mutans*, Journal of oral science, 48(3), 117-123.
2. Achhra, C.V.; Lalla, J.K., (2015), *Formulation development and evaluation of sucrose-free lozenges of curcumin*, Int. J. Pharm. Phytopharmacol. Res., 5(1), 46-55.
3. Acosta, N.; Sánchez, E.; Calderón, L.; et al., (2015), *Physical Stability Studies of Semi-Solid Formulations from Natural Compounds Loaded with Chitosan Microspheres*, Mar. Drugs., 13(9), 5901-5919.
4. Adeshina, I.; Jenyo-Oni, A.; Emikpe, B.O.; Ajani, E.K., (2018), *Effect of solvents on phytoconstituents and antimicrobial activities of Ocimum gratissimum and Eugenia caryophyllata extracts on Listeria monocytogenes*, Acta Veterinary Eurasia, 44, 31-8.
5. Aidoo, R.P.; Depypere, F.; Afoakwa, O. E.; Dewettinck, K.,(2013), *Industrial manufacture of sugar-free chocolates -Applicability of alternative sweeteners and carbohydrate polymers as raw materials in product development*, Trends in Food Science & Technology, 32(2), 84-96.
6. Aminzare, M.; Tajik, H.; Aliakbarlu, J.; Hashemi, M.; Raeisi, M.,(2018), *Effect of cinnamon essential oil and grape seed extract as functional-natural additives in the production of cooked sausage-impact on microbiological, physicochemical, lipid oxidation and sensory aspects, and fate of inoculated Clostridium perfringens*, Journal of Food Safety, 38(4).
7. Back, J.W.; Jong, L.D.; Muijsers, A.O.; Koster, C.G.D., (2003), *Chemical cross-linking and mass spectrometry for protein structural modeling*, Journal of Molecular Biology, 331(2), 303-313.
8. Balouiri, M.; Sadiki, M.; Ibnsouda, K.S., (2016), *Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review*, Journal of Pharmaceutical Analysis, 6(2), 71–79.
9. British Pharmacopoeia Commission, (2007).
10. Cao, N.; Fu, Y.; He, J., (2007), *Mechanical properties of gelatin films cross-linked, respectively, by ferulic acid and tannin acid*, Food Hydrocolloids, 21(4), 575-584.
11. Choursiya, S., (2017), *Review on Lozenges for Oral Bacterial Infection*, International Journal of Pharmacy, 7(1), 16-22.
12. Dewhirst, F.E.; Chen, T.; Izard, J.; et al., (2010), *The human oral microbiome*, J. Bacteriol, 192(19), 5002–5017.
13. Dhand, C.; Venkatesh, M.; Barathi, V.A.; et al., (2017), *Bio-inspired crosslinking and matrix-drug interactions for advanced wound dressings with long-term antimicrobial activity*, Biomaterials, 138, 153-168.
14. Dosani, M.A.; Sakarkar, D.M.; Kosalge, S.B.; Shafiq, S., (2011), *Formulation Development and Evaluation of Unit Moulded Herbal Semisolid Jelly useful in treatment of Mouth Ulcer*, International Journal of PharmTech Research, 3(3), 1705-1713.
15. Fang, Z.; Bhandari, B., (2010), *Encapsulation of polyphenols—a review*, Trends Food Sci Technol., 21, 510–23.

16. Fani, M.M.; Kohanteb, J.; Araghizadeh, A., (2014), *Inhibitory Activity of Myrtus communis Oil on Some Clinically Isolated Oral Pathogens*, Med. Princ. Pract., 23(4), 363–368.

17. FDA Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for orally administered drug products - General Considerations, October (2000).

18. Fu, Y.; Zu, Y.; Chen, L.; Shi, X.; Wang, Z.; Sun, S.; Efferth, T., (2007), *Antimicrobial activity of clove and rosemary essential oils alone and in combination*, Phytotherapy Research, 21(10), 989–994.

19. Gao, L.; Xu, T.; Huang, G.; Jiang, S.; Gu, Y.; Chen, F., (2018), *Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body*, Protein Cell, 9(5), 488–500.

20. Han, Y.W.; Wang, X., (2013), *Mobile microbiome: oral bacteria in extra-oral infections and inflammation*, J. Dent. Res., 92(6), 485–491.

21. Hannig, C.; Sorg, J.; Spitzmüller, B.; Hannig, M.; Al-Ahmad, A., (2009), Polyphenolic beverages reduce initial bacterial adherence to enamel in situ, J. Dent., 37(7), 560-6.

22. Hashemi, M.; Ramezani, V.; Seyedabadi, M.; et al. (2017), *Formulation and Optimization of Oral Mucoadhesive Patches of Myrtus Communis by Box Behnken Design*, Adv Pharm Bull, 7(3), 441-450.

23. Irani, S., (2016), *Herbal Medicine and Oral Health: A Review*, Journal of International Oral Health, 8(10), 989-994.

24. Julianti, E.; Rajah, K.K.; Fidrianny, I., (2017), *Antibacterial Activity of Ethanolic Extract of Cinnamon Bark, Honey, and Their Combination Effects against Acne-Causing Bacteria*, Sci. Pharm., 85(2), 19.

25. Langdon, A.; Crook, N.; Dantas, G., (2016), *The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation*, Genome Medicine, 8(39), 1-16.

26. Lolayekar, N.; Shanbhag, C., (2012), *Polyphenols and oral health*, RSBO, 9(1), 74-84.

27. Malke, S.; Shidhaye, S.; Kadam, V., (2009), *Novel Melt Granulation Using Sugars for Metoclopramide Hydrochloride Orally Disintegrating Tablet*, Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 2(1), 68-72.

28. Manali, R.M.; Shah, D.P., (2016), *Oral medicated jelly: a recent advancement in formulation*, Pharma Science Monitor, 7(2), 13-20.

29. Masoumian, M.; Zandi, M., (2017), *Antimicrobial Activity of Some Medicinal Plant Extracts against Multidrug Resistant Bacteria*, Zahedan Journal of Research in Medical Sciences.

30. Mishra, R.K.; Majeed, A.B.A.; Banthia, A.K., (2011), *Development and characterization of pectin/gelatin hydrogel membranes for wound dressing*, Int. J. Plast. Technol., 15(1), 82-95.

31. Nandam, S.S.; Prakash, S. D.V.; Vangalapati, M., (2012), *Optimization of physico-chemical parameters for the extraction of phenolic components from cinnamon species*, J. Acad. Indus. Res., 1(4), 183- 185.

32. Nokhodchi, A.; Raja, S.; Patel, P.; Asare-Addo, K., (2012), *The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems*, Bioimpacts, 2(4), 175-187.

33. Palombo, E.A., (2011), *Traditional medicinal plant extracts and natural products with activity against oral bacteria: Potential application in the prevention and treatment of oral diseases*, Evid Based Complement Alternat. Med., 2011(90), 1-15.

34. Papuc, C.; Goran, G.V.; Predescu, C.N.; Nicorescu, V.; Stefan, G., (2017), *Plant Polyphenols as Antioxidant and Antibacterial Agents for Shelf-Life Extension of Meat and Meat Products: Classification, Structures, Sources, and Action Mechanisms*, Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 16(6), 1243-1268.

35. Patino, J.M.R.; Pilosof, A.M.R., (2011), *Protein– polysaccharide interactions at fluid interfaces*, Food Hydrocolloids, 25(8), 1925-1937.

36. Petti, S.; Scully, C.,(2009), *Polyphenols, oral health and disease: a review*, Journal of Dentistry, 37(6), 413-23.

37. Rao, P.V.; Gan, S.H., (2014), *Cinnamon: A Multifaceted Medicinal Plant*, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.

38. Raoof, M.; Khaleghi, M.; Siasar, N.; Mohannadalizadeh, S.; Haghani, J.; Amanpour, S., (2018), *Antimicrobial Activity of Methanolic Extracts of Myrtus Communis L. and Eucalyptus Galbie and their Combination with Calcium Hydroxide Powder against Enterococcus Faecalis*, Journal of Dentistry, Shiraz University of Medical Sciences.

39. Razavi, M.; Nyamathulla, S.; Karimian, H.; Noordin, M.I., (2014), *Novel swellable polymer of orchidaceae family for gastroretentive drug delivery of famotidine*, Drug Des. Devel. Ther., 8, 1315–1329.

40. Sastry, S.V.; Nyshadham, J.R.; Fix, J.A., (2000), *Recent technological advances in oral drug delivery - a review*, Pharm. Sci. Technolo. Today, 3(4), 138-45.

41. Schapowal, A.; Berger, D.; Klein, P.; Suter, A., (2009), *Echinacea/sage or chlorhexidine/ lidocaine for treating acute sore throats: A randomized double-blind trial*, Eur. J. Med. Res., 14(9), 406-12.

42. Sisay, M.; Gashaw, T., (2017), *Ethnobotanical, Ethnopharmacological, and Phytochemical Studies of Myrtus communis Linn: A Popular Herb in Unani System of Medicine*, Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine, 22(4), 1035 -1043.

43. United States Pharmacopoeia 39 - National Formulary 34,(2016). Chapter 1092: The dissolution procedure: development and validation, U.S. Pharmacopeial Convention, Rockville, MD 20852.

44. Wankhede, T.B., (2015), *Evaluation of antioxidant and antimicrobial activity of the Indian clove Syzygium aromaticum L. Merr. & Perr*, Int. Res. J. of Science & Engineering, 3(4), 166-172.

45. Waty, S.; Suryanto, D.; Yurnaliza, N. Antibacterial activity of cinnamon ethanol extract (cinnamomum burmannii) and its application as a mouthwash to inhibit *streptococcus* growth. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*, **2018**, 130(1), 1-8.

46. Waugh, A.; Grant, A., (2001), *Disease of the mouth. Ross and Wilson Anatomy and Physiology in Health and Illness*, 9th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 319.

47. Zam, W.; Bashour, G.; Abdelwahed, W.; Khayata, W.,(2012), *Effective extraction of polyphenols and proanthocyanidins from pomegranate's peel*, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 4(3), 675-682.

48. Yamashita, Y.; Takeshita, T., (2017), *The oral microbiome and human health*, J. Oral Sci., 59(2), 201-206.

49. Zam, W.; Ali, A.; Ibrahim, W., (2017), *Improvement of polyphenolic content and antioxidant activity of Syrian myrtle berries (Myrtus communis L.) hydro-alcoholic extracts using flavoring additives*, Progress in Nutrition, 19(1), 112-120.

50. Zam, W.; Ali, A.; Ibrahim, W., (2019), *Antimicrobial activity of Myrtus communis L., Cinnamomum verum and Eugenia caryophyllata alcoholic mixtures*, Current Nutrition & Food Science, 15(1).

51. Zhao, Y.; Sun, Z., (2017), *Effects of gelatin-polyphenol and gelatin–genipin cross- linking on the structure of gelatin hydrogels*, International Journal of Food Properties, 20(S3), S2822–S2832.