

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

სოფიო გოქაძე

ახალი მცენარეული ბიოპოლიმერის საფუძველზე
ჭრილობის შემახორცებელი და დამწვრობის
სამკურნალო თანამედროვე მზა წამალთფორმების
შემუშავება

დისერტაცია ფარმაციის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

თბილისი 2017

ნაშრომი შესრულებულია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტის და იოველ ქუთათელაძის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტის ბაზებზე.

სამეცნიერო ხელმძღვანელები:

ალიოშა ბაკურიძე – ფარმაციის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი.

ვახტანგ ბარბაქაძე – ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი.

ექსპერტები:

დიმიტრი ლაგაზიძე – თსსუ-ის იოველ ქუთათელაძის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტის ფარმაცევტული პროდუქტის, ბიოლოგიურად აქტიური დანამატის და კოსმეტოლოგიური საშუალებების ფორმათა ტექნოლოგიის დეპარტამენტის მეცნიერ თანამშრომელი. აკადემიური დოქტორი ფარმაციაში.

მალხაზ ჯოხაძე – თსსუ-ის ფარმაცოგნოზისა და ბოტანიკის მიმართულების ასოცირებული პროფესორი. აკადემიური დოქტორი ფარმაციაში.

თამაზ ჭუმბურიძე – თსსუ-ის სოციალური და კლინიკური ფარმაციის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი. აკადემიური დოქტორი ბიოლოგიაში.

დისერტაციის მასალები მოხსენებული და მხარდაჭერილია საქართველოს ფარმაცევტთა ასოციაციის და თსსუ-ის ფარმაციის ფაკულტეტის პროფილური დეპარტამენტების გაერთიანებულ სხდომაზე.

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში (ვაჟა-ფშაველას გამზირი N29).

დისერტაციის დაცვა შედგება 2017 წლის სთ-ზე თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ადმინისტრაციულ კორპუსში (ვაჟა-ფშაველას გამზირი N33, I სართული, საკონფერენციო დარბაზი).

TBILISI STATE MEDICAL UNIVERSITY

Sopio Gokadze

Development of state-of-the-art wound and burn healing
finished dosage forms on the basis of a new plant biopolymer

A Thesis

To Earn Doctoral Degree in Pharmacy

Tbilisi 2016

The research was completed at Tbilisi State Medical University,
Faculty of Pharmacy, Iovel Kutateladze Institute
of Pharmacochimistry.

Scientific supervisors of the Thesis:

Aliosha Bakuridze –Doctor of Science, PhD

Vakhtang Barbakadze- Doctor of Science ,PhD

Experts:

Dimitri Lagazidze-PhD in Pharmacy

Malkhaz Jokhadze- PhD in Pharmacy

Tamaz Chumburidze – PhD in Biology

ს ა რ ჩ ე ვ ი

შესავალი.....	7
აქტუალურობა.....	9
თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა.	14
1.1. მცენარეული ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების შემცველი რბილი წამალთფორმების რეცეპტურა, ტექნოლოგია, სტანდარტიზაცია და სამედიცინო პრაქტიკაში გამოყენება.	14
1.1.1. დამხმარე ნივთიერებები რბილ წამალთფორმების წარმოებაში.	22
1.1.2. რბილი წამალთფორმების სტანდარტიზაცია.	30
1.2. დამწვრობის სამკურნალო საშუალებები	34
1.2.1. სამკურნალო ფირფიტების ზოგადი დახასიათება.....	37
1.2.2. სამკურნალო ფირფიტები, როგორც დამწვრობის მკურნალობის პროგრესული საშუალებები.....	39
1.3. ლაშქარას ზოგიერთი სახეობის: <i>Symphytum asperum</i> Lep.-ის, <i>Symphytum caucasicum</i> M.B.-ის, <i>Symphytum grandiflorum</i> D.C.-ის და <i>Symphytum officinale</i> L. (ოჯ. Boraginaceae) ფარმაკოგნოსტული დახასიათება.....	44
1.3.1. <i>Symphytum</i> -ის გვარის მცენარეების ქიმიური შემადგენლობა.....	45
თავი II. კვლევის ობიექტები და მეთოდები.....	51
2.1. კვლევის ობიექტები.....	51
2.2 კვლევის მეთოდები.....	51
თავი III. ლაშქარას მორფო-სტრუქტურული თავისებურებები (Boraginaceae).....	55
3.1. ლაშქარას საკვლევ სახეობათა – <i>Symphytum asperum</i> Lep., <i>Symphytum caucasicum</i> M.Bieb და <i>Symphytum grandiflorum</i> D.C.-ის მორფოლოგიურ ნიშანთა ერთობლიობა	55
3.2. ლაშქარას საკვლევ სახეობათა - <i>Symphytum asperum</i> Lep., <i>Symphytum caucasicum</i> M.Bieb და <i>Symphytum grandiflorum</i> D.C.-ის ღეროს ანატომიური აგებულება.....	57
თავი IV. <i>Symphytum grandiflorum</i> D.C.-ის ღეროების მაღალმოლეკულური ნართების შესწავლა.....	61

თავი V. <i>Symphytum asperum</i> Lep.-დან პოლი[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ) გლიცერინის მჟავას] სუბსტანციის მიღების ტექნოლოგიის გაუმჯობესება	68
5.1. <i>Symphytum asperum</i> -დან პოლი[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ) გლიცერინის მჟავას] სუბსტანციის მიღება ნახევრადსაწარმოო პირობებში.....	75
თავი VI. პდფგმ-ის გელის რეცეპტურის განსაზღვრა და ტექნოლოგიის დამუშავება.	79
თავი VII დამწვრობის სამკურნალო პდფგმ-ის ფირფიტების შემადგენლობის განსაზღვრა და ტექნოლოგიის დამუშავება.....	88
7.1. სამკურნალო ფიტოფირფიტის ტექნოლოგია.....	95
თავი VIII. აქტიურისუბსტანციის (პდფგმ-ის), პდფგმ-ის გელის და ფირფიტების წინაკლინიკური შესწავლა.....	102
8.1. სუბსტანციის ტოქსიკურობის განსაზღვრა მწვავე ექსპერიმენტში	102
8.2. სუბსტანციის ტოქსიკურობის განსაზღვრა ქრონიკულ (90-დღიან) ექსპერიმენტში	102
8.3. სუბსტანციის ადგილობრივი გამაღიზიანებელი და მალერგიზებელი მოქმედება	103
8.4. წამალთფორმების სპეციფიკური აქტიურობა მექანიკური ჭრილობის და დამწვრობის მოდელზე.....	104
საერთო დასკვნები.....	110
ლიტერატურა:	112
Summary of PhD Thesis.....	126
დანართი	133
გამოქვეყნებული შრომები	133

შესავალი

სამკურნალწამლო ფორმის და მისი ორგანიზმში შეყვანის გზის შერჩევა – ფარმაკოთერაპიის მნიშვნელოვანი ამოცანაა. არასწორად შერჩეული სამკურნალწამლო ფორმა შეიძლება მომატებული ან შემცირებული აქტიურობის ან მისი სრული არაეფექტურობის მიზეზი გახდეს. ავადმყოფთა 54%-ის მიერ წამლის მიღებაზე უარის თქმა განპირობებულია შეყვანის გზის მოუხერხებლობით. ამჟამად ფარმაცევტული მრეწველობის წინაშე დგას მზა სამკურნალწამლო საშუალებების გამოშვების გამრავალფეროვნების და საჭირო სამკურნალწამლო ფორმების შერჩევაში ექიმების შესაძლებლობების გაზრდის ამოცანა.

თანამედროვე ფარმაცევტული ტექნოლოგიის ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი ამოცანა არის ისეთი სამკურნალწამლო ფორმების შექმნა, რომლებიც ხელს შეუწყობს წამლის ბიოლოგიური შეღწევადობის გაზრდას და გვერდითი ეფექტების შემცირებას. ეს მიიღწევა სხვადასხვა გზებით, რომელთა შორის შეიძლება, გამოვყოთ სპეციალური დამხმარე ნივთიერებების გამოყენება და ტექნოლოგიური მიდგომები. გვერდითი რეაქციების შემცირების ერთ-ერთი საშუალება არის მოქმედი ნივთიერების კონტროლირებადი გამონთავისუფლების უზრუნველყოფა სამიზნე ორგანოში, უჯრედში ან დაზიანებულ უბანზე. კონტროლირებული/მდგრადი მიწოდება ხორციელდება მედიკამენტის გადამტანი პოლიმერების გამოყენებით. მედიკამენტის მიწოდებისას პოლიმერები კონტროლირებული ტემპით ათავისუფლებენ მოქმედ ნივთიერებას, პოლიმერში დიფუზიის პროცესის მეშვეობით, ან პოლიმერის დეგრადაციის გზით, რაც დროთა განმავლობაში ხდება. ეს ყოველივე მოწმობს იმაზე, რომ მიზანმიმართული მიწოდების სამკურნალწამლო ფორმების შექმნის მეთოდოლოგიის შემუშავება არის ფარმაცევტული მეცნიერებისა და პრაქტიკის აქტუალური პრობლემა. მისი გადაწყვეტა საშუალებას მოგვცემს სამედიცინო პრაქტიკაში დავნერგოთ თანამედროვე მაღალეფექტური სამკურნალწამლო ფორმები და მნიშვნელოვნად გავზარდოთ მათი ნომენკლატურა.

მეცნიერულ-ტექნიკური პროგრესის საუკუნეში არა მხოლოდ სამკურნალწამლო ნივთიერებების ფართო ასორტიმენტი, არამედ სამკურნალწამლო ფორმების მრავალფეროვნება საშუალებას მოგვცემს წარმატებით ვუმკურნალოთ სხვადასხვა დაავადებების მქონე პაციენტებს.

მექანიზაციის, ტრანსპორტისა და ქიმიური მრეწველობის განვითარებამ, ელექტრული და ატომური ენერჯის ფართო გამოყენებამ განაპირობა თანამედროვე პირობებში ჭრილობების და დამწვრობების რიცხვის ზრდა. ამას ხელი შეუწყო აგრეთვე ბოლო წლებში ბუნებრივმა და ტექნოგენურმა კატასტროფებმა, მსოფლიოს რიგ ქვეყნებში მიმდინარე საომარი ოპერაციების და ტერორისტული აქტების გახშირებამ.

ჭრილობის და დამწვრობის მკურნალობის ისტორია მრავალ საუკუნეს ითვლის. ჯერ კიდევ პირველყოფილი ადამიანები ცდილობდნენ ემკურნალათ ჭრილობების და დამწვრობებისათვის ბუნებრივი საშუალებებით.

ფიტოპრეპარატები შეიცავენ ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებებს, რომლებიც ხშირ შემთხვევაში არარიან ტოქსიკურები, არ მოქმედებენ გამაღიზიანებლად კანზე, არ იწვევენ ალერგიულ რეაქციებს, რაც მთავარია მოქმედებენ მიკროორგანიზმების და ვირუსების შტამებზე, რომლებსაც გამომუშავებული აქვთ გამძლეობა ანტიბიოტიკებისა და სინთეზური პრეპარატებისმიმართ.

დღეისათვის უპირატესობა ენიჭება ჭრილობის შემახორცებელ და დამწვრობის სამკურნალო ისეთ პრეპარატებს, რომლებსაც მაღალ სპეციფიკურ ეფექტთან ერთად გააჩნიათ ტკივილგამაყუჩებელი, ანთების საწინააღმდეგო, და ანტიმიკრობული მოქმედება, ამასთანავე არ ახდენენ გამაღიზიანებელ ზემოქმედებას ქსოვილებზე. სწორედ აღნიშნული თვისებების მატარებელია ლაშქარას გვარის ზოგიერთი სახეობიდან გამოყოფილი, ახალი მცენარეული ფენოლური ბიოპოლიმერი პოლი[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ) გლიცერინისმჟავა] (პდფგმ).

წარმოდგენილი სადისერტაციო ნაშრომი ეძღვნება პდფგმ-ის საფუძველზე ჭრილობის შემახორცებელი და დამწვრობის სამკურნალო თანამედროვე მზა წამალთფორმების: გელის და ფირფიტების შემუშავებას.

აქტუალურობა

თანამედროვე მსოფლიოს ცივილიზაციის თანმდევი პრობლემებია ტექნოკატასტროფები, შედეგად ადამიანის კანის მასიური დაზიანებები: ჭრილობა, დამწვრობა და ა.შ. ეტიოპათოგენუზის მიუხედავად ისინი ხასიათდებიან ტკივილის სინდრომის არსებობით, პათოგენური მიკროფლორით, ჩირქოვანი ექსუდატით, ჭარბი ჰიდრატაციით და ა.შ.

ჭრილობის შეხორცება და დამწვრობის მკურნალობა წარმოადგენს ერთ-ერთ რთულ პრობლემას თანამედროვე მედიცინისათვის. იგი დაკავშირებულია ანტიბიოტიკებისადმი მდგრადი მიკროფლორის ზრდით და ტოქსიკურ-ალერგიული რეაქციების გახშირებით. ამავე დროს, მედიცინაში ამ მიზნით გამოყენებული სამკურნალო საშუალებები არცთუ იშვიათად არ პასუხობენ თანამედროვე მოთხოვნებს, გააჩნიათ ჭრილობის შეხორცების ცალკეულ ფაზებზე გავლენის და არა კომპლექსური მოქმედებისუნარი. უნდა აღინიშნოს, რომ ხშირ შემთხვევაში სწორად არ არის შერჩეული ჭრილობის შემახორცებელი და დამწვრობის სამკურნალო მზა წამლის ფორმა, რაც უარყოფითად მოქმედებს თერაპიულ ეფექტზე.

ჭრილობის დროს გამოყენებულ რბილ წამალთფორმებს შორის უპირატესობას გელებს ანიჭებენ. მალამოებთან შედარებით გელი პერსპექტიული წამლის ფორმაა. მათი pH ახლოსაა კანის pH-თან, მომზადებისათვის საჭიროა დროის და მატერიალური რესურსების ნაკლები დანახარჯები, კანზე და ლორწოვან გარსზე სწრაფად და თანაბრად ნაწილდებიან.

დამწვრობის დროს ტრადიციულად გამოყენებულ სამკურნალო ფორმებს, როგორცაა მალამოები, აეროზოლები და სხვა გააჩნიათ მნიშვნელოვანი ხარვეზები. ისინი ვერ უზრუნველყოფენ სამკურნალო ნივთიერებების ზუსტ დოზირებას. დატანის ადგილას ვერ ინარჩუნებენ მოქმედი ნივთიერების მუდმივ კონცენტრაციას, მათი ჭრილობის ექსუდატით გაჯერების და სამკურნალო საშუალების ქსოვილთან არათანაბარი კონტაქტის გამო.

დამწვრობის მკურნალობის ახალ ეტაპს წარმოადგენს სამედიცინო დანიშნულების პოლიმერების საფუძველზე შექმნილი სამკურნალო ფირფიტების გამოყენება, მათში ჩართული ბუნებრივი სუბსტანციებით, რომლებიც აჩქარებენ შეხორცების პროცესს და წინააღმდეგობას უწევენ დამწვრობის ადგილებში ანთებით პროცესებს.

სამკურნალო მცენარეებს შორის, რომლებიც ავლენენ აღნიშნულ ფარმაკოლოგიურ მოქმედებებს გამოვყოფთ ხაოიან ლაშქარას (*Symphytum asperum* Lep.ოჯ. Boraginaceae).

ხაოიანი ლაშქარა (*Symphytum asperum* Lep .ოჯ. Boraginaceae) არის მრავალწლიანი მცენარე(12), რომელიც 2000-ზე მეტი წლის განმავლობაში გამოიყენება როგორც მცენარეული სამკურნალო საშუალება. ლაშქარა გამოიყენება ძვლის მოტეხილობების, მყესების დაზიანების, გასტროინტესტინალური ტრაქტის წყლულოვანი წარმონაქმნების მკურნალობისათვის. ხელს უწყობს, ჭრილობის შეხორცებას, ფილტვებში ექსუდატის გაწოვას და ამცირებს ანთებით პროცესებს სახსრებში(147). ქართულ ხალხურ მედიცინაში ლაშქარას (*S.asperum* Lep.) გალენური პრეპარატები გამოიყენება, როგორც რეგენერაციის პროცესების დამაჩქარებელი საშუალებები(17). ლაშქარა შეიცავს ცილებს, ანტიოქსიდანტურ ვიტამინებს, პოლისაქარიდებს, ტანინებს, პიროლიზიდინის ალკალოიდებს და ალანტონს. ტრადიციულად ლაშქარა გამოიყენებოდა, როგორც გარეგანი ისე შინაგანი მიზნებისათვის, მაგრამ ამჟამად ლაშქარას პრეპარატების შინაგანი გამოყენება მკაცრად შეზღუდულია ჰეპატოტოქსიკური და კარცენოგენული პიროლიზიდინის ალკალოიდების შემცველობისგამო.

Symphytum Asperum Lep.–ის და *Symphytum caucasicum* M.B. (ოჯ.Boraginaceae)-ის ფესვებიდან, ღეროებიდან და ფოთლებიდან მოწოდებულია წყალში ხსნადი პოლისაქარიდების ჯამის და მაღალმოლეკულური (>1000 kDa) ფრაქციის გამოყოფის სქემა, რომელიც საშუალებას იძლევა მთლიანად იქნას მოცილებული ტოქსიკური პიროლიზიდინის ალკალოიდები(102).

ლაშქარას კავკასიური სახეობების (*S. Asperum* Lep., *S. Caucasicum* M.B.) ფესვებიდან და ღეროებიდან გამოყოფილია ფენოლური პოლიმერი პოლი[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ) გლიცერინისმჟავა] (პდფგმ) ანუ პოლი[ოქსი-1-კარბოქსი-2-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ) ეთილენი]. ასეთი ბიოპოლიმერი ცნობილი არ იყო ბუნებაში და პირველად იქნა გამოყოფილი და იდენტიფიცირებული ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორის, ვახტანგ ბარბაქაძის და თანაავტორთა მიერ. ამ ფენოლურ პოლიმერს, განსხვავებით პოლისაქარიდებისაგან, აღმოაჩნდა მაღალი იმუნომოდულატორული (ანტიკომპლემენტარული), ანტიოქსიდანტური, ანტილიპოპეროქსიდანტური, ანთების საწინააღმდეგო და ჭრილობის შემახორცებელი მოქმედება (100,109,110).

კვლევის მიზანია კომპლექსური: ბიოფარმაცევტული, ტექნოლოგიური, ფიზიკურ-ქიმიური, ქიმიური და ფარმაკოლოგიური კვლევების საფუძველზე ახალი მცენარეული ფენოლური ბიოპოლიმერის (პდფგმ-ის) საფუძველზე ეფექტური, პოლიფაქტორული

მოქმედების, ჭრილობის შემახორცებელი და დამწვრობის სამკურნალო თანამედროვე მზა წამალთფორმების შემუშავება.

მიზნის მისაღწევად უნდა გადაწყდეს შემდეგი სახის ამოცანები:

- *Symphytum asperum* Lep.-ის, *Symphytum caucasicum* M.B. -ის და *Symphytum grandiflorum* D.C. -ის (ოჯახი Boraginaceae) ღეროების მიკროსტრუქტურული სადიაგნოსტიკო მახასიათებლების დადგენა;

- *Symphytum grandiflorum* D.C. -ის ღეროების მაღალმოლეკულური ნართების შესწავლა;

- *Symphytum asperum* Lep.-ის ღეროებიდან პდფგმ-ის მიღების ტექნოლოგიის დამუშავება;

- ბიოფარმაცევტული კვლევების საფუძველზე პდფგმ-ის შემცველი სამკურნალწამლო ფორმების შემადგენლობების განსაზღვრა და ტექნოლოგიების დამუშავება;

- მოწოდებული მზა წამალთფორმებიდან მოქმედი ნივთიერების გამოთავისუფლებაზე მოქმედი ფაქტორების დადგენა;

- მოწოდებული მზა წამალთფორმების ხარისხის მაჩვენებლების განსაზღვრა და მათი განსაზღვრის მეთოდების მოდიფიცირება;

- მოწოდებული მზა წამალთფორმების სტაბილურობის შესწავლა შენახვისას და ვარგისიანობის ვადების დადგენა;

- სუბსტანციის და მოწოდებული მზა წამალთფორმების სპეციფიკური ბიოლოგიური აქტიურობის განსაზღვრა და უსაფრთხოების დადგენა;

- სუბსტანციაზე და მოწოდებულ მზა წამალთფორმებზე ნორმატიულ-ტექნიკური დოკუმენტაციის შედგენა.

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე. საქართველოს ენდემის – თეთრყვავილა ლაშქარას (*Symphytum grandiflorum* D.C.) ღეროებიდან პირველადაა გამოყოფილი ფენოლური პოლიმერი პოლი[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)გლიცერინის მჟავა] (პდფგმ) ანუ პოლი[ოქსი-1-კარბოქსი-2-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)ეთილენი].

ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდების (იწ, ¹H ბმრ, COSY, gHSQC სპექტრები) გამოყენებით დადგენილია თეთრყვავილა ლაშქარას ღეროებიდან გამოყოფილი სუბსტანციის იდენტობა მაღალმოლეკულურ ფენოლურ ბიოპოლიმერთან – პდფგმ-თან.

მეთოდოლოგიურად დასაბუთებულია და დამუშავებულია ლაშქარას ზოგიერთი სახეობის *Symphytum asperum* Lep., *Symphytum caucasicum* M.B., *Symphytum*

grandiflorum D.C. მიკროსკოპული აღწერის ერთიანი სისტემა. მოცემულია ღეროების ანატომიური სადიაგნოზო ნიშანთა ერთობლიობა, რომლის გათვალისწინებით ფარმაკოგნოსტულ ანალიზში უფრო სარწმუნო ხდება ნედლეულის ნამდვილობის დადგენა.

შესწავლილია პდფგმ-ის გამოთავისუფლების დინამიკა გელწარმომქმნელზე დამოკიდებულებით. პდფგმ მაქსიმალურად გამოთავისუფლდება გელიდან, რომელიც მომზადებულია ნატრიუმის ალგინატის ფუძეზე 1% ქსანტანის გომიზის შემცველობით.

პდფგმ-ის გელის რეოლოგიური მახასიათებლების შესწავლისას ადგილი აქვს უკუპროპორციულ დამოკიდებულებას სიბლანტის ეფექტურობის მნიშვნელობასა და გადანაცვლების სიჩქარეს შორის. პდფგმ-ის გელის რეოლოგიური მახასიათებლები, რბილი წამალთფორმების ტექნოლოგიური ოპტიმუმის ფარგლებშია.

შესწავლილია აპკწარმომქმნელის გავლენა ფიტოფირფიტის ხარისხზე, ადჰეზი-აზე და ტენშთანტქმაზე. დადგენილია ფიტოფირფიტის ტენიანობის ოპტიმალური ხარისხი, რომელიც უზრუნველყოფს მის მაღალ ადგეზიურ შესაძლებლობას. ადგეზიის ყველაზე დიდი ძალა გააჩნია ფირფიტას, რომელიც მომზადებულია ნატრიუმის ალგინატის ფუძე-მატარებელზე, ტენშემცველობით – 30,4%.

პდფგმ-ის გამოთავისუფლების შესწავლისას სხვადასხვა ფუძე-მატარებლებიდან ოპტიმალური აღმოჩნდა ჰიდროფილური ფუძეები: ნატრიუმის კარბოქსი მეთილცელულოზას (69,2%) და ნატრიუმის ალგინატის (78,65%) ბაზაზე.

პდფგმ-ის გელი და ფირფიტები ხელს უწყობს გრანულაციური ქსოვილის რეგენერაციას კანის უჯრედების პროლიფერაციის და რეპიტელიზაციის პროცესის აჩქარების ხარჯზე.

ნაშრომის პრაქტიკული მნიშვნელობა. ტექნოლოგიური კვლევების საფუძველზე მოწოდებულია ხაოიანი ლაშქარას ღეროებიდან ჰეპატოტოქსიკური, პიროლიზიდინის ალკალოიდების ექსტრაქციის ეფექტური, რაციონალური და რენტაბელური ხერხი – ცირკულაციური ექსტრაქცია გათხევადებული აირების გამოყენებით. იგი უზრუნველყოფს დიდი რაოდენობით ორგანული გამხსნელების დანახარჯების გარეშე ნედლეულის მაქსიმალურ გამოფიტვას.

მოწოდებულია პიროლიზიდინის ალკალოიდებისაგან გათავისუფლებული ხაოიანი ლაშქარას ღეროებიდან პდფგმ-ის ექსტრაქციის ოპტიმალური პირობები. დადგენილია, რომ ოპტიმალური ექსტრაგენტია წყალი, ნედლეულისა და ექსტრაგენტის თანაფარდობა 1:15, ექსტრაქციის დრო 2,5 სთ, პირველჯერადი – 90 წთ, მეორეჯერადი – 60 წთ.

ხაოიანი ლაშქარას ღეროებიდან მოწოდებულია პდფგმ-ის მიღების ტექნოლოგიური სქემა, რომელიც აპრობირებულია შპს „ნეოფარმის“ ბაზაზე.

ბიოფარმაცევტული კვლევების საფუძველზე მოწოდებულია პდფგმ-ის გელის და ფირფიტების შემადგენლობები და ტექნოლოგიები.

ჩატარებული კვლევების შედეგად დადგენილია, რომ კეთილხარისხოვნების ძირითადი მაჩვენებლების მიხედვით პდფგმ-ისგელი და ფირფიტები სტაბილურობას ინარჩუნებენ 2 წლის განმავლობაში.

პდფგმ-ის გელი და ფირფიტა შესაძლებელია გამოყენებული იქნას როგორც მექანიკური ჭრილობის, ასევე დამწვრობის სამკურნალოდ.

შედგენილია ნორმატიულ ტექნიკური დოკუმენტაცია (დროებითი ფარმაცოპეის სტატიები და ტექნოლოგიური რეგლამენტები) სუბსტანციაზე, პდფგმ-ის გელზე და ფირფიტებზე.

კვლევის შედეგების აპრობაცია. სადისერტაციო ნაშრომის მასალები მოხსენებულია: Second International Conference of Young Scientists „Chemistry Today”, Tbilisi, 2012; 3-rd International Conference of Young Scientists „Chemistry Today”, Tbilisi, 2013; V International Conference Health and Ecology, Rabati, Georgia, 2013; საერთაშორისო სამეცნიერო კონფერენცია „ეკოლოგიის თანამედროვე პრობლემები”, ქუთაისი, 2013; 3-rd International conference on pharmaceutical sciences, Tbilisi, 2015; მე-3 მსოფლიო კონგრესი ფარმაცოლოგიაში, ბირმინგემი, 2016.

კვლევის შედეგების პუბლიკაცია. სადისერტაციო მასალების ძირითადი შედეგები გამოქვეყნებულია 6 სამეცნიერო ნაშრომში

დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა. დისერტაციის ტექსტი მოიცავს კომპიუტერულ ნაბეჭდ 132 გვერდს და შედგება შესავლის, ლიტერატურის მიმოხილვის, გამოკვლევის მასალებისა და მეთოდების, საკუთარი გამოკვლევის შედეგების, დასკვნების და გამოყენებული ლიტერატურის სიისაგან(155).

ნაშრომი ილუსტრირებულია 41 სურათით და 11 ცხრილით.

თავი I. ლიტერატურის მიმოხილვა.

1.1. მცენარეული ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების შემცველი რბილი წამალთფორმების რეცეპტურა, ტექნოლოგია, სტანდარტიზაცია და სამედიცინო პრაქტიკაში გამოყენება.

ჭრილობების და დამწვრობების მკურნალობისათვის ფართოდ გამოიყენება ბუნებრივი ნედლეულიდან და სინთეზური სუბსტანციებიდან მიღებული პრეპარატები. ბოლო პერიოდში განსაკუთრებული პოპულარობით სარგებლობენ მცენარეული წარმოშობის სამკურნალო საშუალებები (127, 132, 136, 139, 140, 141, 144, 145, 154).

ფიტოპრეპარატები შეიცავენ ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებებს, რომლებიც ხშირ შემთხვევაში არ არიან ტოქსიკურები, არ მოქმედებენ გამაღიზიანებლად კანზე, არ იწვევენ ალერგიულ რეაქციებს, რაც მთავარია მოქმედებენ მიკროორგანიზმების და ვირუსების შტამებზე, რომლებსაც გამომუშავებული აქვთ რეზისტენტობა ანტიბიოტიკებისა და სინთეზური სამკურნალო წამლო საშუალებების მიმართ (67).

მცენარეული პრეპარატების სხვადასხვა დამხმარე ნივთიერებებთან რაციონალური შეთავსება, აგრეთვე ოპტიმალური სქემების გამოყენება გარეგანი და შინაგანი გამოყენების სამკურნალო წამლო საშუალებების დამზადებისას, მნიშვნელოვნად აფართოებს ფიტოპრეპარატების გამოყენების სპექტრს დაავადებების მკურნალობაში.

ფიტოთერაპია გამოიყენება ბულგარეთის, ჩეხეთის, პოლონეთის, საფრანგეთის, ჩინეთის და ინდოეთის მედიცინაში. გაიზარდა ინტერესი ფიტოთერაპიისადმი აშშ-ში, კანადაში, გერმანიაში, იაპონიაში და რატემა უნდა საქართველოში. მიზეზები ჩვენს ქვეყანაში გაზრდილი ინტერესისა ფიტოპრეპარატებისადმი გამოწვეულია ობიექტური ფაქტორებით: მრავალი რთული დაავადების მკურნალობის ჩიხში შესვლა და მკურნალობის ახალი მეთოდების ძიება; უარყოფითი გამოცდილება სინთეზური პრეპარატების გამოყენებისას-გართულებები, არასაკმარისი ეფექტურობა, მკურნალობის ხანგრძლივი კურსი; პროფილაქტიკური და რეაბილიტაციური მედიცინის განვითარება; იმპორტული წამლების გაზრდილი ფასი; დადებითი გამოცდილების დაგროვება ფიტოპრეპარატების გამოყენებისდროს და ა.შ.

დერმატოლოგიურ პრაქტიკაში ფართოდ გამოიყენება გულყვითელას, გვირილას, არყის, მურყანის, არონიის, ძირტკბილას, ევკალიპტის, ძიძოს, ბარამბოს და ა.შ

სამკურნალო მცენარეული ნედლეული. გვირილას ყვავილის ექსტრაქტით დამზადებულ მაღამოს, რომელიც შეიცავს ეთერზეთებს, სტერინებს, ფლავონოიდებს, მთრიმლავ ნივთიერებებს, პოლისაქარიდებს, აქვს გამოხატული ანთების საწინააღმდეგო და ანტიმიკრობული თვისებები, რის გამოც ის ეფექტურია ეგზემის, დერმატიტების (მათ შორის ინფექციურის) მკურნალობისას (118,119). იგი გამოიყენება ეგზემის შემანარჩუნებელი თერაპიისთვის, წვივის წყლულების და ნაწოლების სამკურნალოდ, ბუასილის დროს, სასქესო ორგანოების, კანის და ლორწოვანის ანთებითი პროცესების დროს. ბავშვებში საფენებით გამოწვეული დერმატიტის დროს გამოიყენება 1%-იანი მაღამო „კამილოზანი“ (Asta Medica). მაღამოს შემადგენლობაში შედის გვირილას ყვავილის ექსტრაქტი, ლანოლინი, ვაზელინი და გამობდილი წყალი.

ვ.ფ. ოხოტნიკოვას ხელმძღვანელობით შემუშავებულია შემადგენლობა და ტექნოლოგია 0,5% და 1%-იანი სანგვირიტინის ლინიმენტის, (სანგვირიტინი გამოყოფილია ყაყაჩოსებრთა გვარიდან-მაკლეა – *Macleaya cordatata*, *M. microcarpa*). ლინიმენტის შემადგენლობაში შედის სანგვირიტინი, ტვინ-80, სორბინის მჟავა და სხვა ინგრედიენტები. არის რა ნარევი სულფატებისა და ორი ალკალოიდის-სანგვინარინის და ხელერიტინის, პრეპარატ სანგვირიტრინს აქვს ანტიმიკრობული აქტიურობა, თრგუნავს გრამდადებითი და გრამუარყოფითი ბაქტერიების აგრეთვე საფუარის და მიცელური სოკოების ზრდას. სანგვირიტრინი გამოიყენება კანის და ლორწოვანის ინფექციურ-ანთებითი დაავადებების სამკურნალოდ, ჭრილობების და დამწვრობების ინფიცირებისას, შეუხორცებელი ჭრილობების და წყლულების, პიოდერმიების, ვაგინიტის, საშვილოსნოს ყელის ეროზიებისას, პაროდონტიტის, სტომატიტის, დერმატომიკოზების, კანდიდომიკოზების, ონიქომიკოზების და სხვა დაავადებების დროს. დამტკიცებულია, რომ სანგვირიტინის 1% -იანი ლინიმენტი თავისი სამკურნალო ეფექტით აღემატება ლევორინის 2%-იან მაღამოს, რომელიც გამოიყენება კანდიდოზის თერაპიისთვის (14).

კანის სხვადასხვა დაავადებების სამკურნალოდ (თავის თმიანი ნაწილის სეზორეა, ფსორიაზი, ბუდობრივი ალოპეცია); დერმატოფიტების (რუბროფიტია, მიკროსპორია, ტრიქოფიტია და ა.შ); აგრეთვე ზედაპირული, კანის, ფრჩხილების და ლორწოვანის კანდიდოზისას ფართოდ გამოიყენება ანმარინის 1%-იანი ლინიმენტი. ლინიმენტი და ლოსიონი თვითონ წარმოადგენს ნარევს, ფსორალენის ორი იზომერის, რომლებიც გამოყოფილია დიდი ამის თესლებიდან, აქვს სოკოს საწინააღმდეგო მოქმედება დერმატოფიტების მიმართ: *Trichophytum rubrum* , *T. Interdigitale*, *M. Canis*, *Candida albicans*

და საშუალო სიძლიერის ბაქტერიოსტატიკური მოქმედება გრამდადებით ბაქტერიებზე. ანტიმიკოზური მოქმედებით ანმარინის ლინიმენტი არ ჩამოუვარდება კლოტრიმაზოლს, აგრეთვე გააჩნია კერატო და ეპითელიომასტიმულირებელი ეფექტი, ასტიმულირებს თმის ზრდას (15).

მაღალი ანტივირუსული აქტივობა, ჰერპესის ვირუსის კერატოგენული და დერმატოტროპული შტამების მიმართ, გამოავლინა ალპიზარინმა-ქსანტონური ბუნების გლიკოზიდმა, რომელიც გამოყოფილია კრიალოსანის გვარის-(პარკოსნების ოჯახი) რამდენიმე მცენარისგან. ალპიზარინის 2%-იანი და 5%-იანი მალამოს გამოყენება რეკომენდირებულია კანის სხვადასხვა ვირუსული დაავადებების დროს.

სეჩენოვის სახელობის მოსკოვის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ფარმაცევტული ტექნოლოგიის კათედრაზე მკვლევართა ჯგუფის მიერ ჩატარდა ექსპერიმენტული სამუშაო ტიკვეოლის რექტალური მალამოსათვის დამხმარე ნივთიერებების კომპოზიციის დასადგენად. დადგინდა, რომ პოლიეთილენგლიკოლის შეყვანა მალამოს კომპოზიციაში ზრდის ტიქსოტროპულობას და ამცირებს კოლოიდურ სტაბილურობას. აღნიშნული მახასიათებლები უმჯობესდება 5%-მდე ემულგატორის დამატებისას, შედარებით ოპტიმალურია ტვინ-80. ტიკვეოლის ძირითადი ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებები უფრო ინტენსიურად გამოთავისუფლდება მალამოს ჰიდროფილური ფუძიდან, ამავე დროს გამოკვლეული დიფილური კომპოზიციები უზრუნველყოფს მათ მაღალ ტექნოლოგიურ და სამომხმარებლო თვისებებს(83).

სამკურნალო ნაკრებების შექმნამ, ანთების საწინააღმდეგო, რეპარაციული და ანტიალერგიული მოქმედებით, საშუალება მისცა ბაშკირის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის მეცნიერთა ჯგუფს შეემუშავებინათ ეფექტური სამკურნალო პრეპარატი დერმატოლოგიური პრაქტიკისთვის.

ნაკრები „ეკზოფიტი“ რომელიც შეიცავს სამკურნალო მცენარეული ნედლეულის ოთხ სახეობას, გამოიყენება არა მხოლოდ სავლებად, არამედ ზეთიანი ექსტრაქტის მისაღებად, როგორც კაროტოლინის ანალოგი. ექსტრაქტი გამოიყენება „ალბინას“ და „სუდარინას“ კოსმეტოლოგიურ კრემებში, რომელთაც აქვთ რეგენერაციული და ანტიალერგიული მოქმედება. ემულსიურმა მალამომ („ეკზოფიტის“ 25%-იანი ზეთიანი ექსტრაქტის შემცველობით) გამოავლინა მაღალი შეხორცებითი, დეჰიდრატაციული, რეგენერაციის უნარი და წარმატებით გამოიყენება პედიატრიაში პოსტოპერაციული ჰემანგიომების და ლიმფანგიომების მკურნალობისას, ასევე რეკომენდირებულია

ნეიროდერმატიტების და ფსორიაზის სამკურნალოდ. აღსანიშნავია ქავილის, ანთებითი მოვლენების, ნეიროდერმატიტების დროს ექსუდაციის შემცირება, აგრეთვე პაპულების და ქერცლის შემცირება ფსორიაზის დროს. 50%-იანი მალამო ეფექტურია ალერგიული დერმატოზების დროს.

პიატიგორსკის სახელმწიფო ფარმაცევტულ აკადემიაში შეიმუშავეს მალამო, რომელიც შეიცავს ტრიტერპენოიდულ კომპლექსს გამოყოფილს არყის ხის ქერქისგან. მალამომ აჩვენა მაღალი ეფექტურობა ჰერპესული გამოვლინების, ასევე სხვადასხვა ეტიოლოგიის დერმატოზების მკურნალობის დროს.

შესწავლილია ანთების საწინააღმდეგო და ჭრილობის შემახორცებელი მოქმედება სელის, ბალბის და ჭინჭრის ექსტრაქტების შემცველი მალამოების. მალამოების დამზადებისას ითვალისწინებდნენ ფუძეში სამკურნალო ნივთიერებების ხსნადობას ჰომოგენური ან სუსპენზიური სისტემების მიღებისას. დამტკიცებულია მათი გამოხატული ანტიმიკრობული აქტიურობა სტაფილოკოკების და სპოროვანი მიკროფლორის წინააღმდეგ (51).

პიტიაგორსკის სახელმწიფო ფარმაცევტული აკადემიის თანამშრომლების მიერ ექსპერიმენტულად დასაბუთებულია შემადგენლობა და ტექნოლოგია ცირცელის ნაყოფის ლიპოფილური ფრაქციის (მიღებულია ნ-ჰექსანით ექსტრაქციით) ფუძეზე დამზადებული მალამოსი. მას გააჩნია ჭრილობის შემახორცებელი მოქმედება (62).

ფიტოქიმიის ინსტიტუტში (ყაზახეთი) ტარდება კვლევები ანტიმიკრობული და ანთების საწინააღმდეგო თვისებების ფიტოკომპოზიციების შესამუშავებლად, შემდგომში მათ ბაზაზე რბილი წამალთფორმების შემუშავების მიზნით. მათ მიერ შემუშავებულ ფიტოკომპოზიციებს აღმოაჩნდათ ანტიმიკრობული მოქმედება შემდეგი შტამების მიმართ: *St.aureus*, *Ps.aureginosa*, *C.albicans*, *E.coli*, *B.subtilis*, *S.agalactiae*(39).

ულან-უდეს ბიოლოგიის ინსტიტუტის თანამშრომლები: ე.ა.ბატოევი; ლ.ბ ბურაევი, ა.ვ.ცირენჟაპოვი, იკვლევენ *Orthilia secunda* ექსტრაქტის ზემოქმედებას ანთებით პროცესზე. შედეგად დამტკიცებულია მისი ანთების საწინააღმდეგო და ანტიმიკრობული თვისებები, რაც განპირობებულია ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების მაღალი შემცველობით; გარკვეულია ფიტოექსტრაქტის ბაზაზე რბილი წამალთფორმის შექმნის პერსპექტივა(11).

სალბისაგან მიღებულია პრეპარატი დონელვინი. დონელვინი შეიცავს ქინონების გასუფთავებულ ჯამს. დონელვინის 0,5%-იან და 1%-იან მალამოს გააჩნია ანტიმიკრობული, ანთების და ქავილის საწინააღმდეგო მოქმედება ეგზემის, ნეიროდერმიტების

და კანის სხვა დაავადებების დროს. კვლევების შედეგად დადგინდა სალბის მიწისზედა ნაწილებიდან დამზადებული მაღამოს მაღალი ანტიმიკრობული მოქმედება *St.aureus*; *B.subtilis*, *Ps.aureginosa* შტამების მიმართ (81).

ვილარის თანამშრომლებმა (ტ.ვ.ფატაევა, ნ.მ კრუტიკოვა და ლ.დ შიპულინა) ბიოტექნოლოგიური მეთოდით, *Macrotomia euchroma*-ს ფესვისგან მიიღეს ნაფტოქინონი შიკონინი. შიკონინის 0,5%-იანი მაღამოს ქიმიოთერაპევტული ეფექტურობა გამოიკვლიეს ზღვის გოჭებზე, რომელებიც დააინფიცირეს *microsporum canis*-ით. შესადარებელ პრეპარატად გამოიყენეს კლოტრიმაზოლის 1%-იანი კრემი. დადგინდა, რომ შიკონინის 0,5%-იანი მაღამო ავლენს მაღალ ფუნგისტატურ ეფექტს, ცხოველების გამოჯანმრთელების პერიოდის მნიშვნელოვანი შემცირებით. ამასთან დაადგინეს, რომ შიკონინი აინჰიბირებს არა მარტო გრამდადებითი და გრამუარყოფითი ბაქტერიების ლაბორატორიული შტამების ზრდას, არამედ მოქმედებს პათოლოგიური შტამების ახლადგამოყოფილ სახეებზე, რომელთაც აქვთ რეზისტენტობა თანამედროვე ქიმიოპრეპარატებისადმი, მათ შორის ანტიბიოტიკებისადმი (76).

სეჩენოვის სახელობის მოსკოვის სამედიცინო უნივერსიტეტის თანამშრომლებმა ამრანტის ზეთის გამოყენებით შექმნეს მაღამო ტროფიკული წყლულების და დამწვრობის სამკურნალოდ. მაღამოს კომპოზიციის შემადგენელი კომპონენტები შეარჩიეს მათი რეპარაციული, ოსმოსური და ანტისეპტიკური ეფექტის გათვალისწინებით. კვლევის მიმდინარეობისას გამოიკვლიეს შესაძლო კომბინაციები ამრანტის ზეთისა სხვადასხვა მოლეკულური მასის პოლიეთილენ ოქსიდებთან,ემულგატორებთან და სხვა დამხმარე ნივთიერებებთან. შედეგად დაადგინეს ოპტიმალური რეცეპტურა და დაამუშავეს მაღამოს მომზადების ტექნოლოგია.

ტაჯიკეთის ბენტონიტის თიხის ფუძეზე შემუშავდა მაღამო „სუბინაკი“, რომელიც შეიცავს თავშავას ეთერზეთს. მას გააჩნია ანტიმიკრობული მოქმედება. ჩატარებული ექსპერიმენტის შედეგებმა აჩვენეს, რომ მაღამო „სუბინაკი“ ანტიმიკრობული აქტიურობით ბევრად აღემატება ცნობილ პრეპარატებს (ტეტრაციკლინი და ერითრომიცინი) (82).

პიატიგორსკის ფარმაცევტული აკადემიის თანამშრომლებმა: რომანცევი ნ.ა, შატალოვი ტ.ა, და სხვ. შეიმუშავეს ცირცელის ყვავილიდან ექსტრაქტის მიღების და მათ ბაზაზე მაღამოების დამზადების ტექნოლოგია. თხევადი ექსტრაქტის მიღების ტექნოლოგიის შემუშავებისას გამოიყენეს რეპერკოლაციის მეთოდი. ფლავონოიდების შემცველობას ნედლეულში საზღვრავდნენ დიფერენციალური სპექტროფოტომეტრიის მეთოდით.

ალტაის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის თანამშრომლებმა (ფედოსეევა ლ.მ., ზონდიუკი მ.ა.) შეიმუშავეს რბილი სამკურნალწამლო ფორმა მალამო, ოროვანდის ფოთლების ექსტრაქტის, პიტნის და ქაცვის ზეთის ბაზაზე. მალამო განკუთვნილია სტომატოლოგიურ პრაქტიკაში გამოსაყენებლად. მალამოს შემადგენლობაში შედის: მეთილცელულოზა (მც), ნატრიუმის კარბოქსი მეთილცელულოზა (Naკმც), პოლივინილის სპირტი (პვს), პოლივინილპიროლიდინი (პვპ), გასუფთავებული წყალი და გლიცერინი (41).

პეტერბურგის ფარმაცევტულ აკადემიაში შეიმუშავდა მალამო ოფის კვირტების ექსტრაქტით. ოფის კვირტებიდან ღებულობდნენ ორფაზიან ექსტრაქტს -მცენარეული ნედლეულის გამოწვლილვით სხვადასვა პოლარობის გამხსნელთა სისტემით, რომლებიც ერთმანეთს არ ერეოდნენ. მიღებული ექსტრაქტი გამოიყენეს მალამოს დასამზადებლად. მალამოს გააჩნია ანტიმიკრობული, ჭრილობის შემახორცებელი და ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება, რაც დადასტურდა ცხოველებზე ჩატარებული ექსპერიმენტებით(77).

„დენტოლიფტის“ კრემი შეიცავს მიხაკის და ევკალიპტი, CO₂-ექსტრაქტებს. ბიოფარმაცევტული კვლევების შედეგად ფუძედ შერჩეულია აკრილური პოლიმერი (40).

შემუშავდა ემულსიური მალამო *Astragalus falcatus* ექსტრაქტით, რომელიც შეიძლება გამოყენებულ იქნას ლპობითი ჭრილობის მეორე და მესამე რეპარაციული და აღდგენითი ფაზების, აგრეთვე კანის დაზიანების დროს, სხვადასხვა დერმატოლოგიური დაავადებისას (21,22).

შეისწავლეს ოსმოსური აქტივობა მუხის სქელი ექსტრაქტის ბაზაზე დამზადებული მალამოსი. მალამოს გამოყენება რეკომენდირებულია ჭრილობის მკურნალობის მეორე ფაზის დროს, მას აქვს საშუალო ოსმოსური თვისებები, რის გამოც იქმნება ხელსაყრელი პირობები ჭრილობის შეხორცებისათვის (65).

შეისწავლეს ყურძნის ზეთის გამოთავისუფლება სხვადასხვა სახის მალამოებიდან. აქტიური ნივთიერების გამოთავისუფლებას მალამოდან აწარმოებდნენ დიალიზით ნახევრადგამტარ მემბრანაზე, ხოლო ნიმუშებში ძირითადი კომპონენტის შემცველობას(ყურძნის ზეთის ცხიმოვანი მჟავების), საზღვრავდნენ მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდით. შედარებით ინტენსიური გამოთავისუფლება ყურძნის ზეთის ცხიმოვანი მჟავებისა ხდებოდა ემულსიური ფუძის გამოყენებისას, ემულგატორ T-2-ის 9%-ის რაოდენობით დამატებისას (65,66).

სამეცნიერო ლიტერატურაში განსაკუთრებით მრავალრიცხოვნად გვხვდება კვლევები, რომლებიც ეძღვნება მცენარეული სუბსტანციების შემცველი გელების რეცეპტურასა და ტექნოლოგიას (31,32,33,59,75,152).

ელექტრული განმუხტვებით მიღებული მცენარეული ექსტრაქტების გამოყენებით შემუშავდა სტომატოლოგიური გელი. გელი დამზადებულია პოლიეთილენოქსიდის 1500 და 400-ის გამოყენებით, 1:3–თანთანაფარდობით (23).

Lamium album–ის ექსტრაქტის გამოყენებით შემუშავდა გელის შემადგენლობა და ტექნოლოგია. ექსტრაქტს იღებდნენ ცირკულაციური ექსტრაქციით „სოქსლეტის“ ტიპის აპარატზე. გელის მისაღებად გამოიყენეს სინთეზური გელწარმომქმელი „კარბოპოლ 974-ნფ“. ნეიტრალიზაციას აწარმოებდნენ ტუტე აგენტით–ტრიეთანოლამინით. პლასტიფიკატორად აირჩიეს კრემოფორი RH (64).

შემუშავდა ანტივირუსული მოქმედების ჰიპორამინის გელისა და ლინიმენტის შემადგენლობა, ტექნოლოგია და სტანდარტიზაციის მეთოდები. ექსპერიმენტულად დასაბუთებულია დამხმარე ნივთიერებების შერჩევა. ჩატარდა კომპლექსური გამოკვლევა გელის და ლინიმენტის სტანდარტიზაციის და ვარგისიანობის ვადების დასადგენად (27).

ფიტოქიმიური, სტრუქტურულ-მექანიკური და მიკრობიოლოგიური კვლევების შედეგად შემუშავდა ანტიმიკრობული და ანთებისსაწინააღმდეგო ევკალიმინის გელის და კრემის შემადგენლობა და ტექნოლოგია. გელის ფუძის კომპონენტების შერჩევას დასაბუთებულია აკრილური პოლიმერების და პეგ–400-ის გამოყენების მიზანშეწონილობა(52); ევკალიმინის კრემისთვის გამოიყენება–ემულსიური ცვილი, დისტილირებული მონოგლიცერიდები დაპეგ–400. როტაციული ვისკოზიმეტრის გამოყენებით გამოიკვლიეს კარბოპოლის და არესპოლის ფუძეებზე დამზადებული გელების სტრუქტურულ-მექანიკური თვისებების დამოკიდებულება პოლიმერის კონცენტრაციაზე, ნეიტრალიზაციის ხარისხზე, მანეიტრალიზებელი აგენტის ტიპზე და დამხმარე ნივთიერებების რაოდენობაზე.

ჩატარებული ტექნოლოგიური კვლევების საფუძველზე დადგინდა ანთების საწინააღმდეგო ქლოროფილიპტის გელის შემადგენლობა. ქლოროფილიტი არის სქელი ექსტრაქტი, რომელიც მიღებულია ევკალიპტის მშრალი ფოთლებისაგან. ოპტიმალური ფუძის შესრჩევად ჩატარდა ბიოფარმაცევტული კვლევა მოდელირებულ ნიმუშებზე in vitro ცდაში დიფუზიის მეთოდით (72,73).

პეტერბურგის ფარმაცევტული აკადემიის თანამშრომლებმა შეისწავლეს სტომატოლოგიური გელის რეოლოგიური თვისებები. გელი შეიცავს: ჭინჭრის წვენს, კალახოს წვენს, გლუკოზამინის ჰიდროქლორიდს და დიმეთილსულფოქსიდს. გელის ფუძედ გამოიყენეს პოლიეთილენოქსიდები და გლიცერინი (35).

შემუშავდა ანთების საწინააღმდეგო გელი ძიძოს ექსტრაქტით. კვლევის პროცესში შეიქმნა შვიდი ნიმუში კრემის სხვადასხვა შემადგენლობით (ემულსიური ფუძე, ლანოლინი, ვაზელინი, მეთილცელულოზა, ფლოკარი, პოლიეთილენგლიკოლი და კარბოპოლი). ბიოფარმაცევტული შეფასების შედეგად შეირჩა კარბოპოლის ფუძე (71).

ჩატარდა რეოლოგიური და ბიოფარმაცევტული კვლევა არგალიბინის გელის ლიპოსომური ფორმის. არგალიბინი, სესქვიტერპენული ლაქტონი, გამოყოფილია აზინდას ენდემური ნედლეულისგან. გელის ფუძედ გამოიყენეს პოლიეთილენოქსიდი მოლეკულური მასით 400 და 1500, 3:2-თანთანაფარდობით (74).

მოწოდებულია რეცეპტურა აკნეს სამკურნალო ანტიბაქტერიული ემულგელისა, რომელიც მოქმედი ნივთიერებების სახით შეიცავს პაჩულის ფოთლების ეთერზეთებს. (151).

სამეცნიერო ლიტერატურაში ასევე გვხვდება საინტერესო მონაცემები მცენარეული ეთერზეთების შემცველი ემულგელების რეცეპტურისა და ტექნოლოგიის შესახებ (92).

ბიოფარმაცევტული კვლევების საფუძველზე მოწოდებულია ფლუკონაზოლის ემულგელის რეცეპტურა და ტექნოლოგია (112,128,129).

ნატრიუმის კარბოქსი მეთილცელულოზას გამოყენებით შემუშავებულია გახანგრძლივებული მოქმედების პოლიკომპლექსური გელი (34).

შედარებით ასპექტში შესწავლილია ჰიდროქსი პროპილ მეთილცელულოზას და კარბოპოლის გამოყენებით მომზადებული კეტოპროფენის ემულგელების ფიზიკურ ქიმიური და ტექნოლოგიური მახასიათებლები. დადგენილია კარბოპოლის ფუძეზე მომზადებული გელის უპირატესი სამომხმარებლო თვისებები (146).

ბიოფარმაცევტული კვლევების საფუძველზე შერჩეულია ლევზეას ექსტრაქტის გელის ფუძე-მატარებელი (36).

წარმოდგენილი სამეცნიერო მონაცემები შეიძლება გამოყენებულ იქნას შემდეგი კვლევებისთვის, კერძოდ: მცენარეული ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების შემცველი რბილი წამალთფორმების შესაქმნელად.

1.1.1. დამხმარე ნივთიერებები რბილ წამალთფორმების წარმოებაში.

გარეგან მკურნალობას ოდითგანვე ფართოდ იყენებდნენ დერმატოლოგიაში. ეტიოლოგიური, პათოგენეტიკური ან სიმპტომატიკური ზემოქმედება მიიღწევა გარეგანი ფარმაცოთერაპიული საშუალებების გამოყენებით სხვადასხვა სამკურნალო ფორმით: ხსნარი, ფხვნილები (პუდრები), გელი, პასტა, აეროზოლი, მალამო, კრემი, ლაქი, ემპლასტრო. კარგადაა ასევე ცნობილი, რომ სამკურნალწამლო ფორმა ფარმაცოლოგიური საშუალებების დამატების გარეშეც ახდენს ზემოქმედებას კანში მიმდინარე ანთებით პროცესზე(6,37). კლასიკურ დერმატოლოგიაში ესა თუ ის ფორმა შედგებოდა კარგად ცნობილი ინდიფერენტული საშუალებებისგან, რომლებიც მხოლოდ თავისი ფიზიკური თვისებებით მოქმედებდნენ. ასეთ საშუალებებს მიაკუთვნებდნენ წყალს, ქიმიურად ნეიტრალურ ფხვნილისებურ ნივთიერებებს, ზეთებს, ცხიმებს, ცხიმისებურ ნივთიერებებს, გელებს და კოლოიდებს (8,9,37,79).

რბილი წამალთფორმების წარმოებაში სამკურნალო ფორმების შემადგენლობა სხვა მრავალი კომპონენტით შეივსო. ამან შესაძლებელი გახადა პრეპარატების ფიზიკური მოქმედების ოპტიმიზირება, ფუძის შეწოვის გაუმჯობესება, ნივთიერების კანზე დაფიქსირება ან ღრმად გადატანა, ასევე პრეპარატების შენახვის ვადის გაზრდა(9,1-3). გარეგანი სამკურნალო საშუალებების მომზადებაში ტექნოლოგიების გამოყენების განვითარებასთან ერთად ფუძის კომპონენტების სია მუდმივად იზრდებოდა. ეს ეხება თანამედროვე დერმატოლოგიური პრეპარატების ფუძეებს. დღეისათვის, ფუძეებისადმი მოთხოვნები მუდმივად იზრდება. ფუძე უნდა იყოს ფარმაცოლოგიურად ინდიფერენტული, ქიმიურად სტაბილური და არ უნდა შეიცავდეს პოტენციურად გამაღიზიანებელ და მასენსიბილიზირებელი ეფექტების მქონე ნივთიერებებს(95,150). გარეგანი საშუალებების დანიშვნის მაღალი სიხშირის გათვალისწინებით, პოლივალენტური სენსიბილიზაციის მქონე პირებისთვის სასურველია შემადგენლობაში ინგრედიენტების მინიმალური ეფექტური რაოდენობის ჩართვა. ფუძე ასევე კარგად უნდა შეიწოვებოდეს კანში, არ იწვევდეს ცხიმოვან პრიალს, მოსახერხებელი უნდა იყოს გამოყენების დროს და შეესაბამებოდეს წყლიან-ლიპიდური მანტიის pH-ს (7,79,80,121).

კრემი – სქელი ან თხევადი ემულსიური სამკურნალწამლო ფორმაა, რომელიც მიიღება ცხიმის ან ცხიმის მსგავსი ნივთიერების წყალთან შერევით 2:1–თან ან ნაკლები თანაფარდობით(9,37). კრემის შემადგენლობაში შემავალი წყალი აორთქლებისას

კანს აგრილებს, იწვევს სისხლძარღვების შევიწროვებას და განაპირობებს ანთების სა-
წინააღმდეგო მოქმედებას. ეს სამკურნალწამლო ფორმა ფიზიკურ-ქიმიური თვისებე-
ბით ჰგავს წყლიან-ლიპიდურ მანტიას კანის ზედაპირზე და კარგად შეიწოვება(37,150).

მაღამო დერმატოლოგიაში ყველაზე ხშირად გამოყენებადი სამკურნალწამლო
ფორმაა, რომლის ფუძედ ხშირ შემთხვევაში იყენებენ ცხიმებს და ცხიმისებურ ნივთი-
ერებებს.ცხიმოვანი ფუძეები არბილებენ და ატენიანებენ მშრალ კანს, აუმჯობესებენ
მის ელასტიკურობას, არბილებენ საფარს, ხელს უშლიან აორთქლებას. სწორედ ამი-
ტომ ისინი ამლიერებენ ანთებას, ხელს უწყობენ კანის ინფილტრაციას და კანის სიღრ-
მეში ფუძეში ჩართული ფარმაცოლოგიური ნივთიერებების შეღწევას (142).

მაღამოებს, კრემებს, ლოსიონებს აქვთ მრავალი უარყოფითი თვისებები, ზოგა-
დად ახასიათებთ წებოვნება, რაც პაციენტს უქმნის დისკომფორტს მათი დატანისას.
ასევე შემცირებული აქვთ გავრცელების კოეფიციენტი და აქვთ პრობლემა სტაბილუ-
რობისა. ამ ფაქტორების გამო გელის გამოყენება გაზრდილია როგორც კოსმეტოლო-
გიურ ასევე სამედიცინო პრაქტიკაში (16,130). გელი არის კოლოიდური, როგორც წესი
99%-ით, თხევადი, რომელიც იმოხილიზებულია მაღალმოლეკულური უჯრედული
სტრუქტურის ბოჭკოებით. მიუხედავად გელის უპირატესობისა ძირითადი შეზღუდ-
ვა არის მათი უუნარობა ჰიდროფობური პრეპარატების მიწოდებისას დანიშნულების
ადგილზე. აღნიშნული პრობლემის გადასაჭრელად გამოიყენება ემულსიები, იმისათ-
ვის, რომ ჰიდროფობური მოლეკულის ფრაგმენტები ნაყოფიერად იქნას ჩართული და
დატანილი გელის საშუალებით. როდესაც გელი და ემულსია გამოყენებულია ერთია-
ნი ფორმის სახით მოხსენიებულია როგორც ემულგელი.

გელების კლასიფიკაციას ახდენენ დისპერსულ სისტემებზე კუთვნილების
(ჰიდროფილური და ჰიდროფობური), მიღების გზის (ჭრილობის, თვალის, დენტალუ-
რი, ნაზალური, კანის, ვაგინალური, რექტალური, ორალური, პერორალური, ურეთ-
რალური და ენდოცერვიკალური), მიღების ხერხის (აპლიკაციური, საინჰალაციო და
წასაცხები) და სხვა ნიშნების მიხედვით (ჰომეოპათიური, ლიპოსომური და მოდიფი-
ცირებული გამოთავისუფლებით).

ჰიდროფილური გელები (ჰიდროგელები) მზადდება ფუძეებზე, რომლებიც შედ-
გება წყლის ან არაწყლიანი გამხსნელების (გლიცერინი, პროპილენგლიკოლი, ეთილის
სპირტი და იზოპროპილის სპირტი) და ჰიდროფილური გელწარმოქმნელებისაგან
(აკრილის მჟავას წარმოებულები – კარბომერები, ცელულოზას ნაწარმები და სხვა).

ჰიდროგელები, 95-99% წყლის შემცველობით, მიდრეკილნი არიან გამოშრობისაკენ, ამიტომაც ჰიდროგელებს ამატებენ გლიცერინს, სორბიტს, პროპილენგლიკოლს, პოლიეთილენგლიკოლს. აღნიშნული ნივთიერებები უზრუნველყოფენ გამოშრობისაგან დაცვას, ამასთან დამატებით ასრულებენ პლასტიფიკატორის ფუნქციას სტრუქტურულ წარმომქმნელი პოლიმერისათვის.

გელწარმომქმნელის საწყის კონცენტრაციასთან ერთად, გელის სიბლანტე განსაზღვრავს ტენის სტაბილურობის სახეს და რაოდენობას. პოლიოლები ან სხვა დაბალმოლეკულური სპირტები იცავენ წყლის მაღალი შემცველობის მქონე ჰიდროგელებს მიკრობული კონტამინაციისგან.

თერმოდინამიკური სტაბილურობა და პრინციპულად მარტივი რეცეპტურა შესაძლებლობას იძლევა, რომ ჰიდროგელი გამოყენებული იქნას როგორც სამკურნალ-წამლო ნივთიერებების ფუძე.

ჰიდროგელების ფუძეზე მომზადებულ შემადგენლობებს გააჩნია გამოხატული გამაგრებელი მოქმედება, რომლის გაძლიერება შესაძლებელია სპირტების შეტანით. გელების რეცეპტურის შედგენის დროს სპირტიანი კომპონენტებიდან უპირატესობას ანიჭებენ იზოპროპილის ან ეთილის სპირტს.

გელები წარმოადგენენ ერთ-, ორ- ან მრავალფაზიან დისპერსულ სისტემებს თხევადი დისპერსული არით, რომელთა რეოლოგიური თვისებები განპირობებულია გელწარმომქმნელის არსებობით. გელწარმომქმნელებს შეუძლიათ დამატებით შეასრულონ დისპერსული სისტემების: სუსპენზიების ან ემულსიების სტაბილიზატორის როლი. ასეთ გელებს ეწოდებათ სუსპენზიური გელები ან ემულგელები.

ჰიდროფობურ გელებს (ოლეოგელებს) ამზადებენ ფუძეებზე, რომლებიც შედგებიან ჰიდროფობური გამხსნელების (ვაზელინი ან მცენარეული ზეთები და სხვა) და ლიპოფილური გელწარმომქმნელისაგან (პოლიეთილენი, კოლოიდური სილიციუმის ორჟანგი და სხვა).

აპარატურული გელები – არის მალამოების სახესხვაობა, რომლებიც გამოიყენება სადიაგნოსტიკო და ფიზიოთერაპევტულ აპარატურაში საკონტაქტო არის სახით. მათ იყენებენ აგრეთვე კოსმეტიკური პროცედურების დროს (აპარატურული კოსმეტოლოგია).

მიკროემულსიური გელები (გამჭვირვალე, ზედაპირულად აქტიური მიკროემულსიური, კრეპიტაციული გელებია) წარმოადგენენ გამჭვირვალე, იზოტროპულ, თერმოდინამიკურად სტაბილურ გელებს, რომლებიც შედგებიან შესაბამისი ემულგატორის,

აგრეთვე ჰიდროფილური და ლიპოფილური კომპონენტებისაგან. ემულგატორებად შეიძლება გამოყენებული იყოს პოლოქსამერები და უმაღლესი ცხიმოვანი მჟავების ეთოქსილირებული რთული ეთერები.

ლიპიდური და წყლის შემცველი, გარეგნულად გამჭვირვალე, გელები შეიძლება მიღებული იქნას ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების 20%-ზე მეტი შემცველობის შემთხვევაში. უპირატესად ლიპიდურ ფაზას წარმოადგენენ არაპოლარული ზეთები.

პოლოქსამერების მიერ წარმოქმნილი გამჭვირვალე იზოტროპული გელები-სათვის დამახასიათებელი სტრუქტურა წარმოდგენილია მჭიდროდ დაკავშირებული სფერული ნაწილაკებით. ასეთი მიკროსტრუქტურა შედგება ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების ჰიდრატული სფერული აგრეგატებისაგან (მიცელები), რომლებიც შეიძლება განვიხილოთ, როგორც გელის სტრუქტურის ელემენტები, ლიპოფილური ფაზის სოლუბილიზებულ ფორმაში შემცველობით. ჰიდროფობური ბირთვები აგრეგატის სახით შეერთებულია ერთმანეთთან ურთიერთქმედებით მათ ზედაპირზე არსებული პოლიოქსიეთილენის რგოლების ხარჯზე. სფერული მიცელები განლაგებულია მჭიდროდ შეკავშირებული კუბური ფორმის თხევადკრისტალური ფაზის სახით.

ლიპოფილური კომპონენტის ჭარბი რაოდენობით დამატების შემთხვევაში, ისინი კი არ სოლუბილიზირდებიან, არამედ დისპერგირდებიან წვეთების სახით. ამ შემთხვევაში შემადგენლობა აშკარად ემულსიური ხასიათისაა. მიკროემულსიური გელები კარბოპოლის გელებთან და ემულსიურ მალამოებთან შედარებით ნაკლებ მგრძობიარეა მჟავა რეაქციის მქონე მარილების ზემოქმედების მიმართ.

თანამედროვე ფუძეები, როგორც კრემების, ასევე მალამოების და გელების, შეიძლება შეიცავდნენ ქიმიური ნივთიერებების რამდენიმე ჯგუფს: ცხიმები და ცხიმისებური ნივთიერებები, ემულგატორები, დამატენიანებლები (ჰუმექტანტები), კანის სიღრმეში ნივთიერებების უფრო ღრმად შეღწევის ხელის შემწყობი ნივთიერებები, კონსერვანტები და გამხსნელები.

ტრადიციულ ცხიმოვან და ცხიმისებურ ნივთიერებებს წარმოადგენენ ლანოლინი, ვაზელინი, სხვადასხვა ცვილი, ცხოველური ცხიმები, მცენარეული და მინერალური ზეთები, ჰიდროგენიზებული ზეთები და სხვ. ბოლო დროს მათ წარმატებით ცვლიან სინთეზური ფუძეები: პოლიეთილენგლიკოლები, ცელულოზები, ფოსფოლიპიდები და სხვ. მათ კარგად იტანს კანი, ადვილად აღწევენ მასში, ადვილად ცილდებიან ზედაპირიდან, არ მჟავდებიან და არ იშლებიან. სინთეზური ფუძეები არ აცხიმინებენ კანს, სუსტად ეწინააღმდეგებიან ტენის აორთქლებას და კარგად ემულგირდებიან.

ლანოლინი, ტრადიციულად კრემების და მალამოების წარმოებაში გამოიყენება. ლანოლინი კრემების წარმოებაში იშვიათად გამოიყენება, ცოტა უფრო ხშირად – კი მალამოების წარმოებაში. არსებობს ერთეული პუბლიკაციები, რომლებიც მიუთითებენ ლანოლინის შესაძლებელ სენსიბილიზაციის უნარზე (8,37) თუმცა, საჭიროა ამ საკითხის შემდგომი შესწავლა.

დღესდღეისობით ფართოდ გამოიყენება მინერალური ცხიმოვანი და ცხიმისებური ფუძეები მყარი და თხევადი კონსისტენციით. მყარ ფუძეებს მიაკუთვნებენ ვაზელინს და მყარ პარაფინს, ხოლო თხევადს – ვაზელინის ზეთს (თხევადი პარაფინი), მინერალურ ზეთებს და პროპილენგლიკოლს(37).

ვაზელინი მყარი და თხევადი ნახშირწყალბადების ნარევიანია, რომელიც მიღებულია ნავთობის ფრაქციული დისტილაციით და წარმოადგენს თეთრ, ბლანტ, წებოვან ზეთისებურ, სუნის არმქონე ნივთიერებას. ეს ნივთიერება დაბალ ალერგიულია, კარგად არბილებს და ატენიანებს კანს აპკისწარმომქმნელი ეფექტის ხარჯზე(8,37). ოკლუზიური ეფექტის გამოხატულობის მხრივ ვაზელინი, სხვა ნივთიერებებთან შედარებით „ოქროს სტანდარტად“ ითვლება. ცნობილია, რომ იგი ამცირებს წყლის ტრანსეპიდერმალურ დაკარგვას 170-ჯერ მეტად, ვიდრე ზეთუნის ზეთი(9). დერმატოკოსმეტოლოგიაში უმეტესად გამოიყენება თეთრი ვაზელინი, რომელიც ყვითელისგან გამოირჩევა გასუფთავების მაღალი ხარისხით(37). ვაზელინის უარყოფით თვისებებს შეიძლება მიეკუთვნოს დატანის შემდეგ კანზე ცხიმოვანი პრიალი, სწორედ ამიტომ სუფთა სახით ის იშვიათად გამოიყენება (9,37).

პარაფინები წარმოადგენენ ნავთობის გასუფთავებულ ფრაქციას. ხელოვნური ვაზელინი მყარი პარაფინის, თხევადი პარაფინის და ცერეზინის (ცვილი) ნარევიანია. ეს ნარევი გამოიყენება როგორც გამასქელებელი, ცვილისთვის დამახასიათებელი ემულგირების თვისებების გარეშე (19,37).

ცვილები – შემადგენლობით და წარმოშობით სხვადასხვა ამორფული ცხიმისებური ნივთიერებების ჯგუფია. განასხვავებენ ცხოველურ (ფუტკრის, ლანოლინი, სპერმაცეტი და სხვ.), მცენარეულ (იაპონური, კარნაუბური, კანდელილური და სხვ.), წიაღისეულ (იზოკერიტი, ცერეზინი, მონთან-ცვილი და სხვ.) და ხელოვნურ ცვილებს. მცენარეული და ცხოველური ცვილები ძირითადად შედგებიან ცხიმოვანი მჟავების რთული ეთერებისგან და ერთატომიანი სპირტებისგან. წიაღისეული ცვილები წარმოადგენენ ლიმიტირებული ნახშირწყალბადების ნარევს. ხელოვნურ ცვილებს იღებენ

ნავთობის გადამუშავების პროდუქტებისგან (პარაფინი, დაბალმოლეკულური პოლიეთილენი), მათ ასევე ცვილის მსგავს ნივთიერებებსაც უწოდებენ (65,67,95). ცვილები ხასიათდებიან ქიმიური მდგრადობით, არ არიან მიდრეკილნი ამჟავებისკენ, წყალგამძლენი არიან, აქვთ საკმარისი სიმყარე და ლღობის მაღალი ტემპერატურა. მისი განსაკუთრებულობა იმაში მდგომარეობს, რომ კარგად შეიწოვება კანში და ანიჭებს მას ელასტიკურობას (8,37 ,87).

სტეარინის (ოქტადეკანური) მჟავა – ბუნებაში ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული გაჯერებული ცხიმოვანი მჟავაა (ბერძ. Steatos – ცხიმი). სტეარინის მჟავას იღებენ მცენარეული ზეთებიდან, ხოლო წარმოებაში შესაძლებელია ცხოველური ცხიმებიდან მიღებაც. მას გამოიყენებენ კოსმეტიკისა და საკვები პროდუქტების წარმოებაში ემულგატორად, ემულსიების სტაბილიზაციისთვის. სტეარინის მჟავის წარმოებულებს სტეარანებს (მაგალითად, გლიცერილსტეარატი და სხვ.) უწოდებენ. ისინი გამოიყენებიან დამარბილებელი აგენტებისა და ემულგატორების სახით. კერძოდ, გლიცერილსტეარატი წარმოადგენს გლიცერინის სამატომიანი სპირტისა და სტეარინის მჟავის ეთერს. გლიცერილსტეარატის წყაროს წარმოადგენს მცენარეული ნედლეული (შესაძლებელია, ასევე, ბიოქიმიური სინთეზიც). გლიცერილსტეარატი გამოიყენება ემულსიის სტაბილიზატორად კოსმეტიკურ კრემებში და სხვა რბილ წამალთფორმებში (19,63).

ცეტილის და სტეარილის სპირტების ნარევი (ცეტეარილის სპირტი) – ცვილების და ცხიმების წარმოებულაა. გამოიყენება როგორც ცხიმისებური ფუძე, ასევე როგორც ემულგატორი და გამხსნელი (63).

მცენარეული ცხიმები (ზეთები) ძირითად შედგებიან ტრიგლიცერიდებისა და ცხიმოვანი მჟავებისგან. ჩვეულებრივ, ისინი მცირე რაოდენობით შეაქვთ სამკურნალწამლო და კოსმეტიკურ პრეპარატებში. მაგალითად, აბუსალათინის ზეთი, რომელიც შედის „ადვანტანის“ ცხიმოვან მაღამოში, არბილებს კანს, იცავს მას ზედმეტი გამოშრობისგან. ცნობილია, რომ აბუსალათინის ზეთი წარმოადგენს კარგ გამხსნელს, ადვილად ჩამოიბანება და არ აჭუჭყიანებს ტანსაცმელს. სუფთა სახით ცხიმოვანი მჟავები წარმოებაში პრაქტიკულად არ გამოიყენება მათი ამჟავებისადმი მაღალიმიდრეკილების გამო(95,150).

აუცილებელია, ასევე, გვახსოვდეს, რომ ნივთიერებები, რომლებიც მიეკუთვნებიან მოკლე ჯაჭვის მქონე ლიპიდურ პოლიეთერებს (ქოქოსის ზეთი, ტრიგლიცერიდები, ლანოლინის ეთერები, სორბიტოლ ოლეატისა და ლანოლინის ლინოლეატის სახის უჯერი ცხიმოვანი მჟავების სინთეზური ეთერები), ადვილად აღწევენ თმის ცხიმოვან

აპარატში და შეიძლება ხელი შეუწყონ კომედოგენეზს. ამით შეიძლება ნაწილობრივ აიხსნას ზოგიერთი გარეგანი პრეპარატის კომედონური ეფექტი(37, 95).

აუცილებელია ხაზი გავუსვათ ასევე, რომ მალამოების აორთქლების საწინააღმდეგო თვისება უკუპროპორციულია მათი ემულგირების უნარისა. წყალთან პრაქტიკულად არაემულგირებადი ვაზელინი გაცილებით ძლიერად ეწინააღმდეგება აორთქლებას, ვიდრე უფრო ჰიდროფილური ლანოლინი, პოლიეთილენგლიკოლები და ფოსფოლიპიდური ფუძეები. ტრადიციული ცხიმოვანი ფუძეები ამჟღავნებენ უფრო მეტად გამოხატულ ოკლუზიურ ეფექტს, ვიდრე სინთეზური წყალში ხსნადები (37).

ამა თუ იმ საშუალების, კანის სიღრმეში შეღწევის გაძლიერება შეუძლიათ სხვადასხვა ნივთიერება-აქტივატორებს: პროპილენგლიკოლი, სალიცილის მჟავა, შარდოვანა, დიმეთილსულფოქსიდი (დმსო) და სხვ. ანალოგიური ეფექტი შეიძლება მოგვცეს ზოგიერთმა კერატოლიტმა, მაგალითად, სალიცილის მჟავა (პრეპარატები „ელოკომი“, „დიპროსალიკი“ და სხვ.).

ემულგატორები აუცილებელია ორი ან რამდენიმე უხსნადი სუბსტანციის სტაბილიზაციისთვის. როგორც წესი, გამოიყენებიან კრემის ფუძეების მოსამზადებლად. ეს როლი შეიძლება შეასრულონ ფუძის ცხიმოვანმა ან ცხიმისებურმა კომპონენტებმა (მაგალითად, ლანოლინი და მისი წარმოებულები), პროპილენგლიკოლმა. ამას გარდა, როგორც ზემოთ იქნა აღნიშნული, ემულგატორებს მიაკუთვნებენ ცეტილის და სტეარილის სპირტებს (ან ცეტეარილის სპირტი). ემულგატორული თვისებები აქვთ ასევე ფოსფორის მჟავას ეთერებს, გლიცერინის მონოსტეარატს და სხვა ნივთიერებებს. ცნობილია, რომ სხვადასხვა სახის ემულსიებისთვის საჭიროა სხვადასხვა სახის ემულგატორები. ასე, ზეთი/წყალში ტიპის ემულსიისთვის უფრო ხშირად იყენებენ პროპილენგლიკოლს და ცეტეარილის სპირტს, ხოლო წყალი/ზეთში სახის ემულსიისთვის – სხვადასხვა სტეარატებს(37,95,150).

დამატენიანებლები (ჰუმიკანტები) კანის სიღრმეში წყლის შეყვანის საშუალებას იძლევიან. თანამედროვე ჰუმიკანტებს მიეკუთვნებიან:

1. ნატურალური დამატენიანებელი ფაქტორები (Natural moisturizing factors, ან MNF): პიროლიდონკარბოლის მჟავა, შარდოვანა (10%-მდე კონცენტრაციით) და რძის მჟავა (5-10% კონცენტრაციით);

2. პოლიოლები – დაბალმოლეკულური ჰიგროსკოპული შენაერთები. მათ მიაკუთვნებენ გლიცერინს და მის წარმოებულებს, პროპილენგლიკოლს, სორბიტოლს და მის წარმოებულებს;

3. მაკრომოლეკულები (გლიკოზოამინოგლიკანები, კოლაგენი, ელასტინი) და ლიპოსომები (95).

სხვადასხვა ტოპიკური კრემების ფუძეების ანალიზმა აჩვენა, რომ მათ შემადგენლობაში ყველაზე ხშირად შედის პროპილენგლიკოლი და მისი წარმოებულები (მაგალითად, პროპილენგლიკოლის სტეარატი: „ელოკომის“, კრემი და მალამო, „ელოკომი C-ს“ მალამო).

პროპილენგლიკოლი (PG) – ქიმიური სტრუქტურით წარმოადგენს ორატომიან სპირტს. ყველა სხვა სპირტის მსგავსად, გააჩნია წყლის კარგად შენარჩუნების უნარი, ამიტომაც ფართოდ გამოიყენება გარეგანი საშუალებებისა და კოსმეტიკური პროდუქციის მწარმოებლების მიერ როგორც ჰიგროსკოპული დამატენიანებელი ინგრედიენტი. პროპილენგლიკოლი გამოიყენება როგორც ჰიგროსკოპული ნივთიერება და როგორც „მატარებელი ელემენტი“, ან გამხსნელი, ხსნარებში (ლოსიონებში), კრემებში და მალამოებში. პროპილენგლიკოლის სამედიცინო მიზნებისთვის გამოყენებისას გასათვალისწინებელია მისი კონსერვაციის, სტერილიზაციის, ბაქტერიციდული, სტაბილიზაციის, გახსნის და შემზეთავი უნარები, ასევე მისი არატოქსიკურობა(95,150). ზედაპირულად აქტიურ ნივთიერებებს, რომლებიც პროპილენგლიკოლის ეთილენის ოქსიდთან კონდენსაციის პროდუქტებია, იყენებენ სხვადასხვა მიზნებისთვის: შეშუპების შესამცირებლად, როგორც გარეგანი სამკურნალო ფორმების დამატენიანებელს და სხვა(19,63).

მალამოების შემადგენლობაში კონსერვანტების ჩართვა აუცილებელი არ არის. ამასთან ერთად, მათი არსებობა აუცილებელია წყლის შემცველ ფუძეებში მათი ბაქტერიებიტა და საფუარის სოკოებით კონტამინაციის რისკის გამო(95,150). კონსერვანტები ასევე ხელს უშლიან ცხიმოვანი ფუძეების ადვილად ამჟავებადი კომპონენტების ამძაღებას. ითვლება, რომ „იდეალური“ კონსერვანტები არატოქსიკურები უნდა იყვნენ, არ უნდა აღიზიანებდნენ კანს, არ უნდა სენსიბილიზებოდეს, არ უნდა ჰქონდეს სუნი და ფერი და ეფექტური უნდა იყოს დაბალი კონცენტრაციების შემთხვევაშიც. ამას გარდა, კონსერვანტი არ უნდა ურთიერთქმედებდეს მოქმედ ნივთიერებასთან და ფუძის კომპონენტებთან (95). ყურადღებას იქცევენ ის ფუძეები, რომლებშიც კონსერვანტად გამოყენებულია მხოლოდ პროპილენგლიკოლი, რომელსაც სხვა თვისებებიც გააჩნია. ეს ინგრედიენტების რაოდენობის მინიმიზირების საშუალებას იძლევა (მაგალითად, „ელოკომის“ კრემი და მალამო). კერძოდ, „ელოკომის“ კრემისა და მალამოს შემადგენლობაში შემავალ პროპილენგლიკოლს გააჩნია დამატენიანებელი, ანტიოქსიდანტური და მსუბუქი ანტიბაქტერიული მოქმედება.

გამხსნელად იყენებენ წყალს, იზოპროპილის სპირტს, პროპილენგლიკოლს, გლიცერინს, ეთანოლს, ეთერს, აცეტონს, ქლოროფორმს, მეთანოლს. ნაჩვენებია, რომ უფრო დიდი გამაღიზიანებელი მოქმედება შეიძლება ჰქონდეს ეთერს, აცეტონს, ქლოროფორმს და მეთანოლს (95).

ბოლო დროს განსაკუთრებულ ყურადღებას იპყრობს გარეგანი საშუალების pH-ის შესაბამისობა კანის ზედაპირის მჟავიანობასთან. სწორედ სუსტი მჟავა pH-ის დროს უზრუნველყოფს კანი უმეტესი ბაქტერიების, სოკოებისა და ზოგიერთი ვირუსისაგან დაცვას (8,37,95).

საბოლოოდ კიდევ ერთხელ უნდა აღინიშნოს, რომ გარეგანი თერაპიისთვის სამკურნალო ფორმის სწორი შერჩევა ბევრად განსაზღვრავს მის ეფექტურობას.

1.1.2. რბილი წამალთფორმების სტანდარტიზაცია.

რბილი წამალთფორმების სტანდარტიზაციას ახდენენ შემდეგი მაჩვენებლების მიხედვით:

1) იგივეობის განსაზღვრა. ხორციელდება ვიზუალურად გარეგანი სახისა და ორგანოლეპტიკური ნიშნების მიხედვით (სუნი და სხვ.), რაც დამოკიდებულია მალამოში შემავალი სამკურნალწამლო ნივთიერებებისა და გამოყენებული ფუძეების თვისებებზე.

2) ერთგვაროვნების განსაზღვრა. იღებენ ოთხ სინჯს, თითოეულს 0,2-0,3გ-ის რაოდენობით. ორ-ორ სინჯს ათავსებენ სასაგნე მინაზე, დააფარებენ მეორე სასაგნე მინას და შეამჭიდროებენ დაახლოებით 2 სმ დიამეტრის ლაქების მიღებამდე. მიღებული ლაქების შეუიარაღებელი თვალთ დათვალიერებისას (თვალიდან 30 სმ-ის მოშორებით) ოთხიდან სამ ნიმუშში არ უნდა ჩანდეს თვალთ შესამჩნევი ნაწილაკები.

ერთგვაროვნებას საზღვრავენ ბიოლოგიური მიკროსკოპის გამოყენებითაც მყარი ფაზის ნაწილაკების ზომების მიხედვით.

3) ნაწილაკების დისპერსიულობის განსაზღვრა. არსებობს მიკროსკოპული და ლაზერული მეთოდები. დისპერსიულობის ხარისხის ნორმები თითოეული მალამოსათვის ინდივიდუალურია და მოცემულია სფ, კერძო სტატიებში და სხვა ნტდ-ში.

4) სამკურნალწამლო ნივთიერებების შემცველობის განსაზღვრა. მალამოში სამკურნალწამლო ნივთიერებების შემცველობას განსაზღვრავენ კერძო ფარმაცევტულ სტატიებში გამოსაკვლევი მალამოსთვის მითითებული მეთოდიკების მიხედვით.

5) სტაბილურობა. იგი განისაზღვრება სამკურნალწამლო ნივთიერებების შემცველობის უცვლელიობით, სტრუქტურული თვისებებით და სამკურნალწამლო ნივთიერებების გამოთავისუფლების სიჩქარით.

6) მალამოს pH-ის განსაზღვრა. ამ პარამეტრის განსაზღვრა აუცილებელია სამკურნალწამლო ნივთიერებებისა და ფუძის შენახვისას კონტროლისათვის. pH-ის ცვლილება მეტყველებს ფიზიკო-ქიმიური თვისებების შეცვლაზე.

7) სტრუქტურულ-მექანიკური (კონსისტენცია)თვისებების განსაზღვრა. მალამოებისა და ფუძეების კონსისტენცია ობიექტურად უნდა იყოს შეფასებული, რადგანაც ის გავლენას ახდენს მომზადებისა და დაფასოების პროცესებზე, მალამოების წაცხებისა და მათგან სამკურნალწამლო ნივთიერებების გამოთავისუფლების უნარზე.

ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორი, რომელზეც დამოკიდებულია კონსისტენცია – ეს არის გადანაცვლების დამაბულობა, რომელიც ახასიათებს მალამოს გარკვეული წინააღმდეგობის უნარს წაცხების დროს და ტუბიდან გადმოტანის შესაძლებლობას.

რეოლოგიამ და რეოლოგიურმა მეთოდებმა ფართო გავრცელება ჰპოვეს სახალხო მეურნეობის ყველა დარგში, მათ შორის მედიცინაშიც. ეს მეთოდები ეფუძნება სხვადასხვა მასალების სტრუქტურულ-მექანიკური თვისებების განსაზღვრას იმ პირობით, რომ ისინი მიეკუთვნებიან დისპერსიულ სისტემებს, რომლებსაც გააჩნიათ დეფორმაციის (ფორმისა და ზომის შეცვლის) და დინების (მატერიალური სხეულის ნაწილაკების შეფარდებითი გადანაცვლება მისი უწყვეტობის დაურღვევლად) უნარი. მალამოების მნიშვნელოვან რეოლოგიურ მახასიათებლებს წარმოადგენენ პლასტიკური სიბლანტე, რომელიც შეიძლება განისაზღვროს როტაციულ ვისკოზიმეტრზე, ასევე პლასტიკური სიმკვრივე, რომელიც განისაზღვრება პლასტომეტრზე.

რეოლოგიის ანუ დეფორმაციისა და დინების შესახებ მეცნიერების კონცეფციის მიხედვით, მალამოების ძირითად რეოლოგიურ (ან სტრუქტურულ-მექანიკურ) თვისებებს მიეკუთვნება: პლასტიკურობა, ელასტიკურობა, სტრუქტურული სიბლანტე, ტიქსოტროპულობა და სხვ., რომელთა განსაზღვრა ემსახურება მალამოების ხარისხის ობიექტურ და ეფექტურ კონტროლს მათი წარმოებისა და შენახვის დროს.

რეოლოგიური მახასიათებლები მნიშვნელოვნად განსაზღვრავენ მალამოს ხარისხს და უნდა მოწმდებოდეს მალამოს მომზადების მთელი პროცესის განმავლობაში (შემადგენლობის შემუშავებიდან გამოყენებამდე), განსაკუთრებით ისეთ მნიშვნელოვან ეტაპზე, როგორცაა ტექნოლოგიური პროცესი (40,42,53-56,61,74,84).

მალამოს ხარისხი განისაზღვრება მრავალი ნიშნით, მათ შორის მალამოს მიერ სამკურნალწამლო ნივთიერების გამოთავისუფლების უნარით და სამკურნალწამლო ნივთიერების შეწოვის სიჩქარით.

მალამოს ხარისხის შეფასება სამკურნალწამლო ნივთიერებების გამოთავისუფლების ხარისხის განსაზღვრით, ძირითადია მალამოების სტანდარტიზაციისას. მოწოდებულია განსაზღვრის *in vitro* და *in vivo* მეთოდები (38,111,137).

In vitro ექსპერიმენტების ტექნიკური შესრულება შეიძლება განსხვავდებოდეს და ძირითადად განისაზღვრება შემავალი პრეპარატების თვისებების მიხედვით.

პირდაპირი დიფუზია. ამ შემთხვევაში მალამოს ნიმუში უნდა იყოს უშუალო კონტაქტში გარემოსთან, რომელშიც დიფუნდირებს სამკურნალწამლო ნივთიერება.

დიფუზია მემბრანის გავლით. მეთოდის არსი იმაში მდგომარეობს, რომ საკვლევი მალამო წყლიანი გარემოსგან გამოყოფილია ნახევრადგამტარი მემბრანით. ეს შეიძლება იყოს ცელოფანი ან ცხოველური წარმოშობის ლიპიდური მემბრანები, მაგალითად კვერცხის გარსი, ნაწლავის ანათალი, ცხოველის კანი. დიალიზის არე იგივეა, რაც პირველ შემთხვევაში, ანუ წყლიანი ხსნარები ან წყალი.

ამ კვლევების აპარატურული გაფორმება შეიძლება სხვადასხვანაირი იყოს. ბოლო დროს გამოჩნდა მრავალი მოწყობილობა, რომლებიც მაქსიმალურად აახლოვებენ ცდის პირობებს ცოცხალი ორგანიზმის პირობებთან. ხშირად ესენია ორგანოფილებიანი მოწყობილობები, რომლებიც ერთმანეთისაგან გამოყოფილნი არიან მემბრანებით ან მემბრანული სისტემებით. ერთ განყოფილებაში მოთავსებულია მალამო, მეორეში – დიალიზის არე. კონსტრუქციული სხვაობის მიუხედავად, მოწყობილობები ექვემდებარებიან ერთ და იმავე პრინციპს და გამოხატავენ ერთი და იგივე დამოკიდებულებებს.

სამკურნალწამლო ნივთიერებების მალამოდან გამოთავისუფლებაზე ფარმაცევტული ფაქტორების გავლენის კვლევას ახდენენ მალამო-მოდელზე, რომლებიც სხვადასხვა ფუძეზე არიან დამზადებულები. დიალიზის არე შეირჩევა სამკურნალწამლო პრეპარატების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებების გათვალისწინებით. 2,0 გ მალამო დაიტანება ცელოფანზე, რომელიც შემდეგ უძრავად მაგრდება სადიალიზო მილის ბოლოზე რეზინით. ცდა ტარდება ერთი მალამოს ნიმუშის სამჯერადი გამეორებით.

in vivo მეთოდები *in vitro* მეთოდებისაგან განასხვავებით საშუალებას იძლევა შეფასდეს ერთდროულად ორი პროცესი: მალამოს ფუძის უნარი გამოათავისუფლოს აქტიური კომპონენტები და ამ უკანასკნელების კანიდან რეზორბციის ხარისხი.

In vivo მეთოდები შეიძლება კლასიფიცირებული იქნას შემდეგნაირად:

1. პრეპარატის რეზორბციული რაოდენობის განსაზღვრა დატანილი ნიმუშისა და არ შეწოვილ რაოდენობებს შორის სხვაობით. ასეთი შეფასება დასაშვებია როგორც ცხოველის, ასევე ადამიანი კანზე. მალამოს გარკვეულ რაოდენობას დაიტანენ და თანაბრად შეაზელენ კანის მკაცრად განსაზღვრულ ფართობზე შაბლონის გამოყენებით. ამ ფართზე ახდენენ დაწოლას 100 მმ ვწყს ტოლი ძალით. ცდას იმეორებენ მანამდე, სანამ გამოსაკვლევ არეზე დადებული გასაფილტრი ქაღალდის დისკები შეწყვეტენ მალამოს მიღებას. მათში განსაზღვრავენ არარეზორბციული პრეპარატის რაოდენობას. კანში გადაუსვლელი პრეპარატის რაოდენობას განსაზღვრავენ სხვაობის მიხედვით.

2. ჰისტოლოგიური კვლევები საშუალებას იძლევიან მიკროსკოპის დახმარებით განისაზღვროს, თუ კანის რომელ ფენას მიაღწია პრეპარატმა. მალამოს დაიტანენ ცხოველის კანის დეპილირებულ ფართობზე, შემდეგ კი იღებენ ჰისტოლოგიურ ანათალს. ის შეიძლება იყოს გრძივი (შელწევის სიღრმის განსასაზღვრად) ან განივი (მალამოს გავრცელების არის განსასაზღვრად).

3. ლოკალური დატანის შემდეგ სისხლში, ორგანოებში და ქსოვილებში რეზორბციული პრეპარატების განსაზღვრა გამონაყოფებში ან ამოსუნთქულ ჰაერში.

4. მოცემული პრეპარატის მიერ გამოწვეული ბიოლოგიური ან ტოქსიკური რეაქციების რეგისტრაცია (თვალის გუგის რეაქცია, მტკივნეული შეგრძნებების, გულის რითმის შეცვლა, კრუნჩხვები ან ლეტალური შედეგი და ა. შ.).

5. რადიოიზოტოპური მეთოდი – მონიშნული პრეპარატების გამოყენებით.

როგორც *in vitro*, ასევე *in vivo* მეთოდები იძლევიან შედარებით შედეგებს. მართალია, *in vitro*-ს შეიძლება მივუდგეთ კრიტიკულად, რადგანაც ის არ ითვალისწინებენ კანის ფიზიოლოგიურ ფუნქციებს, მაგრამ *in vivo*-ც მიახლოებით შედეგებს იძლევა. ადამიანის კანი, როგორც ფუნქციურად, ისევე სტრუქტურით, მნიშვნელოვნად განსხვავდება ცხოველის კანისგან. მალამოს საბოლოო შეფასების მიღება მხოლოდ კლინიკის პირობებშია შესაძლებელი.

1.2. დამწვრობის სამკურნალო საშუალებები

დამწვრობა- ეს არის კანის, ლორწოვანი გარსების და უფრო ღრმად მდებარე ქსოვილების მძიმე დაზიანება, რომელიც გამოწვეულია საგანგებო ზემოქმედებით: მაღალი ტემპერატურით, ქიმიური ნივთიერებებით, დენით და სხივური ენერგიით.

თერმული დამწვრობის მიზეზებს წარმოადგენს ცეცხლი, ორთქლი, ცხელი სითხეები, გამლღვალი მეტალები, გახურებული ნივთები(20).

დამწვრობა ხშირად იწვევს დროებით შრომის უუნარობას, ინვალიდობას, და ზოგჯერ პაციენტის სიკვდილს. დამწვრობას უკავია ერთ-ერთი პირველი ადგილი სიკვდილიანობასა და ტრავმატიზმის მხრივ სხვა დაზიანებებს შორის (28).

დამწვრობის მკურნალობის პრობლემის გადაწყვეტაში მიღწეულია მნიშვნელოვანი შედეგები. დამწვრობის დროს დაზიანებული კანის სამკურნალო საუკეთესო საშუალებად მიიჩნევა კანის ტრანსპლანტაცია ამავე პაციენტის სხეულის სხვა ადგილებიდან. თუმცა ცხოველების და ადამიანის დაკონსერვებულ კანს, რომელიც ყველაზე ხშირად გამოიყენება დაზიანებული ნაწილის შესაცვლელად, გააჩნია გარკვეული ხარვეზები რომელთაგანაც ყველაზე მნიშვნელოვანია მათი სიძვირე (30).

ყველაზე შესწავლილი მასალების ჯგუფს, რომლებიც გამოიყენება დაზიანებული კანის სამკურნალოდ წარმოადგენს ქსოვილოვანი გადასახვევი მასალები. მიზანშეწონილია გამოყენებულ იქნას სახვევები, რომლებიც შეიცავს სამკურნალო ხსნარებით, ლინიმენტებით, მალამოებით და სხვა გაჟღენთილ სახვევ მასალას. დამწვრობის ანტისეპტიკური საშუალების კლასიკურ მაგალითს წარმოადგენს ფურაცილინით (1:5000) გაჟღენთილი სახვევი. გარდა აღნიშნულისა სახვევი მასალის გასაჟღენტად ხსნარისა და მალამოს სახით გამოიყენება ვერცხლის ნიტრატი, ცერიუმის ნიტრატი, მაფენიდის აცეტატი და სხვა.

ქსოვილოვანი სახვევები პირველ რიგში გამოიყენება პირველადი დახმარების აღმოჩენისას. ამავე დროს ტრადიციული ქსოვილოვანი სახვევი საშუალებები ვერ პასუხობენ თანამედროვე მოთხოვნებს. თუმცა ისინი შთანთქავენ ექსუდატს, რომელიც კოაგულირებისას ხელს უშლის წყლის ზედმეტად აორთქლებას.

სახვევების გამოყენებამ შეიძლება გამოიწვიოს აირის და მასის ცვლის შეწყვეტა სახვევზე არსებული მშრალი ექსუდატის გამო, რაც იწვევს სახვევის ქვეშ მიკროფლორის განვითარებას. გარდა ამისა ამ მასალების ჭრილობისადმი მაღალი ადჰეზია, განსაკუთრებით გრანულაციის სტადიაში არა თუ არ ქმნის შეხორცების პირობებს, არამედ

შეუძლია დაამუხრუჭოს კიდევაც ის. ბამბა, მარლის მასალის მოცილება შეხორცების პროცეში მყოფი ჭრილობიდან იწვევს მის დაზიანებას. ჭრილობებისა და დამწვრობების სამკურნალოდ პერსპექტიულია ნახშირსორბირებული მასალები. ნახშირბადული აპლიკანტები შთანთქავენ ჭრილობებიდან და დამწვრობებიდან მიკროფლორას. გარდა ამისა აშრობენ ჭრილობას და ამცირებენ შეშუპებას.

მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს გრანულირებული გააქტივირებული ნახშირით ჭრილობის დამუშავების დადებითი შედეგები, სორბენტების გამოყენება მაინც გამწვანებულია, ვინაიდან გრანულები აღწევენ ცოცხალი ქსოვილის სიღრმეში და ისინი ძნელი მოსაშორებელია. გარდა ამისა გრანულირებული სორბენტები ვერ უზრუნველყოფენ ჭრილობიდან სითხის ნაკადების რეგულირებულ გამოყოფას.

დამწვრობის ადგილობრივად სამკურნალოდ ყველაზე ხშირად გამოიყენება ანტიბიოტიკები და ანტიბიოტიკები. ზოგიერთ კვლევებში აღნიშნულია რომ დამწვრობითი ჭრილობის ინფექციურ განვითარებაში წამყვანი როლი ეკუთვნის პათოგენურ ოქროსფერ სტაფილოკოკს და ლურჯ-მწვანე ჩირქის ჩხირს. ყველაზე მაღალი ანტიბაქტერიული აქტივობა ამ მიკროორგანიზმების წინააღმდეგ გააჩნია ამინოგლიკოზიდური ანტიბიოტიკების ჯგუფს, კერძოდ: გენტამიცინის, ტობრამიცინის, ნეომიცინის სულფატებს და სხვა მარილებს. ალმა-ატის მეოთხე საავადმყოფოში დაგროვილია დიდი ბრიტანეთის კომპანიის «ClaxoSmithKline» პრეპარატის ცეპტაზიდიმის (ფორტუმი) გამოყენების დადებითი გამოცდილება. ფორტუმი მესამე თაობის ცეფალოსპორინების ჯგუფის ანტიბიოტიკია, რომელსაც გააჩნია მოქმედების ფართო სპექტრი და ბაქტერიოციდული ზემოქმედება. პრეპარატი შეყავდათ ვენაში წვეთოვანი იმფუზიის სახით (2). მაგრამ ანტიბიოტიკის გამოყენებამ გამოავლინა მთელი რიგი უარყოფითი გვერდითი მოვლენები, რომლებიც გამოიხატებოდა ალერგიულ რეაქციებში, შიდა ჰოსპიტალური ინფექციების გამოვლენაში და ა.შ.

დამწვრობის სამკურნალოდ შემოთავაზებულ იქნა ბიოლოგიურად აქტიური დანამატი – ბალზამი „Возрождение“. ის შეიცავს კრისტალურ იოდს, კალიუმის იოდიდს, სახამებელს, რძის და ასკორბინის მჟავას, ანტიოქსიდანტების კომპლექსს, აგრეთვე ვაშლის ძმარს. პრეპარატს გააჩნდა კარგი ბაქტერიოციდული და ბაქტერიოსტატიკური ზემოქმედება (70).

ცნობილია დამწვრობის სამკურნალო გელისებური წამლის ფორმები(113): ბიშკეკის სამეცნიერო კვლევით ცენტრში გამოყენებულ იქნა აქტოვეგენის 20%-იანი გელი

მე-2 და მე-3 ხარისხის დამწვრობის მქონე პაციენტების სამკურნალოდ. აღნიშნული პრეპარატი ზემოქმედებს დაზიანებულ ზედაპირზე, რეგულირებას უწევს უჯრედოვან მექანიზმს, ააქტიურებს ჟანგვით პროცესს ჭრილობაში. აქტოვეგენის მასტიმულირებელი ეფექტი ჭრილობის შეხორცებისას განპირობებულია მასში შემავალი ოლიგოსაქარიდების ინსულინმსგავსი აქტივობით. აქტოვეგენი გამოიყენება პაციენტების მკურნალობის სქემაში გარეგანი ფორმით (30).

იზოლირებული დაფარვის მაგალითს წარმოადგენს აპკწარმომქმნელი სისტემა “Lifuzol”, რომელიც დაიტანება ჭრილობაზე აეროზოლური მეთოდით. ლიფუზოლი მზადდება პოლი-ბუტილმეტაკრილატის მატარებელზე, რომელიც შეიცავს ბიოლოგიურად აქტიური დანამატს – ქაცვის ზეთს. ამ მასალის დადებითი მახასიათებელია ფირფიტების კარგი ადჰეზია ტენიანი ზედაპირისადმი და მედეგობა წყლის მიმართ. მაგრამ საფარმა რომელიც იქმნება ჭრილობის ზედაპირზე მონომერების პოლიმერიზაციის შემდეგ ვერ პოვა დიდი გამოყენება. ცნობილია მხოლოდ ცალკეული შემთხვევები, როდესაც ჭრილობაზე წარმოიქმნა საფარი, მასზე დატანილი პოლიმერის ფხვნილისაგან.

ბოლო დროს ყურადღება მიიპყრო ჭრილობის ზედაპირზე ფხვნილისებური პოლი-(2-ჰიდროქსიეთილ)მეტაკრილატის და თხევადი პოლიეთილენგლიკოლის ნარევის საფუძველზე ფირფიტების წარმოქმნის შესაძლებლობამ. ამ შემთხვევაში ჭრილობაზე დაიტანდნენ პოლიეთილენგლიკოლს და შემდეგ აფრქვევდნენ პოლიმერების ფხვნილს. ამ ოპერაციის რამდენიმეჯერ განმეორების შემდეგ გაჯირჯვებული და შეწებებული პოლიმერული ნაწილაკები წარმოქმნიდნენ ჭრილობის დამფარავ ფირფიტას. ეს სისტემა განიხილებოდა, როგორც დამწვრობის სამკურნალო საშუალება. ასეთი ფირფიტა წყალში ჯირჯვდება, ამიტომ მისი მოცილება შეცვლისას უმტკივნეულოა, გარდა ამისა, მის უპირატესობად ითვლება ორთქლგამტარობა, რაც თავიდან გვაცილებს დამწვრობის ზედაპირზე წყლის ბუშტუკების წარმოქმნას. ასეთი დაფარვის გამოყენება იძლეოდა კარგ შედეგებს დაბალი ხარისხის დამწვრობის დამუშავებისას. ამ მასალის გამოყენება შეზღუდული იყო დატანის სირთულით და სველი ჭრილობების მიმართ ცუდი ადგეზიით (85).

დამწვრობის სამკურნალო მასალების სწორი შერჩევა და გამოყენება უზრუნველყოფს ტკივილის, მკურნალობის ვადების და დამწვრობით გამოწვეული შედეგების შემცირებას.

1.2.1. სამკურნალო ფირფიტების ზოგადი დახასიათება.

აპლიკაციური წამლის ფორმებს აქვთ დიდი ისტორია. ჩვენს წელთაღრიცხვამდე მე-5, მე-4 საუკუნეებში, მედიცინაში გამოიყენებოდა ღვინოსთან ან ზეთთან ერთად დაქუცმაცებული ნედლი და მოხარშული მცენარეების ცხელი საფენები; მალამოები სხვადასხვა მცენარეული, ცხოველური და მინერალური წარმოშობის კომპონენტებით, თაფლის, კარაქის, ღორის ქონის, შედედებული წველების და მცენარეების წყალში ან ღვინოში შესქელებული ნახარშის საფუძველზე. შემდეგ გაჩნდნენ საფენები და ემპლასტროები. ყველა ისინი გათვლილი იყო ორგანიზმზე ხანგრძლივი სამკურნალო მოქმედებისათვის.

პრაქტიკულად ყველა დასახელებულმა წამლის ფორმამ ჩვენამდე მოაღწია. ოღონდ, დღეს ისინი ვერ პასუხობენ წამლის ფორმებისადმი წაყენებულ თანამედროვე მოთხოვნებს, უპირველესად, ვერ არეგულირებენ ორგანიზმში ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების გამოთავისუფლების სიჩქარეს. ფარმაცევტული ტექნოლოგიის ერთ-ერთ ამოცანას წარმოადგენს შექმნას ტრანსდერმალური თერაპიული სისტემები – განსაკუთრებული მოწყობილობები გარკვეული კონსტრუქციული თავისებურებებით, რომლებიც იძლევა მოქმედი ნივთიერების მოცემულ ინტერვალში ხანგრძლივად დოზირების საშუალებას. ეს შესაძლებელი გახდა ფარმაცოტექნოლოგიურ პრაქტიკაში განსაკუთრებული ფუნქციონალური თვისებების მქონე ახალი კლასის პოლიმერების დანერგვით (122,131).

დღეისათვის სხვადასხვა ბუნების პოლიმერების გამოყენებით მზადდება და კლინიკურ დარგებში დიდი წარმატებით გამოიყენება ფირფიტები.

ფარმაცევტული ტექნოლოგიების თანამედროვე მიღწევები საშუალება გვაძლევს სამკურნალო ფირფიტები დავაჯგუფოთ და მოვახდინოთ მათი კლასიფიკაცია მატრიცული მატარებლის ბუნების მიხედვით: ცხოველური (კოლაგენი, ჟელატინი, ელასტინი, ქიტოზანი); მცენარეული (ალგინატები); მიკრობული (აგარ-აგარი,დექსტრინი); ნახევრად სინთეზური (მეთილცელულოზა, ნატრიუმ-კარბოქსიმეთილ-ცელულოზა, ოქსიპროპილეთილცელულოზა);სინთეზური(პოლივინილპიროლიდონი, პოლივინილის სპირტი, პოლიეთილენოქსიდი, პოლიაკრილამიდი).

ამჟამად, ფართო პოპულარობით სარგებლობენ მცენარეული ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების შემცველი ფირფიტები ანუ ფიტოფირფიტები. ასხვავებენ 2 სახის ფიტოფირფიტებს: ფიტოფირფიტები, რომლებიც თავის შემადგენლობაში შეიცავენ გალენურ პრეპარატებს (ნაყენები, ექსტრაქტები, წვენები, მცენარეული ზეთები);ფიტოფირფიტები,

რომლებიც თავის შემადგენლობაში შეიცავენ სამკურნალო მცენარეული ნედლეულიდან მიღებულ მაქსიმალურად გასუფთავებულ ჯამურ და ინდივიდუალურ მოქმედ ნივთიერებებს (ფლავონოიდები; სანგვირიტრინი – (ალკალოიდების: სანგვინარინის ბისულფატის და ხელერიტრინის ნარევი); ალპიზარინი; სალვინი და ა.შ.

ფიტოფირფიტები მიეკუთვნება აპლიკაციურ წამლის ფორმებს და გამოიყენებიან როგორც ადგილობრივი მოქმედებისათვის ასევე კანიდან ორგანიზმში მცენარეული წარმოშობის ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების შესაყვანად (48).

სამკურნალო ფიტოფირფიტების დასამზადებლად გამოყენებული დამხმარე ნივთიერებები, შეიძლება დაიყოს ორ ჯგუფად:მატრიცული აპკწარმომქმნელი მატარებლები და თავად დამხმარე ნივთიერებები: პლასტიფიკატორები (გლიცერინი), კონსერვანტები (ნიპაგინი), პენეტრატორები (დიმეთილსულფოქსიდი), ადჰეზივები (პოლივინილპი-როლიდონი, პოლივინილის სპირტი).

ფიტოფირფიტები მიღებისას ძირითადად გამოიყენება ფირფიტის მასის „ფორმაზე“ დატანა. ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერების შეყვანა ზოგიერთ შემთხვევაში განსხვავებულია. მცენარეული ნედლეულიდან მიღებული გამონაწვლილები შეიძლება შერეულ იქნას წყალთან, რომელიც გათვალისწინებულია აპკწარმომქმნელი ხსნარების მოსამზადებლად, ან შეჰყავთ პოლიმერების უკვე მზა ხსნარში ემულსიების მსგავსად. ფირფიტის მასის ჰომოგენიზაცია ხდება მექანიკურად. ფირფიტების შრობა ხორციელდება განსხვავებულ რეჟიმებში: 1)40 ან 50°C ტემპერატურაზე 8 საათის განმავლობაში; 2)ოთახის ტემპერატურაზე 10% ნარჩენ ტენიანობამდე. სტერილური ფიტოფირფიტების მისაღებად შეიძლება გამოყენებულ იქნას ქიმიური სტერილიზაცია. სამკურნალო ფიტოფირფიტების შესაფუთად იყენებენ პოლიეთილენს ან ბლისტერულ შეფუთვას.

სამკურნალო ფიტოფირფიტები საკმაოდ დიდი ხანია წარმატებით გამოიყენება მედიცინის სხვადასხვა სფეროში. ისინი გამოიყენებიან სტომატოლოგიაში პირის ღრუს სხვადასხვა დაავადებების სამკურნალოდ, ოტორინოლარინგოლოგიაში, გინეკოლოგიაში. ფიტოფირფიტების სახით „აპლიკაციური ჭრილობის სახვევები« ფართოდ გამოიყენება ქირურგიულ პრაქტიკაში (29,47-50 , 57 ,68).

ამგვარად, სამკურნალო ფიტოფირფიტებმა გამოიყენება ჰპოვეს პრაქტიკული მედიცინის სხვადასხვა სფეროებში. ფიტოფირფიტების შემუშავება გახდა ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დამოუკიდებელი მიმართულება. სპეციალისტების წინაშე დგას სამკურნალო ფიტოფირფიტების ასორტიმენტის გაფართოების ამოცანა.

1.2.2. სამკურნალო ფირფიტები, როგორც დამწვრობის მკურნალობის პროგრესული საშუალებები.

დერმატოლოგიისა და ფარმაციის ერთ-ერთ პრობლემას წარმოადგენს დამწვრობის სამკურნალო რაციონალური პრეპარატების შექმნა. კერძოდ პირველხარისხოვან ამოცანას წარმოადგენს დამწვარი ზედაპირის დაცვა, რომელიც საჭიროა შოკის, პლაზმის დანაკარგის და მეორადი ინფექციის განვითარების წინააღმდეგ ეფექტური ბრძოლისათვის. დამწვრობის სამკურნალოდ ამჟამად გამოყენებული სამკურნალო ფორმები არასაკმარისად ეფექტურია, იმის გამო რომ ვერ ხერხდება სამკურნალო ნივთიერებების კონცენტრაციის მუდმივობა დაზიანებულ ზედაპირზე, კონტაქტი ხანმოკლეა, მკურნალობის კურსი კი ხანგრძლივი.

მიუხედავად იმისა, რომ ჭრილობის სახვევების რაოდენობა საკმაოდ დიდია, აქამდე არ არსებობს სახვევები, რომლებიც გამოყენებული იქნება ყველა ტიპის დამწვრობის დროს. „ჭრილობის სახვევებში“ იგულისხმება არა მხოლოდ ჩვეულებრივი ნაჭრის მასალები, (მარლა, ბადე, ტრიკოტაჟი და ა.შ.) არამედ ფირფიტები, ქაფწარმოქმნელი კომპოზიციები, ღრუბლები, ჰიდროკოლოიდები, გელები, ფხვნილები, პასტები, სხვადასხვა მასალების კომბინაციები(58, 69). ტრადიციული ნაჭრის სახვევი მასალები უზრუნველყოფენ მხოლოდ მექანიკურ დაცვას, მაგრამ შთანთქავენ რა ჭრილობის ექსუდატს, ისინი წარმოადგენენ ხელსაყრელ გარემოს პათოგენური მიკროფლორის განვითარებისათვის.

დამწვრობების მკურნალობის ახალ მეთოდს წარმოადგენს ხსნადი პოლიმერების საფუძველზე დამზადებული სამკურნალო ფიტოფირფიტების გამოყენება. ფიტოფირფიტები წარმოადგენს ნაჭრის საფუძველზე დამზადებული გადასახვევი საშუალებების და ტრადიციული სამკურნალო საშუალებების ყველაზე პერსპექტიულ ალტერნატივას, ვინაიდან საშუალებას იძლევა მოხდეს სამკურნალო ნივთიერების შეყვანის ადგილზე დეპონირება, უზრუნველყოფს დოზირების სიზუსტეს, სტაბილურ და მაღალ თერაპიულ ეფექტურობას(88). გარდა ამისა ისინი უზრუნველყოფენ გარე ზემოქმედებისაგან ჭრილობის საიმედო დაცვას, კარგად მოდელირებენ ჭრილობის ზედაპირზე, მჭიდროდ ეკვრიან მას, უზრუნველყოფენ საჭირო ორთქლის გაცვლას და ფიქსირდებიან ჭრილობაზე სპეციალური საშუალებების გარეშე(3).

ჭრილობის დასაფარად გამოყენებული მასალები შეიძლება დაიყოს ორ კატეგორიად: 1. კანის შემცვლელელები, რომლებიც თავის მხრივ იყოფიან დროებითი, რომელიც

დაიტანება ახალ ჭრილობაზე შეხორცებამდე და ნახევრადმუდმივი, იმ შემთხვევაში როდესაც მასალა დატანილია ჭრილობაზე რამდენიმე თვის განმავლობაში. 2. სახვევი საფარი, რომლებიც კეთდება დროის გარკვეულ ინტერვალებით. თავისი ბუნების მიხედვით საფარი შეიძლება იყოს ბიოლოგიური, სინთეზური და კომბინირებული. სამკურნალო ფირფიტები მიეკუთვნებიან კომბინირებულს, რომლით დაფარვაც ხანმოკლეა. ჭრილობის და დამწვრობის ფირფიტით დაფარვებს მივყავართ „ხელოვნური კანის“ პრობლემის გადაჭრამდე, ანუ ის შეიძლება დატანილ იქნას სხეულის ზედაპირზე კანის საფარის დაკარგვისას ან დაზიანებისას, იმ მიზნით, რომ სათანადოდ შესრულდეს ამ უკანასკნელის ფუნქცია. რეალურად ასეთი საფარი შეიძლება გამოყენებულ იქნას გარკვეულ პირობებში, მაგალითად ეპითელიზაციის სტადიაში, როდესაც ჭრილობა ძლიერ არაა დატენიანებული. კანის შემცვლელის აუცილებელ თვისებებს წარმოადგენს: ტოქსიკურობისა და ანტიგენური თვისებების არ არსებობა; წყლის ორთქლის შეღწევადობა ნორმალური კანის მსგავსად; სწრაფი და ხანგრძლივი წებვადობა ჭრილობის ზედაპირისადმი; მოქნილობა და პლასტიკურობა, რომელიც უზრუნველყოფს ჭრილობის უსწორმასწორო ზედაპირის დაფარვას; შეუღწევადობა ეგზოგენური მიკროორგანიზმებისადმი; მაღალი მექანიკური მდგრადობა ფირფიტის მთლიანობის დარღვევაზე; ვარგისიანობის დიდი ვადა; შენახვის პირობებისადმი მინიმალური მოთხოვნები.

ამჟამად შემუშავებულია დაზიანებულ ზედაპირზე ფირფიტით დაფარვის, დატანის ორი მიდგომა:

- ფირფიტის წარმოქმნა უშუალოდ ჭრილობის ზედაპირზე,
- წინასწარ მომზადებული ფირფიტის გამოყენება.

ბოლო დროს დიდ ყურადღებას იპყრობს მრავალფენიანი, მრავალფუნქციური ფირფიტები. უმეტეს შემთხვევაში აღნიშნული ფირფიტები შეიცავენ: ზედა, ჩვეულებრივსამებ ჰიდროფობური ფენა, რომელიც იცავს კანს მავნე მიკროორგანიზმების შეღწევისაგან, ატარებს ჟანგბადს და წყლის ორთქლს, და როგორც მინიმუმ ერთ შემდეგ ფენას: ჰიდროფილური სორბირებული ფოროვანი, ზოგიერთ შემთხვევაში ბიოდეგრადირებადი მასალის ფენა – ადგეზივის ფენა, რომელიც უზრუნველყოფს ჭრილობის ზედაპირის კონტაქტს ფირფიტასთან (85).

ფიტოფირფიტები წარმოადგენენ ჰიდროფილურ სისტემებს, რომლებიც, ბიოლოგიურ სითხესთან კონტაქტისას შთანთქავენ მას გარკვეული რაოდენობით, რაც

იწვევს ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების გახსნას. ტენის შეწოვის ხასიათზეა დამოკიდებული ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების დიფუზური გადატანა ფიტოფორფიტების დაფარვის ადგილას.

ადჰეზია (ფირფიტის სუბსტრატთან შეჭიდების ძალა) განსაზღვრავს პათოლოგიურ კერაზე მოქმედების ხანგრძლივობას და ეფექტურობას, რადგანაც ფირფიტის ე.წ. „ჩაცურების“ შემთხვევაში ბიოლოგიურად აქტიური საშუალების ეფექტი კლებულობს ან წყდება.

ამჟამად აღწერილია ჭრილობებისა და დამწვრობისათვის გამოყენებული ფირფიტების შემადგენლობები.

1974 წელს, ფირმა N. J. Smith and Nephew. Ltd. (დიდი ბრიტანეთი) გამოუშვა და დაიწყეს გამოყენება დასავლეთ ევროპაში (ამერიკაში კი 1978 წლიდან) პოლიურეთანული ფირფიტა, წებოვანი ფენით (სავაჭრო ნიშანი «Op-site»). ეს ელასტიკური ფირფიტა ხუთმაგი გაჭიმვის შესაძლებლობით, გამჭვირვალეა, რაც საშუალებას იძლევა დავაკვირდეთ შეხორცების პროცესს. ის შედწევადაა აირებისთვის, უზრუნველყოფს ჭრილობის სტერილურობას, არ იძლევა ალერგიულ რეაქციებს.

«Op-site» ფირფიტის დატანა დამწვარ ზედაპირზე ხსნის ტკივილს. «Op-site» მასალის გამოყენება შეზღუდული იყო ძლიერ დატენიანებულ ზედაპირზე, მაგალითად, მე-3 ხარისხის დამწვრობისას (85).

განსაკუთრებულ ინტერესს წარმოადგენს ფირფიტები პოლივინილის სპირტის საფუძველზე, რომელთა ღირსებას წარმოადგენს პლასტიკურობა, რაც უზრუნველყოფს სახვევის კარგ მოდელირებას ჭრილობის ზედაპირზე.

სამკურნალწამლო ფორმა ტოპოლინი წარმოადგენს პოლიმერულ ფირფიტას პოლივინილის სპირტის ბაზაზე, რომელსაც გააჩნია ანტიბაქტერიული აქტიურობის ფართო სპექტრი, ანთების საწინააღმდეგო და ანტიოქსიდანტური მოქმედება. პლასტიფიკატორად გამოყენებულია გლიცერინი .

ფირფიტების მატრიცა-მატარებლის მომზადება ძირითადად ეფუძვნება კომპონენტების ერთმანეთში გახსნას: პოლივინილის სპირტს წყალში გაჯირჯვების შემდეგ ამატებენ გლიცერინს და აცხელებენ წყლის აბაზანაზე გამჭვირვალე ხსნარის მიღებამდე. შემდეგ კომპონენტების ჯერ კიდევ თბილ ხსნარში ხსნიან სამკურნალო ნივთიერება ტოპოლინს. ხსნარს დაიტანენ მინის ფირფიტაზე და აჩერებენ 12-15 საათის განმავლობაში ფირფიტის წარმოსაქმნელად.

მიღებული პოლიმერული ფირფიტები წარმოადგენს ახალ სამკურნალო საშუალებებს ბუნებრივი პრეპარატების გამოყენებით. ისინი არ იწვევენ ალერგიულ რეაქციებს, ჭრილობის ზედაპირზე დატანისას ჯირჯვდებიან და გაიწოვებიან, ამასთან, ხელს უწყობენ სამკურნალო პრეპარატების პროლონგაციას. ბინტებისგან განსხვავებით მოცემული ფირფიტები არ ეწებებიან ჭრილობას, ხოლო მათი პერფორაცია ხელს უწყობს ჭრილობიდან ექსუდატის განდევნას (3).

საკმაოდ ორიგინალურია, გამჭირვალე, ჭრილობის დამფარავად პოლიეთილენის პერფორირებული ფირფიტის, მის შიდა ზედაპირზე 95% ტალკისა და 5% 11 ანტიბიოტიკისა და ანტისეპტიკის შემცველობის პუდრის დატანით, გამოყენება. ნარევი დამატებით შეიძლება შეიცავდეს ფხვნილს წყალში ხსნადი კერატინით, ნარევი კომპონენტების თანაბარი შეფარდებით. ფირფიტა არ არის ორთქლგამტარი, რაც უზრუნველყოფს ტენიანი გარემოს შექმნას და ხელს უწყობს დამწვრობითი ჭრილობის ნაწიბურის გარეშე შეხორცებას. ჰიდროფობურ ფირფიტაზე სამკურნალო საშუალებების ფიქსაციის არ არსებობამ შეიძლება გამოიწვიოს როგორც მისი არათანაბარი განაწილება ჭრილობის ზედაპირზე ასევე მისი მოცილება ჭრილობის გამონაყოფთან ერთად .

დამწვრობის სამკურნალოდ, 100%-მდე წყლის აბსორბირებით რეკომენდირებულია პრეპარატი – „Omiderm», (ფირმა Omiderm, Ltd., ისრაელი), რომლის უპირატესობას წარმოადგენს მისი მაღალი შეღწევადობა ანტიმიკრობული პრეპარატებისათვის, რომელთა დატანა შესაძლებელია უშუალოდ ფირფიტის ზედაპირზე .

ფირფიტის და დაზიანებულ ზედაპირს შორის ადგეზიის გაუმჯობესების მიზნით შემუშავებული იქნა მასალების ჯგუფი, ქვედა ადგეზიური ფენის შემცველობით, რომელიც წარმოადგენს კაუჩუკისმაგვარ ელასტომერს.

80-იანი წლების დასაწყისში მასაქუსეტის ტექნოლოგიურ ინსტიტუტში შემუშავებულ იქნა ორფენიანი ფირფიტა, რომელმაც აჩვენა ახალი, ცოცხალი კანის რეგენერაციის კარგად მასტიმულირებელი თვისება. მასალა ზედაფენად შეიცავს «Silastic-Medical A» მარკის პოლი-დიმეთილსილოქსანისგან დამზადებულ თხელ ფირფიტას, რომელსაც გააჩნია წყლისა და ჟანგბადის მიმართ დიდი გამტარობა. ამ მასალის ქვედა ფენა შედგება ინტერპოლიმერის კომპლექსისაგან: კოლაგენის და გლუკოზა მინოგლუკან-ქონდრიოტინ-6-სულფატისგან და მიღებულ იქნა პოლიმერების ხსნარების ნარევის ლიოფილური შრობით. რეგენერაციის პროცესის გასაუმჯობესებლად ამ ქვედა ფენაში შეყავდათ ენდოთელის უჯრედები .

ზოგიერთი ჭრილობის 16 დღემდე ვადაში აქტიური შეხორცება შეინიშნებოდა ჭრილობის საფარად პოლიეთერურეთან შარდოვანას ფოროვანი ფირფიტის გამოყენებისას, რომლის ქვედა ზედაპირი დაფარული იყო კოლაგენით და ალბუმინით .

გაერთიანება «Витамины»ის მიერ, მოსკოვის ი.მ. სეჩენოვის სახელობის სამედიცინო ინსტიტუტის კოლაგენის შემსწავლელ განყოფილებასთან და ბიისკის ვიტამინის ქარხანასთან ერთად, შემუშავებულ იქნა ახალი ორიგინალური კოლაგენური ფირფიტა ქაცვის ზეთით, რომელიც შემოთავაზებული იქნა, როგორც ჭრილობის ზედაპირის საფარი, სხვადასხვა ჭრილობის სამკურნალოდ.

კოლაგენის ფირფიტა ქაცვის ზეთით, სახელწოდებით „ობლეკოლ“, წარმოადგენს ყვითელი ფერის ფირფიტებს შეფუთულს პოლიეთილენის პაკეტებში, რომლებიც უზრუნველყოფენ ფირფიტის სტერილურობის შენარჩუნებას. ფირფიტის ერთი გრამი შეიცავს 0,01 გ ქაცვის ზეთს.

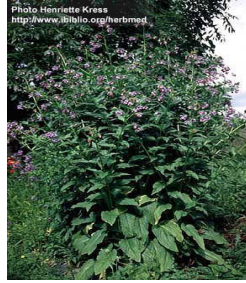
შემუშავებული ფირფიტა მაღალ თერაპიულ ეფექტურობასთან ერთად იძლევა ქაცვის ზეთის, რომელიც თანაბრად და თანდათან მიეწოდება ჭრილობის ზედაპირს, ეკონომიურად ხარჯვის საშუალებას.

ამგვარად მოყვანილი მონაცემები ცხადყოფს, რომ დამწვრობის მკურნალობის თანამედროვე მეთოდების დამახასიათებელი ტენდენციაა ბიოშეთავსებადი ბუნებრივი და სინთეზური პოლიმერების და მათი კომპოზიციის გამოყენება დამწვრობის და ჭრილობის ფირფიტის საფუძვლად. ეს საშუალებას იძლევა გადავლახოთ დამწვრობის სამკურნალო ტრადიციული სამკურნალწამლო ფორმებისათვის დამახასიათებელი ხარვეზები.

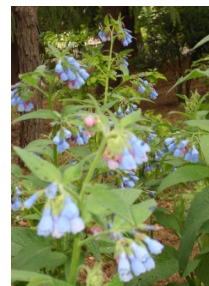
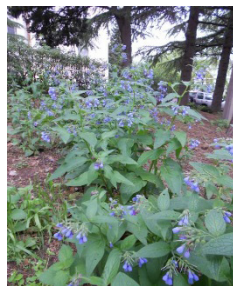
დამწვრობის სამკურნალოდ აპლიკაციური სამკურნალო ფორმების სასარგებლოდ მეტყველებს, დამწვრობის მკურნალობაში ახალი და სტანდარტულად გამოყენებული სამკურნალო ფირფიტების აპლიკირების შედეგებზე მრავალრიცხოვანი პუბლიკაციები.

ლიტერატურის ანალიზი მეტყველებს პათოლოგიის კერაზე პროლონგირებული ზემოქმედების სამკურნალო საშუალებებით დამწვრობის ადგილობრივი მკურნალობის ტაქტიკის გამოყენების უპირატესობაზე, ამიტომ ჩვენ გადავწყვიტეთ შეგვემუშავებინა სამკურნალო ფიტოფირფიტის რაციონალური შემადგენლობა და ტექნოლოგია.

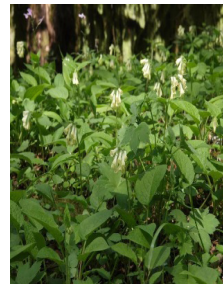
1.3. ლაშქარას ზოგიერთი სახეობის: *Symphytum asperum* Lep.-ის, *Symphytum caucasicum* M.B.-ის, *Symphytum grandiflorum* D.C.-ის და *Symphytum officinale* L. (ოჯ. Boraginaceae) ფარმაკოგნოსტული დახასიათება.



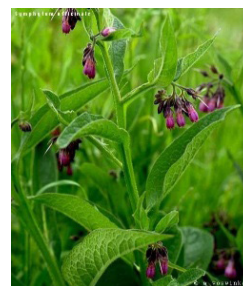
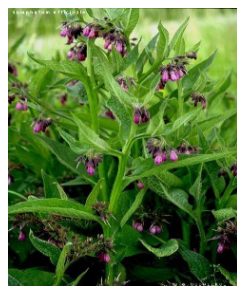
სურ. 1.1. ხაოიანი ლაშქარა *Symphytum asperum* Lep.



სურათი 1.2. კავკასიური ლაშქარა *Symphytum caucasicum* M.B.



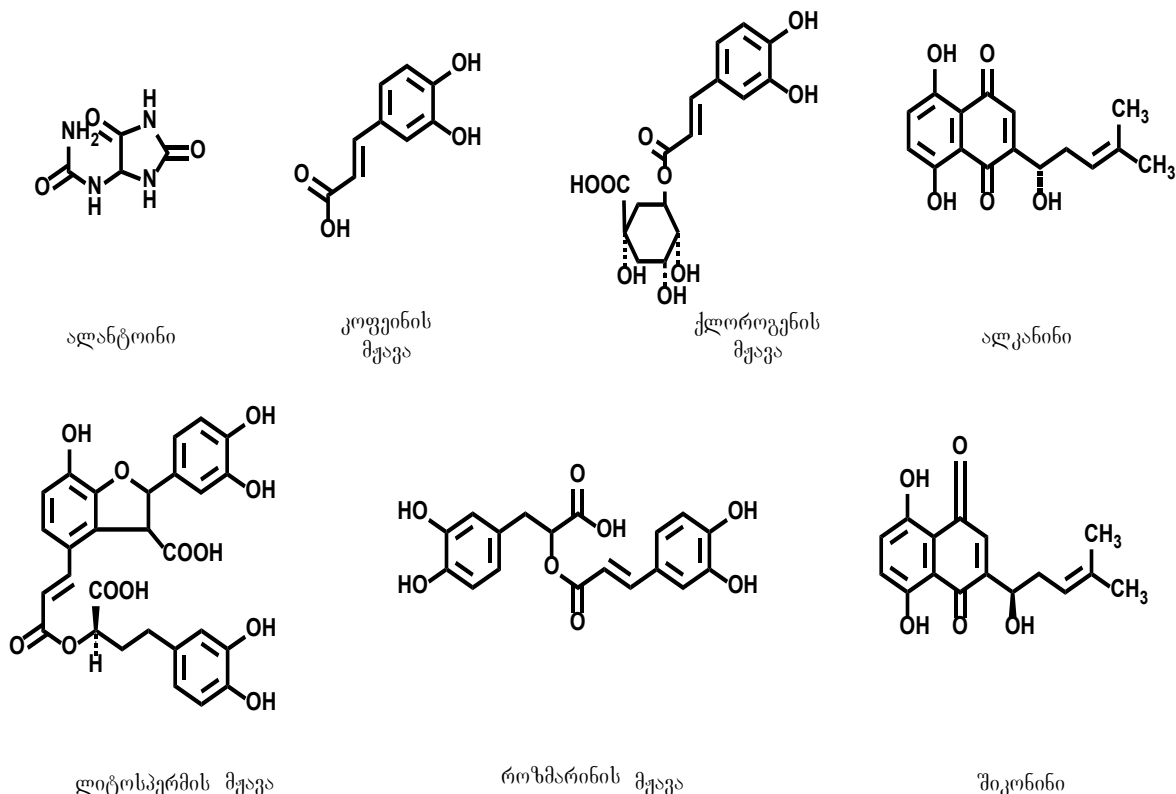
სურათი 1.3 თეთრყვავილა ლაშქარა *Symphytum grandiflorum* D.C.



სურ.1.4. სამკურნალო ლაშქარა *Symphytum officinale* L .

1.3.1. *Symphytum*-ის გვარის მცენარეების ქიმიური შემადგენლობა.

ლაშქარას გვარის მცენარეებისათვის დამახასიათებელია შემდეგი ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების შემცველობა (სურ. 1.5).

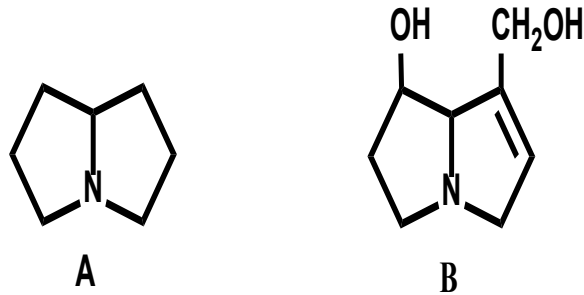


სურ. 1.5. *Symphytum*-ის გვარისათვის დამახასიათებელი ზოგიერთი ქიმიური ნაერთი.

მცენარეებში ბიოსინთეზირდება Boraginaceae-ს ოჯახისათვის დამახასიათებელი აზოტშემცველი ნივთიერება – ალანტონი, ასევე დიდი რაოდენობით გლუკოფრუქტანი და სხვა პოლისაქარიდები, რომლებიც შეიცავენ ნეიტრალურ მონოსაქარიდებს და ურონის მჟავას (93, 107, 114-117). გლუკოფრუქტანების მდიდარ წყაროს წარმოადგენს აგრეთვე *S.grandiflorum* და *S.palaestinum*(143,149).

S.officinale-დან გამოყოფილია ფენოლური ნაერთები: ქლოროგენის, კოფეინის, α-ჰიდროქსიკოფეინის, როზმარინის, ლიტოსპერმის მჟავები, დელფინიდინი, ციანიდინი, მალვიდინი, კვერცეტინი, კემპფეროლი და მთრიმლავი ნივთიერებები(153). გამოყოფილია აგრეთვე ორი ტრიტერპენული გლიკოზიდი ჰედერაგენინის და ოლეანოლის მჟავების წარმოებულები (90,91). *S.asperum* მდიდარია მიკროელემენტებით და გამოირჩევა ცილების დიდი რაოდენობის შემცველობით(24,143).*S.asperum*-ის

ღერობისა და ფოთლების ნახშირწყლების შემადგენლობაში შედიან არაბინოგალაქტანის ტიპის წყალშისხნადი პოლისაქარიდები და პექტინოვანი ნივთიერებები, პროტოპექტინი, ჰემიციელულოზა, გლუკომანანი და გლუკურონოქსილანი (10,25,26). ალკალოიდები წარმოადგენენ *Symphytum*-ის გვარის მცენარეების მეორადი მეტაბოლიტების ერთ-ერთ მთავარ ჯგუფს.



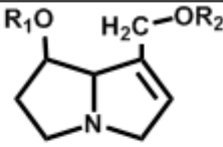
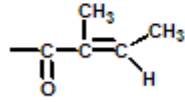
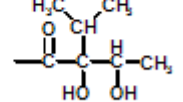
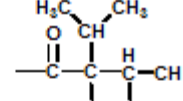
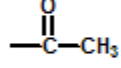
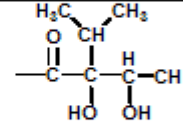
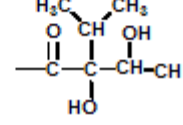
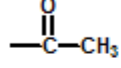
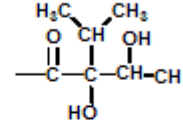
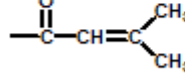
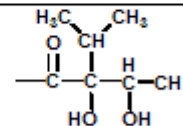
სურ. 1.6. პიროლიზიდინის ალკალოიდების (PAs) ზოგადი სტრუქტურა. A – PAs-ის ნეცინის ნაწილი; B – რეტრონეცინი;

Symphytum-ის გვარის მცენარეების პიროლიზიდინის ალკალოიდები არიან რეტრონეცინის მონო- ან დი-ესთერები.

S.asperum-ის მიწისზედა ნაწილები და ფესვები შეიცავენ 0.2% ალკალოიდებს: ექიმიდინს, სიმფიტინს, ასპერუმინს, ექინატინს, ჰელიოსუპინს, აცეტილექიმიდინს (ან მის იზომერს), აცეტილლიკოპსამინს (ან მის იზომერს), სიმვირიდინს (სურ.1.7). *S.asperum*-ში დადგენილია აგრეთვე ვიტამინი C-ს და კაროტინის შემცველობა (43,44,94,120, 126).

S.caucasicum-ის ფესვებში აღმოჩენილია 0.48% ალკალოიდები (ასპერუმინი, ლაზიოკარპინი, ექინატინი, ექიმიდინი და ჰელიოტრინი) (სურ.1. 7). ფესვები შეიცავენ აგრეთვე ალანტოინს (43 ,133-135).

S. grandiflorum-ში ნაპოვნია ექიმიდინი, ლიკოპსამინი და სიმფიტინი (120).

		
პიროლიზიდინის ალკალოიდები	ნუცინის მუჯავა (მუჯავები)	
	R ₁	R ₂
სიმფიტინი	 ტიგლინის	 (-)-ვირიდოფლორის
ლიკოპსამინი	—H	 (-)-ვირიდოფლორის
7-აცეტილიკოპსამინი	 მმარმუავის	 (-)-ვირიდოფლორის
ინტერმედინი	—H	 (+)-ტრახელანტის
7-აცეტილინტერმედინი	 მმარმუავის	 (+)-ტრახელანტის
სიმვირიდინი	 ვენუცინის	 (-)-ვირიდოფლორის

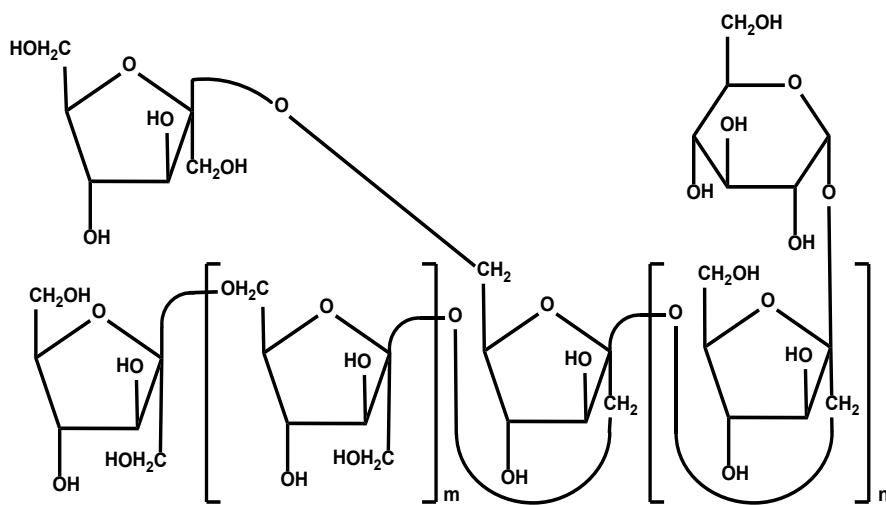
სურ. 1.7. *Symphytum*-ის გვარის მცენარეების ზოგიერთი ალკალოიდი.

S. officinale-ის ფესვებში და ფოთლებში აღმოჩენილია შემდეგი ჯგუფის ალკალოიდები: სიმფიტო-ცინოგლოსინი, კონსოლიდინი, კონსოლიცინი, სიმფიტინი, ლიკოპსამინი/ინტერმედინი (დიასტერეოიზომერები), 7-აცეტილიკოპსამინი/7-აცეტილინტერმედინი (დიასტერეოიზომერები), ლიკოპსამინი, ექიმიდინი, ექინიტინი, ჰელიოსუპინი, ინტერმედინი, ვირიდოფლორინი და სიმვირიდინი (სურ. 1.7).

აღსანიშნავია, რომ ალკალოიდების შემცველობა ფესვებში ბევრად მეტია, ვიდრე ფოთლებში(44-46,147).

გარდა ზემოთ აღნიშნული ნაერთებისა *S.officinale*-ში გვხვდება უმაღლესი ცხიმოვანი (ლინოლის, პალმიტინის γ -ლინოლენის) და ორგანული (ლიმონის, ვაშლის,-ქარვის ფუმარის) მჟავები, ქოლინი, ვიტამინი B₁₂, β -სიტოსტერინი და სტიგმასტერინი.

S.asperum-ის და *S.caucasicum*-ის ფესვების პოლისაქარიდული შემადგენლობის შესწავლამ აჩვენა, რომ ნეიტრალური გლუკოფრუქტანები არიან ძირითადი წყალში ხსნადი პოლისაქარიდები (სურ. 1.8)



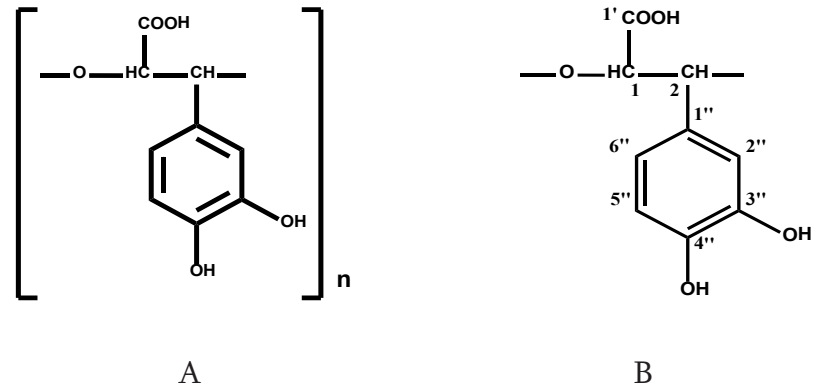
სურათი 1.8. *S.asperum*-ის და *S.caucasicum*-ის ფესვების გლუკოფრუქტანი.

ორივე პოლისაქარიდი შეიცავს β -D-ფრუქტოფურანოზას ნაშთებს მათ შორის 2 \rightarrow 1 და 2 \rightarrow 6 ბმებით; 1,6-ორჩანაცვლებული ფრუქტოფურანოზას ნაშთები წარმოადგენენ პოლიმერული მოლეკულების განტოტვის წერტილებს. ყოველ მოლეკულაში ერთადერთ α -D-გლუკოპირანოზას ნაშთს უკავია ტერმინალური მდებარეობა და შეერთებულია β -D-ფრუქტოფურანოზას ნაშთთან 1 \rightarrow 2 ბმით.

ლაშქარას პოლისაქარიდების ჯამის აქტიური სუბსტანციის ძიების პროცესში წინა წლების კვლევების შედეგად ლაშქარას კავკასიური სახეობების(*S. asperum*, *S. caucasicum*) ფესვებიდან და ღეროებიდან გამოყოფილი იქნა ფენოლური პოლიმერი რომლის სტრუქტურა დადგენილი იქნა ინფრაწითელი, ¹H და ¹³C ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის, 2D ჰეტერობირთვული ¹H/¹³C HSQC სპექტრალური მონაცემების საფუძველზე. ამ პრეპარატების ძირითად სტრუქტურულ ელემენტს წარმოადგენს რეგულარულად ჩანაცვლებული პოლიოქსიეთილენი, სახელდობრ პოლი [3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)

გლიცერინის მჟავა] (პდფგმ) ანუ პოლი[ოქსი-1-კარბოქსი-2-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ) ეთილენი] (სურ. 1.9A) (96-100,103-105,108).

ეს ნაერთი წარმოადგენს კოფეინის მჟავას წარმოებულის პოლიმერს და არის ბუნებრივი მარტივი პოლიეთერების პირველი წარმომადგენელი, რომლის განმეორებადი რგოლია 3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)გლიცერინის მჟავასნაშთი (სურ.1. 9).



სურათი 1.9. პოლი[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)გლიცერინის მჟავა] (პდფგმ) (A) და პდფგმ-ის განმეორებადი რგოლი – 3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)გლიცერინის მჟავასნაშთი (B).

ლაშქარას პდფგმ-ს, განსხვავებით მისი პოლისაქარიდებისაგან, აღმოაჩნდა მაღალი იმუნომოდულატორული (ანტიკომპლემენტარული), ანტიოქსიდანტური, ანტილიპოპეროქსიდანტური და ანთების საწინააღმდეგო აქტიურობები (109,110).

ლაშქარას შემადგენლობაში არსებული ალანტონინი მიჩნეულია პასუხისმგებელ ნივთიერებად უჯრედის დაყოფის სტიმულირებასა და შემაერთებელი ქსოვილების, ძვლების და ხრტილების რეგენერაციაზე.

In vivo ცდებში დადგენილია, რომ ლაშქარას ფესვების პიროლიზიდინის ალკალოიდებისაგან და ალანტონინისაგან თავისუფალი პოლისაქარიდების ჯამის ჭრილობის შემახორცებელი ეფექტურობა ოთხჯერ აღემატება ალანტონინის ეფექტურობას. მიღებული შედეგების საფუძველზე ლაშქარას პოლისაქარიდების ჯამის აქტიურ საწყისს წარმოადგენს არაპოლისაქარიდები, რომელიც ამ შემთხვევაში არის ბალანტური ნივთიერება, არამედ პოლისაქარიდების ფრაქციაში შემავალი წყალში ხსნადი პდფგმ(101,102,138).

სპექტროფოტომეტრული მეთოდის გამოყენებით მოწოდებულია პდფგმ-ის რაოდენობრივი განსაზღვრის მარტივი, სწრაფი, მგრძნობიარე, აღწარმოება დიმეთოდიკა,

რომელიც შესაძლებელია გამოყენებული იქნას სერიულ ექსპერიმენტებში(106).გარდა ზემოთ აღნიშნული სამკურნალო თვისებებისა *Symphytum*-ის სხვადასხვა სახეობები მათში ცილების, მიკროელემენტების მაღალი და ცელულოზას შედარებით დაბალი შემცველობის გამო წარმოადგენენ მაღალი ხარისხის საკვებ კულტურებს. *Symphytum*-ის ყველა სახეობა გამოირჩევა მაღალი მოსავლიანობით, სწრაფად ზრდადია და უკიდურესად მდგრადი და ელასტიურია ბუნებრივი პირობებისადმი, ამიტომ მათ გააჩნიათ დიდი სამეურნეო მნიშვნელობა. ისინი კარგად ექვემდებარებიან კულტივირებას, რაც უზრუნველყოფს ნედლეულის ბაზის გაფართოებას. მრავლდებიან როგორც თესლით, ისე კალმით(10,17,46,62,78).

თავი II. კვლევის ობიექტები და მეთოდები

2.1. კვლევის ობიექტები

კვლევის ობიექტებს წარმოადგენდა: *Symphytum asperum* Lep.-ის, *Symphytum grandiflorum* D.C.-ის (ოჯ.Boraginaceae) ღეროები; პოლი[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ) გლიცერინისმჟავა] პდფგმ; პდფგმ-ის გელი და ფირფიტა.

სამკურნალწამლო ფორმების ოპტიმალური შემადგენლობებისა და ტექნოლოგიების შემუშავების პროცესში გამოყენებული იქნა შემდეგი მოქმედი და დამხმარე ნივთიერებები: – სამედიცინო ვაზელინი (ფს 42-2456-97), ზეთუნის ზეთი (სფX, ს.479), პეო-400 (ტპ 2483-167-05757587-2000), პეო-1500 (ტპ 2483-166-05757587-2000 ცვლილებით 1), პეო-4000 (ტპ 2483-167-05757587-2000 ცვლილებით 1), ნატრიუმის ალგინატი (ფს 42-1680-97), მეთილცელულოზა (ტპ 2231-107-05742755-96მ), ნატრიუმის კარბოქსიმეთილცელულოზა (ტპ 2231-034-07507908-01), ჟელატინი (სახ.სტ. 11293-89), აგარ-აგარი (სფX, ს.866), გასუფთავებული წყალი (სფ 42-2619-97), გლიცერინი (ფს 42-2202-99), ტვინ-80 (ფს 42-2540-88), მყარი დისტილირებული მონოგლიცერიდები (დმგ-94) (ტპ 10-1197-95), აეროსილი, კარბოპოლი 940, ქსანტანის გომიზი, სელის ზეთი, ნატრიუმის ჰიდროქსიდი, თიხა ასკანე, სპერმაცეტი, ცვილი, დიმექსიდი, კრემოფორი-Co-40, პოლივინილის სპირტი, პოლივინილპროლიდინი, ეთილენაცეტატი, ქლოროფორმი.

2.2 კვლევის მეთოდები

პდფგმ-ის გელის და ფირფიტების ბიოფარმაცევტული შეფასება ვაწარმოეთ ფრანსის დიფუზური უჯრედების გამოყენებით, შემდგომ სპექტროფოტომეტრით.

კვლევა ჩავატარეთ შემდეგნაირად: გამოვიყენეთ ცელოფანის მემბრანა (ნახევრად გამტარი მემბრანა – ცელოფანი დიამეტრით 65მმ, ფორების სიდიდით 0,025მმ). მასზე დავიტანეთ საკვლევი ობიექტები 1,0გ რაოდენობით, თანაბრად გავანაწილეთ, მოვათავსეთ აქცეპტორსა და დონორს შორის და დავამაგრეთ სპეციალური სამაგრით. აქცეპტორი ჭდემდე შევავსეთ ფოსფატური ბუფერით pH-ის მნიშვნელობით 7,4(ბუფერის შემადგენლობა: წყალი 400 მლ, NaCl 8გ, KCl 0,2გ, NaH₂PO₄ 1,44გ, KH₂PO₄ 0,24გ). ვახდენდით დიფუზური არის ტემპერატურის თერმოსტატირებას 37±0,1°C ტემპერატურის ფარგლებში. დიფუზური არის შერევას ვახდენდით მაგნიტური შემრევით. ნიმუშების

აღებას ვახდენდით ყოველ ერთ საათში და დიფუზურ არეს ვამატებდით აღებული ნიმუშის ტოლი მოცულობა ფოსფატურ ბუფერს.

გელის ოსმოსური აქტივობა განვსაზღვრეთ გრავიმეტრული მეთოდით. ოსმოსური აქტივობის განსაზღვრა ვაწარმოეთ შემდეგნაირად: დიალიზატორში (ნახევრად გამტარი მემბრანა – ცელოფანი დიამეტრით 65მმ, ფორების სიდიდით 0,025მმ) ათავსებენ 1,0გ გელს, დიალიზატორის კამერაში კი გამოხდილ წყალს. დიალიზატორი ცდის მთელი პერიოდის განმავლობაში იყო თერმოსტატირების პირობებში (37⁰ C) და ყოველი 1 საათის შუალედით ვწონდით. გელის მიერ შთანთქმული წყლის რაოდენობას ვითვლიდით მიღებული და წინა შედეგების სხვაობით. აბსორბირებული წყლის რაოდენობას ვითვლიდით ფორმულით:

$$P = \frac{(M_n - M_0) - (M_n^R - M_0^R) \cdot 100}{M} \text{ სადაც:}$$

P – ოსმოსური წნევა;

M_n – მოცემულ მომენტში დიალიზატორული კამერის მასა საკვლევი ნიმუშით (გ);

M₀ – დიალიზატორული კამერის მასა საკვლევი ნიმუშით (გ);

M_n^R – მოცემულ მომენტში დიალიზატორული კამერის მასა საკონტროლო ნიმუშით (გ);

M₀^R – დიალიზატორული კამერის მასა საკვლევი ნიმუშით კვლევის დაწყებამდე (გ);

M – საკვლევი ნიმუშის მასა (გ).

გელის კოლოიდური სტაბილურობა განვსაზღვრეთ ლაბორატორიულ ცენტრიფუგაზე: ტიპი 310 მწარმოებელი „METRONEX“ (პოლონეთი) სახ.სტ-ის 29188.3-91 მიხედვით – „კოსმეტიკური ნაწარმი. ემულსიის სტაბილურობის განსაზღვრის მეთოდი“. სინჯარებს ვავსებდით მოცულობის 2/3-მდე, ვწონდით 0,01გ სიზუსტით (დაახლოებით 20გ), ვათავსებდით წყლის აბაზანაში (42,5±2,5°C) 20 წუთის განმავლობაში, ვამშრალავდით და ვათავსებდით ცენტრიფუგაში. ცენტრიფუგირებას ვახდენდით 5 წუთის განმავლობაში 6000 ბრ/წთ პირობებში. ნიმუშები ითვლებოდა სტაბილურად თუ ვიზუალურად არ შეიმჩნეოდა განშრევა.

თერმოსტაბილურობა, ტემპერატურის მკაცრი ცვლილების პირობებში, განვსაზღვრეთ უწყ.სტ. 18-21-81 „კოსმეტიკური კრემები“, მიხედვით. გელის თერმოსტაბილურობის განსასაზღვრად იღებენ 5-6 მინის სინჯარას დიამეტრით 15 მმ და სიმაღლით 150 მმ, ავსებენ საკვლევი ობიექტებით 8-10 მლ-ის რაოდენობით და ათავსებენ თერმოსტატში (40-42°C) ერთი კვირის განმავლობაში, შემდეგ მაცივარში

(10-12°C) ასევე ერთი კვირის განმავლობაში და ინახავენ 3 დღე-ღამის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. სტაბილურობა ისაზღვრება ვიზუალურად – განშრევების არ არსებობით.

პდფგმ-ის ფირფიტის ტენის შთანთქმის განსაზღვრა.

ფიტოფირფიტები წარმოადგენენ ჰიდროფილურ სისტემებს, რომლებიც წყალთან (ან ბიოლოგიურ ხსნართან) კონტაქტში შთანთქავენ მას გარკვეული რაოდენობით, რაც იწვევს გახსნას. ფიტოფირფიტების ფიზიკურ თვისებებზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს პოლიმერების მიერ შთანთქმული წყალი. ბიოლოგიურად აქტიური სისტემების დიფუზური გადატანა ფიტოფირფიტების დატანის ადგილზე დამოკიდებულია ტენის შთანთქმის ხასიათზე.

ფიტოფირფიტების ტენშთანთქმის შესწავლა ხდებოდა მათი გაჯირჯვების სისწრაფის და ხსნადობის მიხედვით. ამისათვის გამოყენებული იქნა სახ.სტ. 20869-75-ის სახეცვლილი მეთოდიკა, რომლის არსიც მდგომარეობს გამოსაცდელი ნიმუშის მიერ შთანთქმული წყლის რაოდენობის განსაზღვრაში $20 \pm 20^{\circ}\text{C}$ ტემპერატურაზე და ნორმალური წნევისას, მისი განსაზღვრული დროის მონაკვეთში, წყლის ზედაპირზე გაჩერების შემდეგ, ანალიზურ სასწორზე აწონვის გზით.

ფიტოფირფიტის ყველა დისკს ვათავსებდით 33,5 სმ ზომის კაპრონის ჰიდროფობურ ბადეზე და ანალიზურ სასწორზე განვსაზღვრავდით საწყის მასას. შემდეგ ბადეს ფიტოფირფიტით ჩავუშვებდით 50მლ ტევადობის ჭიქაში გამოხდილი წყლის ზედაპირზე (ფს 42-2619-89). ცდის დაწყებიდან 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 და 100 წუთის შემდეგ ვწონიდით ბადეს ფიტოფირფიტით. ფიტოფირფიტის მიერ შთანთქმული წყლის მასას ვსაზღვრავდით ფიტოფირფიტის ბადის მასის სხვაობით ცდის დაწყებამდე და ექსპოზიციის შემდეგ. ამასთანავე გამოვითვალეთ საშუალო მნიშვნელობა წყლის მასის 5 განსაზღვრებიდან, რომელიც შეკავშირებული იქნა ბადის მიერ ფიტოფირფიტის გარეშე, დროის იმავე პერიოდში რაც ფიტოფირფიტით ექსპერიმენტისას.

ფიტოფირფიტის ადჰეზიის უნარის განსაზღვრა. ფიტოფირფიტის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მაჩვენებელს წარმოადგენს ადჰეზია-შეჭიდების ძალა აპლიკაციის ადგილთან. ეს მაჩვენებელი სხვა ფაქტორებთან ერთად განსაზღვრავს პრეპარატის სამკურნალო ზემოქმედების დროს, ვინაიდან აპლიკაციის ადგილიდან ფიტოფირფიტის

ჩამოცურების ან მოცილების შემთხვევაში, თერაპიული ეფექტი არა თუ შეიძლება შემცირდეს, არამედ შეიძლება სრულიად გაქრეს .

ფიტოფირფიტების ადჰეზიის განსაზღვრისათვის გამოყენებული იქნა ტოლმხრიანი სასწორი, რომლის ერთ მხარეზე ჩამოკიდებულია თევში საწონებისათვის ხოლო მეორეზე მასთან გათანასწორებული მინის ფირფიტა ზომით 5X10 სმ. ფიტოფირფიტების საკვლევ ნიმუშებს დისკის სახით ვათავსებდით მინის ზედაპირზე, რომელზედაც წინასწარ მიკროპიპეტით დატანილი იყო წყლის წვეთები, ფიტოფირფიტის დისკს ვაფარებდით შუშის ფირფიტას, რომელზეც ვათავსებდით 100 გრამიან სტანდარტულ საწონს 10 წამის განმავლობაში. სასწორის თევშზე ვათავსებდით საწონებს წონის თანდათანობითი ზრდის რეჟიმში, ფიტოფირიდან შუშის ფირფიტის მოცილება მდე. ცდას ვიმეორებდით სამჯერ. ყველა ნიმუშის ფიტოფირფიტისთვის გამოკვლეული იქნა 5-5 დისკი.

ფირფიტის ადგეზიის უნარის გამოთვლას ვახდენდით შემდეგი ფორმულით:

$F = m \cdot g$, სადაც,

F – ზედაპირიდან ფირფიტის მოცილების ძალის სიდიდე, ნიუტონებში (H),

m – საწონის მასა, რომელიც იწვევს ფირფიტის ზედაპირიდან მოცილებას, გ;

g – ვარდნის თავისუფალი აჩქარება მ/წმ².

ფირფიტების შეფერადებას და გამჭვირვალობას ვაფასებდით ვიზუალურად.

ფირფიტების საშუალო მასას ვსაზღვრავდით 10X10 სმ ზომის ფირფიტების ანალიზურ სასწორზე აწონით. საშუალო მასიდან დასაშვებ გადახრად მივიჩნიეთ $\pm 10\%$.

პდფგმ-ის ფირფიტის წონაში დანაკარგი გამოშრობისას განვსაზღვრეთ „Ohaus“-ის ფირმის ტენის განმსაზღვრელი აპარატით. წონაში დანაკარგი არ უნდა აღემატებოდეს $\pm 10\%$.

პდფგმ-ის გელის და ფირფიტების სპეციფიკური აქტიურობა განისაზღვრა მექანიკური ჭრილობის და თერმული დამწვრობის მოდელებზე.

ექსპერიმენტის შედეგების სტატისტიკური დამუშავება განხორციელდა სფ XI აღწერილი მეთოდის მიხედვით, რისთვისაც გამოყენებული იქნა სტანდარტული კომპიუტერული პროგრამა EXCEL.

თავი 3. ლაშქარას მორფო -სტრუქტურული თავისებურებები(Boraginaceae)

3.1. ლაშქარას საკვლევ სახეობათა – *Symphytum asperum* Lep., *Symphytum caucasicum* M.Bieb და *Symphytum grandiflorum* D.C.-ის მორფოლოგიურ ნიშანთა ერთობლიობა

ხაოიანი ლაშქარა – *S. asperum*-ი მრავალწლოვანი ბალახოვანი მცენარეა, უხეში ჩხვლეტია, მოკაუჭებული ჯაგრებით მოფენილი. ფესვი მთავარღერძიანია, გრძელი და გასქელებული. ღერო 60-200სმ-მდე სიგრძის, სწორმდგომი, მძლავრი და ძლიერ დატოტვილი. ქვედა ფოთლები გრძელყუნწიანია, ფართო-კვერცხისებრი, წვერისკენ წაწვეტებული, 10-19სმ სიგრძის 5,5-10სმ სიგანის, ფოთლის ფირფიტა ფუძესთან მომრგვალო ან გულისებრი. ზედა ფოთლები მოკლეყუნწიანია ან მჯდომარე, ვიწრო-კვერცხისებრი, მომრგვალო ან მომრგვალო-სოლისებრი ფუძით. ყვავილები კოკრობისას ვარდისფერია, შემდგომ ლურჯი ან ცისფერი, შეკრებილი კუმს კენწრულ ხვეულა ყვავილედებად. ჯამი 3-6მმ სიგრძისაა, $\frac{3}{4}$ -მდე ან ფუძემდეა განკვეთილი, ნაყოფობისას დიდდება 15მმ-მდე. ჯამის კბილები სამკუთხა ფორმისაა, მობლავგო წვერით, შებუსული. გვირგვინი ძაბრისებრია, 12-18მმ სიგრძის, 3-4-ჯერ აღემატება ჯამს, გადანალუნი მოკლენაკვთებიანია. გვირგვინის დანამატები ენისებრია, წვერში მომრგვალო, აღემატება მტვრიანებს. მტვრიანათა ძაფები სამტვრეების ტოლია ან ოდნავ მეტი. სვეტი შესამჩნევადაა ამოშვერილი გვირგვინიდან. ერემები 4,5-5მმ სიგრძისაა, ნახევრადმოხრილი, ჰორიზონტალურად განზიდული, მომწიფებული შეფერილობით მუქი ყავისფერიდან შავამდე ცვალებადობს, ზედაპირი ბადისებრ-ნაოჭიან ბორცვიანია. ყვალისობს VI-VII, ნაყოფობს VII-VIII.

S. asperum-იზრდება მთის შუა, ზედა და სუბალპურ სარტყელებში, ტენიან ადგილებში, მდელოებზე, ტყისპირებზე, წყაროებსა და მთის მდინარეთა ნაპირებზე, ბუჩქნარში. მაღალბალახეულობის ერთ-ერთი კომპონენტი. (1;123)

კავკასიური ლაშქარა – *S. caucasicum*-ი მრავალწლოვანი ბალახოვანი მცენარეა, მონაცრისფრო ბეწვით მოფენილი. ივითარებს მთავარღერძიან გასქელებულ ფესვს და ჰორიზონტალურ მხოხავ ფესურას. ღერო მარტოულია, 20-75სმ სიმაღლის, სწორმდგომი, რამდენადმე დატოტვილი, ღეროს ფუძესთან ვითარდება გვერდითი უნაყოფო ყლორტები. ქვედა ფოთლები გრძელყუნწიანია, მოყვანილობით ფართოლანცეტა, მოგრძოლანცეტა ან

კვერცხისებრი, ზემოთ წაწვეტებული, 5-10სმ სიგრძის, 2-4სმ სიგანის. ღეროსეული და ზედა ფოთლები მოკლესუნწიანია ან მჯდომარე ძირით ღეროზეა ჩამოზდილი. ყვევილები ლურჯი ფერისაა, შეკრებილი კენწრულ ფაშარ გრძელ ხვეულა ყვავილედებად. ჯამი 4-8მმ სიგრძისაა, ნაყოფობისას დიდდება 15 (25)მმ-მდე, ჩვეულებრივ 1/3-მდე ხუთადაა გაყოფილი. ჯამის თითოეული კბილი სამკუთხა ფორმისაა, თავბლაგვი. გვირგვინი ზარისებრია 12-17მმ სიგრძის 2-3 ჯერ აღმატება ჯამს. გვირგვინის გადანაღუნი მოკლენაკვთებიანია, მილის ტოლი. გვირგვინის დანამატები ენისებრია, წვერში მომრგვალო, აღმატება მტვრიანებს. მტვრიანათა ძაფი სამტვრეების ტოლია, ან აღმატება მათ. სვეტი ოდნავაა გვირგვინიდან ამოყოფილი. ერემები (კაკლუჭები) მოყვანილობით ცარა-კვერცხისებრია, მუქი ყავისფერი, ბადისებრ-ნაოჭიან ბორცვიანი ზედაპირით, 3,5-4მმ სიგრძის. ყვავილობს IV-VI, ნაყოფობს VI-VII. *S.caucasicum*-იზრდება მთის შუა და ზედა სარტყელებში, ტყის პირებზე, როგორც სარეველა გზების მახლობლად დანაგვიანებულ ადგილებში. გვხვდება ასევე ბალ-ბოსტნებში. სახეობა კავკასიის ენდემია, გავრცელებულია აზერბაიჯანსა და სომხეთშიც. (1;123)

თეთრყვავილა ლაშქარა – *S. grandiflorum*-ი მრავალწლოვანი ბალახოვანი მცენარეა, მწვანე, ხეშეში შებუსვით. ფესურა გრძელია, წვრილი, ჰორიზონტალური, მხოხავი. ივითარებს საყვავილე ღეროებს და უნაყოფო ყლორტებს. ღერო სუსტია, 20-40სმ სიმაღლის, სწორმდგომი ან წამოწეული, თითქმის დაუტოტავი. ქვედა და ღეროსეული ფოთლები გრძელყუნწიანია, ფართოკვერცხისებრი, კიდეზე ტალღოვანი, 3-7სმ სიგრძის, 2-5,5სმ სიგანის. ფოთლის ფირფიტა ფუძესთან მომრგვალოა ან ოდნავ გულისებრი. ზედა ფოთლები უფრო მცირე ზომისაა, ვიწრო, მჯდომარე. ყვავილები მკრთალი ყვითელია, შეკრებილი კენწრულ ხვეულა ყვავილედებად. ჯამი 6-8მმ სიგრძისაა ხუთად ღრმად განკვეთილი, თითოეული კბილი მოწითალოა, ხაზური და თავბლაგვი. გვირგვინი ფართოა, ზარისებრი, ხუთი ბლაგვი ნაკვთით და მოწითალო ზოლებით მოფენილი. 25მმ-მდე სიგრძის, 3-ჯერ აღმატება ჯამს. გვირგვინის დანამატები ენისებრია, წვერში ზოგჯერ ამოკვეთილი, თითქმის ტოლია ან აღმატება მტვრიანებს. სამტვრე ძაფები თითქმის ორჯერ გრძელია სამტვრეებზე. სვეტი გვირგვინიდან მცირედ ამოშვერილია. ერემები (კაკლუჭები) ოდნავ მოხრილია, მუქი ყავისფერი, 4მმ-მდე სიგრძის წვრილბორცვიანი ზედაპირით. ყვავილობს IV-V ნაყოფობს V-VII.

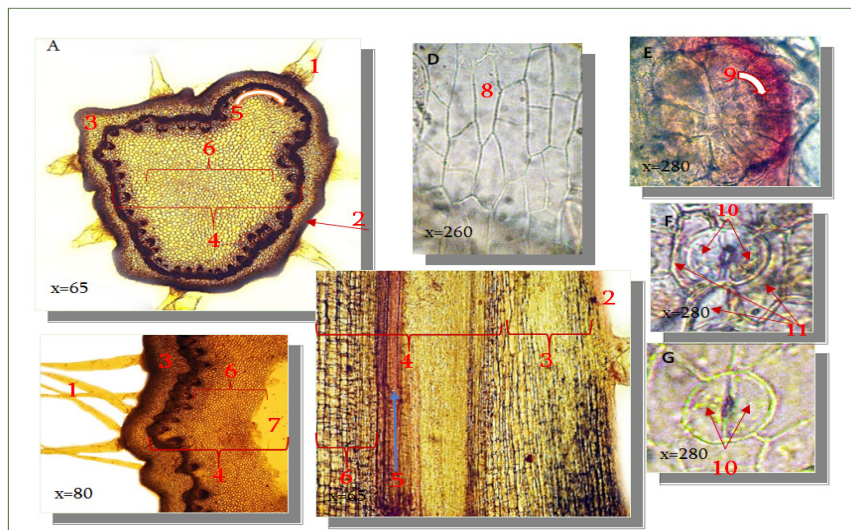
S. grandiflorum-ი იზრდება წიფლნარ-რცხილნარში მთის შუა და ზედა სარტყელებში 1000-1800მ ზღ.დ. სახეობა გავრცელებულია აღმ.საქართველოში. იგი საქართველოს ენდემია. (1;123)

3.2. ლაშქარას საკვლევ სახეობათა -*Symphytum asperum* Lep., *Symphytum caucasicum* M.Bieb და *Symphytum grandiflorum* D.C.-ის ღეროს ანატომიური აგებულება

S. asperum-ის ღეროს ეპიდერმისის ფუძემდებარე უჯრედები მიეკუთვნებიან სწორხაზოვანთა კლანის თითისტარა რომბისებურ ტიპს; დამახასიათებელია მარტივი ანომოციტური და რთული, ტრისექტური კლანის, ანიზორუგოციტული ტიპის, ანისოციტური ბაგის აპარატები(4); გამოკვეთილია ტრიქომების სახეობრივი კომპლექტაცია, ფიქსირდება კონუსური ფორმის, თავმოკაუჭებული ან, სხვადასხვა სიგრძის სწორი, მფარავ ქსოვილში ფუძეჩადირული ბუსუსები, ასევე მრავალუჯრედიან პოსტამენტზე განწყობილი კონუსური და სფეროსებრთავიანი ჯირკვლოვანი ტრიქომები; ტანგენტალურ ექსპოზიციაში ღეროს ტრანზიტორული სისტემის ტექსტურა მიეკუთვნება მონოციკლურ კოჰორტას (5); კოლატერალური ტიპის გამტარი კონები კამბიუმის უწყვეტი ცილინდრიდანაა დიფერენცირებული; მერქანში გამოკვეთილია სპირალური, რგოლური და რგოლურ-სპირალური გამტარი ჭურჭლები (სურ3.1.).

S. caucasicum-ის ღეროს ეპიდერმისის ფუძემდებარე უჯრედები მიეკუთვნება სწორხაზოვანთა კლანის სწორკედლიანთა ტიპს(4); ფიქსირდება ტრიქომების და ბაგის აპარატის განლაგება; ბაგეთმორისი ხვრელის მიმართულების გათვალისწინებით ბაგის აპარატი ღეროს ფუძემდებარე უჯრედების პარალელურადაა განწყობილი; ღერო მოკაუჭებულ-ბორცვისებური გამონაზარდებით ხასიათდება, აღენიშნება ხშირი შებუსვა; ტრიქომები რამოდენიმე სახისაა – იკვეთება მარტივი, ერეთუჯრედიანი, კონუსური თავმოკაუჭებული და სწორი ფორმის ან, მრავალუჯრედიან ფეხიანი, კონუსური სუსტად თავმოკაუჭებული ბუსუსები, ასევე, ჯირკვლოვანი სფეროსებრთავიანი ტრიქომები; ღეროს მფარავ ქსოვილში შეინიშნება სავენტინაციო სისტემის განთავსება; ქერქის პარენქიმაში დიფერენცირებულია ქლორენქიმის და შერეული ტიპის კოლენქიმის ქსოვილები; კამბიუმი უწყვეტია ღეროს მთლიან სარტყელზე; ტანგენტალურ ექსპოზიციაში ღეროს ტრანზიტორული სისტემის ტექსტურა მიეკუთვნება მონოციკლურ კოჰორტას; ლაფანი ხასიათდება პერიქსირალური და ჰიპოქსილარული განლაგებით(5); მერქნის სკლერიფიცირებული პარენქიმა წრიულია, მაგრამ ბიკოლატერალური გამტარი კონები მასში მკვეთრად გამოირჩევა; მერქნის ჭურჭლები რგოლური, ბადისებური და რგოლურ-სპირალურია; ღეროს ცენტრალური გულგული დიდი მოცულობისაა (სურ3.2.).

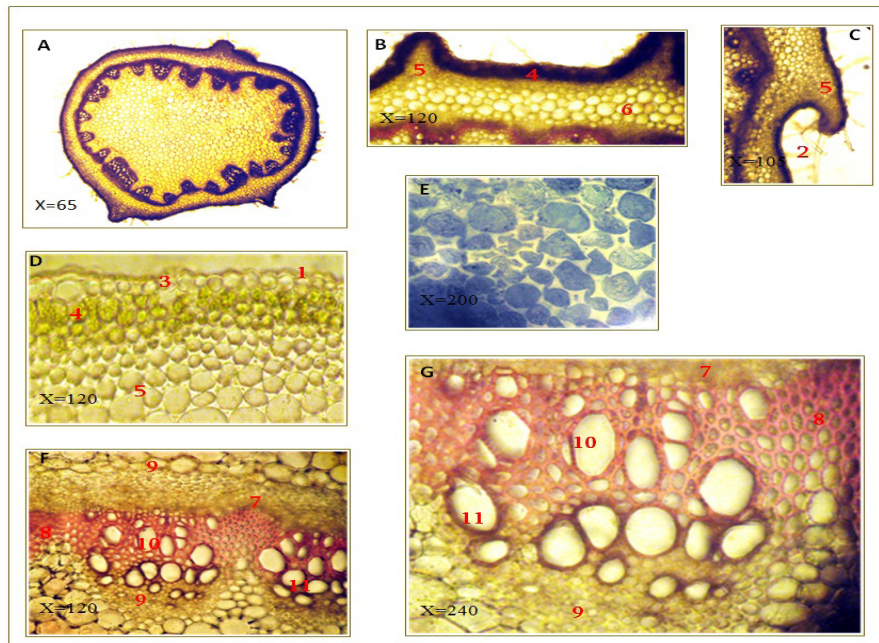
S. grandiflorum-ის ღეროს ეპიდერმისის ფუძემდებარე უჯრედები მიეკუთვნება მწყობრად დაგვირისტებულ, სწორხაზოვანთა კლანის სწორკედლიან, სათითურა რომბისებურ ტიპს. აღბეჭდილია ანომოციტური ბაგის აპარატი.(4) ბაგეთმორისი ხვრელის მიმართულება ემთხვევა ფუძემდებარე უჯრედების მიმართულებას. ღერო შეზუსულია მომცრო ან, დიდი, ერთუჯრედოვანი, კონუსური ფორმის მრავალუჯრედიან ფუძეზე აღმართული ტრიქომებით; ტანგენტალურ ექსპოზიციაში ღეროს მფარავ ქსოვილში განლაგებულია სუსტად ჩაძირული ბაგის აპარატი; დიფერენცირებულია ქლორენქიმის სარტყელი; ქერქის პარენქიმას უწყვეტ რგოლად ენდოდერმის ქსოვილი ემიჯნება; ტანგენტალურ ექსპოზიციაში ღეროს ტრანზიტორული სისტემის ტექსტურა მიეკუთვნება მონოციკლურ კოპორტას; გამტარ ქსოვილში ლაფანი განთავსებულია როგორც პერიქსილარულად, ასევე ჰოპოქსილურად(5); გარე ლაფანი, კამბიუმი და მერქნის სქელგარსიანი პარენქიმა უწყვეტ ცილინდრს ქმნიან; მერქანში დიფერენცირებულია რგოლურად, სპირალურად და ბადისებურად გარსგასქელებული გამტარი ჭურჭლები (სურ 3.3.).



სურათი 3. 1. *S. asperum*-ის ღეროს ანატომიური აგებულების თავისებულებანი.

A,B. – ღეროს ტექსტურის პანორამა განივ და C. – სიგრძივ ჭრილში; D. – ეპიდერმისის ფუძემდებარე უჯრედების ფრაგმენტი; E. – ტრიქომის მრავალუჯრედიანი ფუძის გადანაჭერი; F. – ანისოციტური და G. – ანომოციტური ბაგე

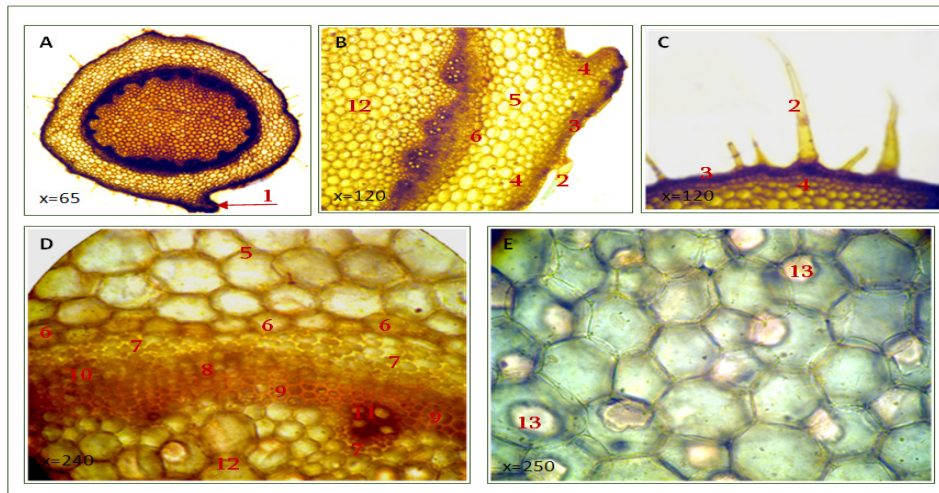
1. – ბუსუსები ყლორტზე; 2. – მფარავი ქსოვილი; 3. – ქერქის პარენქიმა; 4. – ცენტრალური ცილინდრი; 5. – ღეროს მონოციკლური ტრანზიტორული სისტემა; 6. – მედულა; 7. – ღეროს ღრუ; 8. – ეპიდერმისის თითისტარარომბისებური უჯრედი; 9. – ტრიქომის ფუძის უჯრედები; 10. – ბაგის მკეტავი უჯრედები; 11. – ბაგის სატელიტი უჯრედები



სურათი 3.2. *S. caucasicum*-ის ღეროსანატომიური აგებულების თავისებურებანი.

A. – ღეროს ტექსტურის პანორამა; B,C. – გამონაზარდები; D. – მფარავი, საასი-მილაციო და მექანიკური ქსოვილი; E. – შერეული ტიპის კოლენქიმა; F,G. – გამტარი სისტემის ფრაგმენტები

1. – ეპიდერმისი; 2. – ბუსუსები; 3. – ბაგე; 4. – ქლორენქიმა; 5. – კოლენქიმა; 6. – ქერქის პარენქიმა; 7. – კამბიუმი; 8. – სკლერიფიცირებული მერქნის პარენქიმა; 9. – ლაფანი; 10. – მერქანის რგოლური; და 11. – რგოლურ-სპირალური ჭურჭლები



სურათი 3.3. *S. grandiflorum*-ის ღეროს ანატომიური აგებულების თავისებურებანი.

A. – ღეროს ტექსტურის პანორამა; B. – ღეროს განივი განაკვეთის ნაწილი მფარავი ქსოვილიდან გულგულამდე; C. – ტრიქომები ღეროს მფარავ ქსოვილზე; D. – ქერქის პარენქიმის და ცენტრალური ცილინდრის ტექსტურის ფრაგმენტი; E. – ცენტრალური გულგულის პარენქიმული ქსოვილი

1. – ღეროს წახნაგი; 2. – კონუსური ფორმის ბუსუსები; 3. – ეპიდერმისი; 4. – ქლორენქიმის ქსოვილი; 5. – ქერქის პარენქიმა; 6. – ენდოდერმის უჯრედები; 7. – ლაფანი; 8. – კამბიუმი; 9. – მერქნის გარსგასქელებული პარენქიმის ცილინდრი; 10. – მერქნის რგოლური და 11. – ბადისებური ჭურჭლები; 12. – გულგულის პარენქიმა; 13. – პიგმენტირებული ვაკუოლი გულგულის პარენქიმუს უჯრედში

დასკვნა III თავისთვის:

დამუშავებულია და მეთოდოლოგიურად დასაბუთებულია ლაშქარას ზოგიერთი სახეობის *Symphytum asperum* Lep., *Symphytum caucasicum* M.Bieb და *Symphytum grandiflorum* D.C. -ის მორფოლოგიური და ანატომიური აგებულების თავისებურებანი. მოცემულია პდფგმ-ის მისაღებად გამოყენებული სანედლეულე ორგანოს – ღეროს მოკროსტრუქტურული სადიაგნოსტოკო მახასიათებლები, რომლის გათვალისწინებით ფარმაკოგნოსტურ ანალიზში უფრო სარწმუნო ხდება ნედლეულის ნამდვილობის დადგენა.

თავი IV. *Symphytum grandiflorum* D.C.- ისღეროების მაღალმოლეკულური ნარტების შესწავლა



Symphytum grandiflorum D.C.

სურ. 4.1. თეტრყვავილა ლაშქარა (*S.grandiflorum* D.C.)

სადისეტაციო ნაშრომში მიზნად დავისახეტ ქართული ენდემის, თეტრყვავილა ლაშქარას (*S.grandiflorum*)(სურ.4.1) ღეროების მაღალმოლეკულური ნარტების შესწავლა. მანამდე შესწავლილი იყო *S.asperum*-ის, *S.caucasicum* -ის, *S.officinale*-ის და *Anchusa italica*-ს მაღალმოლეკულური ნაერთები და აღმოჩენილი იყო ბიოლოგიურად აქტიური უჩვეულო პოლიმერი პოლი[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)-გლიცერინისმჟავა] (პდფგმ) (96,100,103,105).

ქიმიური კვლევებისათვის ქართული ენდემის თეტრყვავილა ლაშქარას (*S. grandiflorum*) მიწისზედა ნაწილების საკვლევი ნიმუში ავიღეთ სოფელ დანისპარაულში, ხულოს რაიონი, 20.06.2014 წ. დავაქუცმაცეთ წისქვილშიდა ჩავატარეთ დაქუცმაცებული (ნაწილაკების ზომა 1 მმ) მცენარეული მასალის ფორექსტრაქცია სოქსლეტის აპარატში ქლოროფორმით და მეთა-ნოლით ლიპიდების, პიგმენტების და დაბალმოლეკულური ნივთიერებების მოსაშორებლად. მოვახდინეთ ამგვარად დამუშავებული 80 გნედლეულის ცხელი წყლით სამჯერადი ექსტრაქცია (ჰიდრომოდული 1:15). ექსტრაქციის ხანგრძლივობა შეადგენს 1, 2 და 3 სთ, შესაბამისად.

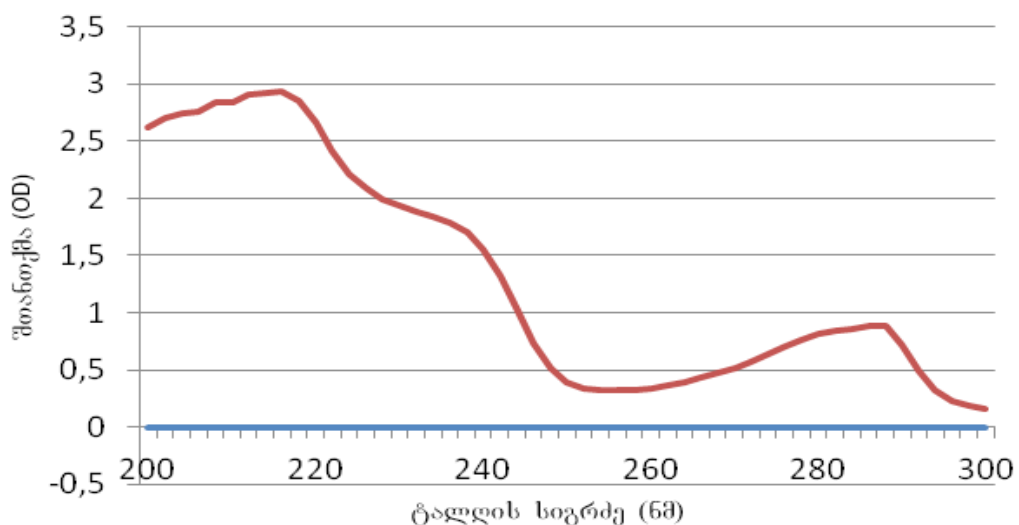
ყოველი ექსტრაქციის შემდეგ ვატარებდით ცენტრიფუგირებას წყალხსნარიდან მყარი მასალის მოსაშორებლად და შროტის განმეორებად ექსტრაქციას. გაერთიანებულ ექსტრაქტებს ვაკონცენტრირებდით ვაკუუმში როტაციულ ამორთქლებელზე და ვატარებდით დიალიზს ერთი კვირის განმავლობაში ცელოფანის ნახევრად გამტარპარკებში დისტილირებული წყლის მიმართ სპეციალურ ჭურჭლებში ყოველდღე წყლის გამოცვლით.

შემდეგ ცელოფანის პარკების შიგთავსს კვლავ ვაცენტრიფუგირებდით, სუპერ-ნატანტს ვფილტრავდით ბიუნხერის ძაბრზე ბუნხენის კოლბაში და გაერთიანებულ ექსტრაქტებს ვაკონცენტრირებდით, ვანაწილებდით 1 ლ-იან მრგვალძირიან კოლბებში, ვყინავდით მაცივარში -18°C-ზე და ვაშრობდით ლიოფილურად გაიშვიათების პირობებში ლიოფილურ საშრობ აპარატზე (VaCo 2, Zirbus technology, გერმანია). მივიღეთ 20,69გ პოლისაქარიდების ჯამი, გამოსავალი 25,86%.

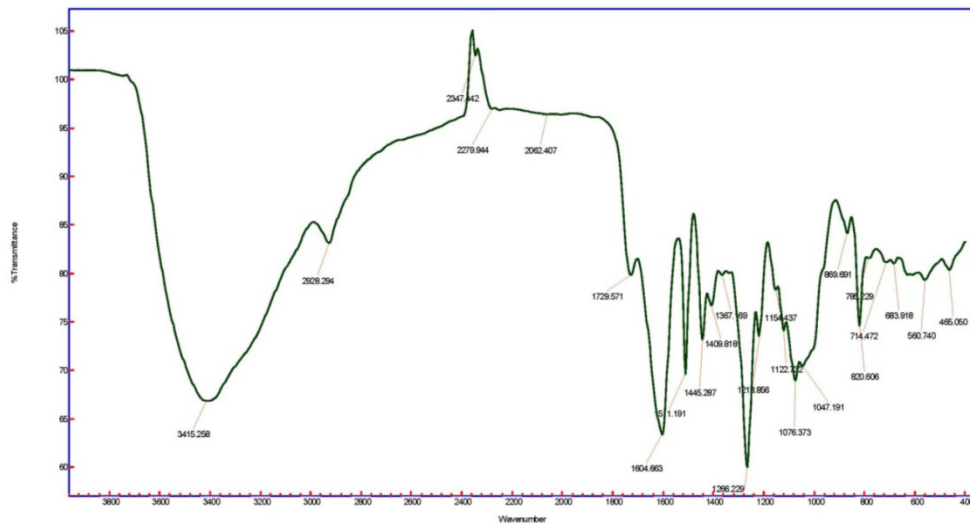
ჩავატარეთ *S.grandiflorum*-ის პოლისაქარიდების ჯამის 4,5 გ-ის ფრაქციონირება ულტრაფილტრაციის მეთოდით (ულტრაფილტრაციის კამერა მოდელი 8200, Millipore) აზოტის წნევის ქვეშ (3 ატმ.) მემბრანულ ფილტრზე, (Biomax PBVK, პოლიეთერ-სულფონი, ფორების ზომა 500 000 NMWL (500 kDa), 63.5 მმ, Millipore). მივიღეთ 585 მგ მაღალმოლეკულური (>500kDa) ფრაქცია, გამოსავალი 13% პოლისაქარიდების ჯამის მიმართ.

გადავიღეთ *S.grandiflorum*-ის მაღალმოლეკულური (>500kDa) ფრაქციის ულტრაისფერი (უი) და ინფრაწითელი (იწ) სპექტრები (სურ.4.2 და 4.3).

S.grandiflorum-ის ღეროების მაღალმოლეკულური (>500kDa) ფრაქციის უი სპექტრის პროფილი და შთანთქმის მაქსიმუმი 286 ნმ-ზე დამახასიათებელია Boraginaceae-ს ოჯახის *Symphytum*-ს გვარის სხვა სახეობებიდან: ხაოიანი ლაშქარადან (*S.asperum*), კავკასიური ლაშქარადან (*S.caucasicum*) და სამკურნალო ლაშქარადან (*S.officinale*) ადრე პირველად გამოყოფილი და შესწავლილი მაღალმოლეკულური კოფეინის მჟავას წარმოებულის მარტივი პოლიეთერისათვის, კერძოდ, პოლი[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)გლიცერინის მჟავასათვის] (პდფგმ)-თვის.



სურ.4.2. *S.grandiflorum*-ის ღეროების მაღალმოლეკულური (>500kDa) ფრაქციის უი სპექტრი.



სურ.4.3. *S.grandiflorum*-ის ღეროების მაღალმოლეკულური (>500kDa) ფრაქციის იწ სპექტრი.

S.grandiflorum-ის ღეროების მაღალმოლეკულური (>500kDa) ფრაქციის იწ სპექტრის შთანთქმის ზოლები ასევე ემთხვევა ხაოიანი, კავკასიური და სამკურნალო ლაშქარადან გამოყოფილი პდფგმ-ის იწ სპექტრისთვის დამახასიათებელ შთანთქმის ზოლებს. კერძოდ, იგი შეიცავს შემდეგ პიკებს (სმ⁻¹):3415(OH); 2928 (CH); 1729 (COOCH₃), 1604(იონიზირებული კარბოქსილი, COO⁻); 1511, 1445 (არომატული C=C ბმები), 1409, 1218 (ფენოლური ბირთვები), 1266, 1122, 1076, 1047 (მარტივ ეთერული ბმები, R-O-R'), 869 (C-H,არომატულ ბირთვშიერთი იზოლირებული წყალბადის ატომი) და820 (C-H, არომატულ ბირთვში ორი მეზობელი წყალბადის ატომი).

ჩავატარეთ *S.grandiflorum*-ის პოლისაქარიდების ჯამის და მაღალმოლეკულური (>500kDa) ფრაქციის სრული მჟავური ჰიდროლიზი. ჰიდროლიზის შედეგად მიღებული მონომერული შემადგენლობა მოყვანილია N4.1 ცხრილში.

ცხრილი N4.1

S.grandiflorum-ის პოლისაქარიდების ჯამის და მაღალმოლეკულური (>500kDa) ფრაქციის სრული მჟავური ჰიდროლიზის შედეგად მიღებული მონომერული შემადგენლობა

ნიმუშის დასახელება	არაბინოზა	გალაქტოზა	გლუკოზა	ქსილოზა	გალაქტურონის მჟავა	რამნოზა
პოლისაქარიდებისჯამი	+++	++	++	+	+	-
მაღალმოლეკულური (>500 kDa) ფრაქცია	+++	+++	++	+	-	-

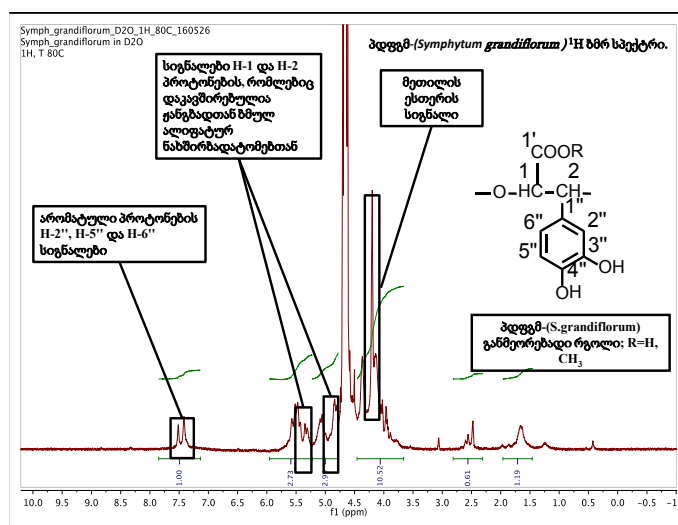
S.grandiflorum-ის პოლისაქარიდების ჯამში და მაღალმოლეკულურ (>500kDa) ფრაქციაში ფრუქტოზა, გალაქტრონის მჟავა და გლუკოზა რაოდენობრივად განსაზღვრეთ სპექტროფოტომეტრული მეთოდით. კერძოთ ფრუქტოზის განსაზღვრისათვის ვიყენებდით რეაქციას რეზორცინისა და მარილმჟავას რეაგენტთან(86,1-55).გალაქტრონის მჟავას განსაზღვრისათვის – რეაქციას მ-ჰიდროქსიდიფენილის რეაგენტთან; ხოლო გლუკოზას ვსაზღვრავდით – გლუკოზოქსიდაზური მეთოდით.

S.grandiflorum-ის პოლისაქარიდების ჯამში: ფრუქტოზის რაოდენობა შეადგენდა -50,95%, გალაქტრონის მჟავა-11,5% და გლუკოზა-3,06%.

S.grandiflorum-ის მაღალმოლეკულურ (>500kDa) ფრაქციაში: ფრუქტოზის რაოდენობა შეადგენდა – 9%, გალაქტრონის მჟავა- 0% და გლუკოზა- 10,8%.-ს.

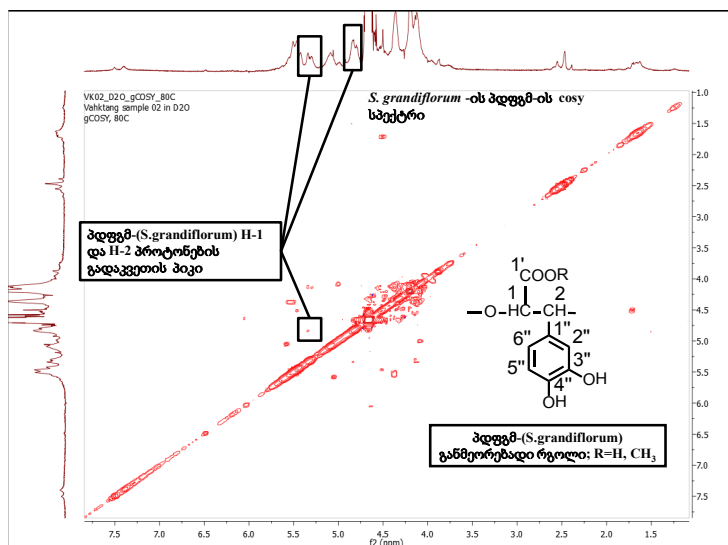
¹Hზმრ სპექტრის ანალიზისთვის გამოყენებულ იქნა საკვლევი ნაერთის 1%-იანი ხსნარი. გაზომვა ჩატარდა Varian AS 400 MercuryPlus NMR (400 MHz) ინსტრუმენტით. გაზომვის ტემპერატურა შეადგენდა 80°C-ს. წყლის სიგნალის დათრგუნვა განხორციელდა “WATERGATE,Excitation Sculpting” სქემით. COSY სპექტრის გადაღება განხორციელდა იმავე ინსტრუმენტზე, ანალოგიურ პირობებში gradient-selected COSY (gCOSY) იმპულსური მიმდინარეობის გამოყენებით.

¹H ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის (ზმრ) სპექტრში (სურ. 4.4) სიგნალი ქიმიური ძვრადობით 3.8 მ.ნ. მიეკუთვნება მეთოქსილის ჯგუფს. სიგნალები 4.8 მ.ნ. და 5.25 მ.ნ. (H-1) მიეკუთვნება ჟანგბადის ატომთან ბმულ ორ ალიფატურ ნახშირბადის ატომებთან დაკავშირებულ ორ წყალბადის ატომს. 7.0 მ.ნ. (H-5'', H-6'') და 7.2 მ.ნ.(H-2'') სიგნალები მიეკუთვნება არომატული ბირთვის წყალბად ატომებს.



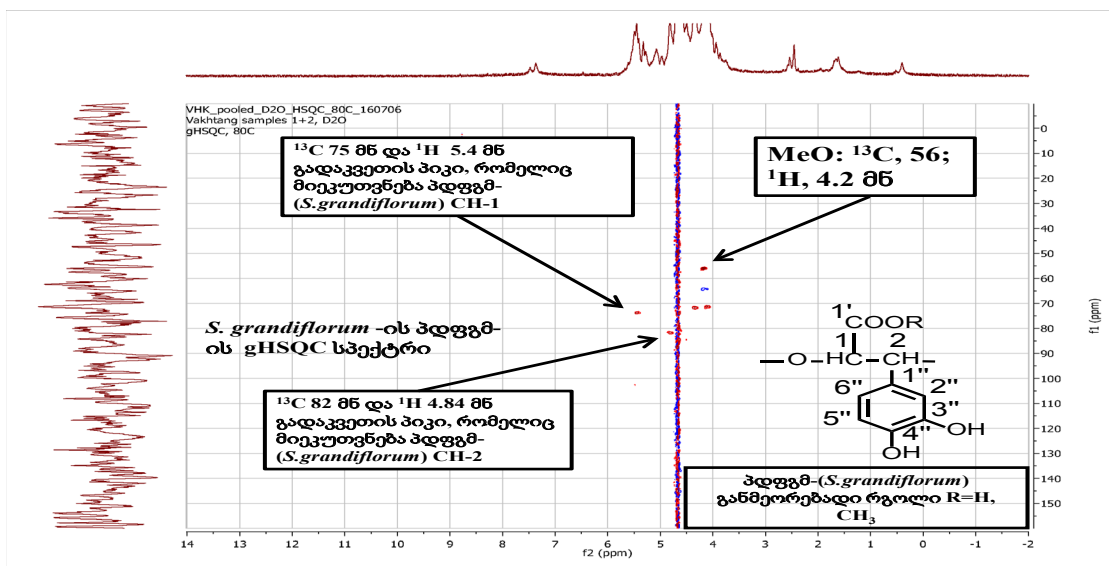
სურ. 4.4. პდფგმ-*Symphytum grandiflorum*-ის ¹H ზმრ სპექტრი.

gCOSY სპექტრი (სურათი 4.5) გვიჩვენებს 4.84მნ და 5.34 მნ სიგნალების გადაკვეთის პიკებს ,რომელიც შეესაბამება პდფგმ-ის H-1 და H-2-ის კორელაციას.

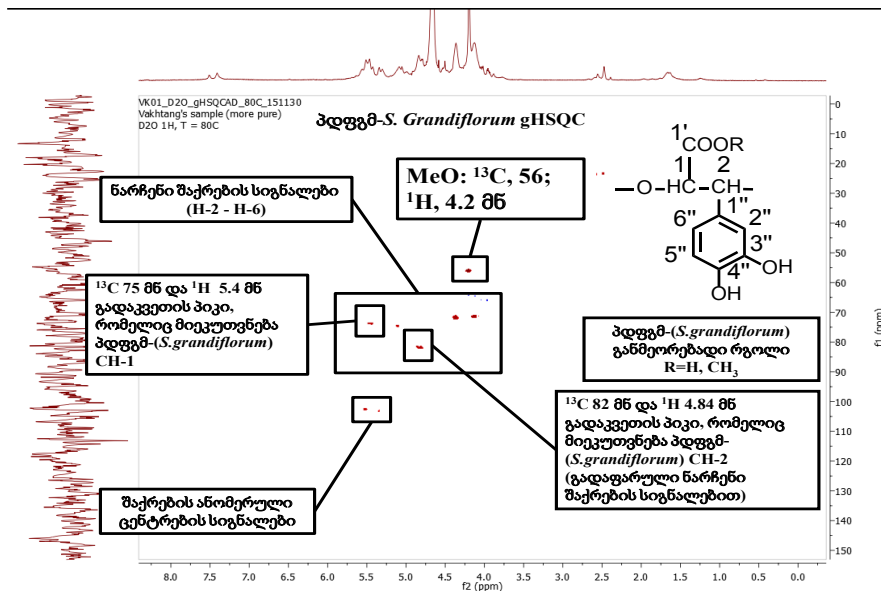


სურ. 4.5. პდფგმ-*S. grandiflorum*-ის gCOSY სპექტრი.

პდფგმ-ის 2D ჰეტერობირთვული ¹H/¹³C gHSQCED სპექტრი გვიჩვენებს შემდეგ კორელაციას პროტონებსა და ნახშირბადატომებს შორის 4.2/56 მნ, რაც ადასტურებს მეთოქსი ჯგუფის არსებობას კარბონმჟავის მეთილის ესთერში. (სურ 4.6, 4.7) ამ სპექტრზე ასევე მოცემულია ¹³C 75 მნ და ¹H 5.4 მნ და 82 მნ¹³C და 4.84მნ ¹H-ს გადაკვეთის პიკები, რომლებიც მიეკუთვნება პდფგმ-(*S. grandiflorum*) CH-1-ს და CH-2-ს , შესაბამისად საჭიროა აღინიშნოს , რომ სურ 4.7-ზე ასევე ნაჩვენებია ნარჩენი შაქრების სიგნალები.

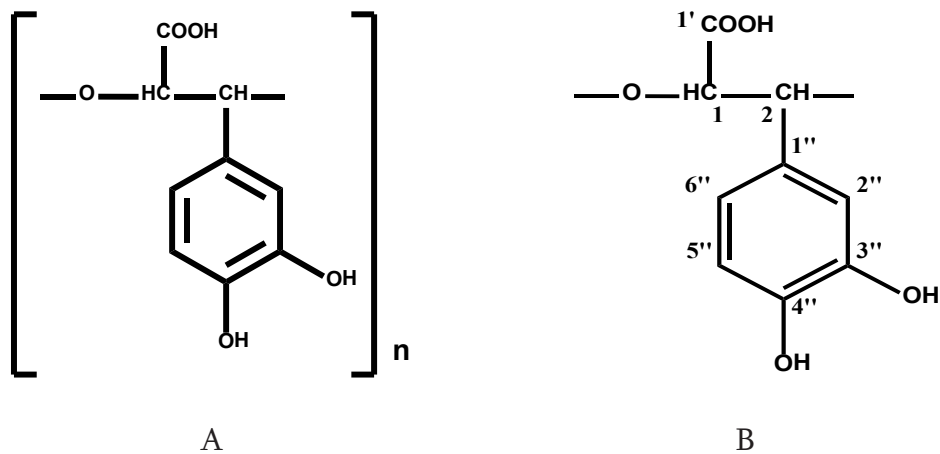


სურ. 4.6 პდფგმ-*S. grandiflorum*-ის gHSQC სპექტრი



სურ. 4.7. პდფგმ- *S.grandiflorum*-ის gHSQC სპექტრი

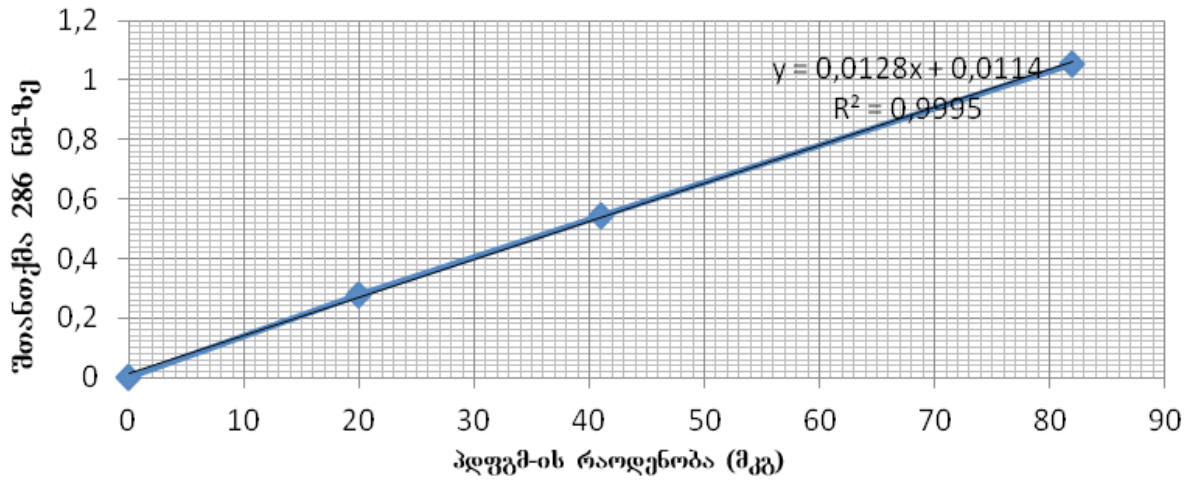
ამგვარად, იწ, ¹H ბმრ, COSY, gHSQC სპექტრების მონაცემების საფუძველზე *S.grandiflorum*-ის მაღალმოლეკულურ (>500kDa) ფრაქციაში დეტექტირებული იქნა პოლიმერი, რომელიც არის წყალში ხსნადი კოფეინის მჟავას წარმოებულის რეგულარული პოლიეთერი, კერძოდ პოლი[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)გლიცერი-ნის-მჟავა](პდფგმ), რომლის განმეორებადი რგოლია 3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)-გლიცერინის მჟავას ნაშთი (სურათი 4.8 B).



სურათი 4.8. *S. asperum*-ის, *S. caucasicum*-ის და *S. officinale*-ის პოლი[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)გლიცერინის მჟავას] (პდფგმ) (A) და პდფგმ-ის განმეორებადი რგოლი – 3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)გლიცერინის მჟავას ნაშთი (B).

კოფეინის მჟავას წარმოებულის პოლიმერი, კერძოდ პდფგმ განვსაზღვრეთ სპექტროფოტომეტრული მეთოდით. საკალიბრო მრუდის ასაგებად სტანდარტად 66

გამოვიყენეთ *S.asperum*-ის ფესვებიდან გამოყოფილი მაღალმოლეკულური (> 1000 kDa) ფრაქცია, რომელშიც პდფგმ-ის რაოდენობა არის 68,25%. (სურ. 4.9)



სურ. 4.9. *S.asperum*-ის ფესვების მაღალმოლეკულური ფრაქციის (>1000 kDa) პდფგმ-ის 68,25% შემცველობით საკალიბრო მრუდი.

S.grandiflorum-ის პოლისაქარიდების ჯამში: პდფგმ-ის რაოდენობა შეადგენდა 18,4%, ხოლო *S.grandiflorum*-ის მაღალმოლეკულურ (>500kDa) ფრაქციაში-პდფგმ-65%-ს.

დასკვნები IV თავისათვის:

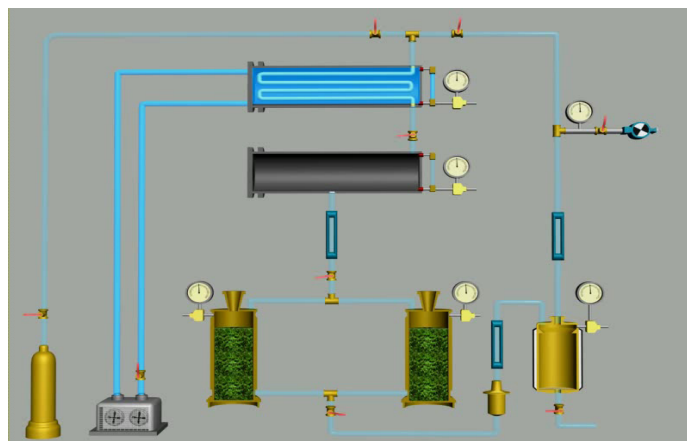
ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდების (იწ, ¹H ბმრ, COSY, gHSQC სპექტრები) გამოყენებით დადგენილია თეთრყვავილა ლაშქარას ღეროებიდან გამოყოფილი სუბსტანციის იდენტობა მაღალმოლეკულურ ფენოლურ ბიოპოლიმერთან – პდფგმ-თან.

თავი V. *Symphytum asperum* Lep.-დან პოლი[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)გლიცერინის მჟავას] სუბსტანციის მიღების ტექნოლოგიის გაუმჯობესება

ჭრილობის შემახორცებელ და დამწვრობის სამკურნალო მზა წამალთფორმებში მოქმედი ნივთიერების სახით გამოყენებულია პდფგმ. ამიტომაც კვლევის ამ ეტაპის ამოცანას წარმოადგენდა ხაოიანი ლაშქარას ღეროებიდან ბიოლოგიურად აქტიური პოლი[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)გლიცერინისმჟავას] (პდფგმ-ის) სუბსტანციის მიღების ტექნოლოგიის დამუშავება.

კვლევის ობიექტად გამოყენებული იყო ხაოიანი ლაშქარას (*S.asperum*), ღეროები, რომლებიც შეგროვდა 2012 წლის ივნისში სოფელ დანისპარაულში, ხულოს რაიონი, მცენარის ყვავილობის პერიოდში.

ხაოიანი ლაშქარას ღეროებიდან პდფგმ-ის მიღების მოწოდებული ტექნოლოგია ითვალისწინებს ფორექსტრაქციას ჰეპატოტოქსიკური – პიროლიზიდინის ალკალოიდებისაგან გათავისუფლების მიზნით. კვლევის ამ ეტაპის მიზანს წარმოადგენდა პდფგმ-ის მიღების ტექნოლოგიური პროცესის სრულყოფა, კერძოდ: გათხევადებული აირებით პიროლიზიდინის ალკალოიდების ექსტრაქცია და პდფგმ-ის ექსტრაქციის ოპტიმალური პირობების დადგენა. გათხევადებული აირებით ხაოიანი ლაშქარას ღეროებიდან პიროლიზიდინის ალკალოიდების ექსტრაქცია ვაწარმოეთ შემდეგ ტექნოლოგიურ რეჟიმში: 1) ნედლეულის ნაწილაკების ზომა 3-5მმ; 2) ექსტრაქციის ტემპერატურა – 20-25°C; 3) ალკალოიდების ექსტრაქციის ჯერადობა განისაზღვრებოდა პიროლიზიდინის ალკალოიდების იდენტიფიკაციით, ქრომატოგრაფიული მეთოდის გამოყენებით. გათხევადებული აირით ექსტრაქცია განხორციელდა შესაბამის აპარტურაზე (სურ.5.1).



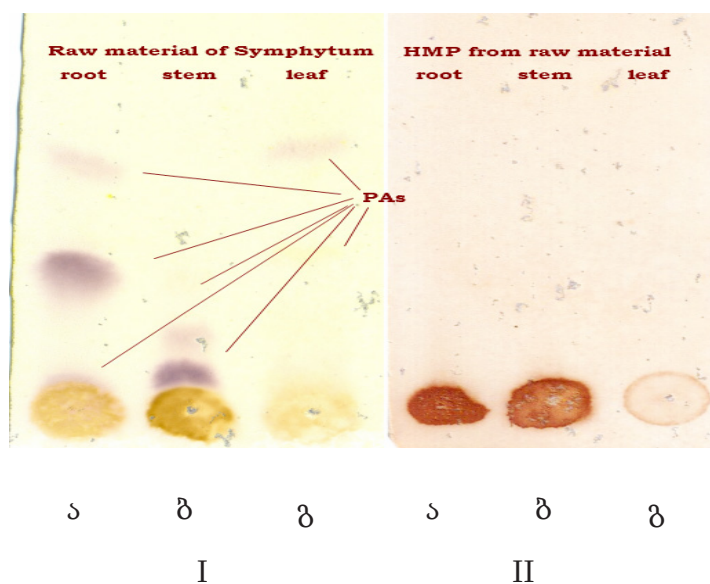
სურ. 5.1. გათხევადებული აირით გამოწვლილვის აპარატული სქემა.

დაწვრილმანებულ ნედლეულს ვაკუუმის საშუალებით ტვირთავდნენ ექსტრაქტორში (1). ექსტრაქტორებიდან და ამორთქლებლიდან ჰაერს გამოდევნიან ვაკუუმირებით და ბალონიდან (2) ავსებენ ქლადონით. წნევების გათანაბრების მიღწევის შემდეგ ექსტრაქტორებში (1) ნედლეულს მიაწოდებენ გათხევადებულ ქლადონს მაღალი წნევის ქვეშ მყოფი საცავიდან (3). გამხსნელი შედის ნედლეულის ფენებს შორის, გამოწვლილავს ხსნად კომპონენტებს და ფილტრის (5) გავლით გადადის ამორთქლებელში (6). ამორთქლებელში ექსტრაქტი ცხელდება. გამხსნელის ორთქლი შორდება და წნევის სხვაობის ხარჯზე მიეწოდება კონდენსატორს (7), რომელიც ცივდება მაცივრით (8), სადაც კონდენსირდება და გამხსნელი ბრუნდება მაღალი წნევის საცავში (3). ექსტრაგირების პროცესი მიმდინარეობს სამუშაო წნევაზე 10-65 ატმ და 22°C ტემპერატურაზე.

შევისწავლეთ ხაოიანი ლაშქარას ღეროებში, გათხევადებული აირით (ქლადონი) ექსტრაქციის შემდეგ მიღებულ ზეთში და დარჩენილ მცენარეულ მასალაში პიროლიზიდინის ალკალოიდების არსებობა (124). ამისათვის შევარჩიეთ თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიის მეთოდი (თფქ) სილუფოლ-254 ფირფიტებზე, როგორც იაფი, სწრაფი, მარტივი და მგრძობიარე მეთოდი. აღნიშნული მეთოდით თფქ ფირფიტაზე წყალბადის ზეჟანგის რეაქტივის შესხურებით და გაცხელებით პიროლიზიდინის ალკალოიდები გარდაიქმნება N-ოქსიდებად, ხოლო ძმარმჟავა ანჰიდრიდის შესხურება და გაცხელება N-ოქსიდებს გარდაქმნის პიროლებად, რომლებიც ერლიხის რეაქტივის (4-დიმეთილამინობენზალდეჰიდი) შესხურებით იძლევა მოლურჯო-იასამნისფერ ან მოვარდისფრო-იასამნისფერ ლაქებს. ერლიხის რეაქტივი მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს დეტექტირების მგრძობიარობას, რომლის დეტექტირების მინიმუმი არის 0.1 მკგ-ზე ნაკლები.

თფქ პროცედურა. სილიკაგელის თხელფენოვან ქრომატოგრაფიულ ფირფიტაზე (Silufol-254 UV; Czech Republic) შევიტანეთ პიროლიზიდინის ალკალოიდების მეთანოლიანი ექსტრაქტი, ქრომატოგრაფიულ სისტემად გამოყენებული იყო: ქლოროფორმი – მეთანოლი – 25% ამიაკი (85:14:1 მოც.). ფირფიტებს ვაშრობდით ჰაერზე, ვასხურებდით წყალბადის ზეჟანგის რეაქტივს და ვაცხელებდით 90-100°C 15 წთ-ის განმავლობაში. ფირფიტებს გაცივების შემდეგ ვასხურებდით ძმარმჟავა ანჰიდრიდის რეაქტივს და ვაცხელებდით 15 წთ-ის განმავლობაში. ზოგიერთი ალკალოიდი მჟღავნდებოდა სუსტი მოყავისფრო ლაქების სახით. პიროლიზიდინის ალკალოიდები ფლოუორესცირებენ ჰემისკოპში ულტრაიისფერი დასხივებისას. მაგრამ დეტექტირების განსაკუთრებული მგრძობიარობა მიიღწეოდა ერლიხის რეაგენტის შესხურებისას და შემდგომი გაცხელებით 5-15 წთ.

პიროლიზიდინის ალკალოიდებისათვის დამახასიათებელია ფირფიტის მოყვითალო ფონზე იასამნისფერი ლაქები.



სურ. 5.2. პიროლიზიდინის ალკალოიდების დეტექტირების შედეგები ექსტრაქციის საწყის (I) და საბოლოო (II) ეტაპებზე. PAs -ალკალოიდების ლაქები; ა – ფესვი, ბ – ღერო, გ – ფოთოლი

მასალები და რეაგენტები თფქ ფირფიტაზე დეტექტირებისათვის:

ა) წყალბადის ზეჟანგის რეაქტივი. 100მლ30%-იანიწყალბადის ზეჟანგის ხსნარი, რომლის 1 მლ შეიცავს 2-4 მგნატრიუმის პიროფოსფატს;

ბ) ძმარმჟავა ანჰიდრიდის რეაქტივი. ძმარმჟავა ანჰიდრიდი, პეტროლეინის ეთერი (დუღილის ტემპერატურა 80 – 100°C) და ბენზოლი, 1:4:5 (მოც.);

გ) ერლიხის რეაგენტი. ქრომატოგრაფიული ფირფიტების გასამჟღავნებლად გამოყენებული იყო ერლიხის რეაგენტი – 1 გ დიმეთილამინობენზალდეჰიდი 70 მლ აბსოლუტურ ეთანოლში, 30 მლ კარბიტოლი (დიეთილენგლიკოლის მონოეთილეთერი), 1,5 მლ კონცენტრირებული მარილმჟავა.

მიღებული მონაცემების თანახმად, ხაოიანი ლაშქარას გათხევადებული აირებით ათჯერადი ექსტრაქციის ციკლის შემთხვევაში მიიღწევა ლიპოფილური ფრაქციის მაქსიმალური გამოსავალი, ამასთან მიიღწევა მცენარეული ნედლეულის პიროლიზიდინის ალკალოიდებისაგან მაქსიმალური გათავისუფლება.

ფიტოპრეპარატების მისაღებად ერთ-ერთ მნიშვნელოვან სტადიას წარმოადგენს მცენარეული ნედლეულის ექსტრაქცია. იმისათვის, რომ მოხდეს მოქმედი ნივთიერებების

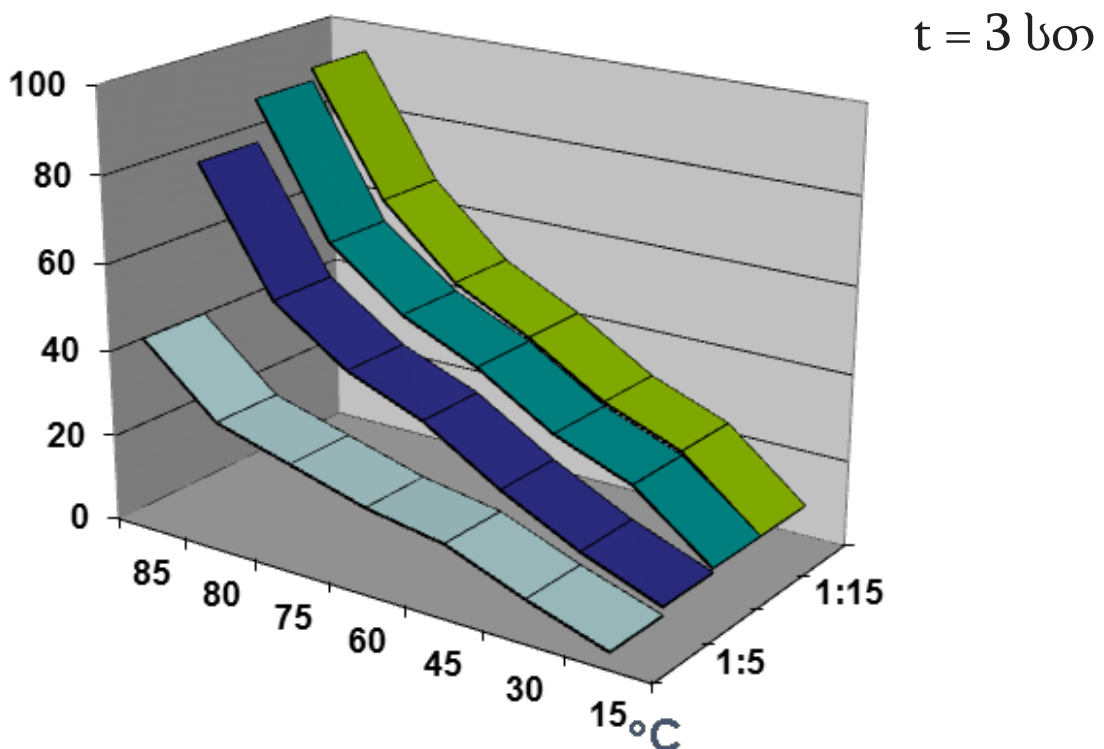
სწრაფი და მაქსიმალური გადასვლა გამონაწვლილში საჭიროა შესწავლილი იქნას სხვადასხვა ფაქტორების გავლენა ექსტრაქციის პროცესზე.

ნედლეულიდან პდფგმ-ის გამოწვლილვის ოპტიმალური პირობების დასადგენად ვიყენებდით ხაოიანი ლაშქარას ღეროებს, რომლებსაც მოშორებული ჰქონდა პიროლიზიდინის ალკალოიდები. პდფგმ-ის ჰიდროფილური ხასიათიდან გამომდინარე ექსტრაგენტად ვიყენებდით წყალს. შესწავლილი იყო ნედლეულისა და ექსტრაგენტის თანაფარდობა პდფგმ-ის გამოსავალზე.

ხაოიანი ლაშქარას ღეროებიდან აქტიური ნივთიერების გამოყოფისას მნიშვნელოვანია ასევე ტემპერატურული რეჟიმი. პდფგმ არ მიეკუთვნება თერმოლაბილურ ნივთიერებებს, ამიტომ შესწავლილი იყო მისი გამოწვლილვის დინამიკატემპერატურაზე დამოკიდებულებაში.

პდფგმ-ის რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის ნედლეულში და გამონაწვლილში გამოვიყენეთ სპექტროფოტომეტრული მეთოდი.

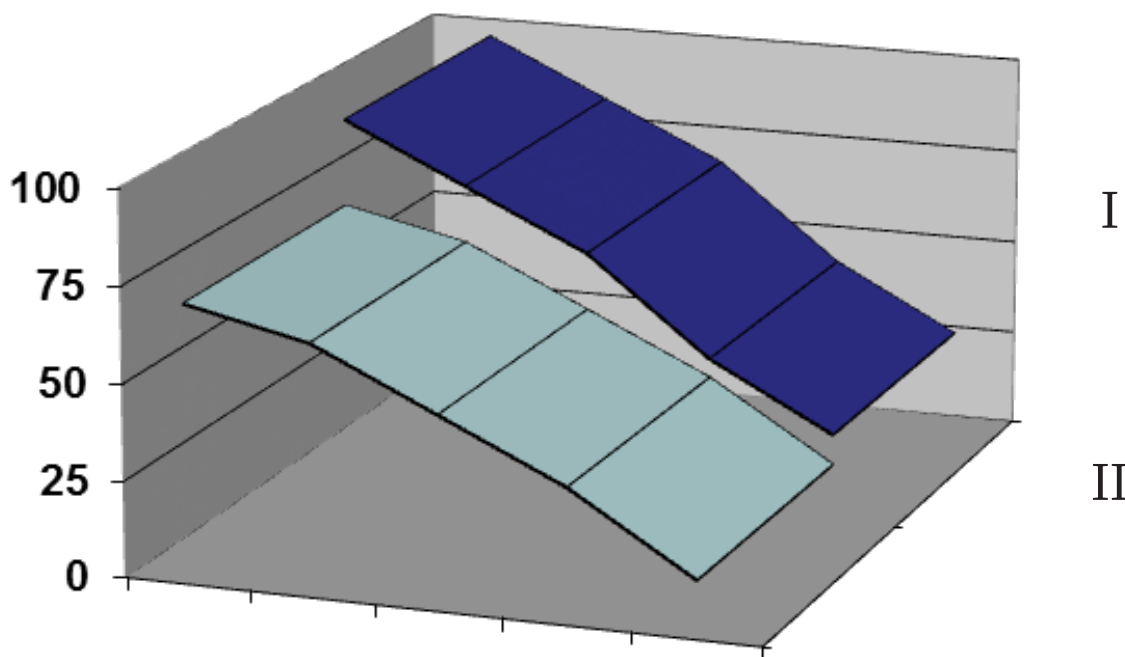
ექსტრაქციის ხანგრძლივობა მდულარე წყლის აბაზანაზე უკუმაცივრის გამოყენებით შეადგენდა 3სთ-ს. მიღებული სტატისტიკურად დამუშავებული შედეგები ასახულია 5.3 სურათზე.



სურ. 5.3. ნედლეულისა და ექსტრაგენტის თანაფარდობის და ტემპერატურული რეჟიმის გავლენის შედეგები პდფგმ-ის გამოსავალზე.

სურათი 5.3-დან ჩანს, რომ ნედლეულისა და ექსტრაგენტის ოპტიმალური თანაფარდობა შეადგენს 1:15, ექსტრაქციის ოპტიმალური ტემპერატურა კი 90° C–ს.

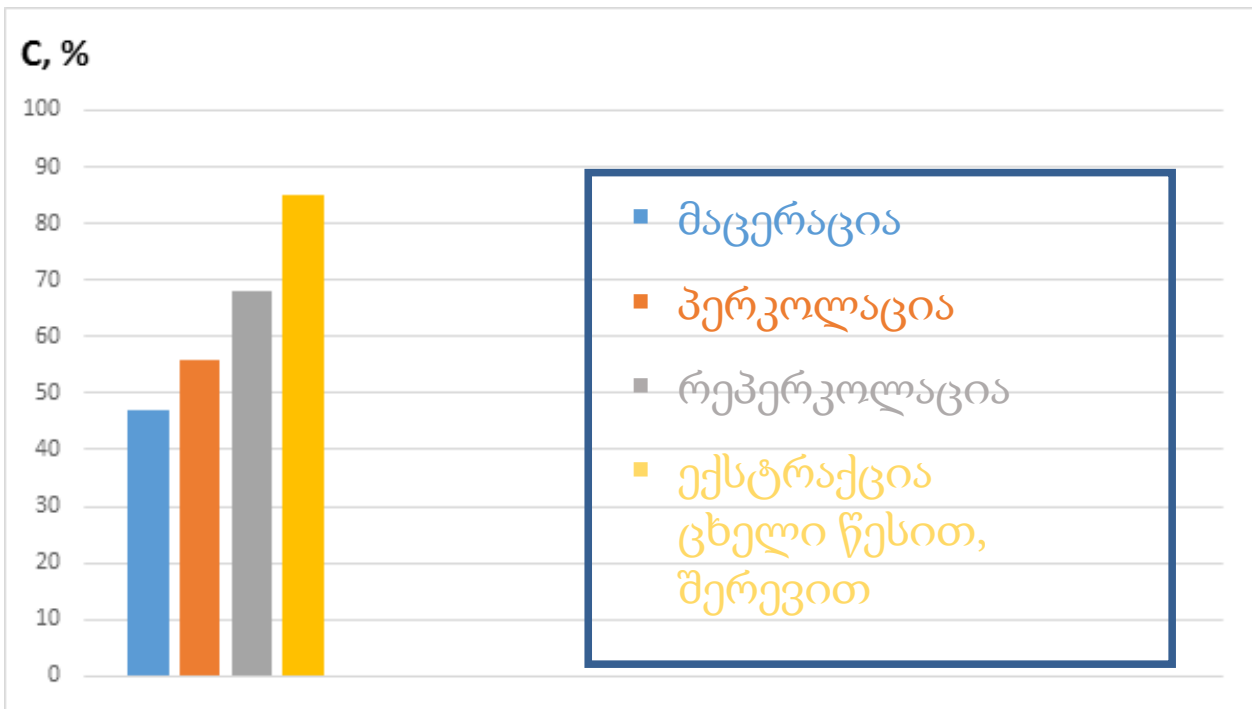
სისტემაში ნედლეული-ექსტრაგენტი წონასწორული კონცენტრაციის დროის დადგენა განსაზღვრული იყო ხაოიანი ლაშქარას ღეროების ექსტრაქციის დინამიკის დადგენით. სტატისტიკურად დამუშავებული შედეგები ასახულია 5.4 სურათზე.



სურ. 5.4. პდფგმ-ის გამოსავალზე ექსტრაქციის ჯერადობის გავლენის შესწავლის შედეგები.

როგორც სურათი 5.4-დან ჩანს ხაოიანი ლაშქარას ღეროებიდან პდფგმ-ის გამოწვლილვის დროს წონასწორული მდგომარეობა ფაზათა პირველი კონტაქტისას მყარდება 90 წთ-ში, ხოლო მეორე კონტაქტისას 60 წთ-ში. აქედან გამომდინარე პდფგმ-ის მაქსიმალური გამოწვლილვისათვის საჭიროა ორჯერადი ექსტრაქცია 90-60 წთ-ის განმავლობაში.

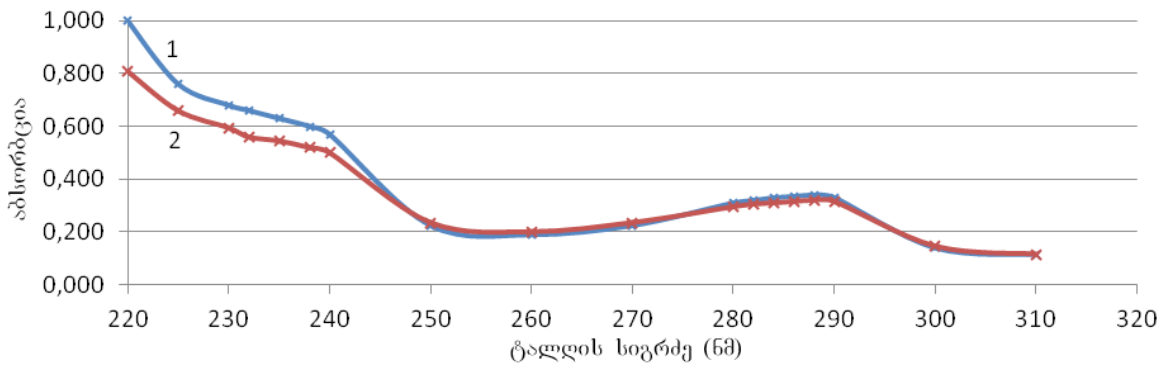
პდფგმ-ის ექსტრაქციის ოპტიმალური პირობების დადგენის მიზნით შევისწავლეთ აგრეთვე ექსტრაქციის ხერხის გავლენა მცენარეული ნედლეულიდან პდფგმ-ის გამოსავლიანობაზე. შედეგები ასახულია N5.5 სურათზე.



სურ.5.5. ექსტრაქციის ხერხის გავლენის შესწავლის შედეგები მცენარეული ნედლეულიდან პდფგმ-ის გამოსავლიანობაზე.

მოყვანილი მონაცემები (სურ. 5.5.) მეტყველებს ცხელი წესით (შერევით) აშკარა უპირატესობაზე.

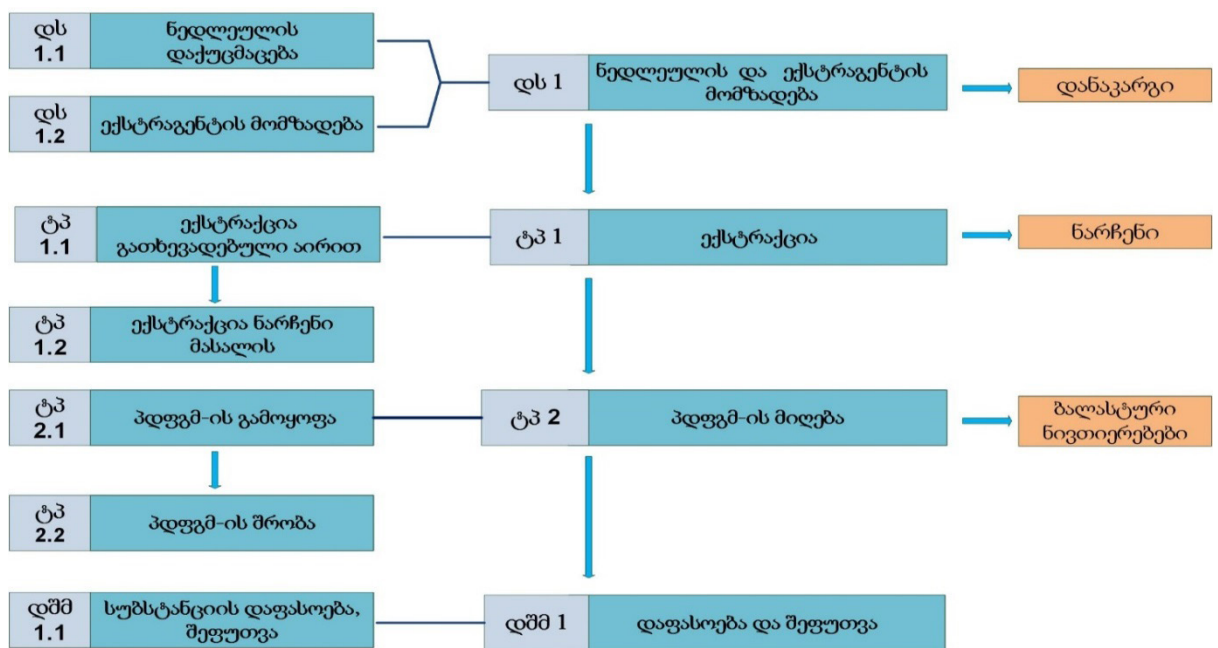
კვლევის შემდგომ ეტაპზე მიღებული გამონაწვლილიდან პდფგმ-ის გამოსაყოფად გამოვიყენეთ ულტრაფილტრაციული მემბრანები I(პოლისულფონი, ფორების დიამეტრი 800-900Å) და II (პოლიოქსიდიანოლი, ფორების დიამეტრი 300-400 Å) ულტრაფილტრაციის მიმდინარეობისას 1 მემბრანაზე 800მგ. პოლისაქარიდის ჯამური პრეპარატიდან მიღებულ იქნა 176 მგ. (გამოსავალი 22%), ხოლო მე-2 მემბრანაზე ჰგრ. ჯამური პრეპარატიდან- 233მგ. (გამოსავალი 7,7%) პდფგმ-ით გამდიდრებული ფრაქცია (სურ. 5.6.).ბალასტური ნითიერების რაოდენობამ ფილტრატში შესაბამისად 1 და მე-2 მემბრანისათვის შეადგინა 425 მგ და 1,8გ. ულტრაიისფერ (უი) სპექტრში შთანთქმის პიკები, რომელიც დამახასიათებელია პდფგმ-თვის არ შეინიშნება, რაც მოწმობს ორივე ტიპის მემბრანების გამოყენების შესაძლებლობას პდფგმ-ით გამდიდრებული ფრაქციის მისაღებად.



სურ. 5.6. პდფგმ-ით გამდიდრებული ფრაქციის სპექტრები 1 და 2 მემბრანების გამოყენებით ფილტრაციის შემდეგ.

ორივე შემთხვევაში ნათლად არის გამოსახული პდფგმ-თვის დამახასიათებელი პიკები, λ 286 ნმ. გამდიდრებული ფრაქციის ლიოფილური შრობის შემდეგ მიღებულ იქნა მუქი ყავისფერი წვრილკრისტალური ფხვნილი- პდფგმ-ის სუბსტანცია.

ჩატარებული ექსპერიმენტები საფუძვლად დაედო პდფგმ-ის სუბსტანციის მიღების ტექნოლოგიურ სქემას (სურ. 5.7.).



სურ. 5.7. პდფგმ-ის სუბსტანციის მიღების ტექნოლოგიური სქემა.

5.1. *Symphytum asperum*-დან პოლი[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ) გლიცერინის მჟავას]სუბსტანციის მიღება ნახევრადსაწარმოო პირობებში

ხაოიანი ლაშქარას (*Symphytum asperum*) მიწისზედა ნაწილები აღებული იქნა 2012 წლის ივნისისა და ივლისის თვეებში შესაბამისად შუახევისა და ხულოს რაიონებში. ნიმუშების ზედაპირული მიკროტექნიკური დათვალიერებისას დაფიქსირდა შესაძარებელი ობიექტების და საჭერბარიუმო ნიმუშების იდენტურობა. 10 კგ ჰაერ-მშრალი და დაქუცმაცებული მცენარის ღეროებიდან აქტიური სუბსტანციის მიღება განხორციელდა შპს „ნეოფარში“ შემდეგი თანმიმდევრობით:

1. მცენარეული ნედლეულიდან ლიპოფილური ბუნების, მათ შორის პიროლიზიდინის ალკალოიდების ექსტრაქცია ვაწარმოეთ SFE-რეაქტორში გათხევადებული აირების (ქლადონი) გამოყენებით;

2. მცენარეული ნედლეულიდან ჰიდროფილური ბუნების ნივთიერებების ექსტრაქციის მიზნით გამოყენებული იყო შერჩეული ოპტიმალური პირობები: სისტემაში “მყარი-სითხე” ორჯერადი ექსტრაქცია ცხელი წესით(წყლით)(900C) განხორციელდა რეაქტორში მექანიკური მორევით, ჰიდრომოდული 1:15, დუდილის დრო 1,5სთ და 1.0სთ, შესაბამისად;

3. გამონაწვლილიდან აქტიური სუბსტანციის გამოყოფისათვის გამოყენებული იქნა ულტრაფილტრაცია მემბრანულ ფილტრებზე (ფორების ზომა 800-900 ანგსტრემი, დაახლოებით 80-90 ნმ, ანუ 368-414kDa).

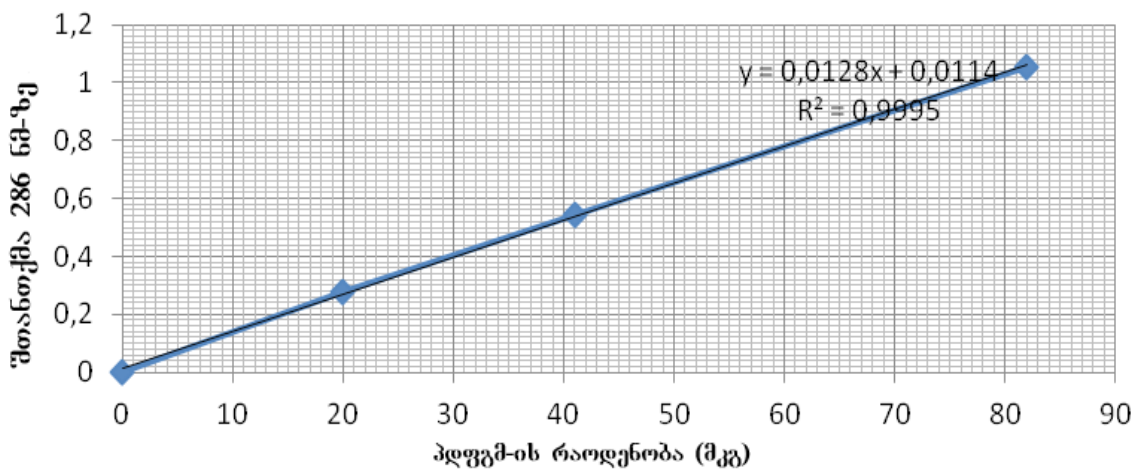
სუბსტანციის – ფენოლური პოლიმერის – პდფგმ-ის სტანდარტიზაცია

აღწერილობა: მუქი-ყავისფერი ამორფული ჰიგროსკოპული ფხვნილი, ბოჭკოვანი სტრუქტურის, წყალში კარგად ხსნადი.

იგივეობა: სპექტროფოტომეტრულიმეთოდი 286 ნმ ტალღაზე, პოლი[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)გლიცერინის მჟავა] (პდფგმ)-ის რაოდენობრივი ანალიზის მეთოდიდან გამომდინარე.

რაოდენობრივი განსაზღვრა: ფენოლური პოლიმერის პოლი-[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)გლიცერინისმჟავას] – (პდფგმ)-ის რაოდენობრივი შემცველობა განისაზღვრა სპექტროფოტომეტრული მეთოდით. განსაზღვრა ჩატარდა სპექტროფოტომეტრზე

OPTIZEN, სპექტრის ულტრაიისფერ უბანში $\lambda=286$ ნმ ტალღაზე. საკალიბრო გრაფიკის გამოყენებით. სტანდარტი- *S. aserum*-ის ფესვების მაღალმოლეკულური ფრაქცია >1000 kDa პდფგმ-ის 68,25% შემცველობით. სტანდარტული ხსნარის კონცენტრაცია 5 მგ/მლ; სტანდარტული ნიმუშის წყალში გაძნელებული ხსნადობის გამო, სტანდარტული და საანალიზო ხსნარები მომზადდა 1% SDS-ში (sodium dodecyl sulfate), საკალიბრო მრუდისთვის შერჩეული იქნა სტანდარტული ნიმუშის შემდეგი საანალიზო რაოდენობები: 0,02 მგ/მლ (20მკგ)- ოპტიკური სიმკვრივე (OD) 0,278; 0,041 მგ/მლ (41მკგ) (OD 0,543); 0,082მგ/მლ (82მკგ) (OD 1,055). (სურ. 5.8).



სურ. 5.8. *S. asperum* ფესვების მაღალმოლეკულური ფრაქციის >1000 kDa (პდფგმ-ის 68,25% შემცველობით) საკალიბრო მრუდი.

პდფგმ-ის შემცველობა საანალიზო ნიმუშში საშუალოდ შეადგენს 25%-ს.

ტენიანობა: ნიმუშის 1 გრამი (ზ.წ.) შრება მაშრობ კარადაში $(102,5 \pm 2,5)^\circ\text{C}$ ტემპურატურაზე, 5 სთ-ის განმავლობაში, აციებენ ექსიკატორში და წონიან. ტენიანობა არაუმეტეს 5%.

მძიმე ლითონები: ნიმუშის 1 გრამს ემატება 1მლ კონცენტრირებული გოგირდმჟავა, გამოწვის შემდეგ ნაშთს ამატებენ 5მლ ამონიუმის აცეტატის ნაჯერ ხსნარს გაცხელების ქვეშ. ფილტრავენ უნაცრო ფილტრში, რეცხავენ 5 მლ წყლით და ფილტრატის მოცულობა აყავთ 200მლ-მდე. მიღებული ხსნარის 10მლ უნდა უძლებდეს გამოცდას მძიმე ლითონებზე. დასაშვებია: არაუმეტეს 0,01% პრეპარატში.

სპეციფიკური მინარევი: ტოქსიკური პიროლიზიდინის ალკალოიდების შემცველობის განსაზღვრა ხდება თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიის მეთოდით.

მასალები და რეაგენტები: ტოქსიკური პიროლიზიდინის ალკალოიდების დეტექტირებისთვის გამოყენებულია სილიკაგელის თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიული ფირფიტა (Silufol-254 UV; Czech Republic), გამხსნელთა სისტემა: ქლოროფორმი – მეთანოლი – 25% ამიაკი (85:14:1 მოც.). ქრომატოგრაფიული ფირფიტების გასამჟღავნებლად გამოყენებულია ერლიხის რეაგენტი – 1გ დიმეთილამინობენზალდეჰიდი 70 მლ აბსოლუტურ ეთანოლში, 30 მლ კარბიტოლი (დიეთილენგლიკოლის მონოეთილე თერი), 1,5 მლ კონცენტრირებული მარილმჟავა.

პიროლიზიდინის ალკალოიდებისათვის დამახასიათებელია ფირფიტის მოყვითალო ფონზე იასამნისფერი ლაქები ერლიხის რეაგენტით შესხურებისას.

შენახვის პროცესში პდფგმ-ის სტაბილურობა განვსაზღვრეთ ხარისხის მაჩვენებლების: აღწერა, იგივეობა, რაოდენობრივი განსაზღვრა, ტენშემცველობა, მძიმე ლითონები, სპეციფიკური მინარევები, მიხედვით. ყველა ჩამოთვლილი პარამეტრი შენარჩუნდა 2 წლის განმავლობაში (ცხრილი N5.1)

ცხრილი 5.1

პდფგმ-ის სტაბილურობის შესწავლისა და ვარგისიანობის ვადების დადგენის შედეგები ბუნებრივ პირობებში(250C / 60% RH)

მახასიათებელი	ნორმა	საწყისი	3 თვე	6 თვე	12 თვე	18 თვე	24 თვე
აღწერა	მუქი-ყავისფერი ამორფული ჰიგროსკოპული ფხვნილი, ბოჭკოვანი სტრუქტურის, წყალში კარგად ხსნადი.	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ
იგივეობა	სპექტროფოტომეტრული მეთოდი 286ნმ ტალღაზე	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ
რაოდენობრივი განსაზღვრა	პდფგმ-ის შემცველობა არანაკლებ 20,0%	24,3%	24,5%	24,2%	24,1%	23,4%	22,5%
ტენშემცველობა	5,5 – 6,5	6,0	5,8	6,2	6,1	6,0	6,2
მძიმე ლითონები	არაუმეტეს 0,01%	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ
სპეციფიკური მინარევი	–	–	–	–	–	–	–

დასკვნები V თავზე:

1. ტექნოლოგიური კვლევების საფუძველზე მოწოდებულია ხაოიანი ლაშქარას ღეროებიდან ჰეპატოტოქსიკური, პიროლიზიდინის ალკალოიდების ექსტრაქციის ეფექტური, რაციონალური და რენტაბელური ხერხი – ცირკულაციური ექსტრაქცია გათხევადებული აირების გამოყენებით. იგი უზრუნველყოფს დიდი რაოდენობით ორგანული გამხსნელების დანახარჯების გარეშე ნედლეულის მაქსიმალურ გამოფიტვას.

2. დადგენილია, რომ პდფგმ-ის ნახევრად საწარმოო ტექნოლოგიის მიღების სქემა მემბრანული ულტრაფილტარციის გამოყენებით თითქმის 2-ჯერ ზრდის საბოლოო პროდუქტის გამოსავალს ლაბორატორიულთან შედარებით (შესაბამისად 22% და 13%)

3. მოწოდებულია პიროლიზიდინის ალკალოიდებისაგან გათავისუფლებული ხაოიანი ლაშქარას ღეროებიდან პდფგმ-ის ექსტრაქციის ოპტიმალური პირობები. დადგენილია, რომ ოპტიმალური ექსტრაგენტია წყალი, ნედლეულისა და ექსტრაგენტის თანაფარდობა 1:15, ექსტრაქციის დრო 2,5სთ, პირველჯერადი –90წთ, მეორეჯერადი – 60წთ.

4. ხაოიანი ლაშქარას ღეროებიდან მოწოდებულია პდფგმ-ის მიღების ტექნოლოგიური სქემა, რომელიც აპრობირებულია შპს „ნეოფარმის“ ბაზაზე.

5. ჩვეულებრივ პირობებში შენახვისას პდფგმ სტაბილურობას ინარჩუნებს 2 წლის განმავლობაში.

თავი VI. პდფგმ-ის გელის რეცეპტურის განსაზღვრა და ტექნოლოგიის დამუშავება.

კანზე და ლორწოვან გარსზე გამოყენებულ სამკურნალწამლო საშუალებების ეფექტურობა მნიშვნელოვანწილად დამოკიდებულია სამკურნალწამლო ფორმაზე.

ჭრილობის დროს გამოყენებულ რბილ წამალთფორმებს შორის უპირატესობას გელებს ანიჭებენ. გელი ბლანტი კონსისტენციის მქონე რბილი წამლის ფორმაა, რომელსაც აქვს დრეკადობის და პლასტიკურობის უნარი. დისპერსიული სისტემების მიხედვით განასხვავებენ ჰიდროფილურ და ჰიდროფობურ გელებს. გელებისათვის დამახასიათებელია სტრუქტურის აღდგენა დარღვევის შემდეგ. გელში შეიძლება ჰიდროფილური ნივთიერების შეტანა და შესაძლებელია სუსპენზიური გელის მომზადება. ტიპიურ გელებს გააჩნიათ კოაგულაციური სტრუქტურა, ანუ დისპერსიული ფაზის ნაწილაკები, კონტაქტის ადგილებში, შეერთებულია მოლეკულათაშორის ურთიერთქმედების ძალებით (60,89125,148).

გელის ფუძე-მატარებლის შერჩევის მიზნით შევისწავლეთ ჰიდროფილური, ჰიდროფილურ-ლიპოფილური და ლიპოფილური ფუძეები. ისინი უზრუნველყოფენ გელის მსუბუქ წაცხებას, დატანას, არ იწვევენ კანის გაღიზიანებას და გამოიყენებიან გარეგანი გამოყენების რბილი წამალთფორმების წარმოებაში.

გელის ფუძეების ინგრედიენტთა თანაფარდობა შერჩეულია ლიტერატურის მონაცემების ანალიზის საფუძველზე (ცხრილი 6.1).

ცხრილი N6.1

პდფგმ-ის გელის კომპოზიციის შემადგენლობა

გელის კომპონენტის დასახელება	გელის კომპოზიციის ნომერი														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
პდფგმ	10,0														
აეროსილი			8,0										10,0		
მც		2,5				3,0									
Na-კმც					2,5							2,5			
კარბოპოლი 940	1,0									1,0					
ქსანტანის გომიზი											2,0				1,0
ნატრიუმის ალგინატი															2,0
თიხა ასკანე											10,0				
ვაზელინი				80,0											
პეო-400							65,0	30,0							
პეო-1500							15,0	30,0							
პეო-4000														60,0	

გლიცერინი					20,0	35,0		10,0				10,0		10,0	2,5
სელის ზეთი			81,4												
ტვინ-80											2,5				
კრემოფორი CO-40	3,0	2,0							2,5						
მონოგლიცერიდი დისტილირებული				9,4											
ნატრიუმის ჰიდროქსიდი	0,8								0,8						
ზეითუნის ზეთი										65,4			79,4		
სპერმაცეტი										15,0					
ყვითელი საწთელი										9,0					
დიმექსიდი	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
ნატრიუმის ბენზოატი	0,01 5	0,01 5			0,01 5	0,01 5	0,01 5	0,01 5	0,01 5		0,01 5	0,01 5		0,01 5	0,01 5
გასუფთავებული წყალი	100-მდე				100-მდე				100,0-მდე						
აგარის გელზე დიფუზიის დიამეტრი (სმ)	3,0	2,8	2,5	2,4	2,9	2,7	2,8	2,7	3,0	1,5	2,8	2,7	2,5	2,9	3,2

მოდელური გელები მოვამზადეთ შემადგენელი ინგრედიენტების თვისებების შესაბამისად. პდფგმ-ს ვხსნიდით წყალში. წყლიანი ხსნარი შეგვკონდა ჰიდროფილურ ფუძეში მორევით ან ვამზადებდით ემულსიურ გელს.

მიღებული შედეგები მოწმობენ ჰიდროფილური ფუძეების (N1,2,5,6,7,8,-9,11,12,14,15) უპირატესობაზე. აქედან აგარის გელზე დიფუზიით მაღალი შედეგებით გამოირჩევა N1,9 და 15 კომპოზიციები, რომლებზეც გაგრძელდა შემდგომი კვლევები.

კანის საფარველის ანთებითი პროცესების სამკურნალოდ არსებითი მნიშვნელობა აქვს გელის ოსმოსურ აქტივობას, რომელიც ხელს უწყობს ჭრილობის გასუფთავებას, ასრულებს რა „დრენაჟის“ ფუნქციას. ოსმოსური აქტივობა განვსაზღვრეთ დიალიზის მეთოდით ნახევრადგამტარი მემბრანის გამოყენებით. შთანთქმული წყლის რაოდენობა განვსაზღვრეთ გრავიმეტრულად და გამოვსახეთ პროცენტებში საწყის მასთან მიმართებაში (ცხრილი 6.2).

ცხრილი N6.2

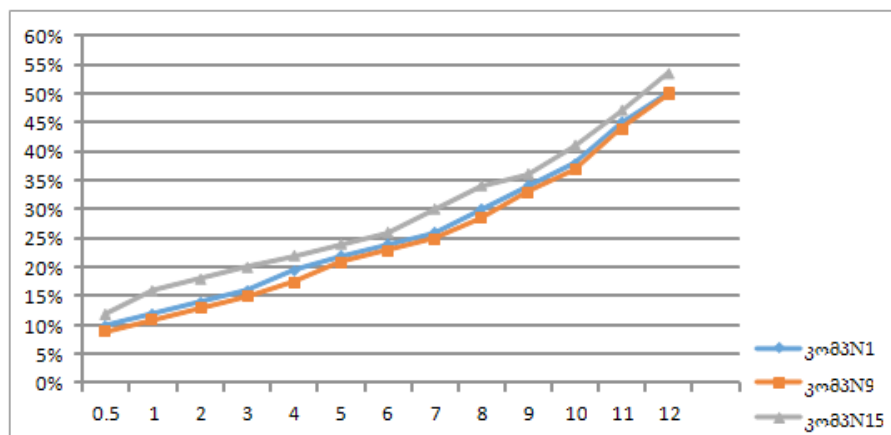
პდფგმ-ის გელების ოსმოსური აქტივობის განსაზღვრის სტატისტიკურად დამუშავებული შედეგები

გელის კომპოზიცია	აბსორბირებული ხსნარი, %	აბსორბციის დრო, სთ
კონტროლი (ნატრიუმის ქლორიდის 10%-იანი ხსნარი)	20,1 ± 2,0	8

N1 კომპოზიცია	65,8 ± 2,6	8
N9 კომპოზიცია	71,2±3,4	8
N15 კომპოზიცია	180± 2,3	8

მოყვანილი მონაცემებიდან (ცხრილი N6.2) ირკვევა, რომ მადრენაჟირებელი აქტივობით გამოირჩევა N15 კომპოზიცია, რომლის მიერ აბსორბირებული წყლის რაოდენობა შეადგენს 180%-ს, რაც მეტყველებს გამოხატულ ოსმოსურ აქტივობაზე. სხვა კომპოზიციებისაგან განსხვავებით წყლის აბსორბცია ხდება თანაბრად მთელი პერიოდის განმავლობაში. N1 და 9 ობიექტებს გააჩნიათ თითქმის თანაბარი ოსმოსური აქტივობა.

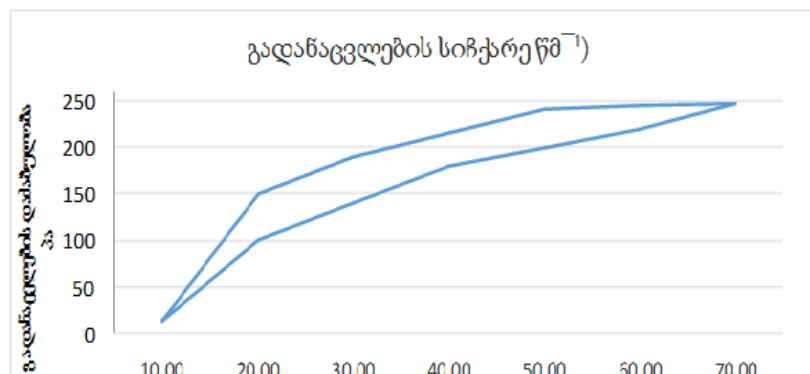
შერჩეული კომპოზიციების (სხვადასხვა დამხმარე ნივთიერებებით) შედარებითი შეფასებისათვის შევისწავლეთ პდფგმ-ის გამოთავისუფლების ხარისხი ფრანსის დიფუზური უჯრედების გამოყენებით. მიღებული შედეგები ასახულია N6.1 სურათზე.



სურათი N6.1. პდფგმ-ის გელებიდან მოქმედი ნივთიერების გამოთავისუფლების ხარისხის განსაზღვრის შედეგები.

მოყვანილი მონაცემებიდან (სურ.6.1) ირკვევა, რომ ექსპოზიციის მთელი პერიოდის განმავლობაში პდფგმ მაქსიმალურად გამოთავისუფლდება N15 გელის კომპოზიციიდან (53,5%). N 1 და 9 კომპოზიციებიდან პრაქტიკულად მოქმედი ნივთიერების თანაბარი რაოდენობა თავისუფლდება: 49,9% (N1) და 50,1% (N9).

ჩატარებული ბიოფარმაცევტული კვლევების საფუძველზე საუკეთესო მაჩვენებლებით ექსპერიმენტის თითქმის ყველა სტადიაზე გამოირჩევა გელის კომპოზიცია N15, რომელიც დაექვემდებარა რეოლოგიური მეთოდებით კვლევას ვისკოზიმეტრზე SNB-2.



სურათი N6.2. პდფგმ-ის გელის რეოგრამა.

N6.2 სურათიდან ჩანს, რომ დამაბულობა თანაბრად იზრდება დეფორმაციის სიჩქარის ზრდასთან ერთად სიდიდემდე, რომელიც შეესაბამება სტრუქტურის სრულ რღვევას. გელის ტიქსოტროპული თვისება წარმოდგენილია ჰისტერეზისის მარყუჟის სახით, რომელიც წარმოქმნილია აღმავალი და დაღმავალი მრუდებით. დამაბულობის შემცირების პერიოდში გელის სიბლანტე კვლავ იზრდება, ამასთან არსებული სტრუქტურის აღდგენა იგვიანებს. ამრიგად, გელი წარმოადგენს ტიქსოტროპულ სისტემას, საკმარისად სტაბილურს და პლასტიკურს, რომელსაც აქვს კანზე წაცხების უნარი, გამოიღვენება ტუბიდან და ტექნოლოგიური ოპერაციების პროცესში უზრუნველყოფს სისტემის აუცილებელ სტაბილურობას.

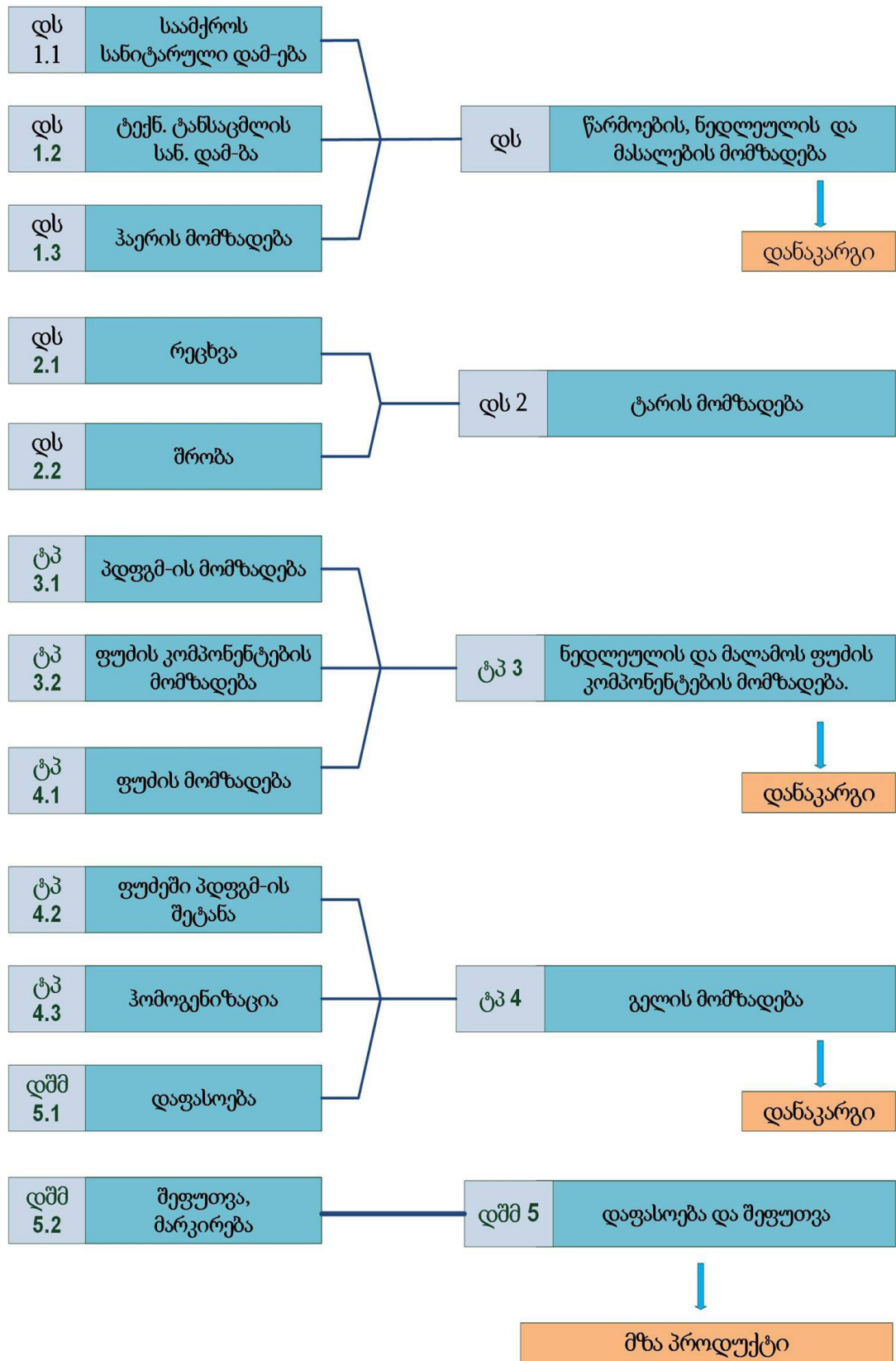
ჩატარებული კვლევების საფუძველზე შერჩეულია გელის ოპტიმალური შემადგენლობა (ცხრილი N6.3).

ცხრილი N6.3

პდფგმ-ის გელის შემადგენლობა

კომპონენტის დასახელება	მასური წილი, %
პდფგმ	10,0
ნატრიუმის ალგინატი	2,0
ქსანტანის გომიზი	1,0
ნატრიუმის ბენზოატი	0,015
წყალი გასუფთავებული	100,0-მდე

ჩატარებული კვლევები საფუძვლად დაედო პდფგმ-ის გელის მომზადების ტექნოლოგიურ სქემას (სურათი N6.3).



სურათი N6.3. პდფგმ-ის გელის მომზადების ტექნოლოგიური სქემა.

ტექნოლოგიური სქემა შედგენილია ტრადიციულად. ის მოიცავს გელის ტექნოლოგიისათვის დამახასიათებელ ძირითად ეტაპებს. პდფგმ-ის ფუძეში შეტანის შემდეგ აუცილებელია ჰომოგენიზაცია. ტექნოლოგიური პროცესის სტადიები ხორციელდება ჩვეულებრივ რეჟიმში.

ქვემოთ მოყვანილია პდფგმ-ის გელის წარმოების ტექნოლოგიური პროცესის აღწერა.

დ.ს.1. საწყისი ნედლეულის, დამხმარე ნივთიერებების და მასალების მომზადება.

პდფგმ-ს, ნატრიუმის ალგინატს, ქსანტანის გომიუს და ნატრიუმის ბენზოატს ცრიან ვიბრაციულ საცერზე, წონიან ანალიზური სასწორით ($\pm 0,01$ გ). გამზომი კოლბით იღებენ გამოხდილ წყალს.

ტ.პ. 1. ნატრიუმის ალგინატის გელის მიღება.

ამზადებენ ნატრიუმის ალგინატის 2,0%-იან ხსნარს: გამოხდილ წყალში მოათავსებენ ნატრიუმის ალგინატს და აყოვნებენ 3 სთ-ის განმავლობაში. ცალკე ამზადებენ ქსანტანის და პდფგმ-ის ხსნარებს: ქსანტანის 2,0გ-ს ამატებენ 20 მლ გამოხდილ წყალს და აყოვნებენ 3 სთ-ის განმავლობაში; პდფგმ-ის 10,0გ-ს ხსნიან 50მლ გამოხდილ წყალში.

ნატრიუმის ალგინატის და ქსანტანის გაჯირჯვებულ ხსნარებს შეურევენ და ამატებენ ნატრიუმის ბენზოატს (მორევის პირობებში).

ტ.პ. 2. პდფგმ-ის შეტანა ნატრიუმის ალგინატის და ქსანტანის გელში.

პდფგმ-ის ხსნარი შეაქვთ ნატრიუმის ალგინატის და ქსანტანის გელში. შემდეგ ახდენენ მასის ჰომოგენიზაციას ერთგვაროვანი გელის მიღებამდე.

ტ.პ.2.3. სტანდარტიზაცია.

ახდენენ მომზადებული პრეპარატის კეთილხარისხოვნების მაჩვენებლების განსაზღვრას. თუ ანალიზის შედეგები დააკმაყოფილებს დროებითი ფარმაცოპიის სტატიის პროექტის მოთხოვნებს, გელი იგზავნება დასაფასოებლად.

დ.შ.მ.1. გელის დაფასოება და შეფუთვა.

20გ გელს ათავსებენ პოლიმერულ ფლაკონებში, აკრავენ ეტიკეტს. ფლაკონი თავსდება მუყაოს კოლოფში ინსტრუქციასთან ერთად.

მოწოდებული გელის სტანდარტიზაციისათვის (რომელიც უზრუნველყოფს პროდუქციის სასურველ ხარისხს და უსაფრთხოებას) გათვალისწინებულია ხარისხის შემდეგი მაჩვენებლების: აღწერა; ერთგვაროვნება; წყლიანი ხსნარის pH; კოლოიდური და თერმოსტაბილურობა; მიკრობიოლოგიური სისუფთავე; მოქმედი ნივთიერების რაოდენობრივი შემცველობა; სიბლანტე; განსაზღვრა.

პდფგმ-ის გელში მოქმედი ნივთიერების რაოდენობრივი შემცველობის განსაზღვრა მოვახდინეთ სფექტროფოტომეტრული მეთოდით (იხ.თავი 5. ქვეთავი 5.1.), რომელიც მოდიფიცირებული იქნა საკვლევი ობიექტის – გელის შესაბამისად. პდფგმ-ის რაოდენობრივი შემცველობა გელში უნდა იყოს არანაკლებ 2%.

პდფგმ-ის გელის სტანდარტიზაცია.

აღწერილობა: მოყავისფრო შეფერილობის მოძრავი გელისებური მასაა.

იგივეობა: იხ. თავი 5. ქვეთავი 5.1.

რაოდენობრივი განსაზღვრა: იხ.თავი 5. ქვეთავი 5.1.საკონტროლო ხსნარად გამოყენებულია ხსნარი: ნატრიუმის ალგინატის 2%-ის, გლიცერინის 1%-ის და ნატრიუმის ბენზოატის 0,5%-ის შემცველობით;

გელში პდფგმ-ის რაოდენობრივ შემცველობას გამოითვლიან ფორმულით:

$$X=100 \frac{D a c f}{D_0 b d e}$$

X – ფენოლური პოლიმერის – პდფგმ-ის პროცენტული შემცველობა საანალიზო ნიმუშში;

D – საანალიზო ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე

D₀ – სტანდარტული ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე;

a – სტანდარტული ნიმუშის მასა, გ;

b –საანალიზო ნიმუშის მასა,გ;

c – სტანდარტული ხსნარის საერთო მოცულობა,მლ;

d – საანალიზო ხსნარის საერთო მოცულობა,მლ;

e – სტანდარტული ხსნარის მოცულობა,მლ;

f – საანალიზო ხსნარის მოცულობა,მლ

გელში ფენოლური პოლიმერის – პდფგმ-ის შემცველობა უნდა იყოს არანაკლებ 4,0%.

მძიმე ლითონები: იხ.თავი 5. ქვეთავი 5.1: სუბსტანციის – ფენოლური პოლიმერის – პდფგმ-ის სტანდარტიზაცია.

სპეციფიკური მინარევი: იხ.თავი 5. ქვეთავი 5.1:სუბსტანციის – ფენოლური პოლიმერის – პდგმ-ის სტანდარტიზაცია.

სიბლანტე: ვისკოზომეტრული მეთოდი – სიბლანტე 00 - 500 mpa.s (Eur. Ph. 2)

შენიშვნა: პდფგმ-ის გელის ნდ-ში მოყვანილი სხვა მაჩვენებლების განსაზღვრა აღწერილია თავი იხ.თავი 5. ქვეთავი 5.1.

შენახვის პროცესში პდფგმ-ის გელის სტაბილურობა განვსაზღვრეთ ფიზიკურ-ქიმიური და ტექნოლოგიური მაჩვენებლების მიხედვით. დადგენილია, რომ ყველა ჩამოთვლილი პარამეტრი შენარჩუნდა ნდ-ით განსაზღვრული ნორმების ფარგლებში 2 წლის განმავლობაში (ცხრილი N6.4)

ცხრილი N 6.4

პდფგმ-ის გელის სტაბილურობის შესწავლისა და ვარგისიანობის ვადების დადგენის შედეგები ბუნებრივ პირობებში(250C / 60% RH)

მახასიათებელი	ნორმა	დასაწყისი	3 თვე	6 თვე	12 თვე	18 თვე	24 თვე
აღწერა	მოყავისფრო შეფერილობის	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ
რაოდენობრივი განსაზღვრა	პდფგმ-ის შემცველობა არანაკლებ 2.0%	2,8%	2,6%	2,7%	2,6%	2,5%	2,4%
pH	5,5 – 6,5	6,0	5,8	6,2	6,1	6,0	6,2
კოლოიდური სტაბილურობა	განშრეების არ არსებობა	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ.	შეესაბ
თერმოსტაბილურობა (ვიზუალურად)	განშრეების არ არსებობა	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ
ერთგვაროვნება	სასაგნე მინაზე შეუიარაღებელი თვალით ხილული ჩანართების არ არსებობა	შეესაბ	შეესაბ.	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ
სიბლანტე	300 - 500 mpa.s	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ.
სტერილობა	შეესაბამება გამოცდას სტერილობაზე (ს.ფ. ტ. II გვ.111)	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ	შეესაბ.	შეესაბ.
სპეციფიკური მინარევი	–	–	–	–	–	–	–

დასკვნები VI თავზე:

1. ბიოფარმაცევტული კვლევების საფუძველზე მოწოდებულია პდფგმ-ის გელის ჰიდროფილური კომპოზიცია, %: პდფგმ – 10,0, ნატრიუმის ალგინატი – 2,0, ქსანტანის გომიზი – 1,0, გლიცერინი – 2,0, ნატრიუმის ბენზოატი – 0,015, გასუფთავებული წყალი – 84,985.

2. შესწავლილია პდფგმ-ის გამოთავისუფლების დინამიკა გელწარმომქმნელზე დამოკიდებულებით. დადგენილია, რომ გელწარმომქმნელის სახე გავლენას ახდენს გელებიდან მოქმედი ნივთიერების გამოთავისუფლებაზე. პდფგმ მაქსიმალურად გამოთავისუფლდება გელიდან, რომელიც მომზადებულია ნატრიუმის ალგინატის ფუძეზე 1% ქსანტანის გომიზის შემცველობით.

3. მოწოდებული პდფგმ-ის გელის რეოლოგიური მახასიათებლების შესწავლისას აღილი აქვს უკუპროპორციულ დამოკიდებულებას სიბლანტის ეფექტურობის მნიშვნელობასა და გადანაცვლების სიჩქარეს შორის განსაზღვრის ყველა ინტერვალში. პდფგმ-ის გელის რეოლოგიური მახასიათებლები, რბილი წამალთფორმების ტექნოლოგიური ოპტიმუმის ფარგლებშია.

4. ჩატარებული კვლევების შედეგად დადგენილია, რომ კეთილხარისხოვნების ძირითადი მაჩვენებლების მიხედვით პდფგმ-ისგელი სტაბილურობას ინარჩუნებს 2 წლის განმავლობაში.

თავი VII. დამწვრობის სამკურნალო პდფგმ-ის ფირფიტების შემადგენლობის განსაზღვრა და ტექნოლოგიის დამუშავება

დამწვრობის სამკურნალოწამლო ფირფიტების შემადგენლობის შესარჩევად, ჩვენს მიერ შემუშავებულია ფიტოფირფიტის 6 მოდელური შემადგენლობა, აპკწარმომქმნელი თვისებების მქონე ნატრიუმ-კარბოქსიმეთილცელულოზას, ჟელატი-ნის, პოლივინილპიროლიდონის, ნატრიუმის ალგინატის, პოლივინილის სპირტის და ეთილვინილაცეტატის (ევა) საფუძველზე. მოქმედ ნივთიერებას წარმოადგენდა პდფგმ. მოდელური ფიტოფირფიტის შემადგენლობა მოცემულია N7.1 ცხრილში.

ცხრილი 7.1

მოდელური ფირფიტების შემადგენლობა

მოდელის N	მოდელური ფირფიტების შემადგენლობა, %									
	პდფგმ	Na-კმც	Na-ალგინატი	ჟელატინი	პვს	პვპ	ევა	ქლოროფ.	წყალი	გლიცერინი
1	10,0	3,5	-	-	-	-	-	-	84,0	2,5
2	10,0	-	-	3,5	-	-	-	-	84,0	2,5
3	10,0	-	-	-	3,5	-	-	-	84,0	2,5
4	10,0	-	-	-	-	3,5	-	-	84,0	2,5
5	10,0	-	3,5	-	-	-	-	-	84,0	2,5
6	10,0	-	-	-	-	-	3,5	84,0	-	2,5

მოდელური აპკწარმომქმნელები დამზადებულია სხვადასხვა ხერხებით.

პირველი მოდელური აპკწარმომქმნელს ვამზადებდით შემდეგნაირად: ნატრიუმ-კარბოქსიმეთილცელულოზას ვწონიდით ანალიზურ სასწორზე 3,5 გრამის რაოდენობით და ვამატებდით $55 \pm 5^{\circ}\text{C}$ გაცხელებულ 40მლ გამობდილ წყალს, ვტოვებდით 30 წთ-ის განმავლობაში გასაჯირჯვებლად, შემდეგ ვამატებდით უკვე ცივ დარჩენილ წყალს და ნარევს გულმოდგინედ ვურევდით ერთგვაროვანი ხსნარის მიღებამდე. შემდეგ ფირფიტას ვამზადებდით ქვემოთმოყვანილი მეთოდით. მიღებული ფირფიტები წარმოადგენდნენ ერთგვაროვან, პლასტიკურ, ყავისფერ მტკიცე ფირფიტებს, სპეციფიკური სუნით.

მეორე მოდელური აპკწარმომქმნელის მისაღებად ნატრიუმის ალგინატს ვწონი-
დით ანალიზურ სასწორზე 3,5 გრამის რაოდენობით და ვამატებდით 40მლ ცივ გამობ-
დილ წყალს, ვტოვებდით 3სთ-ის განმავლობაში გასაჯირჯვებლად. დროის გასვლის შემ-
დეგ ხსნარს ვაცხელებდით წყლის აბაზანაზე და ვამატებდით დარჩენილ წყალს, ნარევს
გულმოდგინედ ვურევდით ერთგვაროვანი ხსნარის მიღებამდე. შემდეგ ფირფიტას ვამ-
ზადებდით ქვემოთ მოყვანილი მეთოდით. მიღებული ფირფიტები წარმოადგენდნენ
მტკიცე, ელასტიკურ, ერთგვაროვანი სტრუქტურის, გამჭვირვალე, ყავისფერ ფირფიტებს.

მესამე მოდელური აპკწარმომქმნელის მისაღებად ჟელატინს ვწონი-
ზურ სასწორზე 3,5 გრამის რაოდენობით და ვამატებდით 40მლ ცივ გამობდილ წყალს,
ვტოვებდით 40წთ-ის განმავლობაში გასაჯირჯვებლად. დროის გასვლის შემდეგ ხსნარს
ვაცხელებდით წყლის აბაზანაზე და ვამატებდით დარჩენილ წყალს, ნარევს გულმოდ-
გინედ ვურევდით ერთგვაროვანი ხსნარის მიღებამდე. შემდეგ ფირფიტას ვამზადებ-
დით ქვემოთმოყვანილი მეთოდით. მიღებული ფირფიტები წარმოადგენდნენ მტკი-
ცე, ელასტიკურ, ერთგვაროვანი სტრუქტურის, გამჭვირვალე, ყავისფერ ფირფიტებს.

მეოთხე მოდელური აპკწარმომქმნელის მისაღებად პოლივინილის სპირტს
ვწონი-
დით ანალიზურ სასწორზე 3,5 გრამის რაოდენობით და ვამატებდით 40მლ ცივ
გამობდილ წყალს და ხსნარს ვაცხელებდით წყლის აბაზანაზე, შემდეგ ვამატებდით
დარჩენილ წყალს და ნარევს გულმოდგინედ ვურევდით ერთგვაროვანი ხსნარის მი-
ღებამდე. შემდეგ ფირფიტას ვამზადებდით ქვემოთმოყვანილი მეთოდით. მიღებუ-
ლი ფირფიტები წარმოადგენდნენ პლასტიკურ, ელასტიკურ, ერთგვაროვანი სტრუქ-
ტურის, გამჭვირვალე, ყავისფერ ფირფიტებს.

მეხუთე მოდელური აპკწარმომქმნელის მისაღებად ვამზადებდით აპკწარ-მომქმ-
ნელის ხსნარს: პოლივინილპიროლიდონს ვწონი-
დით ანალიზურ სასწორზე 3,5 გრამის
რაოდენობით და ვამატებდით 40მლ ცივ გამობდილ წყალს, ვტოვებდით 30 წთ-ის გან-
მავლობაში გასაჯირჯვებლად. შემდეგ ვამატებდით დარჩენილ წყალს, ნარევს გულმოდ-
გინედ ვურევდით ერთგვაროვანი ხსნარის მიღებამდე. შემდეგ ფირფიტას ვამზადებდით
ქვემოთმოყვანილი მეთოდით. მიღებული ფირფიტები წარმოადგენდნენ პლასტიკურ,
ელასტიკურ, ერთგვაროვანი სტრუქტურის, გამჭვირვალე, ყავისფერ ფირფიტებს.

მეექვსე მოდელური აპკწარმომქმნელის მისაღებად ვამზადებდით აპკწარ-მომ-
ქმნელის ხსნარს: ეთილვინილაცეტატის გრანულებს ვწონი-
დით ანალიზურ სასწორ-
ზე 3,5 გრამის რაოდენობით და ვამატებდით 84გ ქლოროფორმს, ვტოვებდით 4 სთ-ის

განმავლობაში გასახსნელად. შემდეგ ფირფიტას ვამზადებდით ქვემოთმოყვანილი მეთოდით. მიღებული ფირფიტები წარმოადგენდნენ პლასტიკურ, ელასტიკურ, ერთგვაროვანი სტრუქტურის, გამჭვირვალე, ყავისფერ ფირფიტებს.

შემდგომში ფოტოფირფიტის დამზადება წარმოებდა საერთო სქემით (გარდა მეექვსე მოდელური აპკწარმომქმნელისა): ნარევის ვფილტრავდით მინის ფილტრში და მიღებულ ხსნარში შეგვყავდა პლასტიფიკატორი-გლიცერინი, წინასწარ აწონილი 2,5 გ-ის რაოდენობით და 10გ პდგმ. მიღებულ ხსნარს ვურევდით ჰომოგენურ მდგომარეობამდე და გადაგვქონდა წინასწარ ეთილის სპირტით და შემდეგ მზესუმზირას ზეთით დამუშავებულ მინის ზედაპირზე რომლის ზომები შეადგენდა: სიგანე 20სმ, სიგრძე 25სმ.

მეექვსე მოდელურ ფოტოფირფიტას ვამზადებდით შემდეგნაირად: აპკწარმომქმნელში შეგვქონდა პლასტიფიკატორი-გლიცერინი, წინასწარ აწონილი 2,5 გ-ის რაოდენობით და 10გ პდგმ. ვურევდით ერთგვაროვანი მასის მიღებამდე და გადაგვქონდა წინასწარ ეთილის სპირტით დამუშავებულ, ამწოვში მოთავსებულ მინის ზედაპირზე. ქლოროფორმის აორთქლების შემდეგ მინის ზედაპირზე რჩება ყავისფერი, ერთგვაროვანი, მტკიცე, ელასტიკური ფირფიტა.

ფირფიტის მასის შრობას ვახორციელებდით ოთახის ტემპერატურაზე 8–10% ნარჩენ ტენიანობამდე. მიღებული ფირფიტები წარმოადგენდნენ მტკიცე, ელასტიკურ, ერთგვაროვან, ყავისფერ ფირფიტებს, $0,80 \pm 0,002$ მმ საშუალო სისქით.

აპკწარმომქმნელის – მატრიცის შერჩევა მოვახდინეთ შემდეგი ფუნქციონალური თვისებების მიხედვით: გარეგნული სახე, სისქე, წყლიანი ხსნარის pH-ის მნიშვნელობა, წონაში დანაკარგი გამოშრობისას, მექანიკური მედეგობა. ხარისხის მაჩვენებლების შესწავლის სტატისტიკურად დამუშავებული შედეგები მოყვანილია N 7.2 ცხრილში.

ცხრილი 7.2

ფირფიტის ტექნოლოგიურ თვისებებზე აპკწარმომქმნელის გავლენის შესწავლის შედეგები

შემადგენლობა	საშუალო მასა, გ	სისქე, მმ	pH	ტენიანობა, %	მექანიკური სიმტკიცე ფოტოფირფიტის მთლიანობის დარღვევაზე, $\times 10^{-3}$
პდგმ – 10,0 Na – კმც – 3,5 გლიცერინი – 2,5 წყალი – 85,0	$17,6 \pm 0,002$	$0,82 \pm 0,002$ მმ	6,2	$8,81 \pm 0,23$	$89,23 \pm 0,02$

პდფგმ – 10,0 Na-ის ალგინატი – 3,5 გლიცერინი – 2,5 წყალი – 85,0	17,3±0,003	0,82±0,002მმ	6,1	8,64±0,12	92,46±0,03
პდფგმ – 10,0 ჟელატინი –3,5 გლიცერინი–2,5 წყალი – 85,0	17,5±0,002	0,83±0,002მმ	6,6	9,14±0,13	98,15±0,02
პდფგმ – 10,0 პვს – 3,5 გლიცერინი–2,5 წყალი – 85,0	17,5±0,003	0,79±0,002მმ	6,4	8,72±0,44	82,41±0,01
პდფგმ – 10,0 პვპ – 3,5 გლიცერინი–2,5 წყალი – 85,0	17,6±0,002	0,79±0,002მმ	6,5	8,55±0,46	84,14±0,02
პდფგმ – 10,0 ევა – 3,5 გლიცერინი–2,5 ქლოროფორმი – 85,0	16,6±0,003	0,77±0,002მმ	6,0	3, 06±0,39	168,98±0,04

ამგვარად, ფიტოფირფიტების გარეგნული სახის მიხედვით შეიძლება დავასკვნათ, რომ Na-კმც (მოდელი 1), ნატრიუმის ალგინატი (მოდელი 2) და ჟელატინის (მოდელი 3) ბაზაზე მომზადებულ ფირფიტებს გააჩნიათ კარგი ფიზიკურ-ტექნოლოგიური მაჩვენებლები. პვს, პვპ და ევა-ის ბაზაზე დამზადებული ფირფიტების ხარისხი არადამაკმაყოფილებელია. ამიტომ შემდგომი კვლევები გაგრძელდა N1, 2, და 3 მოდელურ ფირფიტებზე.

საკვლევ ობიექტებში შვევისწავლეთ აპკწარმომქმნელისა და ნარჩენი ტენიანობის გავლენა ფირფიტის ადჰეზიაზე. სხვადასხვა შემადგენლობის ფოტოფირფიტების ადჰეზიის განსაზღვრა ტარდებოდა 2.2 ქვეთავში მოწოდებული მეთოდიკით. სტატისტიკურად დამუშავებული შედეგები მოყვანილია N7.3 ცხრილში

ფიტოფირფიტის ადჰეზიური თვისებების დამოკიდებულება აპკწარმომქმნელის ბუნებაზე და მის ტენშემცველობაზე

მოდელი ფირფიტის N	ფირფიტის ტექნოლოგიური მაჩვენებლების განსაზღვრის შედეგები									
1	ტენშემცველობა, %	51,6	43,4	35,2	31,9	28,7	25,7	16,2	10,5	6,2
	ზედაპირიდან მოცილების ძალა, ნ 10 ⁻³	152,5	189,6	236,5	247,6	204,1	168,9	146,3	85,3	68,6
2	ტენშემცველობა, %	50,6	47,2	45,1	37,5	30,4	27,65	22,8	10,2	6,6,4
	ზედაპირიდან მოცილების ძალა, ნ 10 ⁻³	156,9	168,7	164,1	194,7	263,6	207,4	173,6	88,2	72,2
3	ტენშემცველობა, %	52,3	48,4	43,2	38,2	33,5	30,2	22,5	10,4	6,3
	ზედაპირიდან მოცილების ძალა, ნ 10 ⁻³	93,9	147,6	158,3	163,4	196,9	140,8	118,8	78,6	65,5

N3 ცხრილში მოყვანილი მონაცემებიდან ჩანს რომ მე-2 მოდელურ ფიტოფირფიტას გააჩნია საუკეთესო ადჰეზიური თვისებები და შესაბამისად ყველაზე ოპტიმალური შემადგენლობა. გარდა ამისა ჩატარებული ექსპერიმენტის შედეგად დადგენილი იქნა ფიტოფირფიტის ოპტიმალური ტენიანობა (30,4%) რომელიც უზრუნველყოფს მოცემული ნიმუშის მაღალ ადჰეზიურ თვისებას.

აპკწარმომქმნელის გავლენა სამკურნალო ფირფიტის ტენშთანქმის უნარზე განვსაზღვრეთ 2.2 ქვეთავში აღწერილი მეთოდით. კვლევის შედეგები სტატისტიკურად დამუშავებულია და წარმოდგენილია N7.4 ცხრილში.

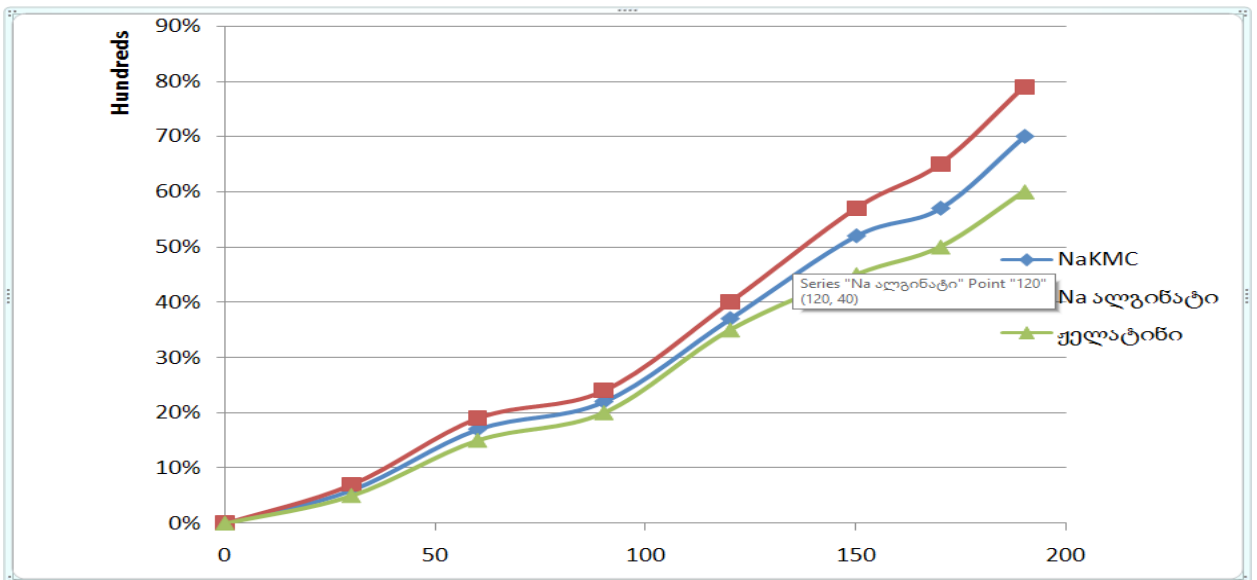
მოდელური ფიტოფირფიტების გაჯირჯვების შესწავლის შედეგები

მოდელური ფირფიტის N	ფირფიტის ტექნოლოგიური მაჩვენებლების განსაზღვრის შედეგები									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
	ტენშემცველობა, %									
1	1,865	1,87	2,23	2,89	2,65	2,38	2,12	1,23	ფირ-ტა გაიხსნა	–
2	1,92	2,41	2,77	2,94	3,37	2,82	2,12	1,44	ფირ-ტა გაიხსნა	–
3	1,15	1,53	1,61	2,28	2,66	3,09	3,34	3,64	3,87	4,11

N7.4 ცხრილიდან ჩანს, რომ მესამე მოდელური ფიტოფირფიტა დაკვირვების მთელ პერიოდში არ გაიხსნა და გააჩნია უმცირესი ტენშთანთქმის უნარი პირველ და მეორე მოდელურ ფიტოფირფიტთან შედარებით. ფიტოფირფიტას ნატრიუმის ალგინატზე შთანთქმული წყლის რაოდენობა უფრო მეტი აქვს ვიდრე პირველ და მესამე მოდელურ ფიტოფირფიტებს და მისი გახსნა მოხდა ექსპერიმენტის დაწყებიდან 90 წუთის შემდეგ. იგივე პერიოდში გაიხსნა Na-კმც-ზე დამზადებული ფირფიტა.

ჩატარებული ექსპერიმენტის შედეგებიდან ნათლად ჩანს, რომ მესამე მოდელური ფიტოფირფიტა მთელი დროის განმავლობაში არ გაიხსნა. ამგვარად ქელატინი არ შეიძლება იქნას გამოყენებული ბიოგახსნადი ფიტოფირფიტის საფუძვლად. შესწავლილი ფიზიკურ-ტექნოლოგიური მაჩვენებლების გათვალისწინებით, პროლონგირებული მოქმედების ბიოგახსნადი ფიტოფირფიტის შესაქმნელად, ოპტიმალური ვარიანტი შეიძლება იყოს მეორე მოდელური ფირფიტა.

ფიტოფირფიტის ოპტიმალური შემადგენლობის დასადგენად, მოწოდებული ფირფიტებიდან პდფგმ-ის გამოთავისუფლება შევისწავლეთ *in vitro* ცდაში დიფუზიის მეთოდით ფრანსის დიფუზური უჯრედების გამოყენებით, შემდგომი სპექტროფოტომეტრიით. შედეგები ასახულია N7.1 სურათებზე.



სურათი N7.1. ფიტოფირფიტის მატრიცებიდან პდფგმ-ის გამოთავისუფლების შესწავლის შედეგები.

ჩატარებული კვლევები გვიჩვენებს, რომ პდფგმ-ის გამოთავისუფლების მაღალი სიჩქარე შეიმჩნევა პოლიმერული მატრიციდან, რომელიც დამზადებულია Na-კმც და Na-ალგინატის ბაზაზე (190 წთ-ის შემდეგ 69,2 და 78,6% შესაბამისად), ქელატინის ბაზაზე მომზადებული კომპოზიციიდან კი პდფგმ-ის გამოთავისუფლება მითითებული დროის განმავლობაში შეადგენს მხოლოდ 60%-ს.

საბოლოო არჩევანი აპკწარმომქმნელზე გაკეთდა დამწვრობის მკურნალობის კლინიკური მოსაზრებიდან გამომდინარე. ჩატარებული კვლევები მოწმობენ, რომ აპკწარმომქმნელების: Na-კმც და Na-ალგინატის თვისებები პრაქტიკულად ერთნაირია. ამასთან უნდა აღინიშნოს, რომ ნატრიუმის ალგინატს გააჩნია სისხლის დენის შემაჩერებელი მოქმედება, რაც განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია დამწვრობისა და ჭრილობის მკურნალობის დროს. გამომდინარე აქედან, უპირატესობა მივანიჭეთ ნატრიუმის ალგინატს.

ბიოხსნადი სამკურნალო ფირფიტების მომზადების დროს გამოვიყენეთ ჰიდროფობური ზედაპირის მინის ფირფიტაზე ე.წ. დასხმის, დატანის მეთოდი, შემდგომი შრომით მაშრობ კარადაში 40-50⁰ ტემპერატურაზე 22-24 სთ-ის განმავლობაში. პდფგმ-ის კონცენტრაციამ ფირფიტის მშრალ მასაზე გადაანგარიშებით შეადგინა 10%.

7.1. სამკურნალო ფიტოფირფიტის ტექნოლოგია.

ფიტოფირფიტების დამზადების ლაბორატორიული ტექნოლოგიების საფუძველზე, რომელიც აკმაყოფილებს ყველა მოთხოვნას, შეიძლება რეკომენდაცია გაკეთდეს ლაბორატორიული წარმოების სამრეწველო მასშტაბებში გადაყვანას და ფიტოფირფიტების დამზადებას 7.2 სურათზე მოცემული სქემის მიხედვით.

მოწოდებული ფიტოფირფიტის წარმოების ტექნოლოგია მოიცავს შემდეგ ეტაპებს:
დს. 1. ნედლეულის მომზადება;

მოქმედი ნივთიერების, გამხსნელების და პლასტიფიკატორის აწონვა ხდება სასწორზე.

ტპ. 1. აპკწარმომქმნელი ხსნარის მომზადება;

ტპ. 1.1. პოლიმერის ხსნარის მომზადება ხდება შემდეგნაირად: აპკწარმომქმნელს – პოლიმერს ამატებენ წინასწარ აზომილ განსაზღვრულ რაოდენობა გამოხდილ წყალს და ტოვებენ გასაჯირჯვებლად 4 სთ–ის განმავლობაში. ამ დროს პოლიმერი სველდება და ჯირჯვდება.

ტპ. 1.2. პოლიმერის ხსნარში პლასტიფიკატორის და პდფგმ–ის შეყვანა.

შეაქვთ წინასწარ აწონილი გლიცერინი (პლასტიფიკატორი). პდფგმ აპკწარმომქმნელის ხსნარში შეაქვთ წინასწარ მომზადებული წყლიანი ხსნარის სახით..

ტპ. 1.3. აპკწარმომქმნელის ხსნარის ჰომოგენიზაციას ახდენენ პროპელურ შემრევზე (1200ზრ/წთ). ნარევს გულმოდგინედ ურევენ ერთგვაროვანი მასის მიღებამდე.

ტპ. 2. ფირფიტების მომზადება.

ტპ. 2.1. პოლიმერული მატრიცა (აპკწარმომქმნელი ხსნარი) დაიტანება ეთილის სპირ–ტით დამუშავებულ მინის ზედაპირზე.

ტპ. 2.2. ფირფიტების შრობა. მიღებულ ფირფიტებს აშრობენ ოთახის ტემპერატურაზე 24 სთ–ის განმავლობაში 8–19% ნარჩენ ტენიანობამდე.

ტპ. 2.3. ფირფიტის მინის ზედაპირიდან მოხსნა და დოზირება. მიღებულ ფირფიტას ხსნიან ზედაპირიდან, ჭრიან ზოლებად და შტამპის საშუალებით ღებულობენ საჭირო ზომის სამკურნალო ფირფიტას.

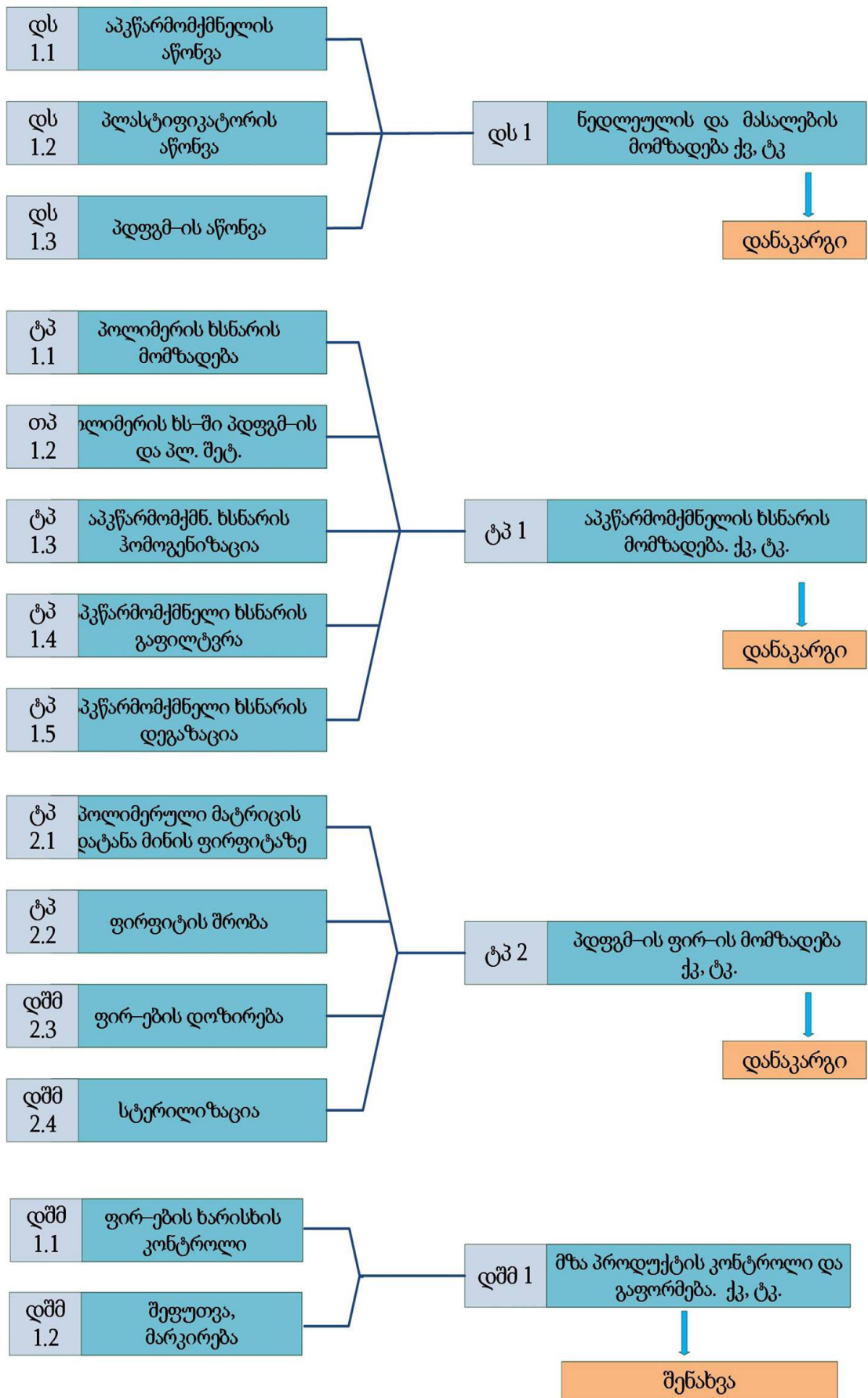
ტპ. 2.4. სტერილიზაცია. სტერილიზაცია მიზანშეწონილია განხორციელდეს დასხივებით 20კვტ დოზით ან ეთილენოქსიდის და დიოქსიდის ნახშირბადის ნარევით დამუშავებით.

დშმ. 1. ხარისხის კონტროლი და მზა პროდუქციის გაფორმება.

დშმ.1.1. ფირფიტის ხარისხის კონტროლი. ფირფიტის ხარისხის შეფასება ხორციელდება ფიზიკურ-ტექნოლოგიური და ქიმიური მაჩვენებლების მიხედვით: ზედაპირის ხაოიანობა, ნაპრალების, ბზარების არსებობა, ელასტიკურობა, სიმტკიცე, ადჰეზია, ტენშ-თანთქმა, საშუალო მასა, სისქე, ხსნადობა და პდფგმ-ის რაოდენობ-რივი შემცველობა.

დშმ. 1.2 დოზების დაფასოება დოზატორის პენლებში. მზა სამკურნალო პრეპარატს აფასობენ 30 ცალად სპეციალურ პენალ-დოზატორებში, რომელიც უზრუნველყოფს ხმარებისას და შენახვისას მათ ჰერმატულობას და ასეპტიკის პირობებს. გამოიყენებენ აგრეთვე კონტურულ უჯრედოვან შეფუთვას ალუმინის ფოლგაში ან პოლიქლორვინილის ფირფიტაში 10-10 ფირფიტის რაოდენობით, რომელთაც ათავსებენ მუყაოს კოლოფში 20-100 ცალის რაოდენობით.

დშმ. 1.3 შეფუთვა და მარკირება. პენალ დოზატორებს ფუთავენ მუყაოს კოლოფებში შესაბამისი მარკირებით



სურათი N7.2. პდფგმ-ის ფირფიტის წარმოების ტექნოლოგიური სქემა.

მოწოდებული ფიტოფირფიტის სტანდარტიზაციისათვის (რომელიც უზრუნველყოფს პროდუქციის სასურველ ხარისხს და უსაფრთხოებას) გათვალისწინებულია ხარისხის შემდეგი მაჩვენებლები: აღწერა (ფირფიტის ფერი, სუნი, ზომები და ფორმა); სამკურნალწამლო ნივთიერების იგივეობა, საშუალო მასის განსაზღვრა; ხსნადობა; წყლიანი ხსნარის pH; წონაში დანაკარგი გამოშრობისას; მოქმედი ნივთიერების რაოდენობრივი შემცველობის განსაზღვრა, ასევე შეფუთვა; მარკირება; ტრანსპორტირება; ვარგისიანობის ვადა. გარდა აღნიშნულისა ბიოხსნადი ფიტოფირფიტის ხარისხის მაჩვენებლად მიჩნეულია ისეთი ტექნოლოგიური პარამეტრები, როგორცაა: მექანიკური სიმტკიცე მთლიანობის დარღვევაზე და ფირფიტის სისქე.

პდფგმ-ის ფირფიტაში მოქმედი ნივთიერების რაოდენობრივი შემცველობის განსაზღვრა მოვახდინეთ სფექტროფოტომეტრული მეთოდით (იხ.თავი 5. ქვეთავი 5.1), რომელიც მოდიფიცირებული იქნა საკვლევი ობიექტის (ფირფიტის) სპეციფიკიდან გამომდინარე. პდფგმ-ის რაოდენობრივი შემცველობა ფირფიტის საშუალო თერაპევტულ დოზაში (10X10სმ) შეადგენს $2,005 \pm 0,003$ გ-ს.

პდფგმ-ის ფირფიტების სტანდარტიზაცია.

აღწერა: 10×10 სმ ზომის, 0,7-0,8 მმ სისქის, ყავისფერი ფირფიტა.

ფირფიტის სისქე: ფირფიტის სისქე დგინდება მიკრომეტრის გამოყენებით (0.001 მმ-ის სიზუსტით). გამოითვლება ათი ფირფიტის საშუალო მაჩვენებელი.

დრეკადობა: ერთი და იგივე ადგილის მუდმივი გადაკეცვით ფირფიტამ უნდა შეინარჩუნოს მთლიანობა.

იგივეობა: პდფგმ-ის ფირფიტას ათავსებენ ქიმიურჭიქაში, ამატებენ 50მლ გამობდილ წყალს, დგამენ მაგნიტურ სარეველაზე 30 წთ-ის განმავლობაში. ხსნარს ფილტრავენ და საზღვრავენ მის ოპტიკურ სიმკვრივეს სპექტროფოტომეტრული მეთოდით 286 ნმ ტალღის სიგრძეზე.

რაოდენობრივი განსაზღვრა: წონიან 1 ცალ ფირფიტას (ზ.წ.) ათავსებენ ქიმიურჭიქაში, ამატებენ 80მლ გამობდილ წყალს და დგამენ მაგნიტურ სარეველაზე 30წთ-ის განმავლობაში. ხსნარს ფილტრავენ 100მლ-იან გამზომ კოლბში და ხსნარის მოცულობა გამობდილი წყლით აჰყავთ ჭდემდე. შემდეგ იხ.თავი 5. ქვეთავი 5.1.

საკონტროლო ხსნარად გამოყენებულია ხსნარი ნატრიუმის ალგინატის 3,5%-ის და გლიცერინის 2,5%-ის შემცველობით;

ფირფიტაში პდფგმ-ის რაოდენობრივ შემცველობას გამოითვლიან ფორმულით:

$$X=100 \frac{D a c f}{D_0 b d e}$$

X – ფენოლური პოლიმერის პროცენტული შემცველობა საანალიზო ნიმუშში;

D – საანალიზო ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე;

D₀ – სტანდარტული ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე;

a – სტანდარტული ნიმუშის მასა, გ;

b – საანალიზო ნიმუშის მასა, გ;

c – სტანდარტული ხსნარის საერთო მოცულობა, მლ;

d – საანალიზო ხსნარის საერთო მოცულობა, მლ;

e – სტანდარტული ხსნარის მოცულობა, მლ;

f – საანალიზო ხსნარის მოცულობა, მლ;

ფენოლური პოლიმერის პროცენტული შემცველობა არანაკლებ 4,5%

ტენიანობა: ნიმუშის 1 გრამი (ზ.წ.) შრება მაშრობ კარადაში (102,5±2,5)⁰C ტემპერატურაზე, 5 სთ-ის განმავლობაში, აციებენ ექსიკატორში და წონიან. ტენიანობა არაუმეტეს 10%

მძიმე ლითონები: იხ. თავი 5. ქვეთავი 5.1: სუბსტანციის- ფენოლური პოლიმერის – პდფგმ-ის სტანდარტიზაცია.

სპეციფიკური მინარევი: იხ. თავი 5. ქვეთავი 5.1: სუბსტანციის- ფენოლური პოლიმერის – პდფგმ-ის სტანდარტიზაცია.

შენიშვნა: პდფგმ-ის ფირფიტის ნდ-ში მოყვანილი სხვა მაჩვენებლების განსაზღვრა აღწერილია თავი 5. ქვეთავი 5.1.

შენახვის პროცესში პდფგმ-ის ბიოხსნადი ფირფიტის სტაბილურობა განვსაზღვრეთ ფიზიკურ-ქიმიური და ტექნოლოგიური მაჩვენებლების მიხედვით. დადგენილია, რომ ყველა ჩამოთვლილი პარამეტრი შენარჩუნდა ნდ-ით განსაზღვრული ნორმების ფარგლებში 2 წლის განმავლობაში (ცხრილი N7.5).

ცხრილი 7.5

ბიოხსნადი პდგმ-ის ფირფიტის ფიზიკურ-ქიმიური და ტექნოლოგიური მახასიათებლები (n=5)

ფიტოლოგიური ტის დასახელება	ს	აღწერა	საშუალო მასა, გ	სისქე, მმ	pH	გახსნის დრო, წთ	წონაში დანაკარგი გამოშრობისას, %	მექანიკური სიმტკიცე პდგმ-ის ფირფიტის მთლიანობის დარღვევაზე, $6 \cdot 10^{-3}$	პდგმ-ის რაოდენობრივი შემცველობა, (10X10სმ) შეადგენს არანაკლებ $2,005 \pm 0,003$ გ-ს
პდგმ-ის ფირფიტა	1	ყავისფერი, მართკუთხა	$17,4 \pm 0,002$	$0,80 \pm 0,02$	6,0	$90,49 \pm 1,00$	$8,69 \pm 0,60$	$92,95 \pm 0,01$	$2,005 \pm 0,003$
	2	“-----“	$17,2 \pm 0,003$	$0,78 \pm 0,02$	5,8	$89,36 \pm 0,17$	$8,60 \pm 0,10$	$93,28 \pm 0,03$	$2,005 \pm 0,003$
	3	“-----“	$17,5 \pm 0,002$	$0,82 \pm 0,02$	5,9	$91,46 \pm 0,09$	$9,09 \pm 0,10$	$91,10 \pm 0,01$	$2,005 \pm 0,003$
	4	“-----“	$17,5 \pm 0,002$	$0,79 \pm 0,01$	5,8	$90,86 \pm 0,13$	$8,93 \pm 0,50$	$92,08 \pm 0,01$	$2,005 \pm 0,003$
	5	“-----“	$17,6 \pm 0,002$	$0,80 \pm 0,01$	6,0	$91,58 \pm 0,16$	$9,18 \pm 0,09$	$91,02 \pm 0,01$	$2,005 \pm 0,003$

დასკვნები VII თავისთვის:

1. ბიოფარმაცევტული კვლევის შედეგად შერჩეულია დამწვრობის სამკურნალო ფიტოფირფიტის ოპტიმალური შენადგენლობა, %: პდფგმ – 10,0, ნატრიუმის ალგინატი – 3,5, გლიცერინი – 2,5, გამოხდილი წყალი – 84,0.

2. შესწავლილია აპკწარმომქმნელის გავლენა ფიტოფირფიტის ხარისხზე, ადჰეზიაზე და ტენშთანთქმაზე. დადგენილია ფიტოფირფიტის ტენიანობის ოპტიმალური ხარისხი, რომელიც უზრუნველყოფს მის მაღალ ადგეზიურ შესაძლებლობას. ადგეზიის ყველაზე დიდი ძალა გააჩნია ფირფიტას, რომელიც მომზადებულია ნატრიუმის ალგინატის ფუძე-მატარებელზე, ტენშემცველობით – 30,4%.

3. პდფგმ-ის გამოთავისუფლების შესწავლისას სხვადასხვა ფუძე-მატარებლებიდან ოპტიმალური აღმოჩნდა ჰიდროფილური ფუძეები: ნატრიუმის კარბოქსიმეთილცელულოზას (69,2%) და ნატრიუმის ალგინატის (78,65%) ბაზაზე. ამასთან ნატრიუმის კარბოქსიმეთილცელულოზას ფირფიტის ნაკლოვანი მხარეების (მომჭიმავი ეფექტი დამწვრობის ზედაპირზე, შედარებით დაბალი სტაბილურობა) გათვალისწინებით შერჩეული იქნა ფირფიტა ნატრიუმის ალგინატის ფუძეზე.

4. მოწოდებულია პდფგმ-ის ფირფიტების მიღების ტექნოლოგიური სქემა. ფიტოფირფიტების მომზადება წარმოებს ჩამოსხმის მეთოდით.

5. მოწოდებული პდფგმ-ის ფირფიტის სტანდარტიზაცია მოვახდინეთ შემდეგი მაჩვენებლების მიხედვით: ალწერა (ფირფიტის ფერი, სუნი, ზომები და ფორმა), სამკურნალწამლო ნივთიერების იგივეობა, საშუალო მასის განსაზღვრა, ხსნადობა, წყლიანი ხსნარის pH, წონაში დანაკარგი გამოშრობისას, მოქმედი ნივთიერების რაოდენობრივი შემცველობის განსაზღვრა, მექანიკური სიმტკიცე მთლიანობის დარღვევაზე და ფირფიტის სისქე. აღნიშნული მაჩვენებლები უზრუნველყოფს პროდუქციის სასურველ ხარისხს და უსაფრთხოებას.

6. მოწოდებული პდფგმ-ის ფირფიტა სტაბილურობას ინარჩუნებს 2 წლის განმავლობაში.

თავი VIII. აქტიური სუბსტანციის (პდგმ-ის), პდგმ-ის გელის და ფირფიტების წინაკლინიკური შესწავლა

8.1. სუბსტანციის ტოქსიკურობის განსაზღვრა მწვავე ექსპერიმენტში

სუბსტანციის ორმოცდაათ პროცენტის სისხვილი დოზის (LD_{50}) დადგენა ხდებოდა სტანდარტული სქემის მიხედვით უჯიშო თეთრ ლაბორატორიულ თაგვებსა ($n=24$) და ვირთაგვებზე ($n=15$). საკვლევი ნაერთები შეგვყავდა პერორალურად. დაკვირვება ცხოველებზე გრძელდებოდა 7 დღის განმავლობაში. დადგენილია, რომ საკვლევი სუბსტანციის LD_{50} ორივე სახეობისათვის ერთი რიგის ფარგლებშია (800 მგ/კგ თაგვებისათვის და 1200 მგ/კგ ვირთაგვებისათვის) და ამრიგად სუბსტანცია მიეკუთვნება ქიმიური ნაერთების ტოქსიკურობის საერთაშორისო სისტემის (GHS)მე-4 კლასს – და წარმოადგენს დაბალტოქსიკურ ნაერთს.

8.2. სუბსტანციის ტოქსიკურობის განსაზღვრა ქრონიკულ (90-დღიან) ექსპერიმენტში

ექსპერიმენტი ჩატარებულია მამრობითი სქესის უჯიშო თეთრ ლაბორატორიულ ვირთაგვებზე ($n=36$, სხეულისმასა 165-200 გ). ცხოველების შენახვა ხდებოდა ვივარეუმის პირობებში, კვების სტანდარტული რაციონის დაცვით.

ხანგრძლივი შეყვანისათვის შერჩეული იყო სუბსტანციის დოზა $1/10 LD_{50}$, – 120 მგ/კგ რომელიც შეგვყავდა პერორალურად 5%-იან გლუკოზის ხსნარში. საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვები იღებდნენ 5%-იან გლუკოზის ხსნარს. შეყვანა მიმდინარეობდა 90 დღის განმავლობაში.

სუბსტანციის შესაძლო ტოქსიკური მოქმედების გამოსავლენად თვეში ერთხელ ფასდებოდა შემდეგი პარამეტრები: ინტეგრალური მაჩვენებლები, მოძრაობითი აქტიურობა, სუნთქვისა და გულისცემის სიხშირე, ხოლო დაკვირვების ბოლო კვირის მანძილზე ჩატარებული იყო სისხლის და შარდის ანალიზი და ღვიძლის ფუნქციონირების შეფასება. ექსპერიმენტის დამთავრებისას ცხოველებს ვკლავდით სამედიცინო ეთერით ნარკოზის ქვეშ და შესაძლო პათოლოგიური ცვლილებების გამოსავლენად ვახდენდით შინაგანი ორგანოების მაკროსკოპულ დათვალიერებას (x5).

მიღებული მონაცემების სტატისტიკური დამუშავებისას (სტიუდენტის-კრიტერიუმის გამოყენებით) სარწმუნო განსხვავება საცდელ და საკონტროლო ცხოველების პარამეტრებს შორის არ გამოვლინდა.

შედეგები: სუბსტანციის ქრონიკული (90 დღიანი) პერორალური შეყვანა არ ახდენს არასასურველ მოქმედებას საცდელი ჯგუფის ცხოველებზე: საკვლევი ნაერთი არ ხასიათდება ჰეპატოტოქსიკურობით, არ იწვევს პათოლოგიურ ცვლილებებს შინაგან ორგანოებში, არ ცვლის სისხლის და შარდის ბიოქიმიურ მაჩვენებლებს და ცენტრალური ნერვული, სუნთქვის და გულსისხლძარღვთა სისტემების ძირითად ფუნქციურ პარამეტრებს.

8.3. სუბსტანციის ადგილობრივი გამაღიზიანებელი და მაალერგიზებელი მოქმედება

სუბსტანციის შესაძლო მაალერგიზებელი და ადგილობრივ გამაღიზიანებელი მოქმედება შესწავლილი იქნა ორივე სქესის უჯიშო თეთრ ვირთაგვებზე ($n=20$, სხეულის მასა 150-180გ).

ექსპერიმენტის დაწყებამდე 1 დღით ადრე ვახდენდით ცხოველების ზურგზე ბეჭებსშუა 2 სმ² კანის არის დეპილაციას. ცხოველებს რანდომიზებულად ვანაწილებდით ჯგუფებად ($n=10$) და ვათავსებდით ერთნაირ პირობებში.

ადგილობრივ გამაღიზიანებელი მოქმედების შესწავლისას 24 საათის შემდეგ ვახდენდით სუბსტანციის 0.02 გ/ცხოველზე (საცდელი ჯგუფი) ან გელის და ფირფიტების ფუძეს იგივე რაოდენობის (საკონტროლო ჯგუფი) შეხელვას. შემდეგ დაკვირვებას ვაწარმოებდით 3 დღის განმავლობაში. მე-4 დღეს ვახდენდით სუბსტანციის განმეორებით შეხელვას 10-ჯერ გაზრდილი დოზით (0.2 გ ცხოველზე) შემდგომი დაკვირვებით კვლავ 3 დღის განმავლობაში.

შედეგები: ყველა ცხოველის ზოგადი მდგომარეობა, მოძრაობითი აქტივობა საკვებისა და წყლის მოხმარება სუბსტანციის (დოზა 0.02 გ ცხოველზე) შეხელვის შემდეგ 3 მომდევნო დღის განმავლობაში უცვლელი აღმოჩნდა. არც აპლიკაციის დღეს და არც შემდგომ პერიოდში კანზე გაღიზიანების ნიშნები არ გამოვლენილა. ამავე ზედაპირის განმეორებითმა დამუშავებამ სუბსტანციის 10-ჯერ გაზრდილი დოზით (0.2 გ ცხოველზე) არ გამოავლინა ცვლილებები ქცევისა და ზოგად მდგომარეობაში. კანის ზედაპირზე არ დაფიქსირებულა გაღიზიანების ან კონტაქტური დერმატიტის ნიშნები

(მკვეთრიჰიპერემია, შეშუპება, ზედაპირული ნაპრალები, წერტილოვანი სისხლჩაქცევები ან ეპიდერმისის აქერცვლა).

მაალერგიზებული მოქმედების შესწავლისას მომდევნო 14 დღის განმავლობაში ყოველდღიურად ხდებოდა სუბსტანციის 0.02 გ შეზღვევა და დამუშავებული ზედაპირის დათვალიერება. ასევე ყოველდღიურად ფასდებოდა ცხოველების ზოგადი მდგომარეობა და ქცევა. პირველი აპლიკაციიდან მე-7 დღეს ყველა ცხოველზე მოვახდინეთ სიმეტრიულ – მარცხენა ბეჭის დეპილაცია და 24 საათის შემდეგ სუბსტანციის 10-ჯერ გაზრდილი (0.2 გ) ერთჯერადი დოზის შეზღვევა სენსიბილიზაციის გამოსავლენად. შესაძლო დაუყოვნებელი ალერგიული რეაქციების ან დაყოვნებული ჰიპერმგრძობელობის გამოვლენის მიზნით კანზე ზედაპირული დაკვირვება ვაწარმოეთ 10-ჯერ გაზრდილი დოზის აპლიკაციიდან 30 წუთის, 24, 48 და 72 საათის შემდეგ.

შედეგები: ვირთავის კანში სუბსტანციის 14-ჯერადი აპლიკაციის პროცესში ისევე, როგორც მისი შეწყვეტიდან 7 დღის განმავლობაში გაღიზიანების ან დერმატოზის მოვლენები არ იყო შემჩნეული; ბეჭის განახლება ინტენსიური იყო, რის გამოც აღნიშნული 14 დღიანი პერიოდის განმავლობაში განმეორებითი დეპილაცია გახდა საჭირო. დამუშავებულ კანზე სუბსტანციის 10-ჯერ გაზრდილი დოზის (0.2 გ) შეზღვევამ არ გამოიწვია არც დაუყოვნებელი ალერგიული რეაქციები 30 წუთის ფარგლებში, არც მოგვიანებით ვადებში დაყოვნებული ჰიპერმგრძობელობის ნიშნები, რომლებიც ზედაპირის გაწითლებით, შეშუპებით ან წვრილწერტილოვანი დესკვამაციით შეიძლებოდა ყოფილი ყოგამოხატული.

8.4 წამალთფორმების სპეციფიკური აქტიურობა მექანიკური ჭრილობის და დამწვრობის მოდელზე

პდფგმ-ის გელის და ფირფიტების სპეციფიკური აქტიურობა მექანიკური ჭრილობის და დამწვრობის მოდელზე ეთაგვებში

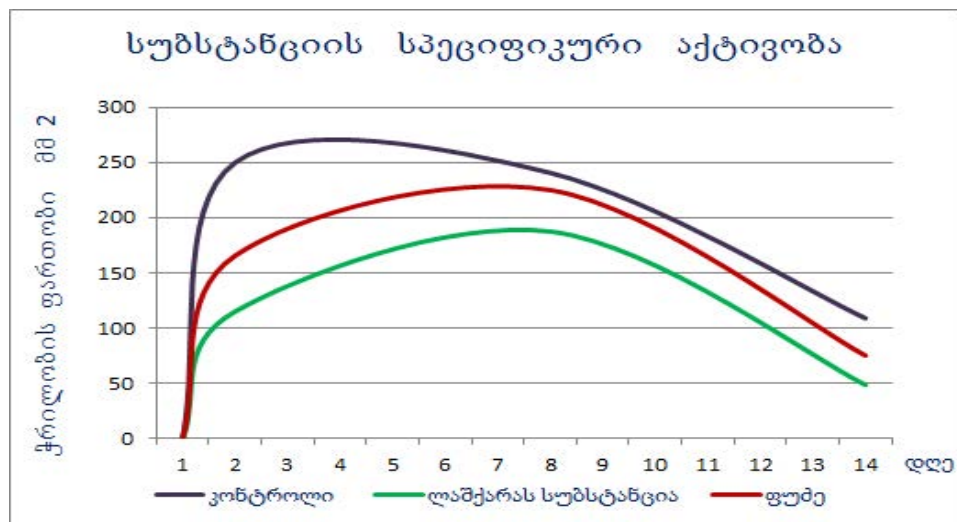
პდფგმ-ის ჭრილობის შემახორცებელი მოქმედება შესწავლილი იყო თაგვის კანის ჭრილობის მოდელზე, მამრობითი სქესის უჯიშო თეთრთაგვებს ($n=24$).

სხეულის მასა 22-28 გ რანდომიზებულად ვანაწილებდით 4 ჯგუფად ($n=6$). ცდის დაწყებამდე 24 სთ ადრე ვახდენდით ცხოველების ზურგზე ბეჭებს შუა $\sim 4\text{სმ}^2$ კანის არის დეპილაციას და ვათავსებდით ერთნაირ პირობებში.

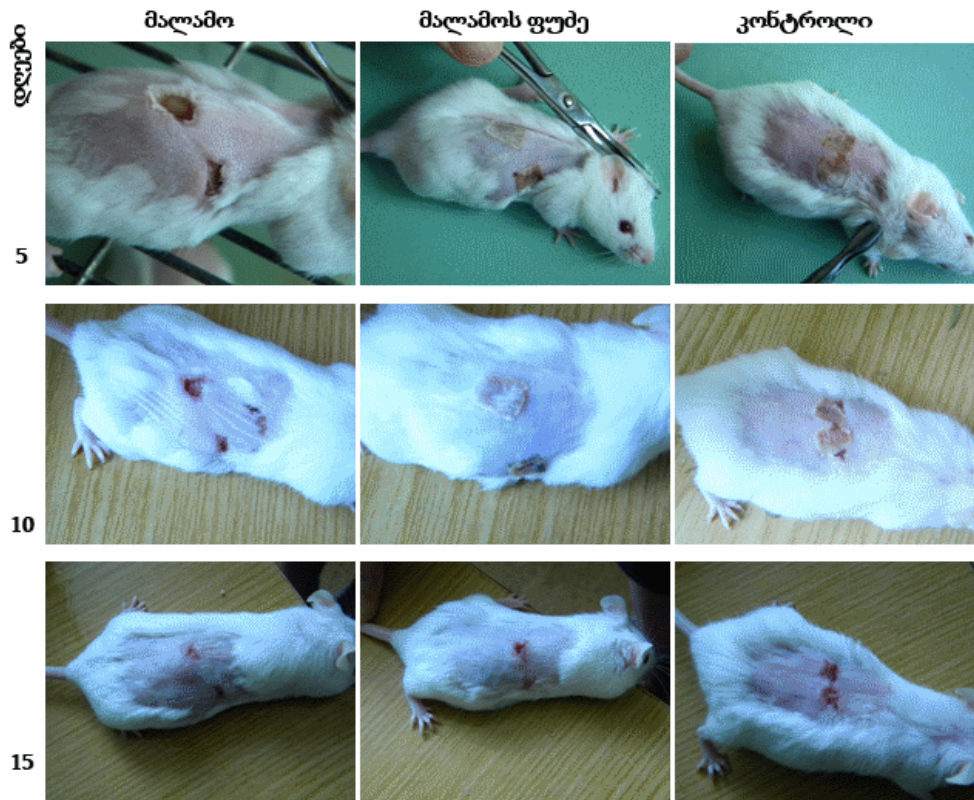
დეპილაციიდან 24 საათის შემდეგ ეთ.ეთერის რაუმ-ნარკოზის ქვეშ მყოფ თაგ-
 ვებში კონქოტომით ვაკეთებდით 2 მექანიკურ ჭრილობას (1 სმ²) ან ვიწვევდით III-ა
 ხარისხის თერმულ დამწვრობას. სტანდარტული ფართობის და სიღრმის დამწვრობას
 ვიწვევდით სპეციალური მოწყობილობით, რომელიც აღჭურვილია ტემპერატურის
 მარეგულირებელით და კონტაქტური ელექტრო გამაცხელებლით (1 სმ² კვადრატული
 ფორმის სპილენძის ფირფიტა). ფირფიტის ტემპერატურა იყო 150°C, შეხების დრო – 10
 წმ. ცხოველების მკურნალობას იწყებენ დამწვრობისთანავე. პროცედურის დამთავრე-
 ბისთანავე ზემოქმედების ადგილს ვფარავდით პდფგმ-ის გელით (I ჯგუფი), პდფგმ-
 ის ფირფიტით (II ჯგუფი) ან გელის ფუძით (III ჯგუფი). საკონტროლო (IV ჯგუფი)
 ცხოველებს მკურნალობა არ უტარდებოდა. შემდგომში ყოველდღიურად დღეში ერ-
 თხელ ვაფასებდით ჭრილობის/დამწვრობის მდგომარეობას და ფართს ვამუშავებდით
 საკვლევი წამალთფორმებით. დაკვირვება გრძელდებოდა ჭრილობების სრულ შეხორ-
 ცებამდე. ჭრილობის/დამწვრობის მდგომარეობას აფასებენ (ინფექციის, ექსუდაციის,
 ფუფხისწარმოქმნის მიხედვით) და ჭრილობებს აფიქსირებენ ციფრულ ფოტოსურათ-
 ზე. ჭრილობის/დამწვრობის ფართობს ზომავენ კომპიუტერული პროგრამით ImageJ.
 ჭრილობის/დამწვრობის შეხორცების ეფექტურობას საზღვრავენ საწყისი დაზიანების
 ფართობის შემცირების მიხედვით და ითვლიან შემდეგი ფორმულით:

$$\Delta = (S_{eqs} / S_{saw}) \times 100\%$$

სადაც, S_{saw} არის ჭრილობის/დაწვრობის საწყისი ფართობი, S_{eqs} არის ჭრილობის/
 დაწვრობის ფართობი გაზომვის დროს. მიღებულ მონაცემებს სტატისტიკურად ამუშა-
 ვებენ Student-is t-ტესტით და ისინი წარმოდგენილია სურ 8.1 და 8.2-ზე.



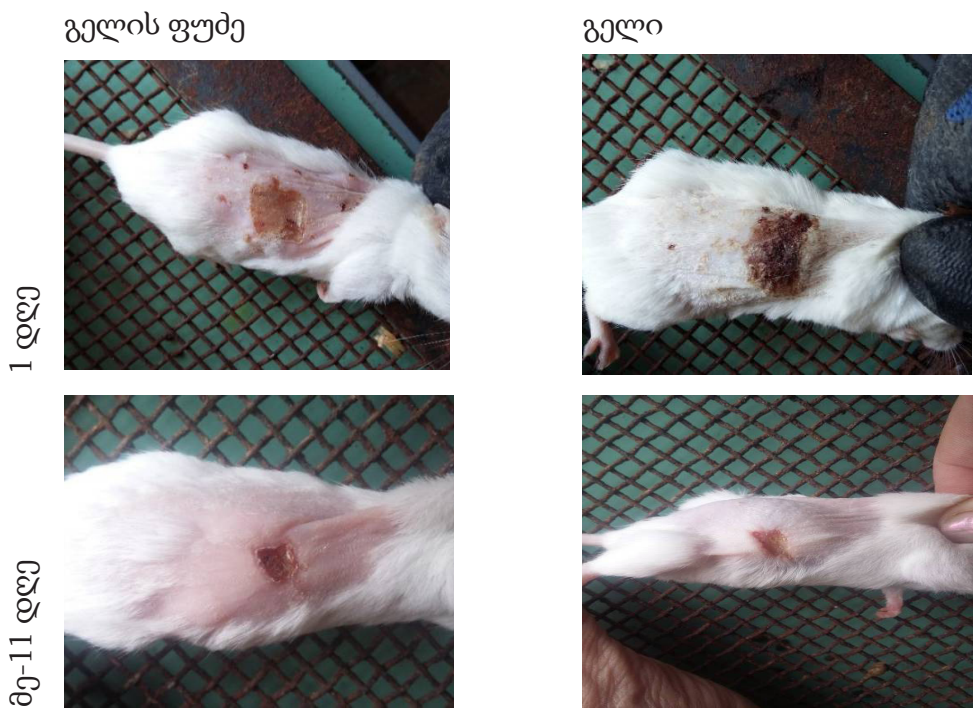
სურ.8.1. ჭრილობის შეხორცების დინამიკა პდფგმ-ის სუბსტანციით შემცველი
 მალამოთი მკურნალობისას.



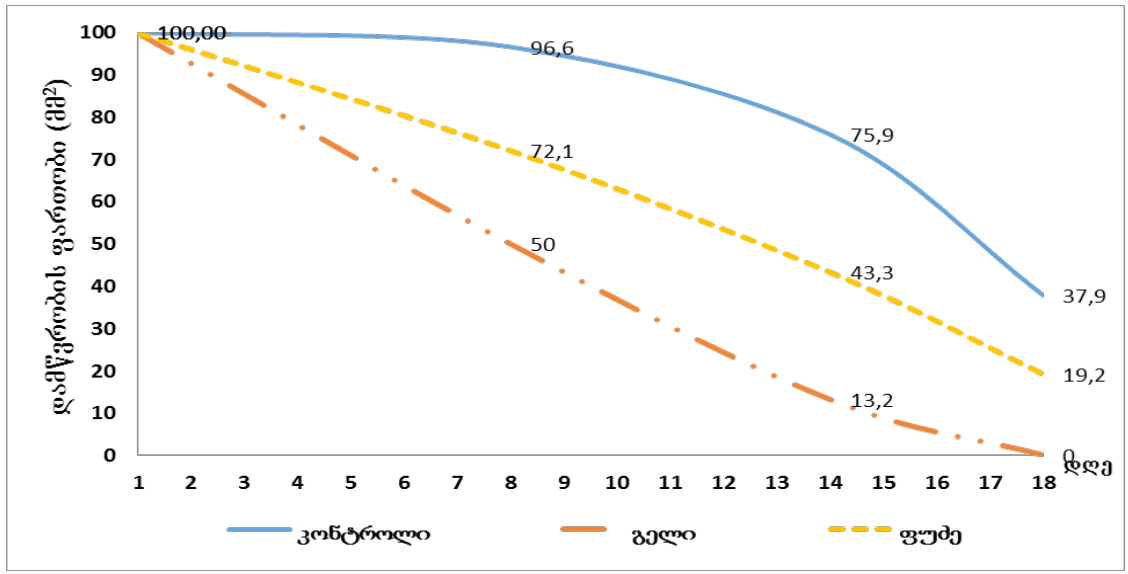
სურ. 8.2. ჭრილობის შეხორცების დინამიკა პდფგმ-ის სუბსტანციის შემცველი მალამოთი მკურნალობისას.

როგორც წარმოდგენილი მონაცემებიდან ჩანს საცდელი (II) ჯგუფის ცხოველებში დამწვრობის ფართობი მკურნალობის დაწყებისთანავე მცირდება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ($p < 0,01$). ჭრილობის სრული შეხორცება მოხდა მე-18 დღეს.

შესწავლილია პდფგმ-ის მზა წამალთფორმების სპეციფიკური აქტიურობა. ჩატარდა წინაკლინიკური შესწავლის II ეტაპი – პდფგმ-ის გელის და ფირფიტების სპეციფიკური აქტიურობა თერმული დამწვრობის მოდელზე თავგებში. მიღებული კვლევის შედეგები მოცემულია სურ. 8.3- 8.7.



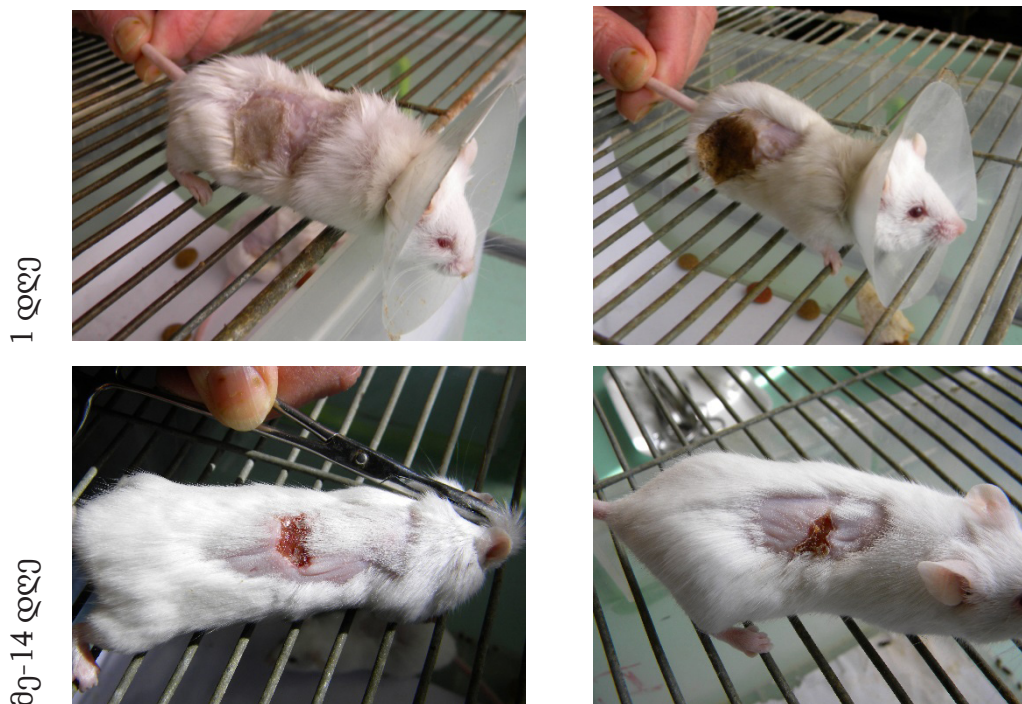
სურ. 8.3. დამწვრობის მკურნალობა პდფგმ-ის გელით



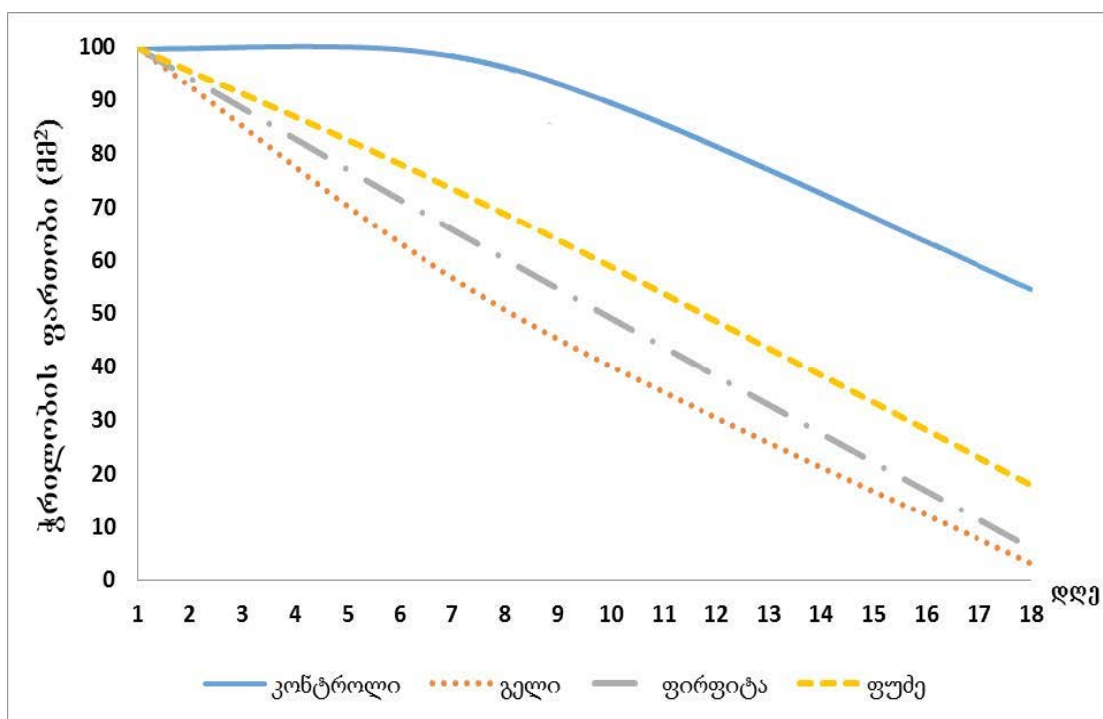
სურ. 8.4. დამწვრობის შეხორცების დინამიკა პდფგმ-ის გელით მკურნალობისას



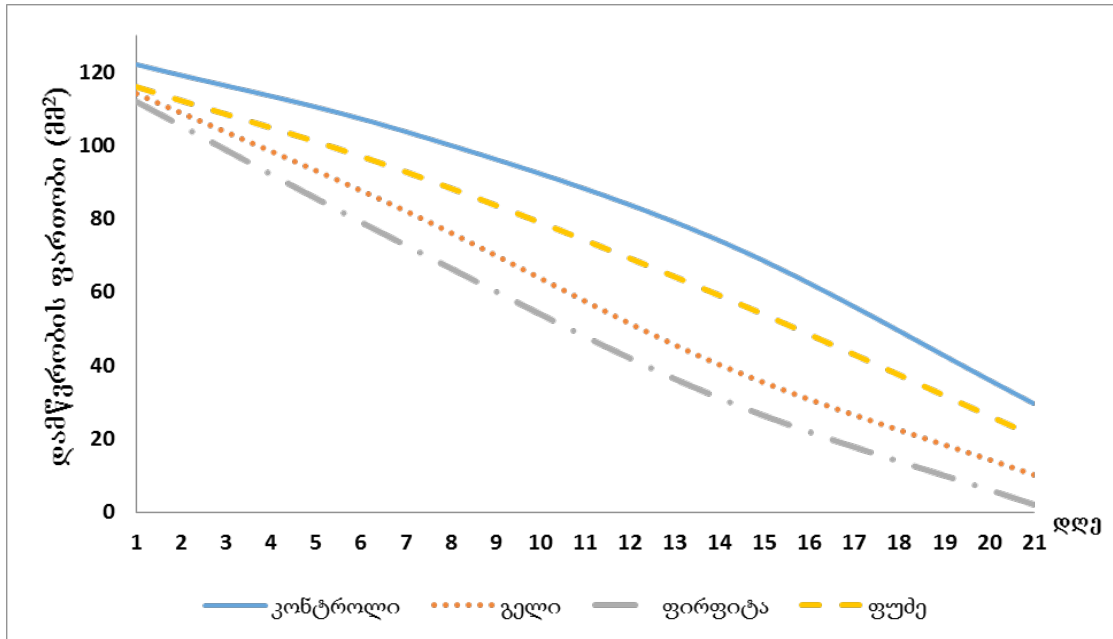
სამკურნალო ფორმა



სურ 8.5. დამწვრობის მკურნალობა პდფგმ-ის ფირფიტით.



სურ. 8.6 წამალთფორმების სპეციფიკური აქტიურობა ჭრილობის მოდელზე



სურ. 8.7. წამალთფორმების სპეციფიკური აქტიურობა დამწვრობის მოდელზე

დასკვნები VIII თავზე:

1. წინასწარი ფარმაკოლოგიური კვლევებით დადგინდა, რომ გელში და ფირფიტაში პდფგმ-ის ოპტიმალური კონცენტრაცია 10%-ს უნდა შეადგენდეს.
2. ლაშქარას ბუნებრივი პოლიმერის შემცველი გელი და ფირფიტები ხელს უწყობს გრანულაციური ქსოვილის რეგენერაციას კანის უჯრედების პროლიფერაციის და რეპითელიზაციის პროცესის აჩქარების ხარჯზე.
3. პდფგმ-ის გელი უფრო ეფექტურია მექანიკური ჭრილობის, ხოლო ფირფიტა – დამწვრობის მკურნალობისათვის. პდფგმ-ის გელი და ფირფიტა შესაძლებელია გამოყენებული იქნას როგორც მექანიკური ჭრილობის, ასევე დამწვრობის სამკურნალოდ.
4. პდფგმ მიეკუთვნება ქიმიური ნაერთების ტოქსიკურობის საერთაშორისო სისტემის (GHS) მე-4 კლასს – და წარმოადგენს დაბალტოქსიკურ ნაერთს.

საერთო დასკვნები

1. მეთოდოლოგიურად დასაბუთებულია და დამუშავებულია ლაშქარას ზოგიერთი სახეობის *Symphytum asperum* Lep, *Symphytum caucasicum* M.B., *Symphytum grandiflorum* D.C. მიკროსკოპული აღწერის სისტემა. მოცემულია პდფგმ-ის მისაღებად გამოყენებული ნედლეულის – ღეროების ანატომიური სადიაგნოზო ნიშანთა ერთობლიობა, რომლის გათვალისწინებით ფარმაკოგნოსტულ ანალიზში უფრო სარწმუნო ხდება ნედლეულის ნამდვილობის დადგენა.

2. თეთრყვავილა ლაშქარას (*Symphytum grandiflorum* D.C.) ღეროებიდან გამოყოფილია ფენოლური პოლიმერი პოლი[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)-გლიცერინისმჟავა] (პდფგმ), რომელსაც გააჩნია მაღალი იმუნომოდულატორული, ანტიოქსიდანტური და ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება.

3. ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდების (იწ, ¹H ბმრ, COSY, gHSQC სპექტრები) გამოყენებით დადგენილია თეთრყვავილა ლაშქარას ღეროებიდან გამოყოფილი სუბსტანციის იდენტობა მაღალმოლეკულურ ფენოლურ ბიოპოლიმერთან – პდფგმ-თან.

4. ტექნოლოგიური კვლევების საფუძველზე დადგენილია ხაოიანი ლაშქარას (*Symphytum asperum* Lep.) ღეროებიდან პდფგმ-ის ექსტრაქციის კანონზომიერებანი, შერჩეულია ექსტრაქციის, გაწმენდისა და შრობის ოპტიმალური პირობები; შედეგად მოწოდებულია ხაოიანი ლაშქარას ღეროების გადამუშავების რესურსდამზოგავი, უნარჩენო ტექნოლოგია, რომელიც უზრუნველყოფს ჰეპატოტოქსიკური მოქმედების პიროლიზიდინის ალკალოიდებისგან გათავისუფლებულ ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერების (პდფგმ-ის) მაქსიმალურ გამოსავლიანობას.

5. ბიოფარმაცევტული კვლევების საფუძველზე შემუშავებულია პდფგმ-ის გელის ოპტიმალური შემადგენლობა და მომზადების ტექნოლოგია. გელი წარმოადგენს სტრუქტურირებულ დისპერსიულ სისტემას (ტიქსოტროპული თვისებებით), საკმარისად სტაბილურს და პლასტიკურს, რომელსაც აქვს კანზე წაცხების უნარი, გამოიღვენება ტუბიდან და ტექნოლოგიური ოპერაციების პროცესში უზრუნველყოფს სისტემის აუცილებელ სტაბილურობას. ამასთან გელი ოსმოსურად აქტიურია.

6. თეორიულად დასაბუთებულია და ბიოფარმაცევტული და ტექნოლოგიური კვლევების საფუძველზე შემუშავებულია ბიოხსნადი პდფგმ-ის ფირფიტების შემადგენლობა (%): პდფგმ – 10,0, Na-ის ალგინატი – 3,5, გლიცერინი – 2,5, გამოხდილი წყალი – 84,0.

7. შესწავლილია აპკწარმომქმნელის გავლენა ფიტოფირფიტის ხარისხზე, მოქმედი ნივთიერების გამოთავისუფლებაზე, ადჰეზიაზე და ტენშთანთქმაზე. დადგენილია ფიტოფირფიტის ტენიანობის ოპტიმალური ხარისხი, რომელიც უზრუნველყოფს მის მაღალ ადგეზიურ შესაძლებლობას. კვლევის შედეგების საფუძველზე მოწოდებულია პდფგმ-ის ფირფიტების მიღების ტექნოლოგიური სქემა. ფიტოფირფიტების მომზადება წარმოებს ჩამოსხმის მეთოდით.

8. ხაოიანი ლაშქარას ბუნებრივი პოლიმერის შემცველი წამალთფორმები – პდფგმ-ის გელი და ფირფიტა, ხელს უწყობს გრანულაციური ქსოვილის რეგენერაციას, კანის უჯრედების პროლიფერაციის და რეეპითელიზაციის პროცესის აჩქარების ხარჯზე. პდფგმ-ის გელის გამოყენება შესაძლებელია სხვადასხვა ეტიოლოგიის ჭრილობების პირველი და მეორე ფაზის სამკურნალოდ. გელი უფრო ეფექტურია მექანიკური ჭრილობის, ხოლო ფირფიტა – დამწვრობის მკურნალობისათვის. პდფგმ-ის გელი და ფირფიტა წარმატებით შესაძლებელია გამოყენებული იქნას როგორც მექანიკური ჭრილობის, ასევე დამწვრობის სამკურნალოდ. პდფგმ მიეკუთვნება ქიმიური ნაერთების ტოქსიკურობის საერთაშორისო სისტემის (GHS)მე-4 კლასს – და წარმოადგენს დაბალტოქსიკურ ნაერთს.

9. შემუშავებული ხარისხის მაჩვენებლების საფუძველზე მომზადდა ნორმატიული დოკუმენტაცია პდფგმ-ზე და სამკურნალწამლო ფორმებზე. შესწავლილია სუბსტანციის (პდფგმ-ის) და მისი შემცველი მზა წამალთფორმების (პდფგმ-ის გელი და ფირფიტა) სტაბილურობა. მათი ვარგისიანობის ვადა 2 წელია

დისერტაციის მე-7 და მე-8 თავის ნაწილი შესრულებულია სსიპ შოთა რუსთაველის ეროვნული სამეცნიერო ფონდის „დოქტურანტურის საგანმანათლებლო პროგრამის“ გრანტით დაფინანსების ფარგლებში PhD2016_46

ლიტერატურა

1. საქართველოს ფლორა ტ X. გვ. 240.
2. Абсадыков Н.А., Карибжанова А.З., Амзеева С.К. «Фортум» в комплексном лечении ожоговой болезни. Фармация Казахстана.-2007.-№4. с. 24-256.
3. Алексеева И.В. Разработка лекарственных форм для лечения ран. «Фармация», 2003.- С.43-45.
4. Анели Н.А. Атлас эпидермы листа. Изд. «Мецниереба», Тбилиси, 1975, 107с.
5. Анели Н.А. Химия и биология активных веществ лекарственных растений Грузии, Изд. «Мецниереба», Тбилиси, 1969, с.148-167
6. Аравийская Е.Р., Ковалева С.В. Космецевтика в аптеке. – М.; МЦФЭР, 2006. – 208 с.
7. Аравийская Е.В. Соколовский Е.И., Бахтина С.М., Пчелинцев М.В. Роль основы в глюкокортикостероидных препаратах: оптимальный состав и механизм действия. Вестник дерматологии и венерологии, 2010; 2: 64–70.
8. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Руководство по дерматокосметологии. С-Пб., Изд. «Фолиант», 2008, 656 с.
9. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология: Учебное пособие. – М.: Медицина, 2003. – 400 с., ил.
10. Барбакадзе В.В. Химическое строение и биологическая активность полисахаридов некоторых растений флоры Грузии. Дисс. на соиск. уч. ст. докт. биол. наук. Тбилиси, 1999, с. 156-170.
11. Ботоева Е.А., Бураева Л.Б., Цыренжапов А.В. Влияние сухого экстракта ортилии однобокой на течение воспалительной реакции в эксперименте // IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. – М.: Минздрав. России, Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека», 2002 . – С. 588
12. Варламов К.А. Ритм цветения *Symphytum asperum* Lepesch. на юге Украины. Растительные ресурсы, 1984, т.20, с.376-379.
13. Вилламо Х. Косметическая химия: Пер. С фин. – Мир, 1990. – 228 с.
14. Вичканова С.А., Колхир В.К., Крутикова Н.М. Доклиническое экспериментальное исследование 0,5% линимента сангвиритрина. X Российский национальный

конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. – М.: Минздрав. России, Общероссийский фонд «Здоровье человека», 2003. – С. 590

15. Вичканова С.А., Колхир В.К, Сокольская Т.А. [и др.]. Лекарственные средства из растений (опыт ВИЛАР): научное издание /– М.:Адрис, 2009. – 432 с.

16. Володина Т. А. Разработка состава, технологии и норм качества фитогеля репаративного действия. Автореф. Дис.... Канд. Фарм. Наук.- 2014.- 23с.

17. Гвиниашвили Ц.К. Кавказские представители рода *Symphytum*L. Тбилиси Мецниереба 1976,145 с;

18. Гвиниашвили Ц.Н. Кавказские представители рода *Symphytum*. Тбилиси, «Мецниереба», 1976, с. 45-50.

19. Гольцева И. Зеркало здоровья и красоты. М.: Изд. Новости, 1993. 228 с.

20. Горячев С.Ф. Безопасность жизнедеятельности и медицина катастроф.- Ростов н/Д.: «Феникс», 2006.-576С.

21. Гужва Н.Н., Зайцев В.П., Гужва Л.Б., Науменко А.Г. Разработка гранул с сухим экстрактом астрагала серпоплодного, обладающих адаптогенным действием.. Научные труды 10 международного конгресса «Здоровье и образование в 21 веке» «Инновационные технологии в биологии и медицине». М.,2009. с. 708-709

22. Гужва Н.Н., Погорелов В.И., Зайцев В.П., Науменко А.Г. Разработка состава и технологии эмульсионной мази с экстрактом астрагала серпоплодного. Сборник научных трудов «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции». М.,2005. с. 179-183

23. Гюльбякова Х.Н., Казуб В.Т., Маринина Т.Ф. Разработка технологии и норм качества стоматологического геля на основе биологически активных веществ чаги. Сборник научных трудов «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции». М.,2005. с. 306-308

24. Денисюк Н.А., Дудкин М.С. Строение глюкуроноксила на стеблях *Symphytumasperum*. Хим. природ. соедин., 1985, №4, с.478-481.

25. Денисюк Н.А., Дудкин М.С. Углеводы *Symphytumasperum*. Хим. природ. соедин., 1984, №1, с.15-20.

26. Денисюк Н.А., Дудкин М.С. Химический состав листьев и стеблей окопника шершавого. Растительные ресурсы, 1979, т.15, с.443-446.

27. Джавахян М. А. разработка составов и технологии мягких лекарственных форм гипорамина: Автореф. дис. на соиск. учен. степ. Канд. фармацевт. наук. – М.,-2006
28. Джумабеков. С.А., Сарбанова К.С., Фозилов Р.Х. Актовегин гель в терапии обширных ожоговых ран. Фармация Казахстана.-2005.-№9.- С. 33-35.
29. Жезняковская Л.Ф., Долинина Д.Г., Оконенко Л.Б. Стоматологические пленки на основе растительных экстрактов. Фармация.-2012.-№7. с.35-37.
30. Жубанов. Б.А., Батырбеков Е.О., Искаков Р.М. Полимерные материалы с лечебным действием.-Алматы: «Комплекс», 2000.-220С.
31. ЗагоруйкоЕ.Ю.Разработка технологии фитогеля на основе плодов брусники обыкновенной (*Vaccinium vitis-idaea*) и клюквы обыкновенной (*Oxycoccus palustris pers*). Сборник материалов III Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» 2013.- С. 92–93
32. Зиямухамедова М.М. К вопросу изучения реологических параметров. Сборник материалов III Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» 2013.- С. 94
33. Имамалиев Б.А. Разработка технологии фитоэмульгеля «фитодерм», рекомендуемого для лечения атопического дерматита. Сборник материалов III Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» 2013.- С. 96–97
34. Инагамов С.Я., Мухамеджанова М.Ю., Мухамедов Г.И. Поликомплексные гели на основе натрий карбоксиметилцеллюлозы – новые пролонгаторы лекарственных препаратов. Химия растительного сырья. 2011. №2. С. 51–56.
35. Компанцева Е.В., Маринина Т.Ф., Ващенко Е.С. Изучение реологических свойств геля стоматологического.. Научные труды 10 международного конгресса «Здоровье и образование в 21 веке» «Инновационные технологии в биологии и медицине». М., 2009.- С. 721-722
36. Костина А., А. Биофармацевтические исследования по выбору вспомогательных компонентов для геля с экстрактом левзеи. Фармация и фармакология. - 2014.- №3 С. 3-6.
37. Красносельских Т.В., Михеев Г.Н. Основы наружной терапии болезней кожи.. в. Кн. Основы наружной терапии болезней кожи. Васкулиты кожи / Под ред. Е.В.

Соколовского. – СПб.: Сотис, 1999. – 191 с.

38. Крутикова Н.М., Вичканова С.А. Клинические исследования пассифлоры экстракта жидкого. Сборник материалов Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство». Вып.16. , М.2009, с. 683

39. Кулатаева А.К., Снопкова В.А., Пак Р.Н. Изучение антимикробных и регенераторных свойств фитокомпозиции. IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. – М.: Минздрав. России, Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека», 2002 – С. 645-646

40. Кульгав Е.А. Изучение реологических характеристик геля «Дентолипт». Сборник научных трудов «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции». М., 2005. с. 204-205

41. Къосев П.А. Полный справочник лекарственных растений.- М.: «Эксмо», 2002.- 992 С.

42. Малкин А. Я., Исаев А. И. Реология: концепции, методы, приложения. СПб: Профессия.- 2010.- 163-180.

43. Манько И.В., Короткова М.П., Шевцова Н.М. Исследование алкалоидов некоторых видов рода *Symphytum*L. Растительные ресурсы, 1969, т.5, с.508-512.

44. Манько И.В., Котовский Б.К., Денисов Ю.Г. Накопление алкалоидов в *Symphytum asperum* Lepesch. в зависимости от фазы развития растения. Растительные ресурсы, 1970, т.6, с.582-583.

45. Манько И.В., Мелькумова З.В., Малышева В.Ф. Накопление алкалоидов в различных органах *Symphytum caucasicum* Bieb. Растительные ресурсы, 1972, т.8, с.538-541.

46. Медведев Н.Ф. Продолжительность хозяйственного использования и урожайность пяти видов окопника. Растительные ресурсы, 1974, т.10, с.598-605.

47. Мизина П. Г., Быков В. А., Настина Ю. И., Фоменко Е. А. Введение лекарственных веществ через кожу – достижения и перспективы (Обзор). Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2004, №1, с. 176-183.

48. Мизина П.Г. Фитопленки в фармации и медицине. Фармация -2000.-№5.-6. с.38-40.

49. Мизина П.Г., Куркин В.А., Быков В.А, Авдеева О.И.. Влияние вспомогательных веществ на влагопоглощение и адгезию фитопленок. Фармация.-2000.-№2. с.12-14.

50. Мизина П.Г., Куркин В.А., Куравель Л.В, Быков В.А.. Взаимосвязь структуры поверхности фитопленок и их адгезивных свойств. Фармация.-2001.-№6.- С. 26 – 27.
51. Мичник О.В., Мичник Л.А., Колпак А.М. Разработка технологии лекарственных форм обладающих противовоспалительным и ранозаживляющим действием.Х Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. – М.: Минздрав-России, Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека», 2003, с. 636
52. Молчанова Ю. Н., Толстова А. П. Полиэтиленгликоли различных молекулярных масс в производстве мягких лекарственных форм. Сб. Матер. IV Всеросс. научн. Конф. Студ. и асп. с международ. Участием: Молодая фармация – потенциал будущего С-Пб, 2014, с.310-314.
53. Молчанова Ю. Н., Трубников А. А. Реологические свойства гидрофильных основ мягких лекарственных форм. Фармация. 2015, №7, с. 39-42.
54. Молчанова Ю. Н., Трубников А. А. Изучение реологических параметров гелевых основ изготовленных из производных целлюлозы. Разработка исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов.- 2014.- вып 69.- 139-142.
55. Мустафин Р. А., Насыбуллина Н. М., Поцудуева Л., А. Исследование реологических свойств лекарственных форм мелоксикама для наружного применения.Успехи современного естествознания.- 2010.- 11-14.
56. Насыбуллина Н.М., Астраханова М.М., Алексеев К.В. Реологические свойства гелей противовоспалительного действия на полимерных основах / Сб. науч. тр. НИИ фармации: «Фармацевтическая наука в решении вопросов лекарственного обеспечения». – М., 1998. – т. 37. – ч.1. – С.253 – 259.
57. Нижарадзе Н.О, Чипашвили Н.Ш., Кемертелидзе Э.П Ранозаживляющая эффективность антигерпетического препарата Родопес/. Аллергология и иммунология.- 2010.- Т.11,№2.- С.117-118.
58. Никитина Н.В., Беловолова Е.А., Степанюк С.Н., Клишина И.И., Арчинова Т.Ю., Дуккардт Л.Н., Макарова А.Н. Технология и анализ мазей противовоспалительно-го и антимикробного действия , содержащих фитокомплексы . Сборник материалов Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство». Выпуск 16. –М.2009. с. 708
59. Никитина Н.В., Степанюк С.Н., Эфимова-Филипчик В.И. Моделирование

липосомалиной мази с метронидазолом и облепиховым маслом. Сборник научных трудов «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции». М., 2005. с. 218-220

60. Орехова Е.А., Ивашев М.Н., Сергиенко А.В. Лекарственная форма эмульгель. Международный журнал экспериментального образования. 2014, №12, с.51-52.

61. Пантюхина А. В., Краснюк И. И. Реологические модели в упруго-вязких лекарственных формах. Современные проблемы науки и образования. 2013, 1.

62. Пельменев В.К, Корженевская Н.И., Харитонов Л.Ф. Медоносная и кормовая ценность видов *Symphytum L.* интродуцированных в Ленинградскую область. Растительные ресурсы, 1984, т.20, с.167-176.

63. Путырский И., Прохоров В. –.: Махаон М Растительная косметика и уход за кожей. Авт. –сост.;; Мн.: Книжный дом, 200. – 192 с.

64. Пучкова Е.М., Сименко М.В., Буракова М.А. Разработка состава и технологии геля на основе яснотки белой. Сборник научных трудов «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции». М., 2005. с. 223-225

65. Сагиндыкова Б.А., Анарбаев Р.М., Исабекова Д.С. Разработка пролонгированной формы экстракта сухого виноградных косточек. Сборник научных трудов «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции». М., 2005. с. 229-232

66. Сагиндыкова Б.А., Анарбаева Р.М., Сагинбазарова А.Б. Изучение кинетики высвобождения масла виноградного из мази. Сборник материалов Российского Национального Конгресса «Человек и лекарство». Выпуск 16. –М.2009. с. 731

67. Сакович Г.С., Колхир В.А., Лескова Т.Е. Фармакологические свойства линимента, содержащего экстракты лекарственных растений. VI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 19-23 апреля 1999 года: Тез. докл. – М.: Российский фонд «Здоровье человека» ГЭОТАР Медицина, 2001. – С. 466

68. Сампиев А. М., Никифорова Е. Б., Соповская А. В. Современное состояние исследований в области создания стоматологических пленок. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2016.- №3.- С. 293-297.

69. Семкина О. А., Джавахян М. А, Левчук Т. А., Гагулашвили Л. И. Охотникова, В. Ф. Вспомогательные вещества используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, линиментов, кремов) (обзор) Хим.-фармац.Журн.-2005.- Т. 39, N8, С. 45-48.

70. Синявский Ю.А., Кошимбеков М.К., Цой И.Г, Бекмуратов А.Я.. Применение бальзама «Возрождение» при лечении ожоговых ран. Фармация Казахстана.- 2005.-№2. с. 17-19.
71. Степанова Э.Ф., Музалёва Н.В., Домунян А.М. Мази противовоспалительного действия, содержащие различные фитокомплексы. IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. – М.: Минздрав. России, Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека», 2002. – С. 703
72. Тенцова А.И., Алюшина М.Т. Полимеры в фармации. М.: «Медицина», 1985.-256 С.
73. Теунова Е.А., Хаджиева З.Д. Технологические исследования по обоснованию состава геля хлорофиллипта. Сборник научных трудов «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции». М., 2005. с. 232-233
74. Тихонова Е.В., Итжанова Х.И. , Адекенов С.М. Реологические и биофармацевтические исследования арглабина гелевой липосомальной формы. Сборник научных трудов «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции». М., 2005. с. 234-236
75. Ушбаев К.У., Абдрахманов С.А., Токешова Л.Е. Лекарственные и пищевые растения Казахстана в терапии некоторых заболеваний.- Алматы.-2005.- 158С.
76. Фатеева Т.В., Крутикова Н.М., Шипулина Л.Д. Антимикробная активность шиконины, полученного биотехнологическим путём. X Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. – М.: Минздрав. России, Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека», 2003. – С. 575
77. Федосеева Л.И., Биндюк М.А. Разработка мягкой лекарственной формы с экстрактом листьев лопуха . Сборник научных трудов «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции» М., 2005. с. 242-244
78. Фролов Ю.М. Развитие *Symphytum asperum Lepech.* в первый год жизни. Растительные ресурсы, 1978, т.14, с.259-265.
79. Хаджиева З. Д., Тигиева З. Б. Исследования по выбору оптимальной мазевой основы наружной лекарственной формы для лечения атопического дерматита. Фармация.- 2010.- С. 36-38.
80. Хаджиева З.Д., Тигиева З.Б. Исследования по выбору оптимальной мазевой основы наружной лекарственной формы для лечения атопического дерматита. Фундаментальные исследования 2010. №11, С. 155-158.

81. Хайдукова Е.В., Коссиор Л.А., Теслов Л.С. Антимикробная активность препаратов из надземной части шалфея сухостепного. IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл. – М.: Минздрав. России, Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека», 2002. – С. 715
82. Холназаров Б.М. Разработка и исследование мази из эфирного масла душицы мелкоцветковой на основе бентонита: Автореф. дис. к.ф.н., – М., 2004. – С. 22
83. Цепков А.С., Чеботарёва Т.И., Михалёв В.Ю. Получение и исследование ректальных мазей с тыквеолом. VIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 2-6 апреля 2001 года: Тез. докл. – М.: Минздрав. России, Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека», 2001. – С. 633-634
84. Шикова Ю.В., Лиходед В.А., Булгакова А.И и др. Сравнительное изучение реологических свойств мази на эмульсионной и гелевой основах. Медицинский альманах, № 2 (26), 2013, с.194-196.
85. Штильман М.И. Полимеры медико-биологического назначения.- М.: ИКЦ «Академкнига», 2006.- 400С.
86. Щербухин В.Д., Миронова Л.И., Кондырева А.В., Грюнер В.С. Определение глюкозы в паточке глюкозооксидазным методом с использованием ферроцианида калия. Прикл. биохим. микробиол., 1970, т.6б, с. 467-470.
87. Эрнандес Е., Марголина А., Петрухина А. Липидный барьер кожи и косметические средства. Изд. Третье, дополненное. М.: ООО «Фирма КЛАВЕЛЬ», 2005. – 4КЛАВЕЛЬ», 2005. – 400 с
88. Юданова Т.Н., Решетов И.В. Современные раневые покрытия : получение и свойства (обзор). Хим.-фармац. Журн.-2006.-№2. с.24-30.
89. Юданова Т.Н., Решетов И.В. Современные раневые покрытия с иммобилизованными протеолитическими ферментами (обзор). Хим.-фармац. Журн.-2006.-№8. с.24-28.
90. Ahmad V.U., Noorda M., Mohammad F.V. A new triterpene glycoside from the roots of *Symphytum officinale*. J. Nat. Prod., 1993, v.56, p.329-334.
91. Ahmad V.U., Noorda M., Mohammad F.V., Sener B., Gilani A., Aftab K. Symphytoxide A, a triterpenoidsaponin from the roots of *Symphytum officinale*. Phytochemistry, 1993, v.32, p.1003-1006.

92. Ansiya M.A., Krishnakumar K., AnishJohn, Dineshkumar B. / Emulgel with herbal essential oil: a review. *Helth sciences: an International Journal*.2014.- p.1-5.
93. Awang D.V.C.. Herb report: Comfrey. The American Herb Association, Quarterly Newsletter. 1989, V. 6, N 4, 6-7.
94. Bach N.,Thung S. N.,Schaffner F. Comfrey herb tea-induced hepatic veno-occlusive disease. *Am. J. Medicine*. 1989, V. 87, 97-99.
95. Baran R., Maibach H.I. Textbook of cosmetic Dermatology. – Martin Dunitz Ltd, 1998. – P. 99 – 167.
96. Barbakadze V, L.Gogilashvili, Amiranashvili L., Merlani M., K. Mulkijanyan, A.Salgado, B.Chankvetadze. Novel biologically active dihydroxycinnamate-derived polyether from different species of family Boraginaceae. *Bull. Georg. Natl. Acad. Sci*. 2013, V. 7, N 2, P. 136-142.
97. Barbakadze V. V., Kemertelidze E.P., Shashkov A.S., Usov A.I.. Structure of a new anticomplementarydihydroxycinnamate – derived polymer from *Symphytumasperum* (Boraginaceae). *Mendeleev Communications*. 2000, V. 10, N 4, P. 148-149.
98. Barbakadze V., van den BergA.J.J., BeukelmanC.J., KemminkJ., Quarles van UffordH.C. Poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid] from *Symphytumofficinale* roots and its biological activity. *Chem. Nat. Compds.*, 2009, V. 45, N 1, P. 6-10.
99. Barbakadze V., E.Kemertelidze, Usov A.I., B.H.Kroes, H.C.Quarles van Ufford, E.van den Worm, C.J.Beukelman, A.J.J.van den Berg, R.P.Labadie. Evaluation of immunomodulatory activity of some plant polysaccharides. *Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser.* 1999, V. 25, N 4-6, P. 207-216.
100. Barbakadze V., E.Kemertelidze, I.Targamadze, Mulkijanyan K., Shashkov A.S., A. I.Usov. Poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid], a new biologically active polymer from *Symphytum asperum Lepech.* and *S.caucasicum* Bieb. (Boraginaceae). *Molecules*, 2005, V. 10, N 9, P. 1135-1144.
101. Barbakadze V., Kemertelidze E.P., I.Targamadze, Mulkijanyan K., J.Kemmink, A.J.J. van den Berg, C.J.Beukelman, Usov A.I.. Poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid] from the Stems of *Symphytum asperum Lepech.* and *S. caucasicum* Bieb.(Boraginaceae).*Chem. Nat. Compds.*, 2005, V. 41, N 4, P. 374-377.
102. Barbakadze V., Mulkijanyan K., L.Gogilashvili, Amiranashvili L., Merlani M.,

Zh. Novikova, M.Sulakvelidze. Allantoin- and pyrrolizidine alkaloids-free wound healing compositions from *Symphytum asperum*. Bull. Georg. Natl. Acad. Sci. 2009, 3(1), 159-164.

103. Barbakadze V., L. Gogilashvili, L. Amiranashvili, M. Merlani, Mulkijanyan K.. Poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)Glyceric Acid] with Potential Therapeutic Effect. World Academy of Science, Engineering and Technology. Int. J. of Chemical, Molecular, Nuclear, Materials and Metallurgical Engineering 2014, Vol 8, No 11, P. 1250-1253.

104. Barbakadze V., L. Gogilashvili, L. Amiranashvili, M. Merlani, K. Mulkijanyan. Biologically Active Caffeic Acid-Derived Biopolymer. World Academy of Science, Engineering and Technology, Int. J. of Biological, Biomolecular, Agricultural, Food and Biotechnological Engineering, 2014, V. 8, N 7, P. 803-806.

105. Barbakadze V., L. Gogilashvili, L. Amiranashvili, M. Merlani, K. Mulkijanyan. Novel Biologically Active Phenolic Polymers from Different Species of Genera *Symphytum* and *Anchusa* (Boraginaceae). J. Chem. Eng. Chem. Res. 2014, V. 1, N 1, P. 47-53.

106. Barbakadze V., L.Gogilashvili, Amiranashvili L., Merlani M., Mulkijanyan K.. Spectrophotometric quantitative determination of poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric Acid]. Bull. Georg. Natl. Acad. Sci. 2010, V. 4, N 3, P. 123-126.

107. Barbakadze V.V, Kemertelidze E.P., G.E.Dekanosidze, T.G.Beruchashvili, Usov A.I.. Investigation of glucofructans from roots of two species of comfrey *Symphytum asperum* Lepech. and *S.caucasicum* Bieb. Russ. J. Bioorg Chem., 1992, V. 28, N 4, P. 362-366.

108. Barbakadze V.V, Kemertelidze E.P., I.L.Targamadze, Shashkov A.S., Usov A.I.. Poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid]: A new biologically active polymer from two comfrey species *Symphytum asperum* and *S. caucasicum* (Boraginaceae). Russian J. Bioorg. Chem., 2002, V. 28, No 4, P. 326-330.

109. Barbakadze V.V., Kemertelidze E.P., Mulkijanyan K.G., A.J.J.van den Berg, C.J.Beukelman, E.van den Worm, H.C.Quarles van Ufford, Usov A.I.. Antioxidant and anticomplementary activity of poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid] from *Symphytum asperum* and *S. caucasicum*. Pharm. Chem. J., 2007, V.41, N 1, P. 14-16).

110. Barthomeuf C.M, E.Debiton, Barbakadze V.V., Kemertelidze E.P.. Evaluation of the dietetic and therapeutic potential of a high molecular weight hydroxycinnamate-derived polymer from *Symphytum asperum* Lepech. Regarding its antioxidant, antilipoperoxidant, antiinflammatory, and cytotoxic properties. J. Agric. Food Chem. 2001, V. 49, N 8, P. 3942-3946.

111. Bartosova L. and Bajgar J. Transdermal Drug Delivery In Vitro Using Diffusion Cells. *Current Medicinal Chemistry*, 2012, 19, 4671-4677 4671
112. Basha BN, Prakasam K, Goli D. Formulation and evaluation of Gel containing Fluconazole-Antifungal Agent. *Int J Drug Dev Res* 2011; 3(4): 119-127.
113. Bhoyar N. et al. Recent advances in novel drug delivery system through gels: review. *J. of pharmacy and allied health sciences*. 2012; 2(2): 21-39.
114. Blumenkratz N., Asboe-Hansen G. New method for quantitative determination of uronic acids. *Anal. Biochem.*, 1973, v.54, №2, p.484-489.
115. Bourdu R. Contribution à l'étude du métabolisme glucidique de Boraginacees. *Rev. Cent. Bot.*, 1957, v.64, pp.153-192; 197-260.
116. Bourdu R. Sur le métabolisme glucidique de Boraginacees vivaces. *C.R. Held Séances Acad. Sci.* 1954, v.239, pp.1524-1526.
117. Bourdu R. Sur les glucosides de *Symphytum officinale* et leur métabolisme. *C.R. Held Séances Acad. Sci.* 1958, v.246, pp.973-976.
118. Chhetri Himal Paudel, YogolNisha Shrestha, SherchanJyoti, Anupa K.C., Mansoor S., PannaThapa. Formulation and evaluation of antimicrobial herbal ointment, Kathmandu University J. of Science, Engineering and Technology.- 2010.- vol 6:102-107.
119. Chhetri Himal Paudel, YogolNisha Shrestha, Jyoti Sherchan, Anupa K.C., Mansoor S., PannaThapa. Phytochemical and antimicrobial evaluations of some medicinal plants of Nepal, Kathmandu University J. of Science, Engineering and Technology, vol. I, no. V, 2008, pp 49-54.
120. El-Shazly A., M. Wink. Diversity of Pyrrolizidine Alkaloids in the Boraginaceae Structures, Distribution, and Biological Properties. *Diversity*, 2014, 6, 188-282.
121. Feldmann R.J., Maibrach H.I. Regional variation in percutaneous penetration of ¹⁴C cortisol in man. *J Invest Dermatol*, 1967. – Vol. 48. – P. 181 – 183.
122. Fiorenza Rancan, Ulrike Blume-Peytavi, Annika Vogt. Utilization of biodegradable polymeric materials as delivery agents in dermatology Clinical. *Cosmetic and Investigational Dermatology*.- 2014.-P. 23-34.
123. Gagnidze R. Vascular plants of Georgia a nomenclatural checklist. Tbilisi, 2005, pp.130
124. Gogilashvili L., Amiranashvili L., Barbakadze V., Merlani M., Mulkijanyan K., Shaburishvili E. Obtaining of toxic pyrrolizidine alkaloid-free biologically active high molecular

preparations of *Symphytum asperum* and *S.caucasicum*. Bull. Georg. Natl. Acad. Sci. 2008, v.2, n.2, p.85-89.

125. Goyal S. et al. Novel Anti-Inflammatory Topical Herbal Gels Containing *Withania somnifera* and *Boswellia serrata*. Int. J. of Pharmaceutical & Biological Archives. 2011; 2(4):1087-1094.

126. Gray D.E.,Porter A, O'Neill T., Harris. R.K. A Rapid clean up method for the isolation and concentration of pyrrolizidine alkaloids in comfrey root. J. AOAC International.2004, V. 87, N 5,1049-1057.

127. Gulzar Alam, Singh Manjul Pratap, Singh Anita. Wound Healing Potential Of Some Medicinal Plants. Int. J. of Pharmaceutical Sciences Review and Research.- 2011.- V 9, Issue 1, P.136-145.

128. Jain A, DevedaP,Vyas N, Chauhan J. Development of antifungal emulsion based gel for topical fungal infection (s). IJPRD 2011; 2(12) :18-22.

129. Jain A, Gautam SP, Gupta and Jain S: Development and characterization of Ketoconazole emulgel for topical drug delivery. Der Pharmacia Sinica 2010; 1(3):221- 231.

130. Khullar R, Saini S, Seth N, RanaA. Emulgels: A surrogate approach for topically used hydrophobic drugs. Int.J. of Pharmacy and Biological Sciences 2011, 1:117-28

131. Kumar Lalit, VermaRuchi. In vitro evaluation of topical gel prepared using natural polymer.Int. J. of Drug Delivery. 2010.- 2.- 58-63.

132. MacKay D., A. L. Miller. Wound healing. Nutritional support for wound healing. Alternative medicine review. 2003, V. 8, N 4, 359-377.

133. Mattocks A.R, Detection of pyrrolizidine alkaloids on thin-layer chromatograms. J. Chromatogr., 1967, 27, 505-508.

134. Mattocks A.R. Toxic pyrrolizidine Alkaloids in Comfrey. The Lancet. 1980,V. 316 N 8204, P. 1136-1137.

135. Mattocks A.R. Toxicity of Pyrrolizidine alkaloids, Nature. 1968, V. 217, N 5130, 723-728.

136. Mishra Arun K., Mishra Amrita, ChattopadhyayPronobesh. Formulation and invitro evaluation of antioxidant activity of o/w sunscreen cream containing herbal oil as dispersed phase, Int. J. ofBiomedical Research, 2010.- 1(5).

137. Modi Prakash B. Development of In Vitro Release Test For Capsaicin Topicalgel

Formulations By Using Franz Diffusion Cell. Int. J. of Pharma and Bio Sciences. 2014, 5(1),p.285 – 293.

138. Mulkiyan K, Barbakadze V., Novikova Zh., Sulakvelidze M., Gogilashvili L., Amiranashvili L., Merlani M. Burn healing compositions from Caucasian species of comfrey (*Symphytum L.*). Bull.Georg. Natl. Acad. Sci. 2009, V. 3, N 3, P. 114-117.

139. Panda Prabhudutta. Formulation and evaluation of topical dosage form of *Pandanufascicularis* Lamk and their wound healing activity, Drug Invention Today.- 2010.- 2(9):417-420.

140. Pandey A, Jagtap J.V., Polshettiwar S.A., Kuchekar B.S. Formulation and Evaluation of Antibacterial and Antifungal Activity of Herbal Gel Containing Aloe vera, *Azadirachta indica* and *Lycopersicon esculentum* Seed Extract. Research J. of Pharmacy and Technology 4 (4), 552-554

141. Parmar Ramesh B, Barial Ashok H., Faldu Shital D, Tank H. M., Parekh Darshan H. Design and Evaluation of Poly-herbal Formulation in Semisolid Dosage Form for its Pharmaceutical Research.- 2010.- 2(3):182-186.

142. Pereira Rúben F , Bártolo Paulo J. Traditional Therapies for Skin Wound Healing Advances in Wound Care 2016 May 1; 5(5): 208–229.

143. Pinkas M., Bezanger-Beauquesene L., Trotin F. Precisions sur la composition du mucilage de Consoude. C.R.Acad. Sci. 1965, v.261, p.834-837.

144. Ponnusamy Elakiya, Gnanasekaran Jothi, Jeyaraman Radhika / Wound healing efficacy of a polyherbal ointment used to treat incisions, excisions and burn wounds in albino rats. Asian J. of Traditional Medicines.- 2012.- 7(4).- P.151-158.

145. Rajasree P.H., Vishwanad Vidya, Merin Cherian , Formulation and evaluation of antiseptic polyherbal ointment.. Int. J. of Pharm. & Life Sci. (IJPLS).- 2012.- Vol. 3, Issue 10.- P. 2021-2031

146. Ramakanth Ambala, Sateesh Kumar Vemula/ Formulation and characterization of ketoprofen emulgels. J. of Applied Pharmaceutical Science.-2015.-Vol.5(07)p.112-117.

147. Rode.D. Comfrey toxicity revised. Trends Pharmacol. Sci. 2002, V. 23, N 11, 497-499.

148. Saroha Kamal, Singh Sarabjeet, Aggarwal Ajay and Nanda Sanju Transdermal gels – an alternative vehicle for drug delivery.

149. Sitton D., Chaouat M. Comparative studies of chemical constituents in *Symphytum officinale* and *Symphytum palaestinum*. *Planta Medica*, 1989, v.55, p.603.]
150. Sterry W., Paus R., Burgdorf W. *Dermatology*. – Thieme Clinical Companions, 6-th Edition, 2006. – P. 583 – 609.
151. Sulistiyarningsih Dra. Rr., Kes M., Surahman Dra. Emma, Si M., LenggogentPuti./ Anti-acne emulgel formulation of aromatic oil from Patchouli leaves (*Pogostemon cablin* benth) And in vitro antibacterial activity test against propion bacterium acnes. *Int. J. of Medicine and Pharmacy*.- 2015.-Vol.3, N2.- pp.57-64.
152. Transdermal Gels – An Alternative Vehicle For Drug Delivery *Int. J. Of Pharmaceutical, Chemical And Biological Sciences*.- 2013.- 3(3).- P. 495-503.
153. Van den Dungen F.M. *Symphytum officinale* L.: Influence on immune functions and wound-healing processes. Ph.D. Thesis: Utrecht, University of Utrecht, Faculteit Farmacie. 1993, 187 p
154. Viver kumar R. Formulation and evaluation of *Mimosa Pudica* Gel. *Int. J. Pharmacy and Pharm. Sci.* 2011; 3(1): 55-57.
155. Yaphe W., Arsenault G.P. Improved resorcinol reagent for the determination of fructose and 3,6-anhydrogalactose in polysaccharides. *Anal. Biochem.*, 1965, v.13, p.143-148.

Summary of PhD Thesis

Development of state-of-the-art wound and burn healing finished dosage forms on the basis of a new plant biopolymer

INTRODUCTION

The choice of dosage forms and/or the ways/modes of drug administration are considered as an important task of pharmacotherapy. The selection of an incorrect dose or dosage form can affect activity including completed activation. The refusal to take a preparation by 54% of patients was caused by inconvenient and potentially problematic method of drug administration. Currently, the pharmaceutical industry is facing the challenge to increase the opportunities for doctors to participate in diversification and the selection of ready-made dosage forms.

Traditional dosage forms (such as tablets, ointments, suppositories, injection solutions, powders, etc.) make way for the new dosage forms that deliver precisely regulated quantities of medical substances directly to the injured part of the body. Such dosage forms include microcapsules, immobilized preparations, prolonged dosage forms, solid dispersion systems, therapeutic systems etc., as well as the targeted dosage-forms like liposomes, lizosomotropic preparations, magnetically managed systems, etc.

Having based on the studies conducted by the scientific-research team, it was proved that application of fundamentally new methods of drug administration makes it possible to develop completely new dosage forms. For example, continuous delivery of medicinal substances through infusion pumps or pipettes has been widely used in medical practice. The mentioned method is used only in the hospitals. During the outpatient care, the transdermal dosage forms serve as the pipette-analogues, administering and delivering medical substances through the skin or oral mucous membrane. A generational shifting of the production is characteristic for the pharmaceutical industry, as well as the other fields of industry. In recent decades, several generational shifting in dosage forms took place.

The first-rate problems of pharmaceutical technologies include increase of the solubility of the poorly water- or lipid-soluble substances; increase of stability of homogeneous

and heterogeneous medical systems; extension of the validity period of medical preparations; development of dosage forms of targeted action and required pharmacokinetic properties.

According to the American researchers, the most prospective and promising systems for administration of medicinal substances include systems with regulated release of medicinal substances (biodegrading polymers, based on the labyrinth structure, drug administration systems based on mucous membrane, osmotic structures as well as liquid systems with regulated release).

French experts expressed their confidence that the studies aimed at investigating new active and auxiliary ingredients will continue to be relevant in the future.

According to the results obtained by survey of Japanese specialists, yet there is no consensus regarding the future and perspectives of dosage forms. According to some experts, even in 30 years, 30% of the dosage forms will be in the form of capsules, tablets and injection solutions. With respect to others, in the 21st century dosage forms will change radically. However, taking into account that the future of new dosage forms depends on doctors, who tend to be careful about innovations, even the systems designed for the gradual release of medicinal substances will be widely used only in the second half of the 21st century.

Consequently, at developing dosage forms and systems, a tendency of strict individual dosing regimens for medicinal substances with high-selective performance in the region of pathological changes should be maintained. At the same time, the role of scientific study in the development of technologies for medicinal substances as well as the science-based methods for the selection of auxiliary substances, ensuring maximum pharmacological effectiveness of medicinal substances will be enhanced. The investigations for development of the preparations, those, characterized by controlled release and targeted delivery of medicinal substances have been conducted all over the world. In the age of scientific and technological progress, not only a wide range of medicinal substances, but also a variety of dosage forms will ensure the successful treatment of patients with various diseases.

Currently the development of mechanization, transport and chemical industries and wide use of electrical and nuclear energy led to an increase in the number of wounds and burns. In recent years this was also promoted by natural or technogenic disasters, military operations in a number of world countries and increased cases of terrorist acts.

The history of burn wound treatment goes back many centuries. Ever since the Old Stone Age, primitive man tried to treat burn wounds with natural remedies.

Phytopreparations contain biologically active substances, which in most cases are not toxic and have no irritating effect on the skin or cause allergic reactions; what is most important, they have impact on the microbial and virus strains, resistant to antibiotics and synthetic drugs.

At present, a wide range of highly effective medical substances is represented on the pharmaceutical market. On the other hand, it should be emphasized that their effectual delivery to the target organs or cells is still a problem. Drugs can affect not only the source of pathology/disease but also the healthy body; the result can lead to irreparable harm. Therefore, the funds are invested in the modern pharmaceutical industry not only for the development of new biologically active compounds but searching the new ways/methods of drug delivery to the body.

The medication forms, traditionally used for treatment of wounds and burns, such as ointments, aerosols, and other, have significant deficiencies. Consequently, development of the components and technologies of biocompatible polymer-based medical gels and films, at the same time containing antibacterial, anti-inflammatory and wound healing agents, is a problem of great importance. Such action is characteristic for a new plant-based phenolic biopolymer poly [3-(3,4-dihydroxyphenyl) glyceric acid] (PDGA).

The present thesis is dedicated to the development of PDGA-based gel and film for healing the wounds and burns.

THE SIGNIFICANCE OF THE TOPIC

Techno-catastrophes resulting in massive human skin injuries like wounds and burns are considered as the concomitant problems of modern world civilization. Despite the etiopathogenesis such lesions are characterized by pain syndrome, pathogenic microflora, purulent exudate, excessive hydration, etc.

The wound and burn treatment belong to the difficult problems of modern medicine due to associated growth of antibiotic-resistant microflora and increase in the frequency of toxic-allergic reactions. At the same time, the medical preparations used for this reason, do not meet (not so infrequently) the modern requirements, and have the ability to impact the individual phases of wound-healing process and to provide the non-complex activity. It should be noted that quite frequently ready-made dosage forms for wound-healing and treatment of burns are not selected properly, that negatively impacts the therapeutic effect.

Among the soft dosage forms using for wound-healing, advantage has been given to the gels.

In comparison with the ointments, the gels are considered the promising and perspective drug forms. Their pH levels are close to the ones of the skin ; manufacturing requires less time and/or material resources; gels are distributed quickly and evenly on the skin and mucous membrane.

The remedies, traditionally used for burn treatment, such as ointments, aerosols, etc., have significant deficiencies. They may not ensure providing the precise dosing of therapeutic agents. Due to the wound saturation with the exudates and uneven contact of therapeutic substance to the tissue, they often cannot maintain a constant concentration of the active agent at the place of application.

An application of medicinal films elaborated on the basis of medical polymers with natural substances that accelerate healing process and inhibit the development of inflammatory processes at wound site, represents the new stage in burn treatment .

Among the medical plants/remedies, revealing the mentioned pharmacologic activities, a prickly Comfrey (*Symphytum Asperum* Lep., Boraginaceae) should be distinguished.

Prickly Comfrey (*Symphytum Asperum* Lep., Boraginaceae) is a perennial plant, which has been used as an herbal medical remedy for more than 2,000 years. Comfrey is used for healing broken bones, tendon injuries, ulcer formations of gastro-intestinal tract and stimulates wound healing, pulmonary exudate absorption and reduces inflammation processes in the joints (161). According to Georgian traditional medicine, Comfrey (*Symphytum*) galenical preparations are used to accelerate the regeneration processes (18). Comfrey contains proteins, antioxidants, vitamins, polysaccharides, tannins, pyrrolizidine alkaloids, and allantoin. Traditionally, Comfrey has been used for both external and internal purposes, but nowadays the internal use of comfrey preparations is strictly limited due to the presence of hepatotoxic and carcinogenic pyrrolizidine alkaloids.

The scheme for separation/isolation of water-soluble polysaccharide and macromolecular (> 1000 kDa) fractions, allowing the complete removal of both toxic pyrrolizidine alkaloids and allantoin from roots, stems and leaves of *Symphytum Asperum* Lep.(Fam. Boraginaceae) and *Symphytum caucasicum* M.B.(family-Boraginaceae) has been developed (112).

Phenolic polymer poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid] (PDGA) or poly[oxy-1-carboxy-2-(3,4-dihydroxyphenyl) ethylene] was isolated from the roots and stems of Caucasian

comfrey species (*S. Asperum* Lep., *S. Caucasicum* M.B.). Such biopolymer was not known in nature and firstly was isolated and identified by Dr. Vakhtang Barbakadze, Doctor of Biological Sciences with co-authors. This phenolic polymer of Comfrey appeared to have a high immunomodulatory (anticomplementary), antioxidative, antilipoperoxidative, anti-inflammatory and wound-healing efficacy (110,120,121).

Nowadays, the priority is given to wound-healing and burn treatment with the preparations, which in addition to highly specific action, has analgesic, anti-inflammatory and antimicrobial effects without any irritating effect on the tissues. It should be noted that the PDGA possesses all of the above-mentioned features.

GOAL OF THE STUDY

The development of modern finished-dosage forms with multi fractal effect for healing wounds and burns, containing phenolic biopolymer from *Symphytum asperum* Lep. on the basis of biopharmaceutical, technological, physical- chemical and pharmacological research.

The following tasks were completed to reach the goal:

1. Establishment of features of microstructural diagnosis of vegetative organs of *Symphytum asperum* Lep., *Symphytum caucasicum* M.B. –and *Symphytum grandiflorum* D.C;
2. Study of high molecular compound from *Symphytum grandiflorum* D.C stems;
3. Technology development for receiving of poly [3-3, 4-dihydroxyphenyl) glyceric acid] (PDGA);
4. Technology development and assessment of consistence of medication forms which includes PDGA;
5. Assessment of influential factors on releasing active substance from finished dosage forms;
6. Assessment of quality indicator of finished forms and modification of the method of its assessment;
7. Study of the stability of finished dosage forms during storage period and assessment of their shelf-life;
8. Assesment of safety and specific biological activity of;
9. Compilation of regulations on active substance and finished dosage forms.

PRACTICAL VALUE OF THE STUDY.

Based on the technological studies, raw-sparing and cost-effective way for extraction of hepatotoxic and carcinogenic pyrrolizidine alkaloids from stems of prickly comfrey (*S. asperum*), so-called circulating extraction by using liquefied gases, is proposed.

The developed technology ensures maximal depletion of the raw materials without spending large amounts of organic solvents.

The optimal conditions for extraction of PDGA from the stems of prickly comfrey (*S. asperum*), free of toxic pyrrolizidine alkaloids, is represented. Water appeared the optimal extractant; raw material/extractant optimal ratio is 1:15; total extraction time is 2.5hours: 60 and 90 min, for primary and repeated extraction, respectively.

The technological scheme for PDGA obtaining from prickly comfrey (*S. asperum*) stems was proposed and approved at “Neopharm” Ltd.

According to the results, obtained on the basis of biopharmaceutical studies, the content and technologies of PDGA gels and/or film shave been determined.

The conducted study revealed that according to the key indicators for good-quality, PDGA gels and films stay stable for 2 years.

The PDGA gels and might be used for treatment of the both mechanical wound and burn lesions.

CONCLUSIONS

1. Methodologically grounded unified system of microscopic description of different comfrey species - *Symphytum asperum* Lep, *Symphytum caucasicum* M.B., and *Symphytum grandiflorum* D.C. is elaborated. In accordance with the proposed linked scheme of anatomical diagnostical signs of vegetative organs, it is possible to prove the validity of plant raw material.

2. Phenolic polymer poly [3-(3, 4-dihydroxyphenil) glyceric acid] (PDGA) possessing high immunomodulatory, antioxidative and anti-inflammatory activity is obtained from the stems of *Symphytum grandiflorum* D.C.

3. The identity of substance isolated from *Symphytum grandiflorum* D.C. stems with biopolymer (PDGA) from other comfrey species is proved using state-of-art physical-chemical methods (IR, UV, NMR spectroscopy and COSY).

4. On the basis of technological investigations physicochemical patterns of PDGA extraction from *Symphytum asperum* Lep. Stems are determined, as well as optimal conditions for its extraction, purification and drying. As a result, the source-sparing non waste technology of processing of comfrey stems that allows obtaining maximal yield of target bioactive compound (PDGA) free of hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids, is proposed.

5. Optimal composition of PDGA-containing gel and its manufacturing technology is elaborated on the basis of biopharmaceutical study. The gel represents a structured dispersed system (with thixotropic properties), that is sufficiently stable, plastic, and possesses good skin adhesive properties. It is easily extruded from the tube, and secures system's stability during the technological operations. Moreover, the gel is osmotically active.

6. Based on theoretical, biopharmaceutical and technological investigations bio-soluble PDGA-films of following composition: PDGA -10.0 %, sodium alginate – 3.5%, glycerine – 2.5%, distilled water – are developed.

7. The influence of film-forming material on phytofilm quality, liberation of active substance, adhesion and moisture absorption is studied. The optimal degree of phytofilm humidification that ensures its high adhesion is established. Based on the results of investigation, the technological scheme for PDGA-containing phytofilms is proposed. Phytofilms are prepared by pouring method.

8. Finished dosage forms based on natural polymer from comfrey: PDGA-containing gel and films – contribute to the regeneration of granulation tissue due to proliferation of fibroblasts and acceleration of reepithelization process. PDGA-containing gel can find application in treatment of wounds of different etiology, especially during first and second phase of wound healing. It is established that gel is preferable for mechanical, whereas phytofilm- for burn wounds.

9. Regulations for PDGA and its dosage forms are drafted on the basis of the established quality parameters. Stability of both active substance (PDGA) and finished forms (gel and film) was studied. Shelf life of PDGA-containing gel and film is 2 years.

დანართი

გამოქვეყნებული შრომები

№	დასახელება	გამომცემლობა, ჟურნალი, კრებული (დასახელება, წელი, ნომერი, გვერდები), ან საავტორო მოწმობის/ პატენტის ნომერი	თანავტორი/-ები	შენიშვნა (ინფორმაცია გამოცემის რეფერირე- ბადობის, იმპაქტ- ფაქტორის, სხვ. შესახებ)
1	HPLC Analysis of Poly[3-(3,4-Dihydroxyphenyl)glyceric acid] Preparations from <i>Symphytum asperum</i> and <i>Anchusa italica</i> (Boraginaceae) Using Different Gel-Filtration Columns.	საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემია, მოამბე ტ.7, N 1 2013(83-88)	V.Barbakadze, L.Gogilashvili, L.Amiranashvili, M.merlani, K.Mulkijanyan, Y.Wang J.Hoang, I.Rustamov.	რეფერირდება SCOPUS-ში
2	Разработка технологии Получения субстанции Поли[3-(3,4-дигидроксиФенил) глицериновой кислоты] из <i>Symphytum asperum</i> .	Georgian Medical News No 5 (218), 2013(72-77),	В.Барбакадзе, Л.Гогилашвили, Л.Амиранашвили, А.Бакуридзе.	რეფერირდება MEDLINE-ში
3	<i>Symphytum asperum</i> -ის ღეროებიდან მიღებული ფენოლური პოლიმერის საფუძველზე ჭრილობის შემახორცებელი მალამოს შემუშავება.	ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა №4 ,2013 (49-52) .	K.Mulkijanyan, V.Barbakadze, G.Mikaia, N.Kurdiani, A.Bakuridze.	რეფერირდება ВИНТИ-ში

№	დასახელება	გამომცემლობა, ჟურნალი, კრებული (დასახელება, წელი, ნომერი, გვერდები), ან საავტორო მოწმობის/ პატენტის ნომერი	თანავტორი/-ები	შენიშვნა (ინფორმაცია გამოცემის რეფერირე- ბადობის, იმპაქტ- ფაქტორის, სხვ. შესახებ)
4	Development of formulation and technology for the Poly[3-(3,4-Dihydroxyphenyl) glyceric acid] Gel	Georgian Medical News No1(262) 2017,(92-98)	V. Barbakadze, K. Mulkijanyan, L. Bakuridze, A. Bakuridze.	რეფერირდება MEDLINE-ში
5	UHPLC-Q-TOF/MS Characterization of Several Compound from thr Roots and Stems Extracts of Symphytum Asperum	საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემია, მოამბე ტ.10, N3 2016 (127-133)	Lela Amiranashvili, Lali Gogilashvili, Maia Merlani, Vakhtang Barbakadze, Bezhan Chankvetadze.	რეფერირდება SCOPUS-ში
6	Investigation of Water-Soluble High Molecular Preparation of Symphytum grandiflorum DC(Boraginaceae)	საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემია, მოამბე ტ11, N1. 2017 (115-121)	LaliGogilashvili, Lela Amiranashvili, Vakhtang Barbakadze, Maia Merlani, Aliosha Bakuridze, Antonio Salgado, Bezhan Chankvetadze	რეფერირდება SCOPUS-ში

HPLC Analysis of Poly[3-(3,4-Dihydroxyphenyl) glyceric acid] Preparations from *Symphytum asperum* and *Anchusa italica* (Boraginaceae) Using Different Gel-filtration Columns

Vakhtang Barbakadze, Lali Gogilashvili, Lela Amiranashvili, Maia Merlani, Karen Mulkiyanan, Sopio Gokadze, Ying Wang, Jesse Hoang, Ismail Rustamov

Tbilisi State Medical University I.Kutateladze Institute of Pharmacochimistry, 0159 Tbilisi, Georgia, E-mail: v_barbakadze@hotmail.com

Phenomenex, Inc., R&D Group, Technology and Media Development, Torrance, 90501 CA, USA

ABSTRACT. The main chemical constituent of high-molecular preparations from *Symphytum asperum* and *Anchusa italica*, poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid] (PDPGA), according to high-performance liquid chromatography (HPLC) gel-filtration chromatography (GFC) analysis is not covalently bound to residual polysaccharides. It is rather difficult to completely separate the polysaccharides from PDPGA by HPLC (GFC). This phenomenon can be explained that due to the presence of manifold hydrogen bonds between the polysaccharides and PDPGA, it will hold the residual polysaccharides together with the phenolic polymer during fractionation by HPLC (GFC). The PDPGA supposedly can be formed with polysaccharides a complex macromolecular architecture up to their supramolecular organization.

Key words: *Symphytum asperum*, *Anchusa italica*, poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid], HPLC, gel-filtration chromatography (GFC).

Previously we reported on the isolation of water-soluble high-molecular preparations (HMPs) by ultrafiltration on membrane filters of crude polysaccharides from *Symphytum asperum* (HMP-SA), *S. caucasicum* (HMP-SC), *S. officinale* (HMP-SO) and *Anchusa italica* (HMP-AI) [1-3]. Fractionation by ultrafiltration removed the majority of ballast polysaccharides, but

the obtained preparations contained some residual polysaccharides. According to IR and NMR spectroscopy data, the main chemical constituent of these fractions is either poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid] (**PDPGA**) or poly[oxy-1-carboxy-2-(3,4-dihydroxyphenyl)ethylene][2-7] (Fig. 1).

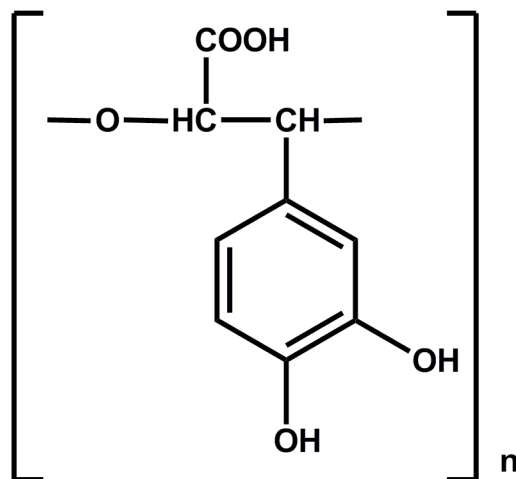


Fig. 1. Poly[oxy-1-carboxy-2-(3,4-dihydroxyphenyl)ethylene]

This compound is one of the first representative of natural polyethers with a residue of 3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid as the repeating unit. It showed strong anticomplementary, antioxidant and anti-inflammatory activities[1,2,8,9]. Then we tried to remove the residual polysaccharides and to purify **HMP-SA** and **HMP-SO** or clarify the structure significance of polysaccharides. The gel-filtration chromatography (GFC) on Sepharose 2B column of both preparations showed two polysaccharides elution peaks and phenolic polymer **PDPGA** elution plot. The polysaccharides peaks did not coincide with **PDPGA** peak and had some shifts from it. One polysaccharide peak overlapped the beginning and the other one the end of **PDPGA** elution curve [1,2]. According to these data **PDPGA** apparently is not covalently bound to the polysaccharides. However, we did not get a close-cut separation of residual polysaccharides from **PDPGA** during GFC on Sepharose 2B column. In current study, besides the coincidence of IR and NMR spectra of **PDPGA** for **HMP-SA**, **HMP-SC**, **HMP-SO** and **HMP-AI** [2-7], we found also the close similarity of their circular dichroism (CD) spectra.

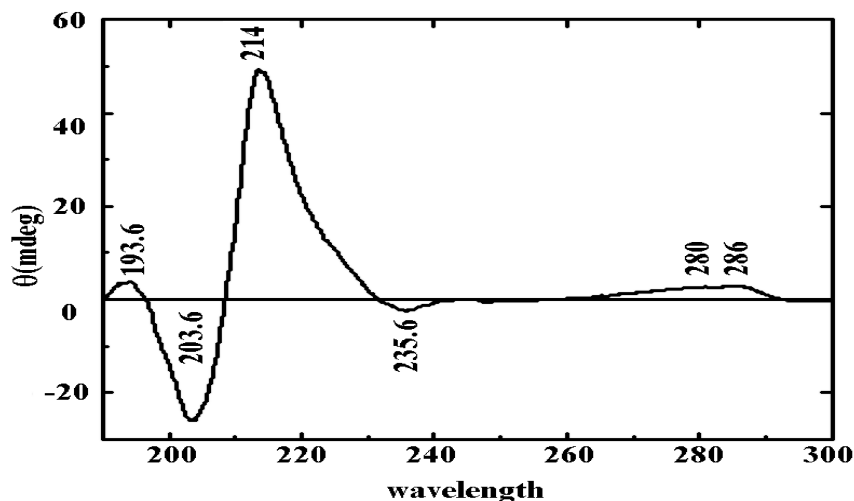
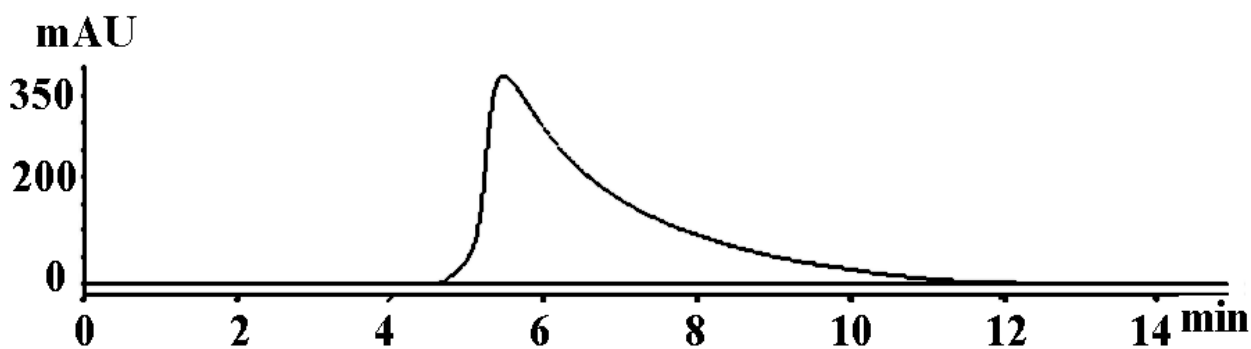


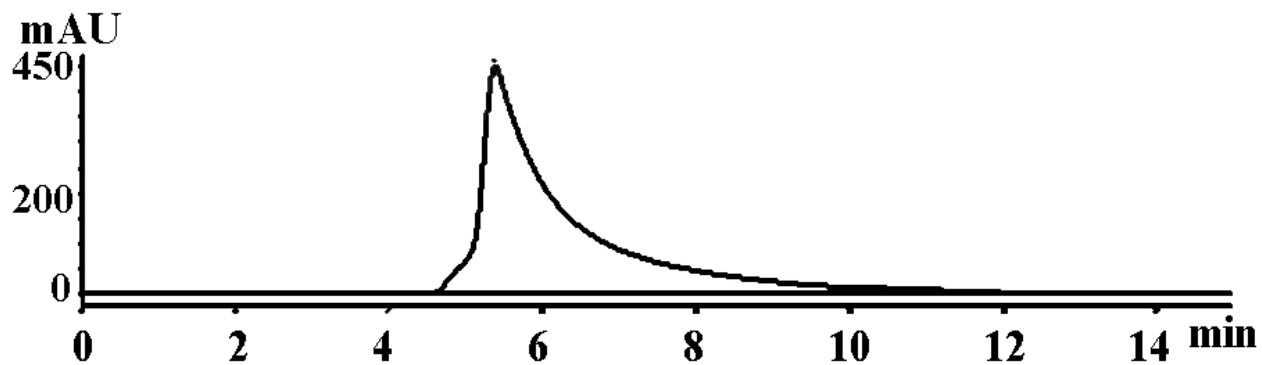
Fig. 2. CD spectrum of HMP-SA.

The CD spectra of HMP-SA, HMP-SC, HMP-SO and HMP-AI have similar profiles and showed at the same wavelengths positive (194, 214, 280, 286 nm) and negative (204, 236 nm) Cotton effects (Fig. 2). These data confirmed that two chiral carbon atoms of PDPGA (Fig. 1) of HMP-SA, HMP-SC, HMP-SO and HMP-AI have one and the same absolute configuration. However, the establishment of the absolute configuration of these chiral atoms will be the subject of further research.

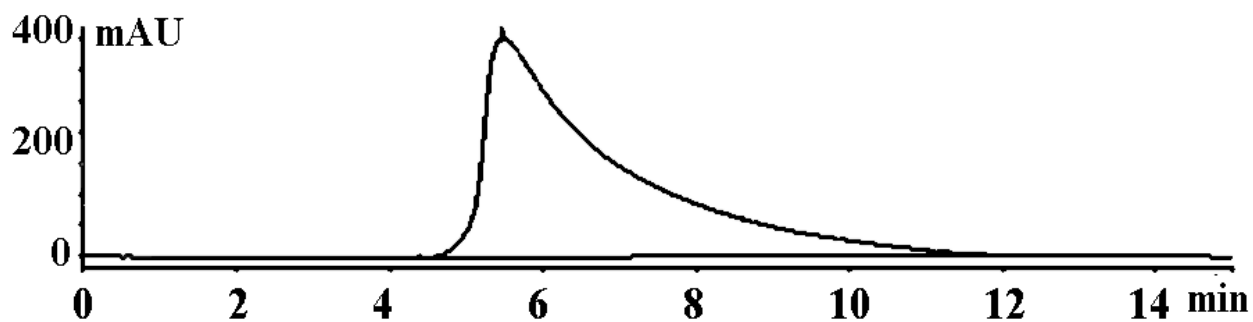
Within our ongoing research for purification of different HMPs from residual polysaccharides, the main subject of current work was the attempt to fractionate HMP-SA and HMP-AI by HPLC on two types of GFC columns - silica-based Biosep 4000 and polymer-based Polysep 2000 and 6000 with use of both UV and RI detectors (Fig. 3.1-3.6).



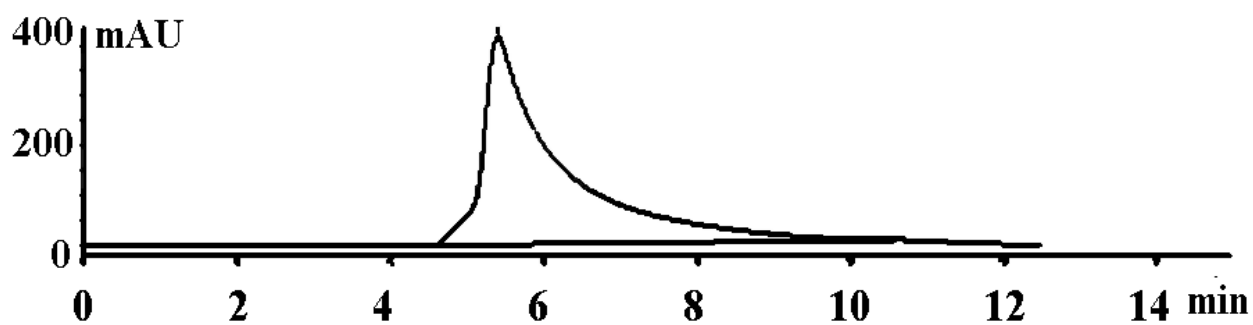
3.1.HMP-SA, UV @286 nm



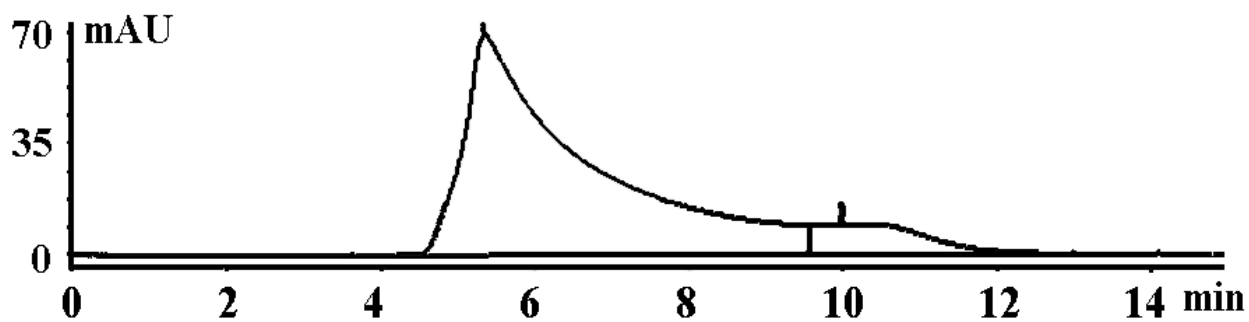
3.2. HMP-AI, UV @286 nm



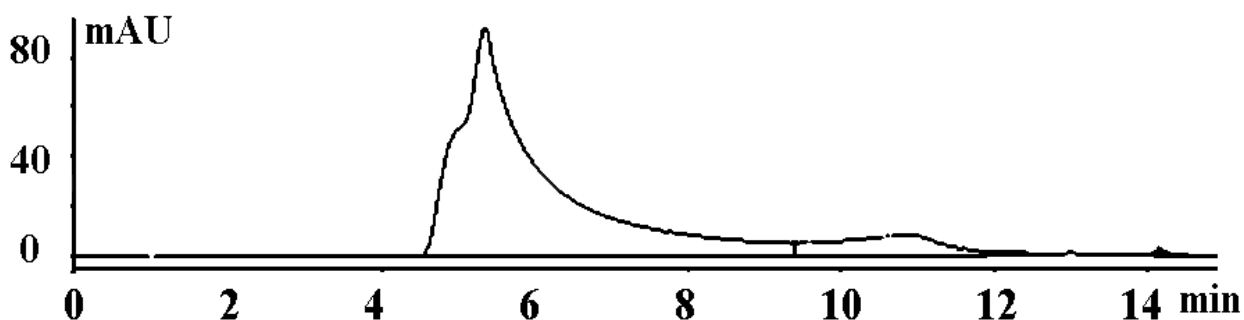
3.3. HMP-SA, UV @280 nm



3.4. HMP-AI, UV @280 nm



3.5. HMP-SA, UV @252 nm



3.6. HMP-AI, UV @252 nm

Fig.3. HPLC analysis of **HMP-SA** and **HMP-IA** on column Biosep 4000; detection – UV 286, 280,252 nm.

In our previous work the absorption maxima of **HMP-SA**, **HMP-SC**, **HMP-SO** and **HMP-AI** at 286, 282-280 (shoulder) and 252 nm in veronal-saline buffer, pH 7.35, were observed in the UV spectra of these preparations [1-3]. Sugars have no chromophores and therefore do not absorb light in the UV range. Consequently, this absorption could arise from **PDPGA** and we can detect it by HPLC analysis of **HMP-SA** and **HMP-AI** using UV detector (Fig. 3), but at the same time we can not detect the polysaccharides in this preparation by UV detector. Therefore, in order to detect both **PDPGA** and residual polysaccharides we carried out HPLC analysis of **HMP-SA** and **HMP-AI** with use of RI detector (Figs. 4-7).

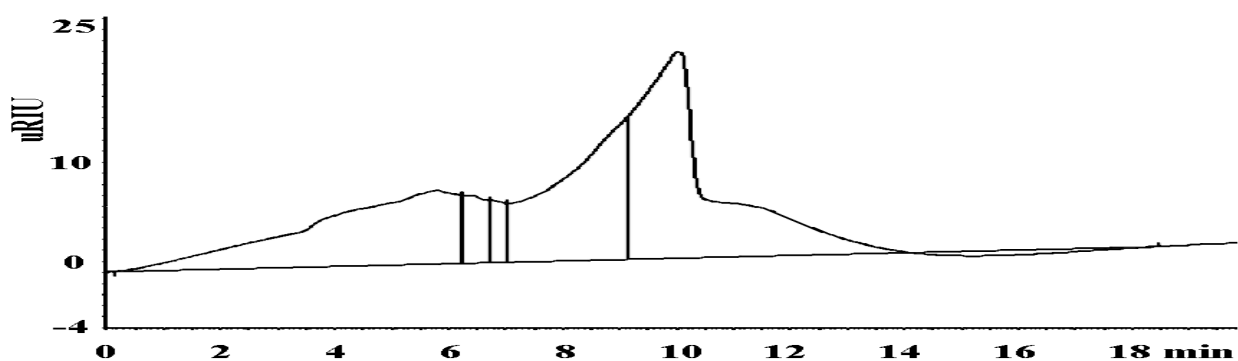


Fig. 4. HPLC analysis of **HMP-SA** on column Biosep 4000; injection – 20 ul; detection – RI.

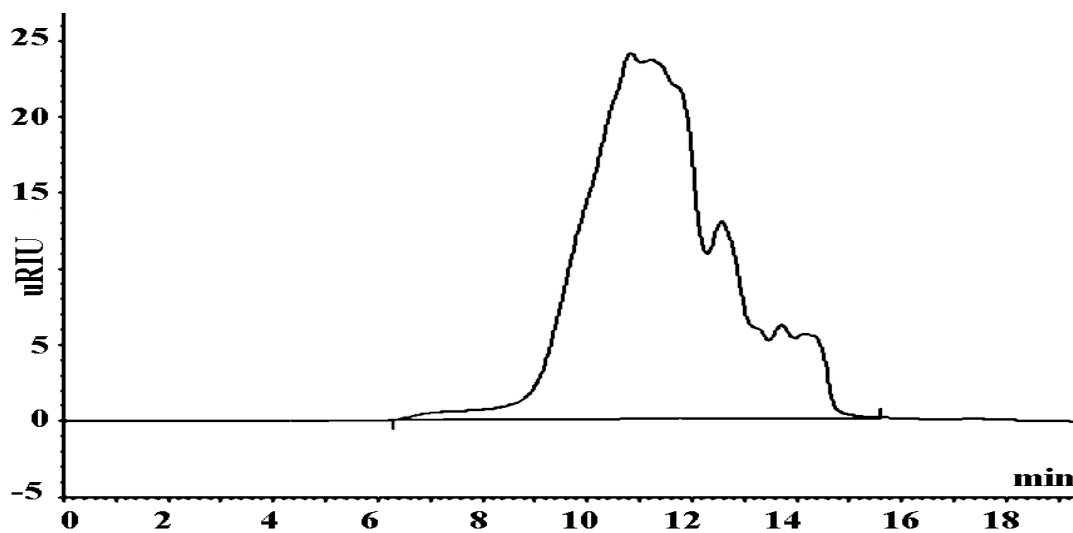


Fig. 5. HPLC analysis of **HMP-SA** on column Polysep 2000; injection – 20 ul; detection – RI.

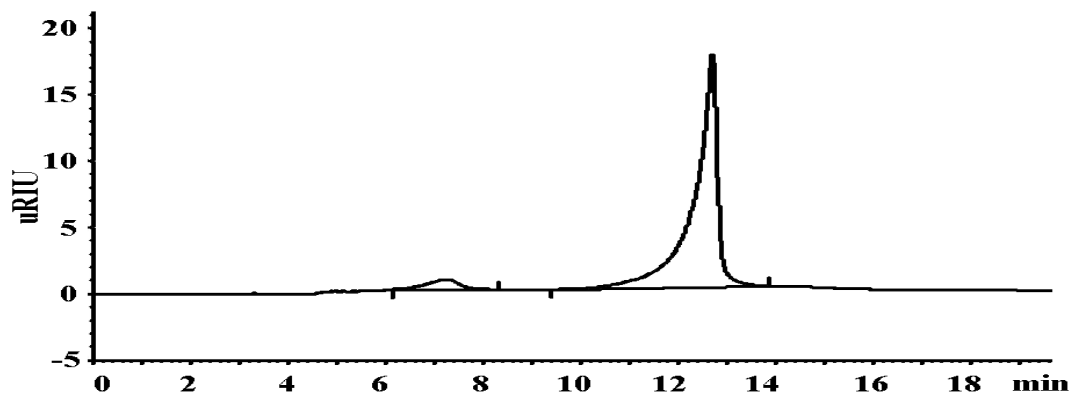


Fig. 6. HPLC analysis of **HMP-SA** on column Polysep 6000; injection – 20 ul; detection – RI.

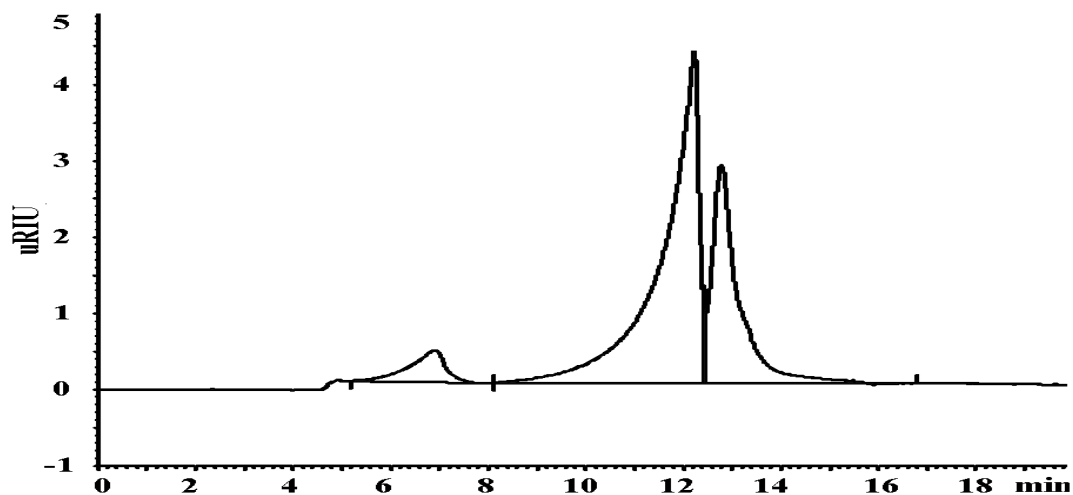


Fig. 7. HPLC analysis of **HMP-SA** on column Polysep 6000; injection – 9 ul; detection – RI.

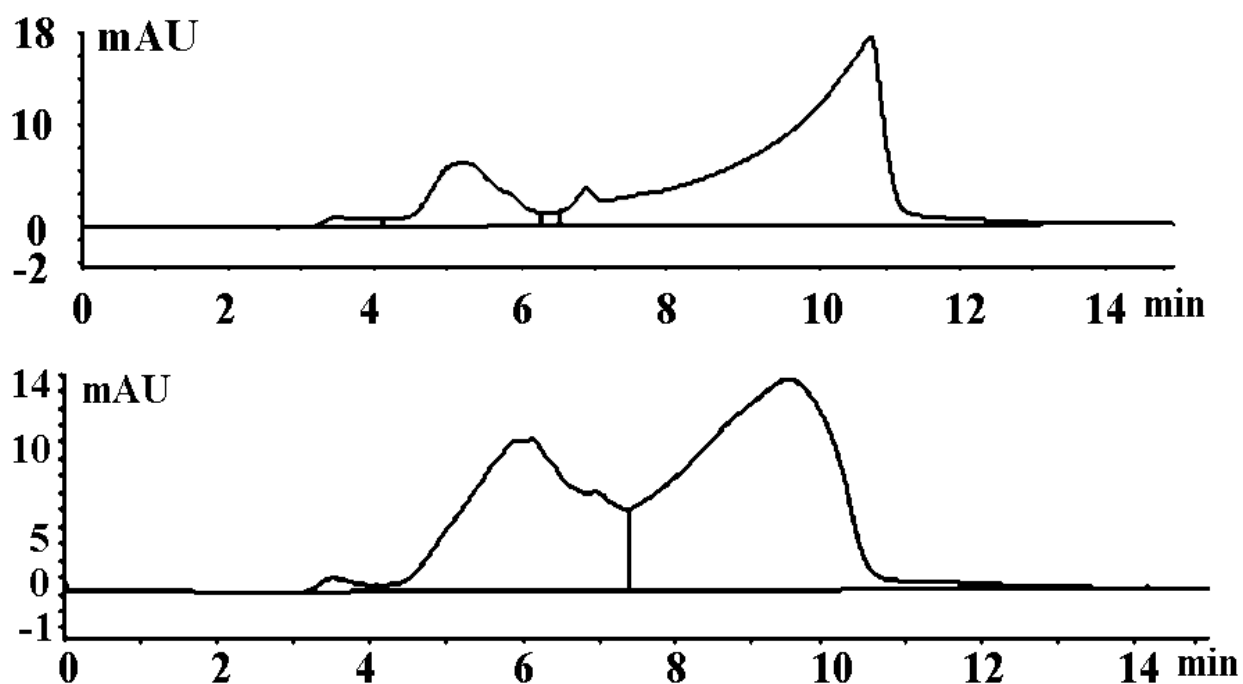


Fig. 8. HPLC analysis of **HMP-SA** (top) and **HMP-AI** (bottom) on column Biosep 4000; injection – 20 ul; detection – RI.

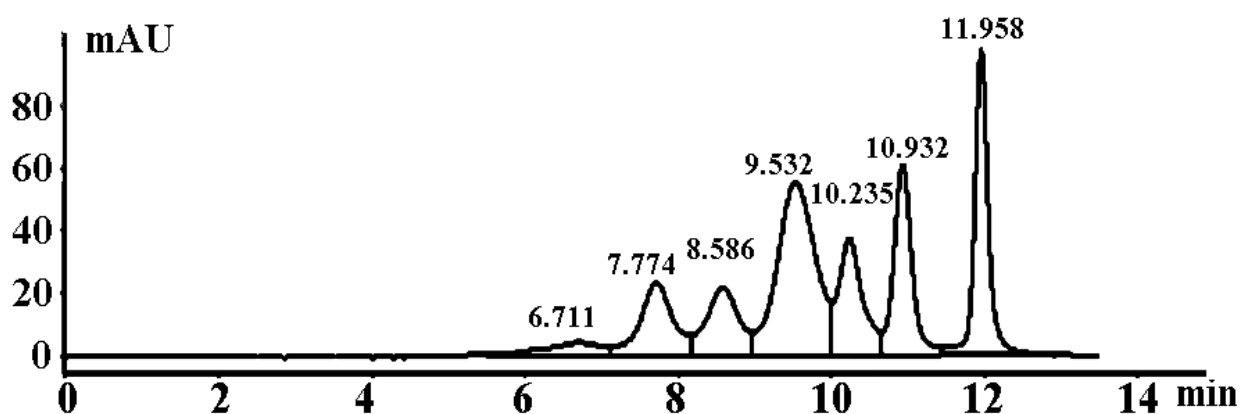


Fig. 9. HPLC analysis of mixture of standard proteins on column Biosep 4000; injection – 5 ul; detection – UV.

At 280 nm and 286 nm of UV detector, only the high molecular weight part of both *S. asperum* polymer and *A. italica* polymer showed up and the low MW part of the polymers did not show up. When wavelength was set to 252nm, the low molecular weight part of the polymers showed up besides the high MW part of the polymers (Fig. 3).

On RI detector, we can see that both polymers have high MW parts (Fig. 8), which according to calibration of column by mixture of standard proteins (Fig. 9) are more than 669 142

KDa and supposedly might be phenolic polymer **PDPGA**. Relatively lower MW parts (Fig. 8) around 150 KDa that we could not see on UV detector presumably represent polysaccharides.

Thus, we did not get a clear separation of residual polysaccharides from **PDPGA** by HPLC analysis of **HMP-SA** and **HMP-AI** on column Biosep 4000 (Figs. 4, 8). HPLC analysis of **HMP-SA** on column Polysep 2000 (Fig. 5) showed bad separation, while the column Polysep 6000 gave some separation (injection 20 ul) (Fig. 6). The best separation of **PDPGA** and residual polysaccharides, unlike the column Polysep 2000 (Fig. 5), was achieved on the column Polysep 6000 (injection 9 ul) (Fig. 7). In this case the major peak (Fig. 6) split up into two peaks (Fig. 7). The first and the third peaks probably belong to polysaccharides and the second one – **PDPGA**.

Thus, chromatographic profiles of **HMP-SA** on Sepharose 2B GFC column [1,2] and HPLC on GFC column Polysep 6000 (Fig. 7) were similar, but separation by HPLC on Polysep 6000 was better. According to these data we confirmed our previous supposition that polysaccharides contents of **HMP-SA** are not covalently bounded with **PDPGA**. However it is very difficult to completely separate by GFC the polysaccharides from **PDPGA**. This phenomenon can be explained due to the presence of hydrogen bonds between **PDPGA** and residual polysaccharides which will hold the polysaccharides together with the phenolic polymer during fractionation by ultrafiltration and GFC. The **PDPGA** is chemically simple, but its molecules can form with each other and with the molecules of residual polysaccharides complex macromolecular associates up to their supramolecular organization due to hydrogen bonds [10].

The existence of non-covalently bonded organized supramolecular self-assembly comprising molecules of **PDPGA** and residual polysaccharides will be of interest of further research. Supramolecular architectures of this system is of great interest due to their hierarchical ordered structures (e.g., secondary conformations) and due to their potential biomedical and pharmaceutical applications [6,8,9,11-13].

In our future study we will try to carry out HPLC analysis of **HMP-SA** and **HMP-AI** using DMSO or 6M urea [14] as mobile phases to destroy hypothetical inter-molecular hydrogen bonds.

EXPERIMENTAL

Extraction and Isolation. Hot water extraction of crude polysaccharides from grounded and pretreated in Soxhlet apparatus plant materials was carried out as described in paper [15]. Further fractionation in stirred ultrafiltration cell on membrane filters afforded **HMP-SA**, **HMP-SC**, **HMP-SO** and **HMP-AI** [1-3].

CD spectra. CD spectra of **HMP-SA**, **HMP-SC**, **HMP-SO** and **HMP-AI** were performed on a Jasco J-715 instrument (Jasco Co, Tokyo, Japan) equipped with peltier temperature control system. CD spectrum of **HMP-SA** (C = 0.12 mg/ml, H₂O): $\Delta\epsilon_{286} + 3$, $\Delta\epsilon_{280} + 2.5$, $\Delta\epsilon_{235.6} - 2.5$, $\Delta\epsilon_{214} + 48$, $\Delta\epsilon_{203.6} - 26$, $\Delta\epsilon_{193.6} + 3.5$.

HPLC analyses. In case of data on UV detector, HPLC separations of **HMP-SA** and **HMP-AI** were performed on Agilent 1100 HPLC system (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) with quad pumps, auto sampler and VWD detector. Chemstation software was used for data analysis. In case of data on RI detector, was used Shimadzu HPLC SCL-10A VP system (Shimadzu Scientific Instruments, Somerset, NJ, USA) with LC-10AP pump and RID-10A RI detector and ThermaSphere column heater. EZstart 7.4 SP1 software was used for data analysis.

TEST CONDITIONS

A) silica-based GFC column Biosep 4000 (300 x 7.8 mm) SN517561-4, (Phenomenex Inc., Torrance, CA, USA); mobile phase – 100 mM sodium phosphate buffer pH 6.8 + 0.025% NaN₃; flow – 1 ml/min; detection – UV 286, 280 and 252 nm; temp. – ambient; injection – 5 µl; sample – 20 mg **HMP-SA** and **HMP-AI** was dissolved in 1 mL 100 mM sodium phosphate buffer pH 6.8.

b) silica-based GFC column Biosep 4000 SN517561-4 and polymer-based GFC columns Polysep 2000 and Polysep 6000 (33 x 7.8 mm) (Phenomenex Inc., Torrance, CA, USA); mobile phase – water; detection – RI; flow – 1 ml/min; temp. – ambient or 60°C; injection – 20 µl or 9 µl; sample – 10 mg of **HMP-SA** and **HMP-AI** was dissolved in 1.5 mL 30 mM sodium phosphate buffer pH 6.8.

c) the molecular weight of **HMP-SA** and **HMP-AI** were estimated by calibration of the column using QC standard proteins mix test on GFC 4000 5µm. Test conditions: mobile phase – 100 mM sodium phosphate buffer pH 6.8 + 0.025% NaN₃; flow – 1 ml / min; detection – UV 280nm; temp. – ambient; injection – 5µl; samples – thyroglobulin (MW 669,000) – 7.774 min., IgA (MW 300,000) – 8.586 min., IgG (MW 150,000) – 9.532 min., ovalbumin (MW 44,000) – 10.235 min., myoglobin (MW 17,000) – 10.932 min and uridine (MW 244) – 11.958 min.

Symphytum asperum-ის და *Anchusa italica*-ს(Boraginaceae) პოლი[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ) გლიცერინისმჟავას] პრეპარატების მესქ(HPLC) ანალიზი გელ-ფილტრაციის სხვადასხვა სვეტის გამოყენებით

ვ. ბარბაქაძე, ლ. გოგილაშვილი, ლ. ამირანაშვილი, მ. მერლანი, კ. მულკიჯანიანი, ი. ვონგი, ს. გოქაძე , ჯ. ჰოანგი, ი. რუსტამოვი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ი. ქუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, თბილისი

ფენომენესი, კვლევისა და განვითარების ჯგუფი, ტექნოლოგიისა და მედიის განვითარება, ტორენსი, 90501 კალიფორნია, აშშ

Symphytum asperum- ის და *Anchusa italica*-ს მაღალმოლეკულური პრეპარატების ძირითადი ქიმიური კომპონენტის, პოლი[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)გლიცერინის მჟავას] (პდჰმ) მაღალეფექტური სითხოვანი ქრომატოგრაფიის (მესქ) გელფილტრაციული ანალიზით დადგენილია, რომ ის არ არის კოვალენტური ბმით დაკავშირებული ნარჩენ პოლისაქარიდებთან. საკმაოდ რთულ ამოცანას წარმოადგენდა მესქ-ის გამოყენებით ნარჩენი პოლისაქარიდების პდჰმ-ისაგან მოცილება. ეს მოვლენა შეიძლება აიხსნას მათ შორის მრავალჯერადი წყალბადური ბმების არსებობით, რაც განაპირობებს ნარჩენი პოლისაქარიდებისა და პდჰმ-ის მსგავს შეკავების დროს მესქ-ით ფრაქციონირების პროცესში. სავარაუდოდ პდჰმ წარმოქმნის პოლისაქარიდებთან რთულ მაკრომოლეკულურ არქიტექტონიკას სუპრამოლეკულური სისტემის სახით.

REFERENCES

1. *V.Barbakadze, E.Kemertelidze, A.I.Usov, et.al.* (1999), Proc. Georg. Acad. Sci., Biol. Ser., **25**, 4-6: 207-216.
2. *V.Barbakadze, A.J.J. van den Berg, C.J.Beukelman, et. al.*(2009), Chem. Nat. Compds., **45**, 1: 6-10.
3. *V. Barbakadze, L.Gogilashvili, L.Amiranashvili,et. al.* (2010), Nat. Prod. Commun., **5**, 7: 1091-1095.
4. *V.V.Barbakadze, E.P.Kemertelidze, A.S.Shashkov, A.I.Usov* (2000), Mendeleev Commun., **10**, 4: 148-149.
5. *V.V.Barbakadze, E.P.Kemertelidze, I.L.Targamadze,et. al.*(2002), Rus. J. Bioorg. Chem., **28**, 4: 326-330.
6. *V.Barbakadze, E.Kemertelidze, I.Targamadze,et. al.* (2005), Molecules. 2005, **10**, 9: 1135-1144.
7. *V.Barbakadze, E.P.Kemertelidze, I.Targamadze,et. al.*(2005), Chem. Nat. Compds., **41**, 4: 374-377.
8. *C.M.Barthomeuf, E.Debiton, V.V.Barbakadze, E.P.Kemertelidze* (2001), J. Agric. Food Chem., **49**, 8: 3942-3946.
9. *V.V.Barbakadze, E.P.Kemertelidze, K.G.Mulkijanyan, et. al.* (2007), Pharm. Chem. J.,**41**, 1: 14-16.
10. *J.-M. Lehn.* Supramolecular chemistry: concepts and perspectives (1995), Publisher: Wiley-VCH. 271 pp.
11. *V.Barbakadze, K.Mulkijanyan, M.Merlani, et. al.* (2008), Bull. Georg. Natl. Acad. Sci., **2**, 3: 108-112.
12. *V.Barbakadze, K.Mulkijanyan, L.Gogilashvili,et. al.* (2009),Bull. Georg. Natl. Acad. Sci., **3**, 1: 159-164.
13. *K.Mulkijanyan,V.Barbakadze, Zh.Novikova, et. al.* (2009), Bull. Georg. Natl. Acad. Sci. **3**, 3: 114-117.
14. *M.M.Smith, A.Bacic, I.A.M.Cruickshank* (1987), Phytochemistry, **26**, 5: 1339-1342.
15. *V.V. Barbakadze, R.A. Gakhokidze, Z.S. Shengelia, A.I. Usov* (1989), Chem. Nat. Compds. **25**, 3: 281-286.

Разработка технологии получения субстанции поли [3-(3,4-дигидрок-сифенил)глицериновой кислоты] (ПДФК) из *Symphytum asperum*.

Гокадзе С., Барбакадзе В., Гогилашвили Л., Амиранашвили Л., Бакуридзе А.
Тбилисский государственный медицинский университет

Введение

Развитие механизации, транспорта и химической промышленности, широкое использование электро- и атомной энергии, а также учащение в последние годы природных и техногенных катастроф и увеличение числа военных операций и террористических актов в ряде стран обусловили рост количества травматических повреждений (ушибов, ран, ожогов).

Для лечения подобных травм широко применяются препараты, полученные из природного сырья и синтетических субстанций. В последнее время особой популярностью пользуются растительные лечебные средства.

Окопник (*Symphytum* L.) является многолетним растением, которое более 2000 лет используется для лечения переломов костей, поврежденных сухожилий, язв органов желудочно-кишечного тракта. Он способствует заживанию ран, помогает рассасыванию экссудатов в легких и уменьшает воспалительные процессы в суставах. В грузинской народной медицине галеновые препараты окопника используются как средства, ускоряющие процессы регенерации. Окопник содержит значительное количество питательных веществ, таких как белки и витамины, а также антиоксиданты. Биологическая активность этого растения обусловлена другими составляющими соединениями: полисахаридами, танинами, пирролизидиновыми алкалоидами и аллантаином, который считается веществом, ответственным за стимуляцию деления клеток и регенерацию соединительных тканей, костей и хрящей. Традиционно препараты окопника использовались как для наружного, так и для внутреннего применения, однако на сегодняшний день внутреннее применение препаратов окопника строго ограничено из-за гепатотоксических и карциногенных свойств пирролизидиновых алкалоидов [1-3].

В результате исследований по поиску активной субстанции окопника из корней и стеблей кавказских видов окопника (*S. asperum*, *S. caucasicum*) был выделен фенольный

полимер поли [3-(3, 4-дигидроксифенил) глицериновая кислота] (ПДФГК), содержание которого составляет примерно 25% в сумме полисахаридов и 1.5-2.5% в воздушно-сухом растительном материале.

Такого типа биополимер не был известен в природе и был идентифицирован впервые. Это соединение представляет собой полимер производного кофейной кислоты и является первым представителем простых природных полиэфиров, повторяющееся звено которого представлено 3-(3,4-дигидроксифенил) глицериновой кислотой. Этот фенольный полимер окопника, в отличие от его полисахаридов, обладает выраженными иммуномодуляторными (антикомплементарными), антиоксидантными, антилипопероксидантными и противовоспалительными свойствами. [4-9].

В экспериментах *in vivo* установлено, что эффективность заживления ран при помощи корней окопника сумма полисахаридов свободных алкалоидов пирролизидина и аллантаина в четыре раза больше, чем эффективность аллантаина. На основе полученных данных мы пришли к выводу, что активным началом суммы полисахаридов оказываются не собственно полисахариды, которые в данном случае являются балластными веществами, а входящая во фракцию полисахаридов ПДФГК.

Разработана простая, быстрая, чувствительная и воспроизводимая спектрофотометрическая методика количественного определения ПДФГК, использование которой возможно в серийных экспериментах [11].

Целью настоящего исследования являлась разработка технологии получения субстанции поли[3-(3,4 дигидроксифенил)глицериновой кислоты] (ПДФГК) из стеблей окопника шершавого.

Материал и методы исследования.

Объектами исследования являлись стебли окопника шершавого (*S. asperum*), собранные в июне 2012 г. в с. Даниспараули, Хулойскогорайона, в фазе цветения растения.

В ходе выделения применялись армированные ультрафильтрационные мембранные фильтры двух типов: I) микрофильтрационная флоропластовая мембрана, покрытая слоем полисульфонасо средним размером мембранных пор 800-900 Å (~80-90 нм, 368-414 kDa); II) микрофильтрационная флоропластовая мембрана, покрытая слоем полиоксидазоласо

средним размером мембранных пор 300-400Å (~ 30-40 нм, 138-184 kDa).

Методы исследования: для количественного определения ПДФГК в растительном сырье и извлечениях из него использовали спектрофотометрический метод [11]. Экстракцию проводили на кипящей водяной бане с обратным холодильником. Очищенные извлечения сушили лиофильно.

Одной из важных стадий при получении фитопрепаратов является экстракция растительного сырья. Для достижения быстрого и максимального перехода действующих веществ в извлечение необходимо изучить влияние различных факторов на процесс экстрагирования.

Удаление гепатотоксических и карциногенных алкалоидов группы пирролизидина из стеблей шершавого окопника было произведено с помощью сжиженного газа, вплоть до отрицательной реакции на отмеченных веществ. Для последующих исследований были использованы стебли окопника, очищенные от пирролизидиновых алкалоидов.

Учитывая гидрофильный характер ПДФГК в качестве экстрагента была выбрана вода.

Было изучено влияние соотношения сырья и экстрагента на выход ПДФГК и суммы полисахаридов. Длительность контакта на каждом параметре была равной и длилась 60 минут на кипящей водяной бане. Полученные результаты даны в таблице 1.

Таблица 1. Влияние соотношения сырья и экстрагента на выход ПДФК и суммы полисахаридов (СП) из стеблей *S.asperum*

Соотношение сырья и экстрагента	Содержание ПДФГК и полисахаридов, %		Истощение сырья, %		Отношение ПДФГК / СП, %
	ПДФГК	СП	ПДФГК	СП	
1:10	1.34	2.68	92.40	92.41	50.00
1:15	1.42	2.85	97.93	98.28	49.82
1:20	1.43	2.87	98.62	98.96	49.83
1:30	1.44	2.88	99.31	99.31	50.00

Примечание: содержание полисахаридов и ПДФГК в воздушно-сухом сырье составляет 1.45 и 2.90%, соответственно

Из данных таблицы 1 видно, что оптимальное соотношение сырья и экстрагента составляет 1:15.

В процессе извлечения из стеблей активных веществ особое значение приобретает температурный режим. ПДФГК не относится к термолабильным веществам, поэтому была изучена динамика его извлечения по отношению к температуре. Результаты влияния температуры на выход ПДФГК и суммы полисахаридов даны в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, оптимальной температурой экстракции стеблей окопника шершавого является 90° С.

Установление времени равновесной концентрации в системе – сырье-экстрагент было определено изучением динамики экстракции стеблей шершавого окопника. Результаты приведены в таблице 3.

Таблица 2. Влияние температуры на выход ПДФГК и суммы полисахаридов (СП) из стеблей *S.asperum*

Температура, °С	Содержание ПДФГК и полисахаридов, %		Истощение сырья, %		Отношение ПДФГК/СП, %
	ПДФГК	СП	ПДФГК	СП	
20	0.52	1.05	35.86	36.21	49.52
30	0.88	1.75	60.69	60.34	50.28
50	1.23	2.45	84.83	84.48	50.20
70	1.37	2.73	94.48	94.14	50.18
90	1.43	2.85	98.62	98.28	50.18

Таблица № 3 Влияние времени и кратности экстракции на выход ПДФГК и суммы полисахаридов (СП) из стеблей *Symphytum asperum*

Время, мин.	Содержание ПДФГК и полисахаридов, %				Истощение сырья, %		Отношение ПДФГК / СП, %
	I контактфаз		II контактфаз		%		
	ПДФГК	СП	ПДФГК	СП			
15	0.48	1.00	0.12	0.23	41.38	42.41	48.78
30	0.75	1.51	0.18	0.37	64.14	64.83	49.47
45	0.93	1.85	0.27	0.55	82.76	82.76	52.17
60	1.01	2.03	0.32	0.65	91.72	92.41	49.63
75	1.03	2.05	0.33	0.65	93.79	93.10	50.37
90	1.04	2.09	0.34	0.73	95.17	97.24	48.94
105	1.05	2.08	0.36	0.75	97.24	97.59	49.82

Из таблицы 3 видно, что при извлечении ПДФГК и суммы полисахаридов из стеблей окопника равновесное положение при I контакте фаз достигается через 60 мин, а при втором контакте фаз – через 90 мин. Следовательно, для максимального извлечения ПДФГК из собранных растений необходима двукратная экстракция в течение 60-90 мин.

На следующем этапе исследования для выделения ПДФГК из полученного извлечения (в основном, содержавшего сумму полисахаридов) использовали ультрафильтрационные мембранные фильтры I (полисульфон, диаметр пор 800-900Å) и II (полиоксадиазол, диаметр пор 300-400Å).

В ходе ультрафильтрации на мембране I 800 мг суммарного препарата полисахаридов, было получено 176 мг (выход 22%), а на мембране II из 3 г суммарного препарата – 233 мг (выход 7.7%) фракции, обогащенной ПДФГК. Профиль УФ спектра полученных фракций сходен с таковым ПДФГК (характерный пик при λ 286 нм, Рис. 1). Количество балластных веществ в фильтрате составило 425 мг и 1.8 г соответственно для мембран I и II, в УФ спектре пики поглощения, характерные для ПДФГК, не наблюдаются, что свидетельствует о возможности применения обоих типов мембран для получения фракций, обогащенных ПДФГК.

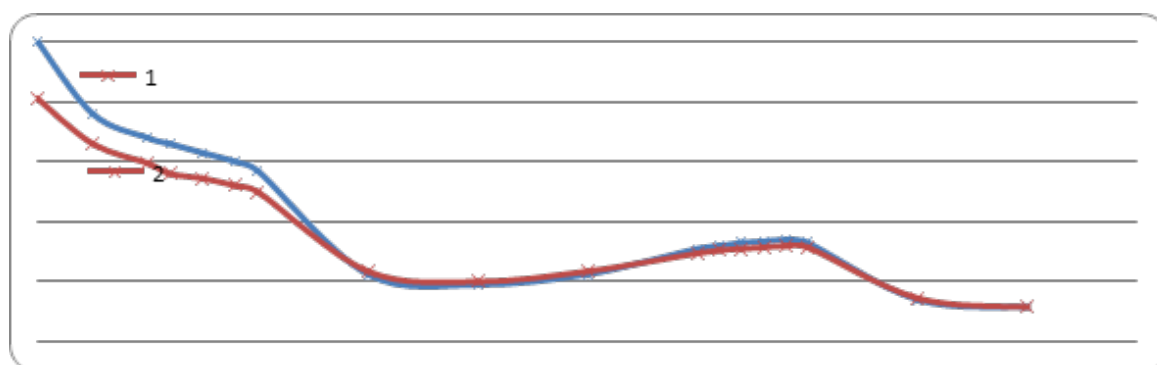


Рис.1. УФ спектры фракции, обогащенной ПДФГК, после ультрафильтрации с применением мембран I и II. В обоих случаях четко выражен характерный для ПДФГК пик при λ 286 нм.

После лиофильной сушки обогащенной фракции был получен темно-коричневый мелкокристаллический порошок – искомая субстанция ПДФГК.

Проведенные эксперименты легли в основу технологической схемы получения субстанции (Рис. 2).



Рис. № 2. Технологическая схема получения субстанции.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Настоящая работа выполнена при финансовой поддержке Национального Научного Фонда Грузии им. Ш.Руставели в рамках гранта AR-109-8-403-11.

ЛИТЕРАТУРА

1. N.Bach, S. N.Thung, F.Schaffner. Comfreyherbtea-inducedhepaticveno-occlusivedisease. Am. J. Medicine. 1989; 87: 97-99.
2. MacKayD., MillerA. L.Wound healing. Nutritional support for wound healing. Alternative medicine review. 2003; 8(4): 359-377.
3. GogilashviliL., AmiranashviliL. BarbakadzeV. Merlani M. MulkijanyanK, ShaburishviliE. Obtaining of toxic pyrrolizidine alkaloid-free biologically active high molecular preparations of *Symphytumasperum* and *S.caucasicum*. Bull. Georg. Natl. Acad. Sci. 2008; 2(2): 85-89. <http://www.science.org.ge>

4. Barbakadze V., Kemertelidze E., Usov A. I., Kroes B.H., Quarles van Ufford H.C., van den Worm E., Beukelman C.J., van den Berg A.J.J., Labadie R.P. Evaluation of immunomodulatory activity of some plant polysaccharides. *Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser.* 1999;25(4-6): 207-216.
5. Barbakadze V., Kemertelidze E.P., Targamadze I., Mulkijanyan K., Kemmink J., van den Berg A.J.J., Beukelman C.J., Usov A.I. Poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid] from the Stems of *Symphytum asperum* Lepech. And *S. caucasicum* Bieb. (Boraginaceae). *Chem. Nat. Compds.*, 2005; 41(4): 374-377. <http://www.springerlink.com/content/y151x62623314962/>
6. Barbakadze V.V., Kemertelidze E.P., Shashkov A.S., Usov A.I. Structure of a new anticomplementary dihydroxycinnamate – derived polymer from *Symphytum asperum* (Boraginaceae). *Mendeleev Communications*. 2000; 10(4): 148-149. <http://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2000/MC/X0010148>
7. Barbakadze V.V., Kemertelidze E.P., Targamadze I.L, Shashkov A.S, Usov A.I. Poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid]: A new biologically active polymer from two comfrey species *Symphytum asperum* and *S. caucasicum* (Boraginaceae). *Russian J. Bioorg. Chem.* 2002; 28(4): 326-330. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12197395>
8. Barbakadze V., Kemertelidze E., Targamadze I., Mulkijanyan K., Shashkov A.S., Usov A. I. Poly [3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid], a new biologically active polymer from *Symphytum asperum* Lepech. And *S. caucasicum* Bieb. (Boraginaceae). *Molecules*. 2005; 10(9): 1135-1144. <http://www.mdpi.com/1420-3049/10/9/1135/pdf>
9. Barbakadze V.V., Kemertelidze E.P., Mulkijanyan K.G., van den Berg A.J.J, Beukelman., C.J., van den Worm E., Quarles van Ufford H.C., Usov A.I. Antioxidant and anticomplementary activity of poly [3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid] from *Symphytum asperum* and *S. caucasicum*. *Pharm. Chem. J.* 2007; 41(1):14-16. <http://www.springerlink.com/content/q6x75103ur4u5811>
10. Barbakadze V., Mulkijanyan K., Gogilashvili L., Amiranashvili L., Merlani M., Novikova Zh., Sulakvelidze M.. Allantoin- and pyrrolizidine alkaloids-free wound healing compositions from *Symphytum asperum*. *Bull. Georg. Natl. Acad. Sci.* 2009;3(1): 159-164. <http://www.science.org.ge>
11. Barbakadze V., Gogilashvili L., Amiranashvili L., Merlani M., Mulkijanyan K. Spectrophotometric quantitative determination of poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric Acid]. *Bull. Georg. Natl. Acad. Sci.* 2010; 4(3): 123-126. <http://www.science.org.ge>

РЕЗЮМЕ

Разработка технологии получения субстанции поли [3-(3,4-дигидроксифенил)глицериновой кислоты] (ПДФК) из *Symphytum asperum*

Гокадзе С., Барбакадзе В., Гогилашвили Л., Амиранашвили Л., Бакуридзе А.
Тбилисский государственный медицинский университет, Тбилиси, Грузия

Окопник (*Symphytum L.*) является многолетним растением, которое более 2000 лет используется как растительное лекарственное средство. Окопник используется для лечения переломов костей, поврежденных сухожилий, язвенных образований желудочно-кишечного тракта. Он способствует заживанию ран, помогает рассасыванию экссудатов в легких и уменьшает воспалительные процессы в суставах. В грузинской народной медицине галеновые препараты окопника шершавого используются как средства, ускоряющие процессы регенерации. Установлено, что он содержит алкалоиды группы пирролизидина – гепатотоксического и карциногенного действия, кроме того основным действующим веществом является поли [3-(3,4 дигидроксифенил)глицериновая кислота] (ПДФК).

Целью настоящей работы являлась разработка технологии получения субстанции – поли[3-(3,4 дигидроксифенил)глицериновой кислоты] (ПДФК) из стеблей окопника шершавого, не содержащей токсические пирролизидиновые алкалоиды.

В процессе работы были установлены оптимальные условия экстракции и очистки: на первом этапе экстракция из растительного сырья алкалоидов группы пирролизидина производится сжиженными газами, затем производится извлечение суммы полисахаридов, в соотношении сырья и экстрагентов 1:15 при температуре 90° С, дважды в течение – 60 и 90 минут. Выделение конечного продукта – ПДФК из суммы полисахаридов производится ультрафильтрацией на мембранных фильтрах. Полученные результаты исследования легли в основу технологической схемы получения субстанции.

SUMMARY

Development of technology for the substance of poly[3 – (3,4-dihydroxyphenyl) glyceric acid] (PDFK) from *Symphytum asperum*.

Gokadze S., Barbakadze V., Gogilashvili L., Amiranashvili L., Bakuridze A.
Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

Comfrey (*Symphytum L.*) is a perennial plant has been used as a herbal remedy for over 2,000 years. Comfrey is used to treat bone fractures, tendon injuries, ulcer lesions of gastrointestinal tract. It promotes wound healing, accelerates exudate resorption in the lungs and reduces joints' inflammation. In Georgian folk medicine, herbal remedies from comfrey are used to accelerate regeneration processes. Comfrey contains hepatotoxic and carcinogenic pyrrolizidine alkaloids, besides the main active ingredient is poly [3 – (3,4-dihydroxyphenyl) glyceric acid] (PDFGK).

The aim of present work was to develop a technology for the substance – poly [3-(3,4-dihydroxyphenyl) glyceric acid] (PDFGK) from comfrey stems, free of toxic pyrrolizidine alkaloids. In the process, the optimal conditions for extraction and purification have been established: on the first stage pyrrolizidine alkaloids were removed from plant material by supercritical extraction; then the crude polysaccharides' fraction was obtained by water extraction (raw materials/extraction ratio was 1:15 at 90°C, the procedure was carried twice for 60 and 90 minutes). The isolation of the final product – PDFGK from crude polysaccharides' fraction was carried out by ultrafiltration on membrane filters. Based on the results of the research the technological scheme for the substance has been developed.

რეზიუმე

Symphytum asperum-დან პოლი [3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ) გლიცერინის მჟავას] სუბსტანციის მიღების ტექნოლოგიის შემუშავება

გოქაძე ს., ბარბაკაძე ვ., გოგილაშვილი ლ., ამირანაშვილი ლ., ბაკურიძე ა.

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო

ლაშქარა მრავალწლოვანი მცენარეა, რომელიც 2000-ზე მეტი წლის განმავლობაში გამოიყენება მცენარეულ სამკურნალო საშუალებად ძვლის მოტეხილობის, მყესების დაზიანების, გასტროინტესტინური ტრაქტის წყლულოვანი წარმონაქმნების მკურნალობისთვის, ხელს უწყობს ჭრილობის შეხორებას, ფილტვებში ექსუდატის გაწოვას, ამცირებს ანთებით პროცესებს სახსრებში. ქართულ ხალხურ მედიცინაშიც ხაოიანი ლაშქარას გალენური პრეპარატები გამოიყენება როგორც რეგენერაციის პროცესის დამაჩქარებელი საშუალებები. დადგენილია, რომ ნედლეული შეიცავს ჰეპატოტოქსიკური და კარცინოგენული მოქმედების პიროლიზიდინის ჯგუფის ალკალოიდებს, ამასთან, ძირითად მოქმედ ნივთიერებას წარმოადგენს ფენოლური პოლიმერი – პოლი[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)გლიცერინის მჟავა] (პდგმ).

კვლევის მიზანს წარმოადგენს ტოქსიკური პიროლიზიდინის ჯგუფის ალკალოიდების შემცველობის გარეშე სუბსტანციის-პდგმ-ის მიღება ხაოიანი ლაშქარას ღეროებიდან.

შემუშავდა ექსტრაქციის და გაწმენდის ოპტიმალური პირობები: პირველ ეტაპზე მცენარეული ნედლეულიდან პიროლიზიდინის ჯგუფის ალკალოიდების ექსტრაქცია წარმოებს გათხევადებული აირებით, შემდგომში პოლისაქარიდების ჯამის გამოწვლილვა ხდება ნედლეულის და ექსტრაგენტის 1:15 თანაფარდობით 90 °C ტემპერატურაზე, ორჯერადად-60 და 90 წთ-ის განმავლობაში. პოლისაქარიდების ჯამიდან პდგმ-ის გამოყოფა წარმოებს მემბრანული ტექნოლოგიების გამოყენებით. კვლევის შედეგები საფუძვლად დაედო სუბსტანციის მიღების ტექნოლოგიურ სქემას.

ს. გოჭაძე, კ. მულკვიჯანიანი, ვ. ბარბაქაძე, გ. მიქაია, ნ. ქურდიანი, ა. ბაკურიძე

Symphytum asperum–ის ღეროებიდან მიღებული ფენოლური პოლიმერის საფუძველზე ჭრილობის შემახორცებელი მალამოს შემუშავება

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ფარმაციის ფაკულტეტი, ი. ქუთათელაძის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტი

ჭრილობების მკურნალობისათვის ფართოდ გამოიყენება ბუნებრივი ნედლეულიდან და სინთეზური სუბსტანციებიდან მიღებული პრეპარატები. ბოლო პერიოდში განსაკუთრებული პოპულარობით სარგებლობენ მცენარეული წარმოშობის სამკურნალო საშუალებები.

ლაშქარა (*Symphytum*) არის მრავალწლიანი მცენარე, რომელიც 2000-ზე მეტი წლის განმავლობაში გამოიყენება ძვლის მოტეხილობების, მყესების დაზიანების დროს და ხელს უწყობს ჭრილობის შეხორცებას.

ლაშქარას პოლისაქარიდების ჯამის აქტიური სუბსტანციის ძიების პროცესში ვ. ბარბაქაძის და სხვა ავტორთა წინა წლების კვლევების შედეგად ლაშქარას კავკასიური სახეობების (*S. asperum*) ფესვებიდან და ღეროებიდან გამოყოფილი იქნა ფენოლური პოლიმერი პოლი[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)გლიცერინისმჟავა] (პდგმ). ლაშქარას ამ ფენოლურ პოლიმერს აღმოაჩნდა მაღალი იმუნომოდულატორული, ანტიოქსიდანტური, ანტილიპოპეროქსიდანტური და ანთების საწინააღმდეგო აქტიურობები [1-7].

დღეისათვის უპირატესობა ენიჭება ჭრილობის შემახორცებელ ისეთ პრეპარატებს, რომლებსაც მაღალ სპეციფიკურ ეფექტთან ერთად გააჩნიათ ტკივილგამაყუჩებელი, ანთებისსაწინააღმდეგო, ანტიმიკრობული მოქმედება, ამასთანავე არ ახდენენ გამაღიზიანებელ ზემოქმედებას ქსოვილებზე. სწორედ აღნიშნული თვისებების მატარებელია პდგმ-ი.

კვლევის მიზანია ლაშქარას ფენოლური პოლიმერის – პდგმ-ის საფუძველზე ჭრილობის შემახორცებელი მალამოს შემუშავება.

კვლევის ობიექტები და მეთოდები: კვლევის ობიექტებს წარმოადგენდა ლაშქარას ბიოპოლიმერი (პდგმ) და სხვადასხვა ბუნების ფუძე-მატარებლები და დამხმარე ნივთიერებები.

ექსპერიმენტული ნაწილი. მალამოების თერაპევტული ეფექტურობა მნიშვნელოვანწილად დამოკიდებულია ფუძეზე, რადგანაც ამ უკანასკნელზეა დამოკიდებული სამკურნალწამლო ნივთიერების გამოთავისუფლების სიჩქარე და სისრულე.

მალამოს ფუძის ოპტიმალური შემადგენლობის შერჩევის მიზნით შედგენილია 8 კომპოზიცია (ცხრილი 1).

ცხრილი N1

მალამოს სხვადასხვა კომპოზიციების შემადგენლობები

მალამოს შემადგენლობა, გ/N	1	2	3	4	5	6	7	8
პდგმ	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
ვაზელინი	90,0	64,0						75,0
უწყლო ლანოლინი		18,0						
წყალი			73,0		80,0	88,0	81,0	20,0
ნატრიუმის კარმოქსიმეთილცელულოზა		8,0	7,0					
პოლიეთილენგლიკოლი -1000				60,0				
გლიცერინი			10,0	30,0	10,0			
ნატრიუმის ალგინატი						2,0		
თიხა ასკანე							9,0	
ტვინ-80								5,0

მალამოების მომზადებას ვაწარმოებდით მოქმედი ნივთიერების, ფუძის ბუნების და მალამოს ტიპის გათვალისწინებით. მომზადებული კომპოზიციების სტაბილურობას ვსაზღვრავდით სხვადასხვა ტემპერატურაზე 24 საათის განმავლობაში შენახვისას ცენტრიფუგირების შემდეგ (6000 ბრ/წთ, 5 წთ-ისგანმავლობაში). კვლევის შედეგები მოცემულია N2 ცხრილში.

ცხრილი N2

სხვადასხვა შემადგენლობის მალამოების სტაბილურობის შესწავლის შედეგები

ფუძე N	კონსისტენცია	სტაბილურობა (ცენტრიფუგირების შემდეგ – 6000 ბრ/წთ 5 წთ-ისგანმავლობაში)			
		მომზადების შემდეგ	24 სთ. დაყოვნების შემდეგ		
			+20 °C	0°C	+45°C
1	მკვრივი, ერთგვაროვანი	0	0	0	0
2	რბილი, ერთგვაროვანი	0	0	0	0

3	თხევადი	0	0	0	0
4	თხევადი	0	ადგილიაქვსუმნიშვნელოგანშრევებას		
5	თხევადი	0	ადგილიაქვსუმნიშვნელოგანშრევებას		
6	რბილი, ერთგვაროვანი	0	0	0	0
7	რბილი, ერთგვაროვანი	0	ადგილიაქვსგანშრევებას		
8	რბილი, ერთგვაროვანი	0	ადგილიაქვსგანშრევებას		

მოყვანილი მონაცემებიდან (ცხრილი N2) ჩანს, რომ მიღებული მალამოები ძირითადად რბილი კონსტიტენციისაა და ერთგვაროვანია. ამასთან ემულსიური მალამოების ცენტრიფუგირებისას ირღვევა სტაბილურობა, თუმცა უმნიშვნელოდ.

მალამოების ბიოფარმაცევტული შესწავლავა ვაწარმოეთ აგარის გელზე in vitro ცდაში, დიფუზიის მეთოდით. შევამოწმეთ პდგმ-ის გამოთავისუფლების ხარისხი სხვადასხვა ფუძეებიდან(ცხრილიN3).

ცხრილიN3

პდგმ-ის დიფუზია აგარის გელში

ფუძეები	შეფერილიზონისდიამეტრი (მმ)						დიფუზიის კოეფიციენტი
	1sT	3	7	24	48	72	
ტემპერატურა20°C							
1	8	9	15	17	17	17	5,6
2	9	11	17	19	26	37	21,4
3	12	15	26	39	43	45	35,4
4	12	16	27	43	45	48	37,6
5	11	18	23	34	52	59	49,2
6	12	17	24	36	55	62	52,5
7	9	9	9	15	16	16	5,3
8	9	10	16	18	24	35	19.6
ტემპერატურა32°C							
1	9	9	9	18	22	26	34,4
2	10	15	26	40	47	51	40,2
3	13	17	23	38	50	54	44,0
4	12	15	22	36	52	56	47,2
5	13	19	27	46	59	65	59,2
6	16	23	32	50	63	69	62,4
7	10	10	10	20	25	28	35,7
8	10	14	25	38	42	48	37.7

კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ გამოთავისუფლების საუკეთესო მაჩვენებლებით გამოირჩევა N6 შემადგენლობა(ცხრილი N3).

პდგმ-ის შემცველი მალამოს (N1 ცხრილი, მეექვსე შემადგენლობა) ბიოლოგიური აქტიურობა შესწავლილია ცხოველებზე. შედეგად დადგენილია, რომ მოწოდებულ მალამოს გააჩნია გამობატული ჭრილობის შემახორცებელი მოქმედება.

ჩატარებული ექსპერიმენტული კვლევების შედეგად შეიძლება გავაკეთოთ შემდეგი დასკვნები:

1. ექსპერიმენტულად დასაბუთებულია და მოწოდებულია პდგმ-ის შემცველი მალამოს ოპტიმალური რეცეპტურა;

2. დადგენილია პდგმ-ის შემცველი მალამოს კოლოიდური სტაბილურობა. მალამო სტაბილურია როგორც მომზადებისთანავე, ასევე სხვადასხვა ტემპერატურაზე 24 საათის განმავლობაში შენახვის დროს შემდგომი ცენტრიფუგირებისას.

3. ბიოფარმაცევტული კვლევებით დადგენილია, რომ მალამოდან პდგმ-ის მაქსიმალური გამოთავისუფლება მიიღწევა ფუძედ ნატრიუმის ალგინატის გამოყენების შემთხვევაში.

4. ექსპერიმენტული კვლევებით ცხოველებზე დადგენილია, რომ მოწოდებულ მალამოს გააჩნია ჭრილობის შემახორცებელი მოქმედება.

ლიტერატურა

1. V.Barbakadze, E.Kemertelidze, A.I.Usov, B.H.Kroes, H.C.QuarlesvanUfford, E.vanden Worm, C.J.Beukelman, A.J.J.vandenBerg, R.P.Labadie. Evaluationofimmunomodulatoryactivityofsomeplantpolysaccharides. Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. 1999, V. 25, N 4-6, P. 207-216.

2. V.Barbakadze, E.P.Kemertelidze, I.Targamadze, K.Mulkijanyan, J.Kemmink, A.J.J. van den Berg, C.J.Beukelman, A.I.Usov. Poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid] from the Stems of *Symphytum asperum* Lepech.and *S. caucasicum* Bieb.(Boraginaceae). Chem. Nat. Compds., 2005, V. 41, N 4, P. 374-377.

3. V.V.Barbakadze, E.P.Kemertelidze, A.S.Shashkov, A.I.Usov. Structure of a new anticomplementary dihydroxycinnamate – derived polymer from *Symphytum asperum* (Boraginaceae). Mendeleev Communications. 2000, V. 10, N 4, P. 148-149.

4. V.V.Barbakadze, E.P.Kemertelidze, I.L.Targamadze, A.S.Shashkov, A.I.Usov. Poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid]: A new biologically active polymer from two comfrey species *Symphytum asperum* and *S. caucasicum* (Boraginaceae). Russian J. Bioorg. Chem., 2002, V. 28, No 4, P. 326-330.
5. V.Barbakadze, E.Kemertelidze, I.Targamadze, K.Mulkijanyan, A.S.Shashkov, A. I.Usov. Poly [3-(3, 4-dihydroxyphenyl) glyceric acid], a new biologically active polymer from *Symphytum asperum* Lepech. And *S. caucasicum* Bieb. (Boraginaceae). Molecules, 2005, V. 10, N 9, P. 1135-1144.
6. C.M.Barthomeuf, E.Debiton, V.V.Barbakadze, E.P.Kemertelidze. Evaluation of the dietetic and therapeutic potential of a high molecular weight hydroxycinnamate-derived polymer from *Symphytum asperum* Lepech. Regarding its antioxidant, antilipoperoxidant, antiinflammatory, and cytotoxic properties. J. Agric. Food Chem. 2001, V. 49, N 8, P. 3942-3946.
7. V.V.Barbakadze, E.P.Kemertelidze, K.G.Mulkijanyan, A.J.J.van den Berg, C.J.Beukelman, E.van den Worm, H.C.Quarles van Ufford, A.I.Usov. Antioxidant and anticomplementary activity of poly [3-(3, 4-dihydroxyphenyl) glyceric acid] from *Symphytum asperum* and *S. caucasicum*. Pharm. Chem. J., 2007, V.41, N 1, P. 14-16).

ABSTRACT

¹S. Gokadze, ²K. Mulkijanyan, ²V. Barbakadze, ¹G. Mikaia, ¹N. Kurdiani,
¹A. Bakuridze

Elaboration of wound healing ointment based on phenolic polymer from stems of *Symphytum asperum*

Tbilisi State Medical University, ¹ Faculty of Pharmacy, ² I. Kutateladze Institute
of Pharmacochemistry

The results of the development of wound healing ointment based on phenolic polymer from comfrey PDGA are presented. The optimal ointment formulation has been justified on the basis of experimental studies carried out.

The colloidal stability of PDGA containing ointment has been studied. The ointment remains stable both right after manufacturing and during storage at different temperatures for 24 hours with following centrifugation.

Biopharmaceutical studies established that the maximal release of PDGA from the ointment was achieved when sodium alginatis was used for an ointment base. Animal studies revealed that the ointment exhibits pronounced wound healing action.

Development of Formulation and Technology for the PDGA Gel

S. Gokadze, V. Barbakadze, K. Mulkiyan, L. Bakuridze, A. Bakuridze

Tbilisi State Medical University

Human skin injuries like wounds, burns and so on, are considered as an important problem. Despite the etiopathology such injuries are complicated with pain syndrome, pathogenic microflora, purulent exudate, abundant hydration, etc.

One of the most actual problems of pharmacy is the development of topical dosage forms for external application (ointments, patches, aerosols, etc.) with complex effects on skin wounds, burns and inflammatory factors [1,2,3].

The centuries-old practice of using phytopreparations (herbal remedies) proved that they have fewer side effects in comparison with synthetic drugs. Despite the wide application of herbal preparations, the literary data lacks information about their application in development of wound and burn healing modern dosage forms. Among the medicinal plants with the mentioned pharmacological actions, prickly comfrey (*S. asperum*) should be distinguished.

Comfrey (*Symphytum* L.) is a perennial plant, which has been used as a herbal remedy for more than 2,000 years. Comfrey is used for healing broken bones, tendon injuries, ulcer formations of gastro-intestinal tract and stimulates wound healing, pulmonary exudate absorption and reduces inflammation processes in the joints. According to Georgian traditional medicine, Comfrey (*Symphytum*) galenical preparations are used to accelerate the regeneration processes. Comfrey contains proteins, antioxidant vitamins, polysaccharides, tannins, pyrrolizidine alkaloids, and allantoin. Traditionally, Comfrey has been used for both external and internal purposes, but due to the presence of hepatotoxic and carcinogenic pyrrolizidine alkaloids, the internal use of comfrey preparations is now strictly limited [4,5].

The scheme for separation/isolation of water-soluble polysaccharide and high molecular (> 1000 kDa) fractions, allowing the complete removal of both toxic pyrrolizidine alkaloids and allantoin from roots, stems and leaves of *S. Asperum* and *S. caucasicum* has been developed [6].

Phenolic polymer poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid] (PDGA) or poly[oxy-1-carboxy-2-(3,4-dihydroxyphenyl)ethylene], amounting approximately 25% of polysaccharides and 1.5-2.5% of dry plant material, was isolated from the roots and stems of Caucasian comfrey species (*S. asperum*, *S. caucasicum*). Contrary to polysaccharides this phenolic polymer

of Comfrey appeared to have a high immunomodulatory (anticomplement), antioxidative, anti-liperoxydant, anti-inflammatory and wound-healing efficacy [7-11, 13-16].

The aim of the study was the development of the composition and technology for the PDGA-containing gel. To achieve this objective the following tasks were solved:

- Selection of gel base and excipients (auxiliary substances) according to the biopharmaceutical and technological studies;
- Development of gel optimal technology according to the studies of rheological properties;

The objects and methods of the study: To achieve the aim and solve the related objectives, physical, physico-chemical, technological, microbiological and pharmacological methods have been used.

For quantification of an active ingredient of the developed soft dosage forms – PDGA, a spectrophotometric method [12] modified according to the study objects, has been used.

The structural-mechanical properties were determined by using a digital rotational viscometer SNB-2. A spindle, selected on the base of conducted experiment.

Colloidal stability of emulsion system was evaluated by using the laboratory centrifuge: Type 310, „METRONEX” (Poland) according to GOST 29188.3-91 – “Cosmetics. A method for determining the emulsion stability”. Thermal stability was determined according to OST 18-21-81 “Cosmetic Creams”, under the strict changing of temperature conditions.

Gel osmotic activity was determined by using gravimetric method. Weight loss at drying and the average weight were determined according to the methods described in State Pharmacopoeia XI. Determination of pH value of aqueous extracts in dosage forms was performed potentiometrically according to the methods described in State Pharmacopoeia XI.

Biopharmaceutical studies were conducted in semiconductor membrane by using dialysis, Franz-type diffusion cells and spectrophotometry.

Statistical analysis of the results of the experiment was carried out according to the approach described in State Pharmacopoeia XI by using MS EXCEL statistical package.

With the aim to choose an gel-carrier, hydrophilic, lipophilic and hydrophilo-lipophilic bases have been studied. They provide light unction, anointing of the gel, do not induce the skin irritation and are used in the production of soft dosage forms for external use. The ingredient ratios of gel bases were selected on the base of literature review and data analysis (Table 1).

Table 1

Content of PDGA gel composition

Names of gel components	Gel composition number														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
PDGA	100														
Aerosil			8.0										10.0		
MC		25				3.0									
Na- CMC (Carboxy- methyl cel- lulose)					25							1.0			
Carbopol 940	1.0								1.0						
Xanthan gum											1.0				2.0
Sodium algi- nate															2.0
Clay Akane											10.0				
Vaseline				80.0											
Peo-400							65.0	30.0							
Peo -1500							15.0	30.0							
Peo -4000														60.0	
Glycerin					20.0	35.0		10.0				10.0		10.0	
linseed oil			80.0												
Tween-80									25						
Creamfor CO-40	3.0	2.0													
Distilled Monoglyc- eride				5.0											
Sodium hy- droxide	0.8								0.8						
Olive oil										65.4			79.0		
Spermacet										15.0					
Yellow candle										9.0					

Dimexide	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
Sodium benzoate	0.5	0.5			0.5	0.5			0.5		0.5	0.5			0.5
Purified/ distilled water	Up to 1000-									-	Up to 1000				
Diffusion diameter on agar gel (cm)	30	28	25	24	29	27	28	27	30	15	28	27	25	29	32

The model gels were prepared in accordance with the ingredient features. PDGA was diluted in water and the obtained aqueous solution was incorporated into hydrophilic base by stirring or preparing the desired form.

The obtained results point to the advantage of hydrophilic bases (NN1,2,5,6,7,8,-9,11,12,14,15). Of the above-mentioned hydrophilic bases, the compositions – NN1, 9 and 15 showed high apparent rates of diffusion in agarose gel, consequently, further investigation of these bases is continued. Osmotic activity of the gel is of great importance for treatment of inflammatory processes in the skin that promotes wound cleansing and fulfills “draining” function. Osmotic activity was determined by the method of dialysis using semi conductive membrane. The amount of absorbed water was determined gravimetrically and figured out in a percentage related to the initial mass (Fig. 2)

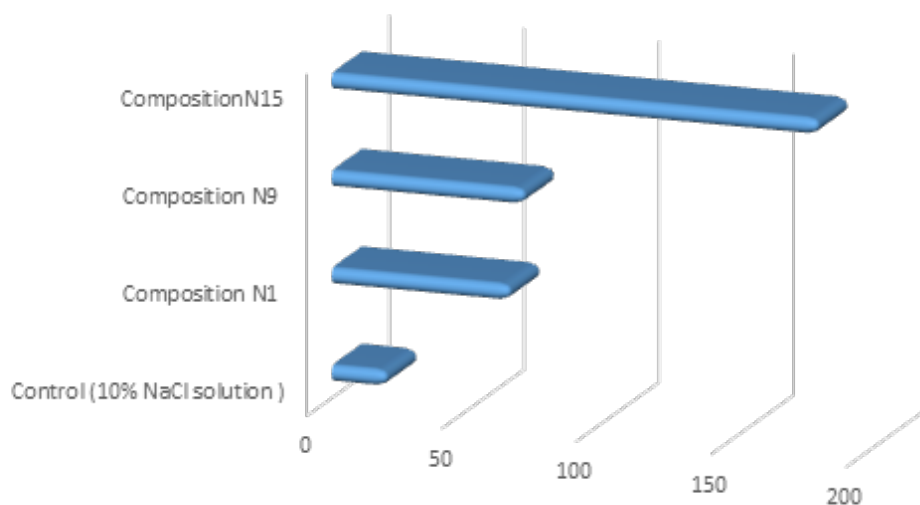


Fig. 1. PDGAGels osmotic activity detection results

The data (Table N2) show that the composition N15 is distinguished with draining activity and the amount of absorbed water – 180% points to its expressed osmotic activity.

In comparison with the other compositions, water absorption occurs equally throughout the entire period. The objects – NN1 and 9 have almost equal osmotic activities. For comparative assessment of the selected compositions (by various auxiliary substances PDGA degree of release was evaluated using Franz-type diffusion cells. The obtained results are shown in Fig. 2.

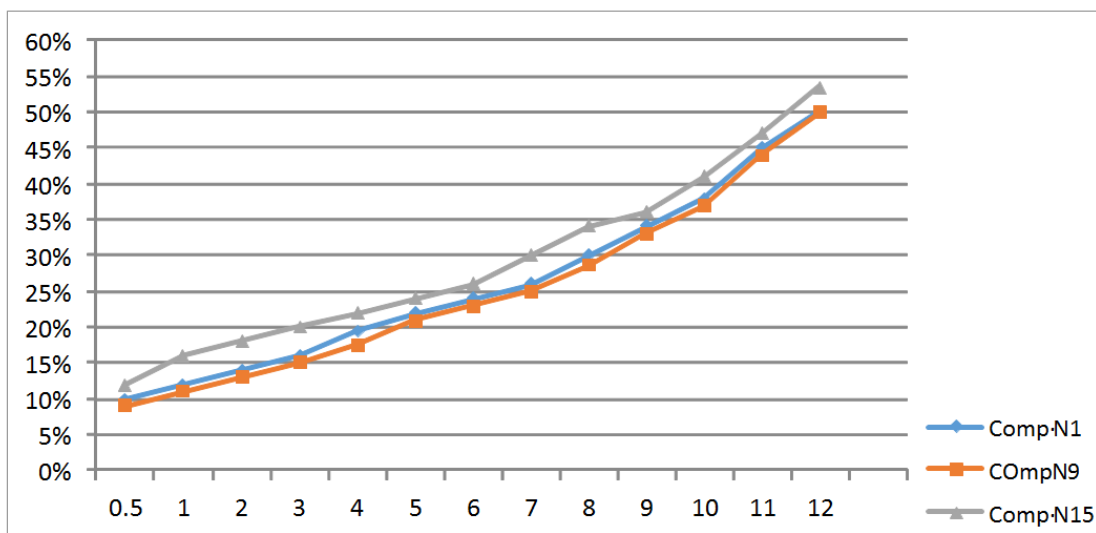


Fig. 2. The determined degrees of release of the active substance from PDGA gels

The obtained data (Fig.2) showed that during the entire exposure period PDGA releases maximally from N15 gel composition (43.5%), while practically equal amount of active substance is released from NN 1 and 9 compositions: 40,1% (N1) and 39,9% (N9). According to the biopharmaceutical studies, the gel composition -N15 as the subject of study by rheological methods on the Digital Viscometer (SNB-2), showed the best values at almost all stages of the study.

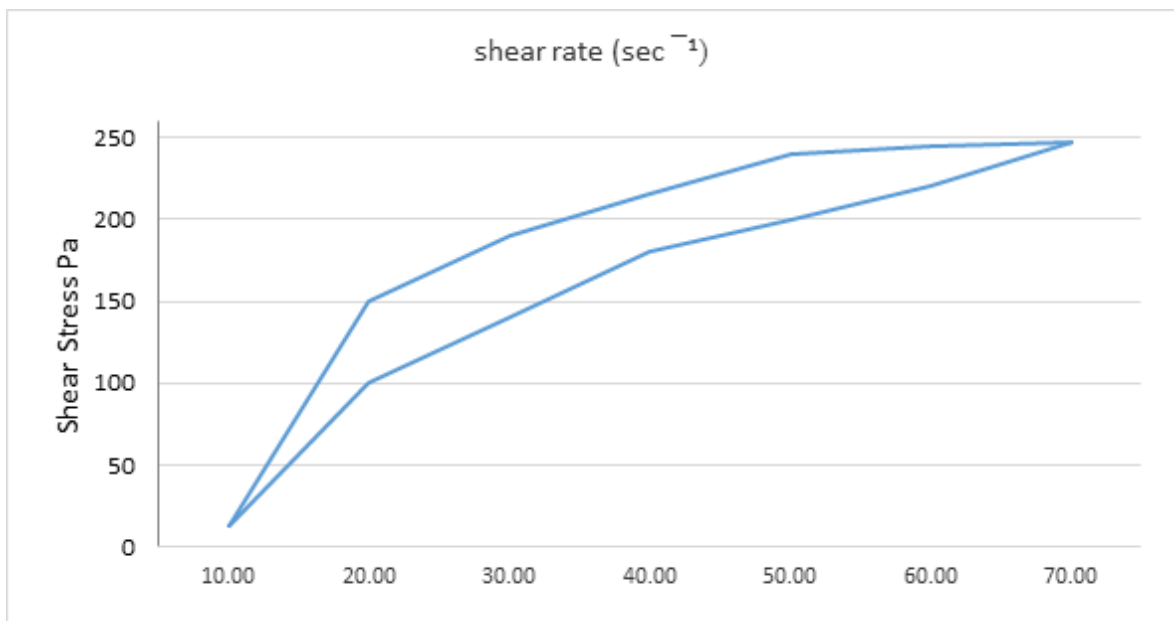


Fig. 3. Rheogram of PDGA gel

Fig. 3 indicates that, the tension increases equally with increase in deformation velocity up to the value corresponding to a complete collapse of the structure.

Thixotropic property of a gel is represented by Hysteresis loop in the form of ascending and descending curves. With reducing the tension, gel viscosity is still increasing and the restoration of the existing structure is delayed. Thus, the ointment/gel is a thixotropic system, sufficiently stable and plastic, with the ability of lubrication and is derived out of the tube providing the necessary stability of the system during the process of technological operations. According to the studies optimal composition of the gel was chosen (Fig 4).

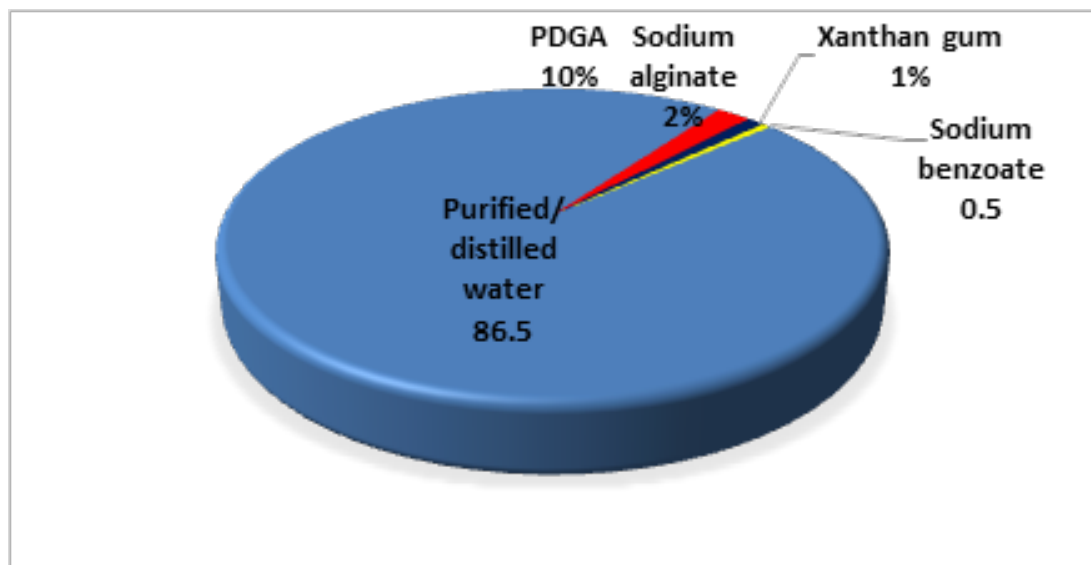


Fig. 4. PDGA gel composition

The conducted studies formed the basis for elaboration of technological scheme for preparation of gel PDGA (Fig.5).

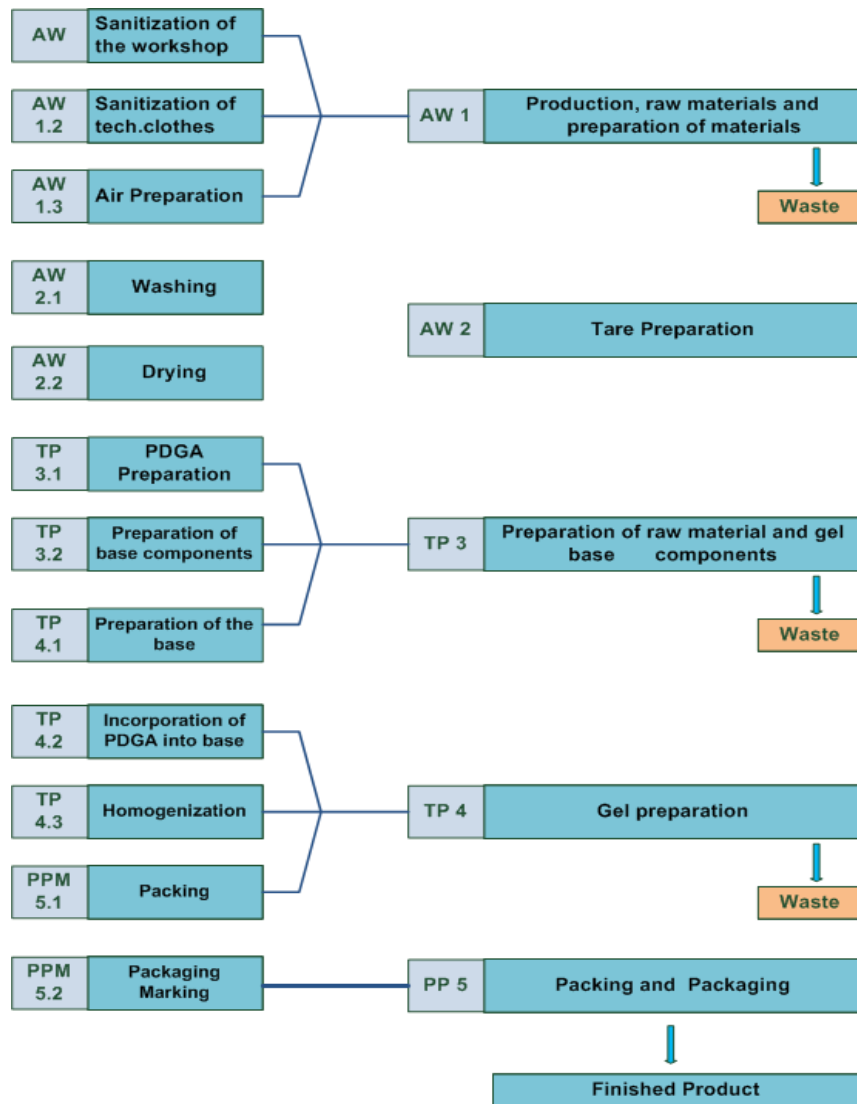


Fig. 5. Technological scheme for PDGA gel preparation

The technological scheme was developed traditionally. It includes the main steps/stages characteristic for gel preparation technology. After insertion of PDGA in the base, homogenization is necessary. The stages of technological process are carried out in normal mode. The gel was contained in aluminum tubes at +4°C (refrigerator conditions) for 24 months to detect the expiry dates. During the mentioned period indicators of gel efficiency/productivity has been studied.

Conducted studies have shown that, in accordance with the key performance indicators and microbiological purity, gel remains stable throughout the storage period..

CONCLUSIONS

Based on the results of complex biopharmaceutical studies PDGA gel optimal composition has been established. Technological scheme for preparation of PDGA gel has been developed. PDGA gel stability under normal conditions of storage at +4°C was studied. It is estimated that gel has a shelf life (determined expiration date) of 2 year.

REFERENCES

1. *Symphytumasperum*-ის ღეროებიდან მიღებული ფენოლური პოლიმერის საფუძველზე ქრილობისშენახორცეხელი მალამოს შეუშავება /ს. გოქაძე, კ. მულკიჯანიანი, ვ. ბარბაქაძე, გ. მიქია და სხვა//ექსპერიმენტული და კლინიკური მედიცინა.-2013, N4.- 49-52გვ.
2. Семкина О.А. Вспомогательные вещества используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, линиментов,кремов) (обзор)/ О. А.Семкина, М. А.Джавахан, Т. А. Левчук и др// Хим.-фармац.Журн.-2005.- Т. 39, N8, С. 45-48.
3. Хаджиева З. Д.,Тигиева З. Б. Исследования по выбору оптимальной мазевой основы наружной лекарственной формы для лечения атопическогодерматита.Фармация.- 2010.- С. 36-38.
4. D.E.Gray, A.Porter, T. O'Neill, R.K.Harris. A Rapid clean up method for the isolation and concentration of pyrrolizidine alkaloids in comfrey root. J. AOAC International.2004, V. 87, N 5,1049-1057.
5. D.МаcKay, A. L. Miller. Wound healing. Nutritional support for wound healing. Alternative medicine review. 2003, V. 8, N 4, 359-377.
6. L.Gogilashvili, L.Amiranashvili, V.Barbakadze, M.Merlani, K.Mulkijanyan, E.Shaburishvili. Obtaining of toxic pyrrolizidine alkaloid-free biologically active high molecular preparations of *Symphytumasperum* and *S.caucasicum*. Bull. Georg. Natl. Acad. Sci. 2008, V. 2, N 2, P. 85-89.
7. V.Barbakadze, E.Kemertelidze, A.I.Usov, B.H.Kroes, H.C.Quarles van Ufford, E.van den Worm, C.J.Beukelman, A.J.J.van den Berg, R.P.Labadie. Evaluation of immunomodulatory activity of some plant polysaccharides. Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser. 1999, V. 25, N 4-6, P. 207-216.

8. V.Barbakadze, E.P.Kemertelidze, I.Targamadze, K.Mulkijanyan, J.Kemmink, A.J.J. van den Berg, C.J.Beukelman, A.I.Usov. Poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid] from the Stems of *Symphytumasperum*Lepech.and *S. caucasicum*Bieb.(Boraginaceae). Chem. Nat. Compds., 2005, V. 41, N 4, P. 374-377.
9. V.V.Barbakadze, E.P.Kemertelidze, A.S.Shashkov, A.I.Usov. Structure of a new anticomplementarydihydroxycinnamate – derived polymer from *Symphytumasperum* (Boraginaceae). Mendeleev Communications. 2000, V. 10, N 4, P. 148-149.
10. V.V.Barbakadze, E.P.Kemertelidze, I.L.Targamadze, A.S.Shashkov, A.I.Usov. Poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid]: A new biologically active polymer from two comfrey species *Symphytumasperum* and *S. caucasicum* (Boraginaceae). Russian J. Bioorg. Chem., 2002, V. 28, No 4, P. 326-330.
11. V.Barbakadze, E.Kemertelidze, I.Targamadze, K.Mulkijanyan, A.S.Shashkov, A. I.Usov. Poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid], a new biologically active polymer from *Symphytumasperum*Lepech. and *S.caucasicum*Bieb. (Boraginaceae). Molecules, 2005, V. 10, N 9, P. 1135-1144.
12. V.Barbakadze, L.Gogilashvili, L.Amiranashvili, M.Merlani, K.Mulkijanyan. Spectrophotometricquantitative determination of poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric Acid]. Bull. Georg. Natl. Acad. Sci. 2010, V. 4, N 3, P. 123-126.
13. C.M.Barthomeuf, E.Debiton, V.V.Barbakadze, E.P.Kemertelidze. Evaluation of the dietetic and therapeutic potential of a high molecular weight hydroxycinnamate-derived polymer from *Symphytumasperum*Lepech. Regarding its antioxidant, antilipoperoxidant, anti-inflammatory, and cytotoxic properties. J. Agric. Food Chem. 2001, V. 49, N 8, P. 3942-3946.
14. V.V.Barbakadze, E.P.Kemertelidze, K.G.Mulkijanyan, A.J.J.van den Berg, C.J.Beukelman, E.van den Worm, H.C.Quarles van Ufford, A.I.Usov. Antioxidant and anti-complementary activity of poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid] from *Symphytumasperum*and *S. caucasicum*. Pharm. Chem. J., 2007, V.41, N 1, P. 14-16).
15. V.Barbakadze, K.Mulkijanyan, L.Gogilashvili, L.Amiranashvili, M.Merlani, Zh. Novikova, M.Sulakvelidze. Allantoin- and pyrrolizidine alkaloids-free wound healing compositions from *Symphytumasperum*.Bull. Georg. Natl. Acad. Sci. 2009, V.3, N.1, P.159-164.
16. [K.Mulkijanyan,V.Barbakadze, Zh.Novikova, M. Sulakvelidze, L. Gogilashvili, L.Amiranashvili, M. Merlani. Burn healing compositions from Caucasian species of comfrey \(*Symphytum* L.\). Bull.Georg. Natl. Acad. Sci. 2009, V. 3, N 3, P. 114-117.](#)

SUMMARY

Development of Formulation and Technology for the PDGA Gel

S.Gokadze, V.Barbakadze, K.Mulkijanyan, L.Bakuridze, A.Bakuridze

Tbilisi State Medical University

One of the most actual problems of pharmacy is the development of medication forms for external application with complex effects on (gel, emplastro, aerosol, etc.) skin wounds, burns and inflammatory factors. The centuries-old practice of using phyto-preparations (herbal remedies) proved that they have fewer side effects in comparison with synthetic drugs. Despite the wide application of herbal preparations, in the literature there is a little information about their application in development of wound and burn healing modern dosage forms. Among the medicinal plants with the mentioned pharmacological actions, comfrey (*Symphytum* L.) should be distinguished.

Phenolic polymer poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid] (PDGA) or poly[oxy-1-carboxy-2-(3,4-dihydroxyphenyl)ethylene], amounting approximately 25% of polysaccharides and 1.5-2.5% of dry plant material, were isolated from the roots and stems of Caucasian comfrey species (*S. asperum*, *S. caucasicum*). Contrary to polysaccharides this phenolic polymer of Comfrey appeared to have a high immunomodulatory (anticomplement), antioxidative, antilipoperoxidantive, anti-inflammatory and wound-healing efficacy/activities. The aim of the study was development of the composition and technology of PDGA-containing gel. According to the results of complex biopharmaceutical studies PDGA gel optimal composition has been proved. The technological scheme for preparation of PDGA gel has been developed. PDGA gel stability under normal conditions of storage at +4°C was studied. The gel has a shelf life (determined expiration date) of 2 year.

Key words: pharmaceutical technology, gels, poly [3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid]

რეზიუმე

ს.გოქაძე, ვ.ბარბაქაძე, კ.მულკიჯანიანი, ლ.ბაკურიძე, ა.ბაკურიძე

პდგმ-ის გელის რეცეპტურის და ტექნოლოგიის შემუშავება

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ფარმაციის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს კანის ჭრილობების, დამწვრობების და ანთებითი პროცესების ფაქტორებზე კომპლექსურად მოქმედი გარეგანი გამოყენების სამკურნალწამლო ფორმის (გელი, ემპლასტრო, აეროზოლიდაა.შ) შექმნა.

ფიტოპრეპარატების მრავალსაუკუნოვანი გამოყენების პრაქტიკა მოწმობს, რომ მათ გააჩნიათ ნაკლები გვერდითი ეფექტები სინთეზურებთან შედარებით. მმიუხედავად მცენარეული პრეპარატების ფართოდ გამოყენებისა ლიტერატურაში მწირი ინფორმაციაა ჭრილობების და დამწვრობების სამკურნალო გარეგანი გამოყენების თანამედროვე წამალთფორმებში მათი გამოყენების შესახებ. სამკურნალო მცენარეებს შორის, რომლებიც ავლენენ აღნიშნულ ფარმაკოლოგიურ მოქმედებას გამოვყოფთ ლაშქარას გვარის (*Symphytum L*) სახეობებს.

ლაშქარას კავკასიური სახეობების (*S. asperum*, *S. caucasicum*) ფესვებიდან და ღეროებიდან გამოყოფილი იქნა ფენოლური პოლიმერი პოლი[3-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)-გლიცერინისმჟავა] (პდგმ) ანუ პოლი[ოქსი-1-კარბოქსი-2-(3,4-დიჰიდროქსიფენილ)ეთილენი]. ლაშქარას ამ ფენოლურ პოლიმერს, განსხვავებით მისი პოლისაქარიდებისაგან, აღმოაჩნდა მაღალი იმუნომოდულატორული (ანტიკომპლემენტარული), ანტი-ოქსიდანტური, ანტილიპოპეროქსიდანტური და ანთებისსაწინააღმდეგო მოქმედება.

ნაშრომის მიზანს წარმოადგენდა პდგმ-ის შემცველი მალამოს შემადგენლობისა და ტექნოლოგიის დამუშავება. ჩატარებული კომპლექსური ბიოფარმაცევტული კვლევების საფუძველზე დასაბუთებულია პდგმ-ის მალამოს ოპტიმალური შემადგენლობა.

შემუშავებულია პდგმ-ის მალამოს სტაბილურობა +40C ტემპერატურაზე ჩვეულებრივ პირობებში შენახვისას. მალამოს ვარგისიანობის ვადამ შეადგინა 2 წელი.

РЕЗЮМЕ

Разработка состава и технологии геля, содержащего ПДГК

С.Гокадзе, В.Барбакадзе, К.Мулкиджанян, Л.Бакуридзе, А.Бакуридзе.

Тбилисский Государственный Медицинский Университет,

Одним из актуальных вопросов фармации является разработка наружных лекарственных форм (мазей, пластырей, аэрозолей и под.) для комплексного лечения ран, ожогов и воспалительных процессов кожи.

Многовековая практика применения фитопрепаратов подтверждает тот факт, что, в отличие от синтезированных лекарств, они обладают менее выраженным побочным действием. Однако, несмотря на широкое использование веществ растительного происхождения, в научной литературе очень мало данных относительно их применения в современных лекарственных формах для лечения ожогов и ран.

Среди лекарственных растений, обладающих подобным фармакологическим действием, можно выделить представителей рода окопник (*Symphytum* L.).

Из корней и стеблей кавказских видов окопника (*S. asperum*, *S. caucasicum*) выделен фенольный полимер поли[3-(3,4-дигидроксифенил)глицериновая кислота] (ПДГК) или поли [окси1-карбоксо(3,4-дигидроксифенил)этилен]. В отличие от полисахаридов окопника, этот фенольный полимер обладает выраженным иммуномодулирующим (антикомплементарным), антиоксидантным, антилипопероксидантным и противовоспалительным действием.

Целью работы являлась разработка состава и технологии ПДГК содержащего геля

На основании проведенных комплексных биофармацевтических исследований установлен оптимальный состав ПДГК содержащего геля и разработана технологическая схема его производства.

Изучена стабильность ПДГК содержащего геля при хранении в обычных условиях при +4°C. Срок годности геля – 2 года.

UHPLC-Q-TOF/MS Characterisation of Several Compounds from the Roots and Stems Extracts of *Symphytum Asperum*

Lela Amiranashvili , Lali Gogilashvili, Sopia Gokadze, Maia Merlani,
Vakhtang Barbakadze, Bezhan Chankvetadze

*Tbilisi State Medical University I. Kutateladze Institute of Pharmacochimistry,
Tbilisi, Georgia*

amiranashvililela@gmail.com

*Academy Member, I. Javakhishvili Tbilisi State University Institute of Physical
and Analytical Chemistry, Tbilisi, Georgia*

ABSTRACT. Phytochemical study of roots/stems of *Symphytum asperum* Lepech. (prickly or rough comfrey) was carried out in order to define phenolic constituents. Firstly, grinded air-dried *S. asperum* roots (SAR) and stems (SAS) were fore-extracted exhaustively in a Soxhlet apparatus with hexane and chloroform in order to remove lipids, pigments and other nonpolar compounds and afterwards these materials were treated with the aqueous mixtures of different organic solvents. Eight analytical samples were obtained. Ultrahigh-pressure liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry (UHPLC-Q-TOF/MS) analysis of extracts of *S. asperum* roots/stems was carried out and revealed the presence of low molecular weight compounds such as caffeic, rosmarinic, chlorogenic acids, salvianolic acid, B/lithospermic acid B and several oligomeric compounds. Currently only the brutto-formulas of the oligomeric compounds are known and further investigations are in progress in order to determine exact chemical structures of those. The obtained results revealed that the comfrey roots/stems can be used as a source for the isolation of low molecular weight biologically active compounds.

Keywords: *Symphytum asperum* roots/stems, polyphenols, phenolic acids, UHPLC-Q-TOF/MS

Symphytum asperum Lepech. (prickly or rough comfrey) belongs to the *Boraginaceae* family. It is a weed plant widespread in some regions of Asia, Europe, North America and Caucasus [1, 2]. Previously, analgesic, anti-inflammatory, astringent, expectorant, antifungal and decongestant properties of comfrey were reported [3–5]. In folk medicine, the comfrey root has been used externally as a traditional medicinal plant (as ointments, compress, or alcohol extracts) for treating fractures, strains, thrombophlebitis and hematomas, and internally (as tea, tinctures or infusions) in

treating gastrointestinal and respiratory tract diseases [6]. Preparations from the leaves and stems have been used for treating rheumatism and gout, as well [7]. Previous studies showed that these beneficial properties of comfrey are the result of the presence of numerous bioactive compounds [3,8]. It is known that comfrey contains allantoin, amino acids, A, B and C vitamins, ellagic acid, auxin, triterpenoids, tannins, rosmarinic acid, steroidal saponins, inulin, pyrrolizidine alkaloids [9-10].

Previously, the isolation of high-molecular (>1000 kDa) water-soluble fractions from the roots and stems of *S. asperum* (SA) and *S. caucasicum* (SC) was reported. Based on the IR and NMR spectroscopy data, poly[3-(3,4 dihydroxyphenyl)glyceric acid] (PDPGA) was confirmed to be the major component of these fractions [11-13]. PDPGA-SA and PDPGA-SC exhibit immunomodulatory (anticomplementary), antioxidant and antiinflammatory activities [14-15] and wound-healing property [16]. PDPGA exerted anti-cancer efficacy *in vitro* and *in vivo* against androgen-dependent and -independent human prostate cancer (PCA) cells via targeting androgen receptor, cell cycle arrest and apoptosis without any toxicity, together with a strong decrease in prostate specific antigen (PSA) level in plasma [17].

However, the biotransformation mechanism of PDPGA is not clear yet. It is obvious that a molecule of such a size and mass as PDPGA could not be passively absorbed from the gastrointestinal tract or interact directly with cell membrane receptors. Therefore, the observed biological effects are possibly caused by much smaller size/mass fragments of the PDPGA. Thus, the aim of the present study was to identify such fragments in stems and roots of aforesaid plants to clarify possible biosynthetic/metabolic pathways for the polymer as well as low molecular weight biologically active compounds.

The solid-liquid extraction technique was chosen as the first step for isolation the compounds probably containing the fragments of PDPGA followed by the investigation of the composition of the extracts of *S. asperum* roots/stems using UHPLC-Q-TOF/MS method.

MATERIALS AND METHODS

Initially, the fore-extraction was used that is the necessary in order to remove unwanted substances such as waxes, fats, terpenes, and chlorophylls. On the basis of literary data, solid-liquid extraction is the most commonly used procedure prior to the analysis of polyphenolics and simple phenolics in plants. Commonly used extraction solvents are: alcohols (methanol, ethanol), acetone,

diethyl ether, and ethyl acetate. However, very polar phenolic acids could not be extracted completely with pure organic solvents and mixtures of alcohol–water or acetone–water are recommended, therefore aforesaid mixtures of solvents were applied for the extraction procedure [18].

The extracts were further fractionated by TLC and CC and then analyzed using UH-PLC–Q-TOF/MS for determination of chemical content of comfrey extracts.

SAMPLE PREPARATION

Grinded air-dried *S. asperum* roots (SAR) and stems (SAS) were fore-extracted exhaustively in a Soxhlet apparatus with hexane and chloroform in order to remove lipids, pigments and other nonpolar compounds. The fraction SAS1 from fore-extracted stems was obtained by processing with 70% acetone. Powdered fore-extracted roots were treated with mixtures of solvents, such as alcohol–water (50% MeOH) or acetone–water (70% acetone) and the extracts SAR 2 and SAR 3 were obtained, respectively. Lastly, SAR 4 fraction was obtained by treatment of preliminary macerated fore-extracted roots with ethanol containing 2% HCl (v/v) with 50% MeOH.

Compounds (even trace amounts) were identified using UV detection at 254 nm. TLC conditions: silicagel GF 254 – stationary phase; BAW (butanol/acetic acid/water 4:6:2; v/v/v) – mobile phase; FeCl₃ (2% in ethanol) or H₂SO₄ (20% in ethanol) – developers. All fractions were further fractionated on Diaion HP 20 using stepwise elution gradient (10-70% MeOH or EtOH). As a result samples SAR 2dw, SAR 2dm, SAR 3dw, SAR 3de, SAR 4dw, SAS 1dw and SAS 1dm were obtained. In addition, fraction SAR 4 was further fractionated on Diaion HP 20 eluted by water and the fraction SAR 3dm was eluted on Sephadex LH-20 column by water and sample SAR 3dsw was prepared. Finally, all eight water-soluble fractions were freeze-dried.

APPARATUS

UV/VIS spectrophotometer (Mecasys Optizen Pop UV/Vis Spectrophotometer) was used for the measurement of absorbance at 286 nm which showed the presence of phenolic compounds; Chromatographic separations were performed using Agilent 1220 Infinity UH-PLC System with Agilent Zorbax SB-C18 analytical column (4.6 x 250 mm, 5mm) coupled with diode array detector (DAD).

Chromatographic equipment and UHPLC-Q-TOF conditions. A sensitive, accurate and specific method coupling high-performance liquid chromatography (HPLC) with diode array detector (DAD) and electrospray ionization mass spectrometry (MS) was developed for the separation and identification of extracts of *S. asperum*. The molecular masses of the constituents were assigned by electrospray ionization mass spectrometry. Chromatographic separations were performed on a Agilent Zorbax SB-C18 analytical column (4.6 x 250 mm, 5mm). The samples on the column were eluted with a gradient mixture of acetonitrile (solvent A) and 0.1% formic acid (solvent B). The gradient program was as follows: 0–30 min, from 8 to 50% A. The flow rate was at 1 mL/min with column temperature at 30°C. Injection volume was set at 1 µL. Q-TOF/MS method was carried out using nitrogen to assist nebulization ion mode, negative and positive; drying gas (N₂) flow rate, 10.0 L/min; drying gas temperature, 350 °C; nebulizer, 35 psig; sheath gas temperature, 300 °C; sheath gas flow, 11 L/min; capillary, 3500 V; skimmer, 65 V; OCT 1 RF V_{pp}, 250 V; fragmentor voltage, 120 V. All operations, acquisition and data analysis were controlled by the Agilent Masshunter Workstation Software Qualitative Analysis, version B.01.03

RESULTS AND DISCUSSION

All compounds were identified based on retention times, UV–Vis absorption spectrum and mass spectra by matching their molecular ions obtained by ESI-MS/MS methods with theoretical molecular weights from literature data [20-22].

The results obtained show the presence of various phenolic and non-phenolic compounds. The chromatograms of the extracts from *S. asperum* roots/stems are given in Fig. 1. The identified compounds from these samples are summarized in Table 1. →Fig.1

The UHPLC-Q-TOF/MS analysis of the samples SAS 1dm, SAS 1dw obtained from *S. asperum* stems, showed the first peak at retention time (R_t) of 8.20 min. MS fragmentation of pseudomolecular ion $[M-H]^-$ in the negative mode at 353 m/z showed ion fragments at 191 (100%), 179 (6%), 126 (0.4%) m/z that indicated the presence of chlorogenic acid [19]. At the same time the samples SAS 1dm, SAR 3de also showed another peak at R_t of 10.50 min., with the presented pseudomolecular ion $[M-H]^-$ in the negative mode at 179 m/z and ion fragment at 135 (100%) m/z after MS fragmentation, proved the existence of caffeic acid [20]. Rosmarinic

acid was identified in the samples SAS 1dm, SAR 3de, SAR 3dsw, SAR 4dwas the peak at R_t of 17.01 min. MS fragmentation of pseudomolecular ion $[M-H]^-$ in the negative mode at 359 m/z and that of $[M+Cl]^+$ in the positive mode at 395 m/z showed three ion fragments at 161 (100%), 197 (21%) and 133 (3%) m/z [19]. The peak of the chromatograms of the samples SAS 1dw, SAS 1dm, SAR 3de, SAR 3dsw and SAR 4dwat R_t of 15.31 min identified salvianolic acid B or lithospermic acid B. On the basis of MS fragmentation of the pseudomolecular ion $[M-H]^-$ in the negative mode at 717 m/z which showed fragments at 225 (100%) and 109 (80%) m/z, it can be concluded that salvianolic acid B or lithospermic acid B is presented in the comfrey roots/stems extracts.(Fig. 1.). It is reported that Salvianolic acid B and Lithospermic acid B have identical structures except for the configurational assignments of two stereocenters. Through chemical correlation between a degradation product of salvianolic acid B and synthetic material, the absolute configuration of salvianolic acid B has been corrected to establish that salvianolic acid B and lithospermic acid B are one and the same compound [20-21] (Table 1). The structures of identified compounds are shown in Fig.2.

CONCLUSION

Thus, caffeic, rosmarinic, chlorogenic, and salvianolic acid B was detected in the comfrey root/stem 1dm, 1dw, 3de, 3dsw and 4dw extracts. On the other hand, the study revealed the presence of several compounds (oligomers and low-molecular weight ones) in the samples 1dw, 1dm, 2dw, 3dw and 4dw. Since currently only the brutto-formulas of the above mentioned compounds are known, further investigations are in progress in order to determine exact chemical structure of these compounds as well as to identify fragments in stems and roots of aforesaid plants to clarify possible biosynthetic/metabolic pathways for the polymer.

ACKNOWLEDEGMENT

The authors thank Prof. Ping Li and Prof. Lian-Wen Qi from the State Key Laboratory of Natural Medicines (China Pharmaceutical University, Ministry of Education) for supervising UHPLC-Q-TOF/MS analysis.

UHPLC-Q-TOF/MS მეთოდით *Symphytum asperum*-ის ფესვების/ ღეროების ექსტრაქტებში შემავალი ზოგიერთი ნაერთის დახასიათება

ლელა ამირანაშვილი, ლალი გოგილაშვილი, სოფიო გოქაძე, მაია მერლანი, ვახტანგ
ბარბაქაძე, ბეჟან ჭანკვეტაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

ი. ქუთათელაძის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

აკადემიკოსი, ი.ჯავახიშვილისსახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ფიზიკურ
იდაანალიზური ქიმიის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო

ფენოლური ნაერთების შემცველობის განსაზღვრის მიზნით ჩატარებული იქნა *Symphytum asperum*-ის Lepech.(ზუსუსებიანი ან ხაოიანი ლაშქარა) ფესვების/ღეროების ფიტოქიმიური კვლევა. თავდაპირველად, ლიპიდების, პიგმენტების და სხვა აარაპოლარული ნაერთების მოსაცილებლად განხორციელდა დაწვრილმანებული ჰაერმშრალი *S. asperum*-ის ფესვებისა (SAR) და ღეროების (SAS) ფორექსტრაქცია ჰექსან/ქლოროფორმით და შემდგომი ექსტრაქცია სხვადასხვა ორგანული გამხსნელის წყლიანი ნარევებით. მიღებული იქნა რვა საანალიზო ნიმუში. ექსტრაქტების UPLC-Q-TOF/MS ანალიზით დადგინდა მათში დაბალმოლეკულური ნაერთების – კოფეინის, როზმარინის, ქლოროგენის, სალვიანოლის B/ლიტოსპერმის B მჟავების და ცალკეული ოლიგომერული ნაერთების შემცველობა. დადგენილი იქნა ოლიგომერული ნაერთების მოლეკულური ფორმულები, ხოლო მათი ზუსტი ქიმიური სტრუქტურების შესწავლა შემდგომი კვლევის საგანს წარმოადგენს. აგრეთვე ნალიზის შედეგებმა აჩვენა, რომ ლაშქარას ფესვები/ღეროები შეიძლება გამოყენებული იქნას როგორც ნედლეული დაბალმოლეკულური ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების მისაღებად.

REFERENCES

1. *Gviniashvili Ts.N.* (1976) *Kavkazskie predstaviteli roda Symphytum L.* Tbilisi, 130-135 (in Russian).
2. *Wilkinson J.M.* (2003) *Anim. Feed Sci. Tech.* **104**: 227–233.

3. *Hiermann A., Writzel M.* (1998) *Pharm. Pharmacol. Lett.* **8**:154–157.
4. *Koehler H., Franz G.* (1987) *Ztsch. Phytother.* **8**: 166–168.
5. *Savic V., Savic S., Nikolic V., et al.* (2015) *Hem. ind.* **69** (1): 1–8.
6. *Mroczek T., Ndjoko-Ioset K., Głowniak K., et al.* (2006) *Anal. Chim. Acta*: **566**: 157–166.
7. *Staiger C.* (2012) *Phytother Res.* **26**, (10): 1441–1448.
8. *Grabias B., Swiatek L.* (1998) *Pharm. Pharmacol. Lett.* **8**: 81–83.
9. *Aftab K., Shaheen F., Mohammad F.V., et al.* (1996) *Adv. Exp. Med. Biol.* **404**: 429–442.
10. *Liu F., Wan S.Y., Jiang Z., et al.* (2009) *Talanta* **80**: 916–923.
11. *Barbakadze V., Kemertelidze E.P., Targamadze I., et al.* (2002) *Russ. J. Bioorg. Chem*; **28**: 326–330.
12. *Barbakadze V., Kemertelidze E., Targamadze I., et al.* (2005) *Molecules* **10**, (9): 1135-1144.
13. *Barbakadze V., Kemertelidze E., Targamadze I., et al.* (2005) *Chem. Nat. Compds.*, **41**,(4): 374-377.
14. *Barbakadze V., Kemertelidze E., Mulkijanyan K., et al.* (2007) *Pharm. Chem. J.*, **41**: 14-16.
15. *Barthomeuf C., Debiton E., Barbakadze V, Kemertelidze E.* (2001) *J. Agric. Food Chem.* **49**, (8): 3942-3946.
16. *Mulkijanyan K., Barbakadze V., Novikova Zh., et al.* (2009) *Bull. Georg. Natl. Acad. Sci.* **3** (3): 114-117.
17. *Shrotriya S., Deep G., Ramasamy K., Raina K., Barbakadze V., et al.* (2012) *Carcinogenesis*, **33** (8): 1572–1580.
18. *Stalikas C.* (2007) Review-Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids. *J. Sep. Sci.* **30**: 3268 – 3295.
19. *Zhou H., Liang J., Lv Da, et al.* (2013) *Food Chemistry*, **138**: 2390-2398.
20. *Li M., Wang F., Huang Y. et al.* (2015) *Drug Metab Dispos*, **43**(5):679-690.
21. *Watzke A., O'Malley S., Bergman R., Ellman J.* (2006) *J. Nat. Prod* , **69** (8): 1231–1233.

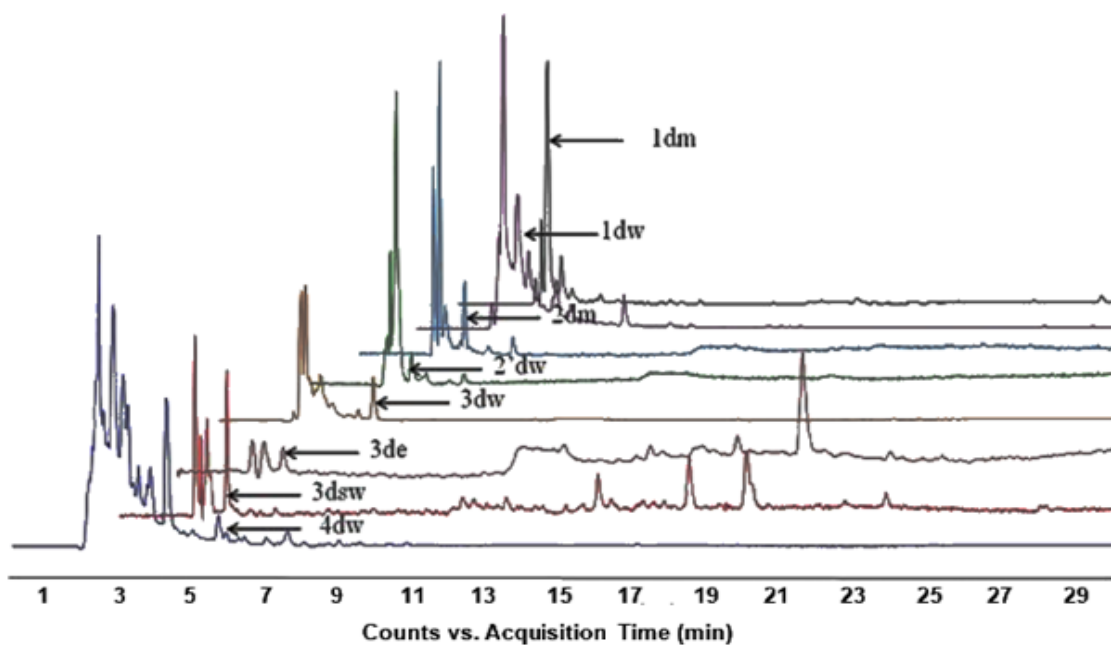


Figure 1. UHPLC-chromatograms of the 8 samples from roots/stems extracts of *S. asperum* are indicated by arrow marks.

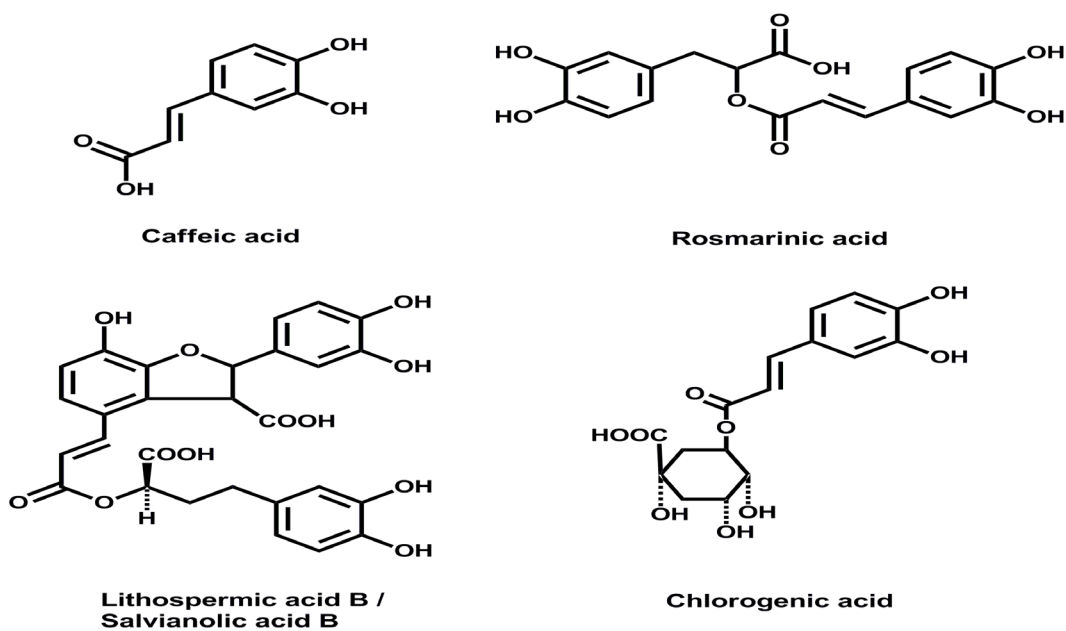


Figure 2. Structural formulas of the identified compounds in the extracts of *S. asperum* roots/stems

Table 1. The identified compounds in the extracts of *S. asperum* roots/stems

No.	Name *	R _t (min)	Formula	Exact Mass	ESI-MS m/z					ESI-MS/MS m/z (% base peak)
					[M-H] ⁻	[M+Cl] ⁻	[2M-H] ⁻	[M+COOH] ⁻	[M-H-H ₂ O] ⁻	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1dm	ChA [19]	8.2	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	354.0947	353.0876					191(100),179(6), 126(0.4)
	CA[19]	10.5	C ₉ H ₈ O ₄	180.0412	179.0339					135(100)
	LA B/ SA B [20-21]	15.305	C ₃₆ H ₃₀ O ₁₆	718.1534	717.1455					225(100),109(80)
	RA[19]	17.01	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	360.0871	359.0773	395.0538				161(100),197(21), 135(3)
1dw		4.2	C ₇ H ₁₄ O ₅	178.0827	177.0756					
		5.6	C ₉ H ₁₀ O ₅	198.0525	197.0452	233.0219				
		6.9	C ₇ H ₆ O ₄	154.0263	153.019					
		7.4	C ₉ H ₁₀ O ₄	182.0579	181.0505	217.029				
	ChA	8.2	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	354.0947	353.0876					191(100),179(6), 126(0.4)
	LA B/ SA B	15.305	C ₃₆ H ₃₀ O ₁₆	718.1534	717.1455					225(100), 109(80)
	RA	17.01	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	360.0871	359.0773	395.0538				161(100),197(21), 135(3)
	25.753	C ₄₂ H ₇₀ O ₁₄	798.4766	797.4714	833.448		843.4791		473((100),191(30)	
2dm		2.8	C ₅ H ₄ NOS	125.9998	124.9926					
		3.5	C ₉ H ₇ N ₅ O	201.0653	200.0579					
		4.2	C ₇ H ₁₄ O ₅	178.0827	177.0756					
2dw		4.2	C ₇ H ₁₄ O ₅	178.0827	177.0756					
3dw		4.2	C ₇ H ₁₄ O ₅	178.0827	177.0756					

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
3de	CA	10.5	C ₉ H ₈ O ₄	180.0412	179.0339					135(100)
	LA B/ SA B	15.252	C ₃₆ H ₃₀ O ₁₆	718.1534	717.1464	753.125				225(100),109(80)
	RA	17.01	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	360.0871	359.0773	395.0538	719.1645			161(100),197(21),135(3)
3dw	LA B / SA B	15.305	C ₃₆ H ₃₀ O ₁₆	718.1534	717.1455					225(100),109(80)
4dw	RA	17.01	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	360.0871	359.0773	395.0538				161(100),197(21), 135(3)
		25.188	C ₂₂ H ₅₀ N ₄ O ₈ S	530.3353	529.3278					301(100),260(70), 202(40)
		27.577	C ₂₇ H ₅₉ N ₅ O ₉ S	629.4039	628.3964					288(100),242(30)
		29.40	C ₅₀ H ₇₃ N ₂ O ₆ S	829.5189	828.5117					488(100),322(60)
		4.2	C ₇ H ₁₄ O ₅	178.0827	177.0756					
		6.17	C ₆ H ₁₀ O ₅	162.0528	161.0456				143.035	
		6.9	C ₈ H ₁₂ O ₇	220.0583	219.051					
	LA B	15.305	C ₃₆ H ₃₀ O ₁₆	718.1534	717.1455					225(100),109(80)

* RA - Rosmarinic acid; LA-Lithospermic acid B; SA B -Salvianolic acid B; ChA - Chlorogenic acid; CA - Caffeic acid

INVESTIGATION OF WATER-SOLUBLE HIGH MOLECULAR
PREPARATION OF *SYMPHYTUM GRANDIFLORUM* DC
(BORAGINACEAE)

SOPIO GOKADZE, LALI GOGILASHVILI, LELA AMIRANASHVILI,
VAKHTANG BARBAKADZE, MAIA MERLANI, ALIOSHA BAKURIDZE,
ANTONIO SALGADO, BEZHAN CHANKVETADZE

Tbilisi State Medical University I.Kutateladze Institute of Pharmacochemistry, 36 P. Sarajishvili str., 0159 Tbilisi, Georgia, E-mail: v_barbakadze@hotmail.com

Tbilisi State Medical University, 33 Vazha-Pshavela Ave., 0186 Tbilisi, Georgia

Centro de Espectroscopía de RMN (CERMN), Facultad de Farmacia Universidad de Alcalá (UAH) Campus Universitario, Ctra. Madrid-Barcelona km, 33,6 E-28805 Alcalá de Henares, Madrid (Spain)

Academy Member, I. Javakhishvili Tbilisi State University Institute of Physical and Analytical Chemistry, 3 I.Chavchavadze Ave., 0179 Tbilisi

ABSTRACT. According to data of IR, ¹H NMR, gCOSY gHSQCED and 2D DOSY experiments, caffeic acid-derived polymer, namely poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid], was detected in water-soluble high-molecular preparation of *Symphytum grandiflorum* DC (Boraginaceae) by analogy with *S.asperum*, *S. caucasicum*, *S.officinale* and *Anchusa italica* high-molecular weight preparations. In contrast to polymers of other species of *Symphytum*, and likewise some polymer preparations from *A. italica*, most of the carboxylic groups of polymer from *S. grandiflorum* are methylated.

Key words: *caffeic acid-derived polymer, poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid], poly[oxy-1-carboxy-2-(3,4-dihydroxyphenyl)ethylene], Symphytum grandiflorum.*

Symphytum grandiflorum DC (De Candolle) (Creeping comfrey) is a terrestrial perennial herbaceous species with large flowers belonging to *Boraginaceae* family. It is endemic to the Caucasus region, particularly Georgia. *S.grandiflorum* was described for the first time by Swiss botanists Augustin Pyramus de Candolle and published by his son Alphonse De Candolle

184

later in 1846 [1]. Only few papers have been published concerning chemical composition of *S. grandiflorum*. It has been documented to synthesis pyrrolizidine alkaloids of retronecine type lycopsamine, echimidine and symphytine. A methanolic alkaloids extract and a hexane extract containing triterpenes and phytosterols were obtained [2,3]. According to some published works [4], the main component of mucilage of *S. grandiflorum* are glucofructans (67 %). Cellulose, uric acid, ketoses, aldoses, saccharose, starch and dextrans in minor extent are also reported [4].

In our previous work high molecular weight preparations [5] from *S. asperum*, *S. caucasicum*, *S. officinale* and *Anchusa italica* (Boraginaceae) were isolated. Their main chemical constituent was found to be a novel regular caffeic acid-derived polymer, namely poly[oxy-1-carboxy-2-(3,4-dihydroxyphenyl)ethylene] or poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid] (PDPGA), according to IR and NMR spectroscopy data [6-10]. The repeating unit of this polymer is a 3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid residue (Fig. 1.)

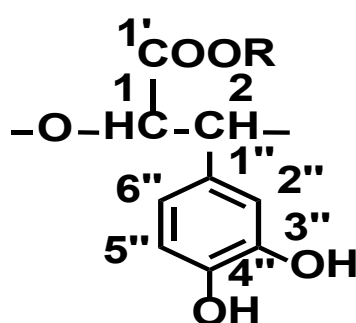


Fig. 1. The repeating unit of PDPGA; R=H, CH₃.

This polymer possesses diverse biological activity, such as anticomplementary, antioxidant, anti-inflammatory [11,12], wound-healing properties [13,14], modulates B-chronic lymphocytic leukaemia cell apoptosis and cell cycle progression [15,16], and completely abrogates the adhesion of murine B16 melanoma cells to tumor-activated hepatic sinusoidal endothelium (HSE) [17]. However, its most important property is anticancer efficacy against prostate cancer cells, both in *in vitro* and *in vivo* experiments [18].

The aim of the present research was to examine high molecular weight preparation of *S. grandiflorum* (HMP-SG) on the presence of PDPGA.

MATERIALS AND METHODS

Apparatus: The UV spectrum was recorded on a UV/VIS spectrophotometer (Mecasys Optizen Pop, Mecasys Co., Ltd., Daejeon, Korea). The IR spectrum (KBr disc) was obtained on a Varian 660 FT-IR spectrometer (Made in Australia by Varian Australia PTY LTD). The NMR spectra of 1% solutions in D₂O at 80°C and with acetone-d₆ as the internal standard (δ_c 31.42 ppm, δ_H 2.225 ppm vs. Me₄Si) were recorded in a Varian NMR System (Palo Alto, CA, USA), fitted with a CHX ¹H/¹³C/¹⁵N-³¹P probehead, gradient module and variable temperature unit. The spectrometer resonance frequency for ¹H was 499.61 MHz. The ¹H 90° hard pulse was optimized for each sample. The spectral width was set to 8012.8 Hz for the monodimensional ¹H experiments. All NMR spectra were processed with the Mestre NOVA software (version 10.0.2, Mestrelab Research, S. L., Santiago de Compostela, Spain). For the 2D DOSY experiment, 15 increments (steps) of 32 scans each were recorded (6009,6 Hz spectral width, 65k spectral size for each scan), and then a Bayesian transformation was employed (128 points in the diffusion dimension).

Plant material: Fresh stems of *S.grandiflorum* were collected from their natural habitat in the Adjara region of Georgia 20.06.2014. Herbarium material of *S. grandiflorum* is available from the I. Kutateladze Institute of Pharmacology (Tbilisi, Georgia).

Extraction and isolation: Stems were cut into small pieces, air-dried and grounded in a mill. Lipids, pigments and low molecular weight compounds were removed by Soxhlet extractions with chloroform, methanol and acetone. Hot water extraction of 80 g of air-dried, pretreated with organic solvents stems, followed by dialysis [19], afforded 20.69 g of a water-soluble preparation of *S. grandiflorum* (**WSP-SG**) based on dry biomass (yield, 25.86 %). Further fractionation of 4 g **WSP-SG** in a stirred ultrafiltration cell, (model 8200, Millipore Corporation, Billerica, MA, USA), fitted with a Biomax-500 ultrafiltration disc (500 000 NMWL), as reported in [5], yielded 0.49 g of water-soluble, high-molecular (>500 kDa) preparation **HMP-SG**, based on **WSP-SG** and dry biomass (12.25 % and 3.16%, respectively).

Carbohydrate analysis of WSP-SG: Qualitative monosaccharide composition was analyzed after hydrolysis of samples (5-10 mg) with 2M CF₃COOH at 121°C for 2 h [20]. The acid was removed by multiple evaporations to dryness of methanolic solutions. The monosaccharides were identified by TLC with monosaccharide standards as references. TLCs were performed

med on 0.25 mm pre-coated silica gel plates (Merck 60, GF-254; Merck, Darmstadt, Germany) treated with *n*-butanol-acetic acid-water (3:1:1). The sugars were visualized by spraying the plates with aniline hydrogen phthalate and heating at 105°C for 10 min. Fructose, a main carbohydrate component of **WSP-SG**, was determined spectrophotometrically [21].

HMP-SG.

UV spectrum (H_2O , λ_{max} , nm): 216, 236 (shoulder), 282 (shoulder), 286.

IR spectrum (KBr, ν , cm^{-1}): 3415.3 (OH); 2928.3 (CH); 1729.6 ($COOCH_3$) 1604.7 (ionized carboxyl); 1511, 1445.3 (aromatic C=C); 1409.8 1218.9 (phenols); 1266, 1122.7, 1076.4, 1047 (R-O-R'); 869.7 (C-H in the aromatic ring with one isolated hydrogen atom); 820.6 (C-H in the aromatic ring with two neighboring hydrogen atoms).

RESULTS AND DISCUSSION

The main components of **WSP-SG** were found to be fructans (66.8 %). On top of that, galacturonic acid, galactose, glucose, arabinose, xylose and rhamnose were also found. According to previous reports on the detection of **PDPGA** in high molecular weight preparations of *S. asperum*, *S. caucasicum*, *S. officinale* and *A. italica* [6-10], **WSP-SG** was further subjected to ultrafiltration on membrane filter with a cut off value of 500 kDa in order to remove polymers with molecular weights lower than 500 kDa, so that a high molecular (>500 kDa) weight preparation **HMP-SG** was obtained.

The UV spectrum (see materials and methods) of water-soluble **HMP-SG** showed some absorption maxima that indicated the presence of polymers with phenolic character, and was identical to the UV spectra of polyethers obtained from *S. asperum*, *S. caucasicum*, *S. officinale* and *A. italica* [7-10].

The IR spectrum (see materials and methods) of **HMP-SG** showed absorption bands characteristic of phenol-carboxylic acids. Absorption bands corresponding to the hydroxyl groups attached to the aromatic ring, as well as the carboxyl and ether groups were observed. Again, the IR spectrum of **HMP-SG** was very similar to that of phenolic polymers from *S. asperum*, *S. caucasicum*, *S. officinale* and *A. italica* [7-10].

It was decided to detect **PDPGA** in **HMP-SG** using different techniques of NMR spectroscopy.

Two signals in the ^1H NMR spectrum (500 MHz, D_2O , 80°C) of **HMP-SG** with chemical shifts of 5.34 and 4.84 ppm were assigned to H-1 and H-2 (Fig. 1), respectively, linked to oxygen-bound aliphatic carbon atoms C1 and C2 (Fig. 1). The signal with chemical shift of 7.51 ppm was assigned to the aromatic proton H-2'' (Fig. 1) and the signal with chemical shift 7.40 ppm, which integrated for 2H, was assigned to H-5'' and H-6'' (Fig. 2) [6-10]. The gCOSY spectrum showed a cross peak between the signals at 4.84 and 5.34 ppm, which was consistent with the coupling between H-1 and H-2 of **PDPGA** (Fig. 2).

A resonance in the ^1H NMR spectrum at 4.19 ppm which correlated with ^{13}C resonance at 55.9 ppm in the $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ gHSQCED spectrum suggested the presence of methoxy groups in carboxylic acid methyl esters (Fig. 1) [10]. The gHSQCED spectrum also gave a two cross peaks between the ^{13}C resonance at 75 ppm and the ^1H peak at 5.34 ppm, and between 81.7 ppm (^{13}C) with 4.84 ppm (^1H), consistent, respectively, with CH-1 and CH-2, of **PDPGA** [6-10].

Other cross peaks were also observed in the $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ gHSQCED spectrum, namely correlations between the following proton and carbon atom pairs: δ 4.15/64.2, 4.11/71.4 and 4.35/71.9 ppm. These cross peaks, plus others at 5.51/102.4 and 5.33/103.4 ppm, those clearly anomeric, are most likely due to the presence of polysaccharide impurities in the sample of **HMP-SG**. Unfortunately, we were unable to detect aromatic C-H correlations in the gHSQCED spectrum due to lack of signal.

A 2D DOSY experiment of high molecular weight preparation of *S. grandiflorum* showed that both sets of signals of methylated in carboxylic group **PDPGA** (4.2, 4.8, 5.35, 7.4 and 7.5 ppm) and polysaccharides fell in the same horizontal. It means that they have the same diffusion coefficient. This would imply a similar (same order of magnitude) molecular weight for the phenolic polyether and the polysaccharides. This would explain why, unfortunately, it proved not feasible to separate the phenolic polymer from polysaccharides by ultrafiltration. However, on the basis of data from IR, ^1H NMR, gCOSY, gHSQCED and 2D DOSY experiments, the presence of methylated **PDPGA** in **HMP-SG** was sustained by analogy with high molecular preparations of *A. italica*, which in that case it could be demonstrated by chemical and NMR analysis alone, similarly to high molecular preparations from *S. asperum*, *S. caucasicum*, *S. officinale* and *A. italica* [6-10]. We found that, in this preparation of **HMP-SG**, these methylated **PDPGA** were mixed with residual carbohydrates (polysaccharides). The disclosure of the nature, structural importance and quantitative determination of the residual polysaccharides of **HMP-SG** will be the subject of further studies.

Symphytum grandiflorum-ის DC (Boraginaceae) წყალში ხსნადი მაღალმოლეკულური ფრაქციის შესწავლა

ს. გოქაძე*, ლ. გოგილაშვილი*, ლ. ამირანაშვილი*, ვ. ბარბაქაძე*, მ. მერლანი*, ა. ბაკურიძე**, ა. სალგადო***, ბ. ჭანკვეტაძე****

* თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ი.ჭუთათელაძის ფარმაკოქიმიის ინსტიტუტი, 36 პ.სარაჯიშვილისქ., 0159 თბილისი, საქართველო,

** თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, 33 ვაჟა-ფშაველას გამზირი, 0186 თბილისი, საქართველო

*** Centro de Espectroscopía de RMN (CERMN), Facultad de Farmacia Universidad de Alcalá (UAH) Campus Universitario, Ctra. Madrid-Barcelona km, 33,6 E-28805 Alcalá de Henares, Madrid (Spain)

**** აკადემიის, წევრი, ივ. ჯავახიშვილის სახ. თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, ფიზიკური და ანალიზური ქიმიის ინსტიტუტი, 3 ი.ჭავჭავაძის ქ., 0179 თბილისი

იწ, ¹H ბმრ, gCOSY, gHSQCED და 2D DOSY ექსპერიმენტების მონაცემების საფუძველზე *Symphytum grandiflorum* DC-is (Boraginaceae) წყალში ხსნად მაღალმოლეკულურ რეპარატში, მსგავსად *S. asperum*, *S. caucasicum*, *S. officinale* and *Anchusa italica*-ს მაღალმოლეკულური პრეპარატებისა, დეტექტირებული იქნა კოფეინის მჟავას წარმოებულის პოლიმერი, კერძოდ პოლი[3-(3,4-დიჰიდროქსი-ფენილ) გლიცერინის მჟავა (პდფგმ)]. *Symphytum*-ის სხვა სახეობების პოლიმერისაგან განსხვავებით, *A.italica*-ს პოლიმერის მსგავსად, *S. grandiflorum*-ის პდფგმ-ის კარბოქსილის ჯგუფების უმეტესი ნაწილი მეთილირებულია.

REFERENCES

1. Boraginaceae *Symphytum grandiflorum* DC. -- *Prodr. [A. P. de Candolle] [Prodromus Systematis Naturalis Regni Vegetabilis ... (DC.)]*, 10: 40 (1-679). 1846 [8 Apr 1846] (IK).
2. *El-Shazly A., Wink M.* (2014) *Diversity* 6: 188-282.
3. *Jaarsma T. A., Lohmanns E., Hendriks H., Gadella, T. W. J. Malingré T. M.* (1990) *Pl. Syst. Evol.* **169**, 1: 31-39.
4. *Pinkas M., Bezanger-Beauquesne L., Trotin F.* (1966) *C. R. Acad. Sc. Paris*, **261**, 13: 834- 837.
5. *Barbakadze V., Kemertelidze E, Usov A.I., Kroes B.H, Quarles van Ufford H.C., van den Worm E., Beukelman C.J., van den Berg A.J.J., Labadie R.P.* (1999) *Proc. Georgian Acad. Sci., Biol. Ser.* **25**, 4-6: 207-216.
6. *Barbakadze V.V., Kemertelidze E.P., Shashkov A.S., Usov A.I.* (2000) *Mendeleev Communications*, **10**, 4: 148-149.
7. *Barbakadze V.V., Kemertelidze E.P., Targamadze I.L., Shashkov A.S., Usov A.I.* (2002) *Russian J. Bioorg. Chem.*, **28**, 4: 326-330.
8. *Barbakadze V., Kemertelidze E., Targamadze I., Mulkijanyan K., Shashkov A.S., Usov A. I.* (2005) *Molecules*, **10**, 9: 1135-1144.
9. *Barbakadze V., van den Berg A.J.J., Beukelman C.J., Kemmink J., Quarles van Ufford H.C.* (2009) *Chem. Nat. Compds.*, **45**, 1: 6-10.
10. *Barbakadze V., Gogilashvili L., Amiranashvili L., Merlani M., Mulkijanyan K., Churadze M., Salgado A., Chankvetadze B.* (2010) *Nat. Prod. Commun.*, **5**, 7: 1091-1095.
11. *Barthomeuf C.M., Debiton E., Barbakadze V.V., Kemertelidze E.P. J.* (2001) *Agric. Food Chem.* **49**, 8: 3942-3946.
12. *Barbakadze V.V., Kemertelidze E.P., Mulkijanyan K.G., van den Berg A.J.J., Beukelman C.J., van den Worm E., Quarles van Ufford H.C., Usov A.I.* (2007) *Pharm. Chem. J.* **41**, 1: 14-16
13. *Barbakadze V., Mulkijanyan K., Gogilashvili L., Amiranashvili L., Merlani M., Novikova Zh., Sulakvelidze M.* (2009) *Bull. Georg. Natl. Acad. Sci.*, **3**, 1: 159-164.
14. *Mulkijanyan K., Barbakadze V., Novikova Zh., Sulakvelidze M., Gogilashvili L., Amiranashvili L., Merlani M.* (2009) *Bull. Georg. Natl. Acad. Sci.*, **3**, 3: 114-117.

15. *Kardava L., Gabunia Kh., Tevzadze M., Barbakadze V., Ghirdaladze D., Iosava G., Porakishvili N.* (2000) *Bul. Georg. Acad. Sci.*, **162**, 4: 47-50.
16. *Kardava L., Kulikova N., Tevzadza M., Gabunia Kh., Barbakadze V., Ghirdaladze D., Iosava G., Porakishvili N.* (2001) *Proc. Georg. Acad. Sci.*, **27**, 4-6: 465-470.
17. *Barbakadze V., Mulkijanyan K., Merlani M., Gogilashvili L., Amiranashvili L., Vidal-Vanaclocha F.* (2008) *Bull. Georg. Natl. Acad. Sci.*, **2**, 3: 108-112.
18. *Shrotriya S., Deep G., Ramasamy K., Raina K., Barbakadze V., Merlani M., Gogilashvili L., Amiranashvili L., Mulkijanyan K., Papadopoulos K., Agarwal C., Agarwal R.* (2012) *Carcinogenesis* **33**, 8: 1572–1580.
19. *Barbakadze V.V., Gakhokidze R.A., Shengelia Z.S., Usov A.I.* (1989) *Chem. Nat. Compds*, **25**, 3: 281-286.
20. *York W.S., Darvil A.G., McNeil M.A., Stevenson T.T., Albersheim P.* (1985) *Methods in Enzymology*, **118**, 3-40.
21. *Yaphe W., Arsenault G.P.* (1965) *Analyt. Biochem.*, **13**, 1: 143-148.