

ასევე ნდმა-სთვის ჯამური განუსაზღვრელობა არის 0,037, გაფართოებული განუსაზღვრელობა - 0,074.

ამრიგად:

- შემუშავებულია აღწარმოებადი, მგრძობიარე, ზუსტი და ეფექტური მაღალი წნევის სითხოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდი ვალსარტანის ტაბლეტებში ნდმა-ს და ნდმა-ს მინარევების განსაზღვრისთვის;

- შერჩეული ქრომატოგრაფიული სისტემა უზრუნველყოფს ვალსარტანის ტაბლეტებში ნდმა-ს და ნდმა-ს მინარევების და ტაბლეტებში შემავალი სხვა კომპონენტების მკაფიო დაყოფას. მობილური ფაზის და გამხსნელის სიგნალი ნდმა-ს და ნდმა-ს შეკავების დროის ფარგლებში არის ნულთან ახლოს;

- სამუშაო დღის განმავლობაში მიღებული შედეგების სპეციფიკურობის ვარიაციის კოეფიციენტი ნდმა-სთვის არის 0,03, ნდმა-სთვის - 0,02-ს; ერთი სამუშაო კვირის განმავლობაში მიღებული შედეგების სპეციფიკურობის ვარიაციის კოეფიციენტი ნდმა-სთვის არის 0,14, ნდმა-სთვის - 0,35 რაც მიუთითებს ანალიზური მეთოდებისადმი წაყენებული კრიტერიუმების მიმართ მეთოდის სპეციფიკურობის შესაბამისობაზე ($CV \leq 2\%$);

- სიზუსტის განსაზღვრის მიღებული შედეგების მნიშვნელობები ახლოს არის ერთმანეთთან; 6 პარალელური განსაზღვრის ვარიაციის კოეფიციენტი სისტემის სიზუსტისთვის არის 0,172 (ნდმა) და 0,58 (ნდმა), მეთოდის სიზუსტისთვის - 1,20 (ნდმა) და 1,07 (ნდმა) ($N < 2\%$), რაც მიუთითებს ანალიზური მეთოდების მიმართ წაყენებული მოთხოვნებისადმი შერჩეული მეთოდის შესაბამისობაზე;

- მეთოდიკის სისწორე არის 0,50 (ნდმა) და 0,14% (ნდმა). ამდენად, სისტემური ცდომილება (მეთოდის სისწორე) ნაკლებია $< 2\%$;

- ყველა გასაზღვრაში კორელაციის კოეფიციენტი იყო 0,995-ზე მეტი და შეადგენდა ნდმა-სთვის 0,997, ნდმა-სთვის - 0,999 ($N > 0,995$); დახრის კუთხის ტანგენსი ნდმა-სთვის არის 0,298, ნდმა-სთვის 2,078; აბსცისთა ღერძის გადაკვეთის წერტილი ნდმა-სთვის არის 1,129, ნდმა-სთვის 0,646;

- მეთოდიკა ნდმა-ს და ნდმა-სთვის სწორხაზოვანია 5/5 ნგ/მლ - 250/250 ნგ/მლ დიაპაზონში;

- როგორც ნდმა-ს, ასევე ნდმა-სთვის გაზომვის ჯამური განუსაზღვრელობა არის 0,037, გაფართოებული განუსაზღვრელობა - 0,074.

“ვალსაკორი HD“-ს ტაბლეტებში ნდმა-ს და ნდმა-ს მინარევების რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის შემუშავებული მაღალი წნევის სითხოვანი ქრომატოგრაფიული მეთოდის ვალიდაციის შედეგად დადგინდა შემუშავებული მეთოდის სრული შესაბამისობა დადგენილ მოთხოვნებთან (4) შემდეგი ვალიდაციური მახასიათებლების მიხედვით: სპეციფიკურობა, სიზუსტე, სისწორე და სწორხაზოვნება.

Baramidze K.¹, Chikviladze T.², Tsikarishvili K.¹, Khikhalashvili N.¹, Ioramashvili H.².

VALIDATION CHROMATOGRAPHIC QUANTITATIVE DETERMINATION OF N-NITROSODIMETHYLAMINE AND N-NITROSODIETHYLAMINE IMPURITIES IN “VALSACOR HD” TABLETS

¹“GLOBALTEST”, LLC, TESTING LABORATORY;

²TSMU, DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL AND TOXICOLOGICAL CHEMISTRY

Chromatographic (HPLC) method for determination of NDMA and NDEA impurities in “Valsacor HD” tablets.

The coefficient of variation specificity is 0,03 for NDMA and 0,02 for NDEA ($CV \leq 2\%$).

The accuracy (systematic error of an analytical method) for the NDMA is -0,172 and for NDEA -0,58% (acceptability criteria $\leq 2,0\%$);

The correlation coefficient for the NDMA is -0,997 and for NDEA -0,999% ($N > 0,995$); The method is linear from 5/5 ng/ml - 250/250 ng/ml.

Thus, the results received during validation of an HPLC method of quantitative determination of NDMA and NDEA impurities in “Valsacor HD” tablets, have shown full conformity of the developed method to requirements Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Veterinary Medicine (CVM) May 2001 on the following validation characteristics: Specificity, Accuracy.

ბალდავაძე ა.¹, ჯოხაძე მ.¹, ბოჭაძე ა.²,
ბერაშვილი დ.¹, ბაკურიძე ა.³

ევროპული ლიკოპუსის (*Lycopus europaeus L.*) მინისხადა ნაწილების ფარმაკოგნოსტური შესწავლა

¹თსსუ, ფარმაცევტული ზოტანიკის დეპარტამენტი;
²ფარმაკოგნოსტიკის დეპარტამენტი; ³ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტი

ევროპული ლიკოპუსი (*Lycopus Europaeus L.*) მიეკუთვნება ტუჩროსანთა ოჯახს. იგი მრავალწლოვანი ბალახოვანი მცენარეა 20-100 სმ სიმაღლის, ღერო სწორ-მდგომი, ფოთლები მოპირისპირედ განლაგებული, ახასიათებს ჰეტეროფილია, ზედა ფოთლები მოგრძო-ელიფსური ან ელიფსურ-ლანცეტა, კიდეზე მსხვილხერხებილა, ზოგჯერ ქვედა ფოთლის ფირფიტა ფრთისებრანა ძირში ღრმად განკვეთილი, ორივე მხარეზე, განსაკუთრებით კი ქვემოდან, ძარღვების გაყოლებაზე ჯირკვლოვანი და მოკლე წვრილი თეთრი ბენჯე-ბით მოფენილი, ყვავილები მრავალია სიმეტრიული, ოთხწევრიანი, ფოთლის უბებში შეკრებილი, გვირგვინის ფურცლები - პატარა, თეთრი ან მოყვითალო-თეთრი, ალისფერი ლაქებით, გვირგვინი ორტუჩა, შებუსხილი, ნაყოფი კაკალი. (სურ. №1).



სურ. N1. ევროპული ლიკოპუსი (*Lycopus Europaeus L.*)

ევროპული ლიკოპუსი გავრცელებულია ევროპაში, დასავლეთ აზიასა და ჩრდილოეთ ამერიკის აღმოსავლეთ ნაწილში, ჩინეთსა და იაპონიაში. მცენარე იზრდება ტენიან ადგილებში, მდინარეების, ტბების, ტყეების ნაპირებზე, დროებით დატბორილ აზოტით მდიდარ ნიადაგზე [2,7].

ევროპული ლიკოპუსის მინისზედა ნაწილები შეიცავს: ეთეროვან ზეთებს, ფენოლკარბონმჟავებს, კუმარინებს, ფლავონოიდებს, მწარე გლიკოზიდებს, ალკალოიდებს, ვიტამინებს, მინერალურ ნივთიერებებს და სხვა [5,6,7].

ევროპული ლიკოპუსის მინისზედა ნაწილებს სხვადასხვა ქვეყნის ხალხურ მედიცინაში იყენებენ ხველების, მწვავე რესპირაციული და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დაავადებების სამკურნალოდ. საუკეთესო სედაციური საშუალებაა აგზნებადობის, უძილობის დროს, ასევე, ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების - შიპერთირეოზისა და გრეივსის დაავადების თანმხლები სიმპტომების შესამსუბუქებლად.

კლინიკამდელი ფარმაკოლოგიური კვლევებით დადგენილია ევროპული ლიკოპუსის ექსტრაქტის ანტითირეოიდული, ანტიმიკრობული, ანტიოქსიდანტური, ანტიპარაზიტული, ანთების საწინააღმდეგო, ტკივილგამაყუჩებელი მოქმედება. ლიკოპუსის ექსტრაქტის მოქმედებით შემცირდა ფარისებრი ჯირკვლის მიერ ჭარბი რაოდენობის ჰორმონების გამომუშავება ვირთაგვებში, შენედა ჩიყვის ფორმირების პროცესი. ლიკოპუსი აღიარებულია როგორც თირეოსტატიკი და წარმოადგენს პერსპექტიულ მცენარეს ფარისებრი ჯირკვლის დაავადებების სამკურნალო ფიტოპრეპარატების მისაღებად. ძირითად მოქმედ ნივთიერებად როზმარინის მჟავა და კოფეინის მჟავის სხვა ნაწარმები განიხილება [3,4,5,6,7].

საქართველოში გავრცელებული ევროპული ლიკოპუსი შესახებ ინფორმაცია საკმაოდ მწირია. მიუხედავად იმისა, რომ ის იზრდება აჭარაში, სამეგრელოში, გურიაში, ქართლსა და სამცხე-ჯავახეთში, მისი იდენტიფიკაციისა და კეთილხარისხოვნების მახასიათებლები დადგენილი არ არის.

ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ევროპული ლიკოპუსის მინისზედა ნაწილების იდენტიფიკაციისა და კეთილხარისხოვნების ზოგიერთი მახასიათებლის დადგენა მაკროსკოპული, მიკროსკოპული და ფიტოქიმიური ანალიზით.

კვლევის ობიექტი: საქართველოში გავრცელებული ევროპული ლიკოპუსის მინისზედა ნაწილები, რომელიც დამზადდა ისპანი 2-ის ტერიტორიაზე (ქობულეთი) 2017წ. ივნისში.

კვლევის მეთოდები: სახელმწიფო ფარმაკოპეა ტომი № 2-ში აღწერილი მეთოდების მიხედვით ჩატარდა ევროპული ლიკოპუსის მინისზედა ნაწილების საქონელმცოდნეობითი ანალიზი. განისაზღვრა: ტენიანობა, საერთო ნაცარი, ექსტრაქტული და მთრიმლავი ნივთიერებების რაოდენობითი შემცველობა [1].

ევროპული ლიკოპუსის მინისზედა ნაწილების ფიტოქიმიური შესწავლა. ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების შემცველობაზე ჩატარდა ანალიზის ინსტრუმენტული მეთოდების გამოყენებით:

სითხურ ქრომატოგრაფია - ტანდემური მასსპექტრომეტრით და დიოდური დეტექტორით (LC-MS/MS-DAD) - Agilent technologies 1290 infinity Agilent technologies 6460 Triple quad LC/MS. სვეტი - Zorbax Eclipse, (100x3.0 მმ, 1.8 მკმ), სტაციონარული ფაზა - C18, ნინას-ვეტი - UHPLC GUARD Zorbax Eclipse (5x 2.1 მმ, 1.8 მკმ), სტაციონარული ფაზა - C18, გამხსნელთა სისტემა: 0.1% ჭიანჭველმჟავას წყალხსნარი (ბ ხსნარი): 0.1% ჭიანჭველმჟავას ხსნარი აცეტონიტრილში (ა ხსნარი) 40 : 60, მოძრავი ფაზის დინების სიჩქარე - 1.0 მლ/წთ, გრადიენტული, სვეტის ტემპერატურა - 40°C, იონიზაცია - მილნეოდა უარყოფითი ელექტრო გაფრქვევით (ESI), სკანირება - მიმდინარეობდა სრული იონების ნაკადით (TIC).

ნედლეულის მორფოლოგიური ნიშნები დადგენილია ბინოკულარული მიკროსკოპით - MBC, ანატომიური სტრუქტურა ოპტიკური მიკროსკოპით *Leica DMI100*.

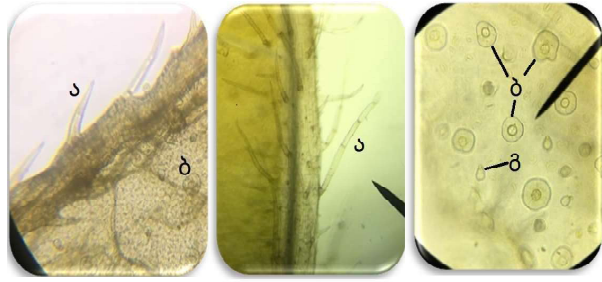
როზმარინის მჟავის რაოდენობითი შემცველობა განისაზღვრა სითხური ქრომატოგრაფია ულტრა-ისფერი და ტანდემური მასსპექტრომეტრული დეტექტირებით (LC-MS/MS-DAD).

გაზური ქრომატოგრაფია მასსპექტრომეტრული დეტექტირებით (GC-MS) Agilent Technologies 7890A, 7000 Triple quadrupole. ინჟექტორის ტემპერატურა 250°C, ლუმელის ტემპერატურა 60°C, ტრანსფერ-ლაინის ტემპერატურა 300°C; ტემპერატურული გრადიენტი: 60°C 1 წთ; → 60°C → 250°C 15°C/წთ; 250°C → 300°C 10°C/წთ; ინჟექტირების მოცულობა 1 მკლ, სვეტის სიგრძე 30 მ, ფენის სისქე 250 მკმ, იონიზაცია წარმოებდა 70 ევ-ით. აირმატარებელი ჰელიუმი, აირის დინების სიჩქარე 1 მლ/წთ. მიმდინარეობდა სრული იონების ნაკადით (TIC)., NIST მონაცემთა ბაზის გამოყენებით.

კვლევის შედეგები: მაკროსკოპული ანალიზით განისაზღვრა ნედლეულის მორფოლოგიური ნიშნები: ღერო ოთხხაზნაგა, ოდნავ შებუსხვილი. ფოთლის ფირფიტა თხელი, მოგრძო-ელიფსური, მახვილი წვერით, მსხვილი დაკბილული კიდეებით, ფოთლის ფირფიტაზე ძარღვების გასწვრივ განლაგებულია ჯირკვლოვანი და მარტივი ბუსუსები. ფერი - მონაცრისფრო-მწვანე, სუნი - მძაფრი არომატული, გემო - მწარე.

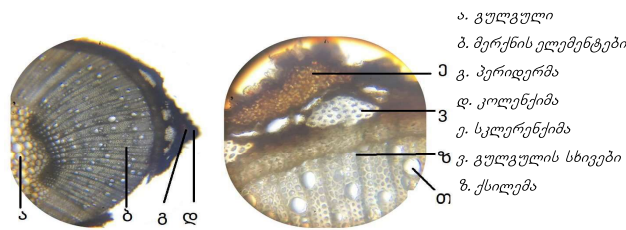
მიკროსკოპული ანალიზით დადგენილია ლიკოპუსის ფოთლის ძირითადი ანატომიური მახასიათებლები: ზედა ეპიდერმისის უჯრედები სწორკვერდა და მრავალკუთხა, ქვედა ეპიდერმისის კი - ძლიერ დაკ-

ლაკნიკედლიანი. ფოთლის ორივე მხარეს შეიმჩნევა მარტივი ერთუჯრედიანი და მრავალუჯრედიანი ბუსუსები (სურ №2. ა.). ბუსუსების დიდი რაოდენობა განლაგებული ძარღვების გასწვრივ და ფოთლის კიდეზე. ასევე აღსანიშნავია ჯირკლოვანი ბუსუსები ერთ ან ორუჯრედიანი თავაკით ერთუჯრედიან ფეხზე (სურ №2. გ.) და ოთხი-ექვსი-რვა უჯრედიანი ეთერზეთის ჯირკვლები (სურ №2. ბ.). ბაგეები წვრილი, ოვალური, დიაციტური ტიპის, შეიმჩნევა ფოთლის ორივე მხარეს, ქვედა ზედაპირზე უფრო მეტი.



სურ. N2. ლიკოპუსის ფოთლის ძირითადი ანატომიური მახასიათებლები

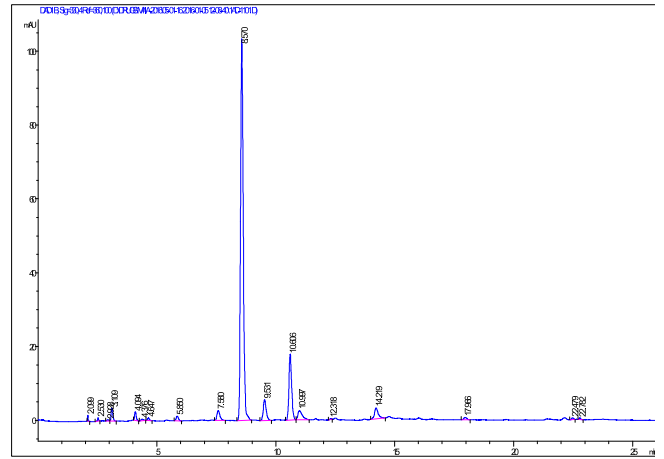
ღეროს ანატომიისათვის (სურ. №3.) დამახასიათებელია: მეორადი მფარავი ქსოვილი - პერიდერმა, მის ქვეშ მექანიკური ქსოვილი - კოლენქიმა და სკლერენქიმა, ქერქსა და მერქანს შორის კამბიუმის შრე, ქერქიდან მერქნის ჩათვლით გამსჭვალულია გულგულის სხივებით, მერქანში ჭურჭელ-ბოჭკოვანი კონები, კარგად გამოხატული ქსილემის ელემენტებით. ცენტრალურ ნაწილში კი მოთავსებულია გულგული.



სურ. N3. ლიკოპუსის ფოთლის ღეროს ანატომია

სითხური-ქრომატოგრაფით მასსპექტრომეტრული მეთოდით იდენტიფიცირებულია 12 ნივთიერება, მათ შორის 7 ფენოლკარბონმჟავა: ვანილის, P-კუმარის, კოფეინის, როზმარინის, ფერულის, სალიცილის, კოფეილიქენის მჟავა, 5 ფლავონოიდი: კატექინი, ქვერცეტინი, კემფეროლ-3-რუტინოზიდი, ქრიზინი და ნარინგენინი.

გაზური ქრომატოგრაფიამასსპექტრომეტრული მეთოდით საანალიზო ობიექტში იდენტიფიცირებულია 14 ნივთიერება: 2 მონოტერპენი-ციტრალი და პ-მენტენი; 7 სესქვიტერპენი: აკორენოლი, კარიოფილენი, ბურბონენი, ეთილამანტანი, გუიენი, ლონგიპონოკარვეოლი და იზოლონგიფოლი; ასევე ბენზოეს მჟავა; პირანონი; მეტოქსიპიროლიდინი; ბენზოფურანი და ფიტოლი.



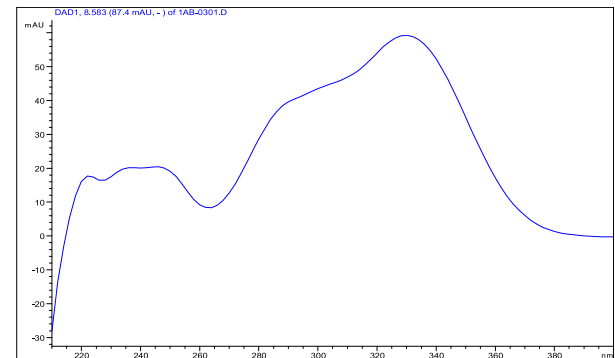
სურ. N4. საკვლევი ობიექტის სითხური ქრომატოგრამა (LC-DAD), 330 ნმ

ევროპული ლიკოპუსის მინისზედა ნაწილებში როზმარინის მჟავას რაოდენობითი შემცველობა განსაზღვრულია მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიული მეთოდით. დადგენილია ნედლეულის კეთილხარისხოვნების ზოგიერთი მაჩვენებელი, შედეგები მოცემულია № 1 ცხრილში.

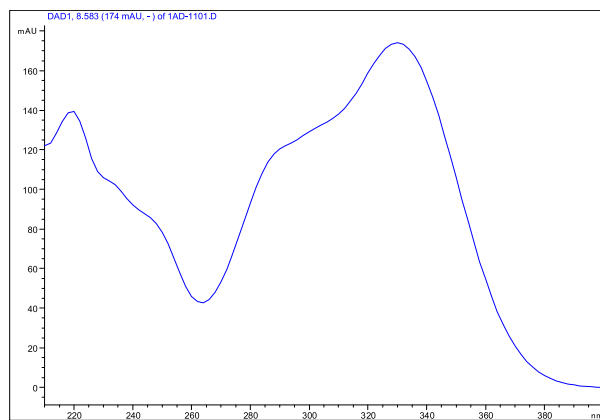
ამრიგად, დადგენილია საქართველოში გავრცელებული ევროპული ლიკოპუსის მინისზედა ნაწილების გარეგნული ნიშნები და ანატომიური შენების თავისებურებები მაკროსკოპული და მიკროსკოპული ანალიზით.

ნედლეულის სპირტიან გამონაწვლილში აღმოჩენილია 55 ნივთიერება, მათგან ამ ეტაპზე იდენტიფიცირებულია 26. ფენოლკარბონმჟავები: კოფეინის, როზმარინის, ფერულის, ვანილის, P-კუმარის, სალიცილის, კოფეილიქენის ბენზოეს მჟავა ფლავონოიდები: კატექინი, ქვერცეტინი, კემფეროლ-3-რუტინოზიდი, ქრიზინი და ნარინგენინი. მონოტერპენები: ციტრალი და პ-მენტენი; სესქვიტერპენები: აკორენოლი, კარიოფილენი, ბურბონენი, ეთილამანტანი, გუიენი, ლონგიპონოკარვეოლი და იზოლონგიფოლინი; პირანონი; მეტოქსიპიროლიდინი; ბენზოფურანი და ფიტოლი.

განისაზღვრა მცენარეული ნედლეულის კეთილხარისხოვნების ზოგიერთი მაჩვენებელი: ტენიანობა 10.2%, საერთო ნაცარი 8%, ექსტრაქტული ნივთიერებები 27.0%, მთრიმლავი ნივთიერებების შემცველობა 7.0% და როზმარინის მჟავის რაოდენობითი შემცველობა 2.3%.



სურ. N5. ა) სტანდარტული როზმარინის მჟავას უი სპექტრი



ბ) საკვლევი ობიექტში როზმარინის მჟავას უი სპექტრი

ცხრილი №1. ევროპული ლიკოპუსის მინისზედა ნაწილების კეთილზარისხოვნების ზოგიერთი მაჩვენებლის განსაზღვრის შედეგები

ნედლეული	როზმარინის მჟავა	ტენინობა	სერთო ნაცარი	ექსტრაქტული ნივთიერებები	მთრიმლავი ნივთიერებები
ევროპული ლიკოპუსი	2.3%	10.2%	8,0%	27,0%	7.0%

ლიტერატურა:

- სახელმწიფო ფარმაცოპეა, ტომი 2, თბილისი 2003 წ.
- საქართველოს ფლორა, ტ. №2, თბილისი 1987 წ., გვ. 222
- Silvia Fjalová, Livia Slobodníková, Lucia Veizerová & Daniel GranÈai. *Lycopus europaeus*: phenolic fingerprint, antioxidant activity and antimicrobial effect on clinical *Staphylococcus aureus* strains Pages 2271-2274 | Received 22 Oct 2014, Accepted 17 Jan 2015, Published online: 12 Feb 2015.
- Vonhoff, C., Baumgartner, A., Hegger, M., Korte, B., Biller, A., and Winterhoff, H., Extract of *Lycopus europaeus* L. reduces cardiac signs of hyperthyroidism in rats. *Journal of Life Science*, 2006. 78(10): p. 1063-70. (Abstract online). Available: Pubmed/Medline. (30 March 2008)
- Ali Esmail Al-Snafi A Review on *Lycopus europaeus*: A Potential Medicinal Plant. Available from: *I Journal of Pharmacy* Volume 9, Issue 7 Series. I (July 2019), PP. 80-88
- Гаврилова Т.Л., Щепетова Е.В., Абдурахманова Н.М., Ковалев В.Б. исследование химического состава эфирного масла представителей рода

Lycopus произрастающих в Астраханской области // *Современные проблемы науки и образования*. - 015.-№4.

7. Айвазова А. С. Изучение тире-отропных свойств Зюзника европейского (*Lycopus europaeus* L.): диссертация - кандидата биологических наук / Айвазова Аревик Степановна; [Место защиты: ГУ "Научно-исследовательский институт фармакологии РАМН"]. Москва, 2008. - 120 с.

Bagdavadze A¹., Jokhadze M.¹, Bozhadze A²., Berashvili D.¹, Bakuridze A³.

PHARMACOGNOSTIC STUDY OF AERIAL PARTS OF *LYCOPUS EUROPAEUS*

¹TSMU, DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL BOTANY; ²DEPARTMENT OF PHARMACOGNOSY; ³DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

The European *Lycopus* (*Lycopus europaeus* L.) belongs to *Lamiaceae* family. It is a perennial herbaceous plant. It contains various chemical constituents: phenol carbonic acids, essential oils, tannins, flavonoids, mineral substances. Medicinal plant is widespread in Europe, West Asia and the eastern part of North America. *Lycopus europaeus* L. is growing in Georgia, in particular -Adjara, Kartli, Samegrelo and Guria regions.

The European *Lycopus* is used in folk medicine for the treatment of coughs, respiratory system, gastrointestinal tract, thyroid diseases. It is the best sedative for anxiety and insomnia. Preclinical pharmacological studies have established the antithyroid, antimicrobial, antioxidant, antiparasitic, anti-inflammatory, analgesic activity of medicinal plant. *Lycopus europaeus* L. growing in Georgia is not studied well.

The aim of the research was investigation of the pharmacognostic study of the *Lycopus europaeus* L. growing in Georgia. Was identified morphological features and peculiarities of anatomical structure by macroscopic and microscopic analysis of crude drug of *Lycopus europaeus* L. Were detected 55 and identified 26 substances in ethanolic extract by chromatographic methods. Phenol carbonic acids: caffeinic acid, rosmarinic acid, ferulic acid, vanillic acid, p-coumaric acid, salicylic acid, benzoic acid, 4-O-caffeoylquinic acid; Flavonoids: quercetin, kaempferol-3-rutinoside, catechin, chrysin, naringenin. Monoterpenes: citral, p-menthane; Sesquiterpenes: α -acorenol, caryophyllene, α -bourbonene, ethyladamantan, α -guaiene, longipinocarveol, isolongifolol. pyranone, 5-methoxyppyrrolidin, benzofuranone, phytol. Were determined some quality parameters: moisture content 10.2%, total ash 8%, extractive substances 27.0%, tannins 7% and rosmarinic acid content 2.3%.