



## ქაცვის ზეთის სუპოზიტორიების შემუშავება და სტანდარტიზაცია

დიმიტრი ლაგაზიძე<sup>1</sup>, გიორგი ქუთათელაძე<sup>2</sup>, მანანა ორჯონიკიძე<sup>3</sup>, მალხაზ გეთია<sup>4</sup>, ალიომა ბაკურიძე<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ფარმაციის დოქტორი, თსსუ იოველ ქუთათელაძის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტის მეცნიერ თანამშრომელი.

<sup>2</sup>თსსუ-ს მაგისტრანტი.

<sup>3</sup>ფარმაციის დოქტორი, თსსუ იოველ ქუთათელაძის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტის მეცნიერ თანამშრომელი.

<sup>4</sup>ფარმაციის დოქტორი, თსსუ იოველ ქუთათელაძის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტის მთავარი მეცნიერ თანამშრომელი.

<sup>5</sup>თსსუ, ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი, პროფესორი.

### აბსტრაქტი

ქაცვი (*Hippophae ramnoides* L, *Eleagnaceae*) საქართველოს ფლორის ერთ-ერთი ფართოდ გავრცელებული მცენარეა, მისი მდიდარი ქიმიური შემადგენლობა განსაზღვრავს მრავალფეროვან ფარმაცოლოგიურ მოქმედებას დამწვრობის, გასტრიტის, კუჭისა და თორმეტგოჯა ნაწლავის წყლულის, საშვილოსნოს ყელის ეროზიის, კანის და საყლაპავი მილის სხივური დაავადებების და სხვათა სამკურნალოდ [1,2,3].

კვლევის ობიექტს წარმოადგენდა საქართველოში მოზარდი ქაცვის ნაყოფის ზეთის ვაგინალური სუპოზიტორიები. შემუშავებულია ქაცვის ზეთის მოდელური სუპოზიტორიები კაკაოს ცხიმის და ვიტეკსოლ W35-ის ფუძეზე. წარმოდგენილი სუპოზიტორიები სტანდარტიზებულია კაროტინოიდების ჯამით - 0,66 -0,75 მგ/სუპ. (β -კაროტინზე გადაანგარიშებით). ქაცვის ზეთის 0,3 გ ვაგინალური სუპოზიტორიებიდან კაროტინოიდების *in vitro* გამოთავისუფლების პროფილის შედარებით ნაჩვენებია, რომ ორივე ფუძეზე მომზადებულ ნიმუშებს ახასიათებს პროლონგირებული გამოთავისუფლება, ამასთან პროცესი უფრო ინტენსიურად მიმდინარეობს დიფილურ ფუძეზე (ვიტეკსოლი W 35), რომელიც რეკომენდებულია ძირითად სუპოზიტორიულ ფუძედ ქაცვის ზეთის სუპოზიტორიებისათვის. სუპოზიტორიებში იდენტიფიცირებულია ქაცვის ზეთის წამყვანი ცხიმოვანი მჟავები - პალმიტინის, ოლეინის და სტეარინის. განსაზღვრულია სუპოზიტორიების ფიზიკურ - ქიმიური და სტრუქტურულ-მექანიკური მაჩვენებლები.

**საკვანძო სიტყვები:** ქაცვის ზეთი, სუპოზიტორიები, კაროტინოიდები, ცხიმოვანი მჟავები, კაროტინოიდების გამოთავისუფლების კინეტიკა.

ფიტოპრეპარატები შეადგენს სამკურნალო საშუალებების 35-40%-ს. ლიტერატურის მონაცემების ანალიზი გვიჩვენებს, რომ მცენარეული წარმოშობის სამკურნალო საშუალებები უპირატესად წარმოდგენილია გალენური და ახალგალენური პრეპარატების, ასევე რბილი წამალთფორმების - სუპოზიტორიებისა და მალამოების სახით [4,5,6]. სუპოზიტორები, როგორც უძველესი წამლის ფორმა, დღესაც არ კარგავენ აქტუალობას და პრაქტიკულ მნიშვნელობას დამზადების ტექნოლოგიის სიმარტივისა და წამლის ფორმის ეფექტურობის გამო [7]. ანთების საწინააღმდეგო, ანტიბაქტერიული, ჭრილობის შემახორცებელი მოქმედების მცენარეული წარმოშობის წამალთფორმებს შორის მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს ქაცვის ზეთის სხვადასხვა სამკურნალო ფორმებს [1,2,5], მათ შორის ქაცვის ზეთის რექტალურ სუპოზიტორებს, რომლებიც მოწოდებულია სწორი ნაწლავის სხვადასხვა დაზიანებების სამკურნალოდ. ქაცვის ზეთი და მისი პრეპარატები ფართოდ გამოიყენება კანისა და ლორწოვანი გარსების პათოლოგიების, მათ შორის გინეკოლოგიური დაავადებებისა და ტრამვული დაზიანებების სამკურნალოდ [8,9,10].

ცნობილია პატენტირებული ქაცვის ზეთის რექტალური სუპოზიტორები - კაკაოს ცხიმის ფუძეზე [11]; მყარი ცხიმის „ტიპი - A“ ფუძეზე 5% სტეარინის მჟავის მონოგლიცერიდით [12]; ქაცვის ზეთის კონცენტრატის შემცველი კომბინირებული პრეპარატი „ოლესტეზინი“ პოლიეთილენოქსიდი - 1500-ის ფუძეზე, ანესთეზინით და ეთაზოლით [13]. ყველა ჩამოთვლილი პრეპარატი წარმოადგენს რექტალურ სუპოზიტორებს, რეკომენდირებულია ასევე გინეკოლოგიაში გამოსაყენებლად, თუმცა, მათი დაბალი ეფექტურობის და ვაგინალური სუპოზიტორების არ არსებობის გამო, პრაქტიკულ მედიცინაში უმეტესად გამოიყენება ქაცვის ზეთის ტამპონები.

აღსანიშნავია, რომ ქაცვის ზეთის ვაგინალური სუპოზიტორები ლიტერატურაში არ არის აღწერილი. აღნიშნულიდან გამომდინარე, ჩვენი კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ქაცვის ზეთის ვაგინალური სუპოზიტორების ოპტიმალური შემადგენლობის და ტექნოლოგიის შემუშავება მისი გამოთავისუფლების პროფილის საფუძველზე და მიღებული პრეპარატის სტანდარტიზაცია.

## **კვლევის ობიექტები და მეთოდები**

**კვლევის ობიექტი** იყო 2021 წლის ოქტომბერში, სტეფანწმინდის მიდამოებში, სიმწიფის პერიოდში, შეგროვილი ქაცვის ნაყოფის ზეთის კონცენტრატიდან მომზადებული „ქაცვის ზეთის ვაგინალური სუპოზიტორები“. კვლევაში გამოყენებული ყველა ქიმიური ნივთიერება შეესაბამებოდა მარეგულირებელი დოკუმენტების მოთხოვნებს.

**კვლევის მეთოდები:** გამოყენებული იქნა ანალიზის ფიზიკურ-ქიმიური, სპექტროფოტომეტრული, გაზურ-ქრომატოგრაფიული და კვლევის ტექნოლოგიური და ბიოფარმაცევტული მეთოდები. კვლევის შედეგებს ვამუშავებდით სტატისტიკურად.

## **ექსპერიმენტული ნაწილი**

ქაცვის ნაყოფებისაგან მიღებული ცხიმოვანი ზეთის კონცენტრატის 0,3გ სუპოზიტორიებს ორ სხვადასხვა ფუძეზე (ვიტეპსოლი W 35 და კაკაოს ცხიმი) ვამზადებდით ფარმაკოპეული მეთოდით, გაღობილი სუპოზიტორიული მასის გაციებულ ფორმებში ჩამოსხმით და მაცივარში +5°C ტემპერატურაზე გაცივებით [14,15]. მიღებული მოდელოური ნიმუშები წარმოადგენდა ერთგვაროვანი, კონუსური ფორმის ნარინჯისფერ სუპოზიტორიებს. სუპოზიტორიების საშუალო წონა შეადგენდა 2,60 გ-ს.

მოდელოური სუპოზიტორიების ხარისხს ვაფასებდით სახელმწიფო ფარმაკოპეის და სხვა ნორმატიულ-ტექნიკური დოკუმენტების მოთხოვნების შესაბამისად [14,16,17]. განისაზღვრა მოდელოური ნიმუშების ფიზიკო-ქიმიური და სტრუქტურულ-მექანიკური მაჩვენებლები, კაროტინოიდების ჯამის რაოდენობრივი შემცველობა და ცხიმოვან მჟავათა შემადგენლობა. შედეგები მოცემულია 1 და 2 ცხრილებში.

ცხრილი 1.

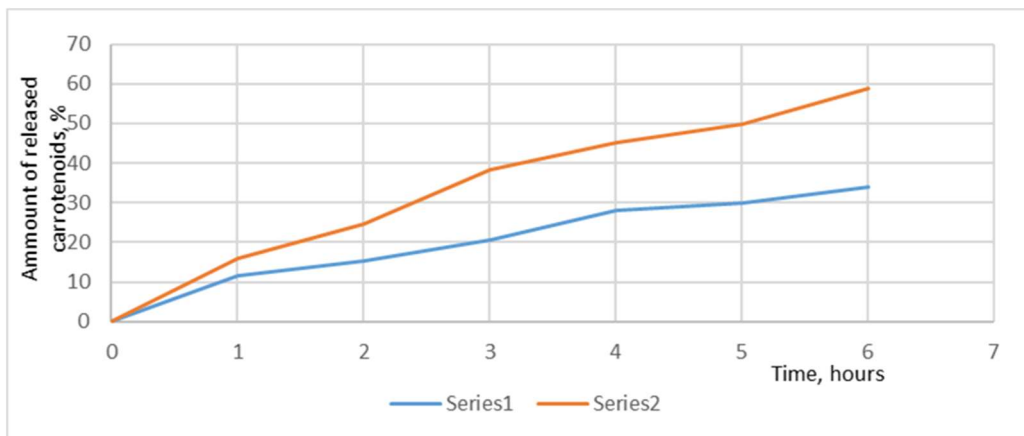
ქაცვის ზეთის სუპოზიტორიების ფიზიკურ-ქიმიური და სტრუქტურულ-მექანიკური მაჩვენებლების განსაზღვრის შედეგები

მაჩვენებლები	სუპოზიტორიები კაკაოს ფუძეზე	სუპოზიტორიები ვიტეპსოლი - W35 ფუძეზე
ლღობის ტემპერატურა, °C	34,8	34,5
გამყარების ტემპერატურა, °C	25,8	28,5
სრული დეფორმაციის დრო, წთ	4-5	5-6
მჟავობის რიცხვი, მგ კოი	4,6	2,14
იოდის რიცხვი, % I <sub>2</sub>	29,07	2,50
ზექსანგის რიცხვი, % I <sub>2</sub>	0,0075	0,0046
სხვაობა ლღობის ტემპერატურასა და გამყარების ტემპერატურას შორის, °C	9	6

მოდელოურ ნიმუშებში აქტიური ნივთიერების რაოდენობას ვადგენდით კაროტინოიდების ჯამის მიხედვით ჩვენს მიერ მოდიფიცირებული სპექტროფოტომეტრული მეთოდით [17, 18], აპარატზე Jasco V-730, 450 ნმ ტალღის სიგრძეზე. შესადარი ხსნარი ჰექსანი. ერთ სუპოზიტორიაში კაროტინოიდების ჯამი (β-კაროტინზე გადაანგარიშებით) შეადგენდა 0,66–0,75 მგ.

ოპტიმალური სუპოზიტორიული ფუძის შერჩევის მიზნით *in vitro* მეთოდით შესწავლილი იქნა ორივე ტიპის მოდელური სუპოზიტორიებიდან კაროტინოიდების გამოთავისუფლების პროფილი. კვლევა ჩატარდა აპარატზე Disintegration tester BJ-2 დიალიზის მეთოდით[20]. გამყოფ არეს წარმოადგენდა ცილინდრის ფსკერზე დამაგრებული 3 მმ სისქის სადიალიზო ცელოფანი. წინასწარი კვლევების საფუძველზე აქცეპტორულ არედ შეირჩა 35% ეთილის სპირტი (400 მლ); თერმოსტატირების ტემპერატურა  $+37 \pm 2$  °C. წონაკი - ქაგვის ზეთის 0,3 გ სუპოზიტორია (ზუსტი წონა), დროის გარკვეულ პერიოდში პიპეტით ვიღებდით 5-5 მლ დიალიზატს და დანაკლისს ვავსებდით იგივე რაოდენობის 35% ეთილის სპირტით. დიალიზატში გადასული კაროტინების ჯამური რაოდენობა განისაზღვრა სპექტროფოტომეტრული მეთოდით აპარატზე (JASCO V-730) 450 ნმ ტალღის სიგრძეზე, შესადარი ხსნარი 35% ეთილის სპირტი [18].

საკვლევი ნიმუშებიდან აქტიური ნივთიერების გამოთავისუფლების კინეტიკა მოცემულია გრაფიკის სახით (სურათი 2).



სურათი1. ქაგვის ზეთის 0,3 გ ვაგინალური სუპოზიტორიებიდან კაროტინოიდების გამოთავისუფლების პროფილი, 1- სუპოზიტორიები კაკაოს ცხიმის ფუძეზე, 2- სუპოზიტორიები ვიტეპსოლი W 35 -ის ფუძეზე.

როგორც გრაფიკიდან ჩანს, სუპოზიტორიებიდან კაროტინოიდების გამოთავისუფლების პროფილს მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს ფუძემტარებლის ბუნება. დაკვირვების პროცესში ვიტეპსოლი W 35 -ის და კაკაოს ცხიმის ფუძეზე მომზადებული სუპოზიტორიებისათვის დიალიზატში გადასული ნივთიერების მაქსიმალური კონცენტრაცია შეადგენდა შესაბამისად 58 და 37 %.

სუპოზიტორიებში თავისუფალ ცხიმოვან მჟავათა შემადგენლობას ვსაზღავდით ტრიგლიცერიდების ეთერიფიცირების გზით მეთანოლის მინიმალურ რაოდენობასთან აცეტილქლორიდის არეში. მეთილირებული ცხიმოვანი მჟავების 1მგ ვხსნიდით 1მლ ჰექსანში და შეგვყავდა Agilent Technologies 7890B მოდელის გაზურ ქრომატოგრაფში, რომელიც აღჭურვილი იყო მასსპექტრომეტრული დეტექტორით Agilent Technologies 5977A MSD. ინსტრუმენტს ჰქონდა split/spilitless ინჟექტორი. აუტოსამპლერი მიერთებული კაპილარულ სვეტთან: HP-5ms Ultra Inhert(30mx250dmx0.25dm). ინჟექტორის ტემპ. 250 °C, დეტექტორის ტემპ.280 ° C, სვეტის საწყისი ტემპ.90 ° C 2წთ, 90°C დან 280°C(20°C/წთ)., 280°C 10წთ.

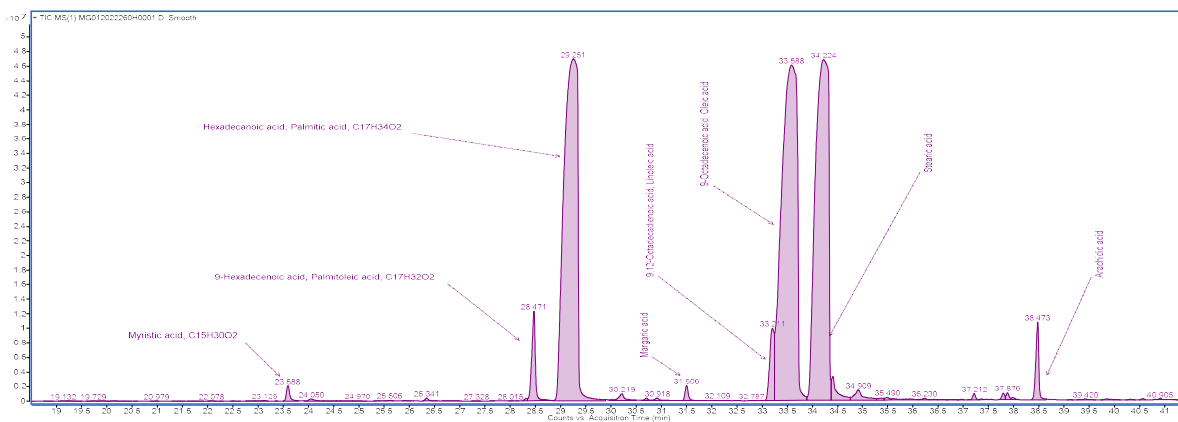
ტრანსფერლანის ტემპერატურა 280°C. ცხიმოვანი მჟავების იდენტიფიკაცია განხორციელდა საცდელ ნიმუშებში არსებული თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავების შესაბამისი პიკების მასსპექტრული შედეგების შედარებით NIST-ის ბაზაში არსებულ მონაცემებთან და კოვანის ინდექსთან[19]. განსაზღვრის შედეგები მოცემულია 2 ცხრილში და ასახულია პირველ სურათზე.

ცხრილი 2

ქაჯვის ზეთის 0,3გ ვაგინალური სუპოზიტორიების ცხიმოვან მჟავათა შემადგენლობა ვიტეკსოლი W35 ფუბეზე

ცხიმოვანი მჟავის დასახელება	ცხიმოვანი მჟავის ინდექსი	ცხიმოვანი მჟავის შემცველობა (% ცხიმოვან მჟავათა ჯამიდან)
მირისტინის	14:0	0,31
პალმიტოლენის	16:1	1,91
პალმიტინის	16:0	28,61
ლინოლის	18:2	0,29
ლინოლენის	18:3	1,96
ოლეინის	18:1	31,41
სტეარინის	18:0	27,30

როგორც ცხრილი 2-დან ჩანს, ქაჯვის ზეთის სუპოზიტორიებში ცხიმოვან მჟავათა ქიმიური შემადგენლობა პრეპარატ „ქაჯვის ზეთის“ ანალოგიურია, რომელთა შორის დომინირებს პალმიტინის, ოლეინის და სტეარინის მჟავათა ტრიგლიცერიდები. დანარჩენი მჟავები უმნიშვნელო რაოდენობითაა.



სურათი1. ქაჯვის ზეთის სუპოზიტორიების ცხიმოვანი მჟავების მეთილის ეთერების ქრომატოგრამა.

## დასკვნები

კომპლექსური ტექნოლოგიური, ფიზიკურ-ქიმიური და ბიოფარმაცევტული კვლევების საფუძველზე შემუშავებულია ქაცვის ზეთის ვაგინალური სუპოზიტორიების შემადგენლობა და ტექნოლოგია ვიტეპსოლ - W35 ფუძეზე. დადგენილია სუპოზიტორიების ფიზიკურ-ქიმიური და სტრუქტურულ-მექანიკური თვისებები. განსაზღვრულია სუპოზიტორიებში კაროტინოიდების ჯამური შემცველობა, რომელიც შეესაბამება 0,66-0,75 მგ/სუპ (β-კაროტინზე გადაანგარიშებით). შესწავლილია სუპოზიტორიებში ცხიმოვანი მჟავების შემადგენლობა, რომელთა შორის წამყვანია პალმიტინის, ოლეინის და სტეარინის მჟავათა ტრიგლიცერიდები. ქაცვის ზეთის სუპოზიტორიები ვიტეპსოლ - W35 ფუძეზე ხარისხის მაჩვენებლებით შეესაბამება სახელმწიფო ფარმაცოპიის მოთხოვნებს. კაკაოს ცხიმისა და ვიტეპსოლი W 35 ფუძეებზე მომზადებული ქაცვის ზეთის 0,3 გ ვაგინალური სუპოზიტორიებიდან კაროტინოიდების *in vitro* გამოთავისუფლების პროფილის შედარებით ნაჩვენებია, რომ ორივე ფუძეზე მომზადებულ სუპოზიტორიებს ახასიათებს პროლონგირებული გამოთავისუფლება, ამასთან პროცესი უფრო ინტენსიურიად მიმდინარეობს დიფილურ ფუძეზე (ვიტეპსოლი W 35), რომელიც რეკომენდებულია ძირითად სუპოზიტორიულ ფუძედ ქაცვის ზეთის სუპოზიტორიებისათვის.

## გამოყენებული ლიტერატურა

1. Машковский М.Д., Лекарственные средства: В 2-х томах. М. Медицина.1996
2. Справочник лекарственных средств Vidal, [https://www.vidal.ru/drugs/hippohaes\\_oleum\\_\\_419692](https://www.vidal.ru/drugs/hippohaes_oleum__419692)
- 3.Халеева Л.Д., Петренко И.Г., Влияние суппозитория с облепиховым маслом на течение экспериментального проктита и кольпита., 2-ая Респ.Конф по мед ботанике. тез.докл. Киев, 1988.с.318
4. Головкин В.А., и др., Приготовление и изучение суппозитория с коргликоном ХФЖ.1997.№12.с.90-93.
5. Майорова А.В., Кондратьева Т.С., Исследование высвобождения БАВ сухого экстракта арники из суппозитория в опытах *in vitro*, Науч.Труды НИИФ. М., 1998. т.37. ч.1. с.170-173.
- 6.Тринева О.В., Комплексное исследование содержания и специфического профиля БАВ плодов облепихи крушиновидной. Воронеж: Издательский дом ВГУ, 2016. 224с.
- 7.Демина Н.Б, Анурова М.Н., Суппозитории: аспекты модернизации лекарственной формы, Разработка и регистрация лекарственных средств 2016 №4 (17), с.92-97.

8. Гукасова-Федорова Н.Я., Селезнова Е.Д., Лечение эрозии шейки матки облепиховым маслом, Акушерство и гинекология, 1995, N5, с.57-58
9. Petra S Larmo , Baoru Yang , Juha Hyssälä , Heikki Kallio , Risto Erkkola, Effects of sea buckthorn oil intake on vaginal atrophy in postmenopausal women: A randomized, double-blind, placebo-controlled study, Maturitas, Volume 79, Issue 3, November 2014, Pages 316-321, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.07.010>
10. Risto Erkkola, Baoru Yang , Sea buckthorn oils: Towards healthy mucous membranes, Women's Health, [http://www.scicompdf.se/membrasin/yang\\_erk\\_2003.pdf](http://www.scicompdf.se/membrasin/yang_erk_2003.pdf)
11. Патент РФ 212285166A61K9/02;35/78, 1998г.
12. Патент РФ 2097022, 6A61K 9/02 , 1997г.
13. Патент РФ 2212882C1A61K9/02, A61K 35/78 A61 P43/00 , 2003г
14. სახელმწიფო ფარმაცოპეა, ტომი 2, თბილისი, 2003, გვ.80-82
15. ბაკურიძე ა., წამლის სამრეწველო ტექნოლოგია, თბილისი, 2006.
16. ОФС - суппозитории 1.4.1.0013.15 Взамен ст.ГФ х
17. ФС- 42-1730- 98 Масло облепиховое
18. Масло облепиховое «Oblepiha22», Технические условия, 2002 [https://www.oblepiha22.ru/assets/maslo\\_oblepihovoye\\_tu.pdf](https://www.oblepiha22.ru/assets/maslo_oblepihovoye_tu.pdf)
19. Kovàts E., Characterization of organic compounds by gas chromatography. Part 1. Retention indices of aliphatic halides, alcohols, aldehydes and ketones. Helvetica Chimica Acta, 41, 1915-1932, 1958
20. Salova V.G., Odintsova E.B., Kozlova Zh.M, Comparison of methods for determining the release of itraconazole from vaginal suppositories, "Medical & pharmaceutical journal "Pulse" , 2020. Vol. 22. N 6, <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-6-79-83>.

# Development and standardization of Sea-buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) suppositories

Dimitri Lagazidze<sup>1</sup>, Giorgi Kutateladze<sup>2</sup>, Manana Orjonikidze<sup>3</sup>, Malkhaz Getia<sup>4</sup>, Alyosha Bakuridze<sup>5</sup>

1-Doctor of Pharmacy, researcher at TSMU I. Kutateladze Institute of Pharmacochimistry.

2- Master student of TSMU.

3-Doctor of Pharmacy, researcher at TSMU I. Kutateladze Institute of Pharmacochimistry.

4-Doctor of Pharmacy, Head researcher at TSMU I. Kutateladze Institute of Pharmacochimistry.

5-TSMU, Head of Department of Pharmaceutical Technology, Professor.

---

## Abstract

Sea-buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L, fam. *Eleagnaceae*) is one of the most widespread plants of the Georgian flora. Its rich chemical composition determines a variety of pharmacological effects in the treatment of burns, gastritis, gastric and duodenal ulcers, cervical erosion, radiation diseases of the skin and esophagus, and others [1,2,3].

The object of the research were vaginal suppositories made using fruit oil from Georgian sea-buckthorn. Model suppositories with *Hippophae rhamnoides* oil based on cocoa butter and Vitepsol W35 were developed. These suppositories were standardized with the sum of carotenoids - 0.66-0.75 mg/sup. (converted to  $\beta$ -carotene). Comparison of the *in vitro* release profile of carotenoids from sea-buckthorn oil 0.3 g vaginal suppositories shows that the samples prepared on both bases are characterized by prolonged release, while the process is more intense with the diphyllous base (Vitepsol W 35), which is recommended as the main suppository base for sea-buckthorn suppositories. The leading fatty acids of this oil are identified in suppositories - palmitic, oleic and stearic acids. The physicochemical and structural-mechanical indicators of suppositories were defined.