

*<sup>1</sup>ლ.ებრალიძე, <sup>1</sup>ა.ცერცვაძე, <sup>1</sup>ლ.ბაკურიძე, <sup>2</sup>დ.ბერაშვილი, <sup>1</sup>ა.ბაკურიძე*  
შეჯგუფული ერიზიმუმის ახალგალენური პრეპარატის ნანონაწილაკების  
რეცეპტურა და ტექნოლოგია პოლიესტერამიდის საფუძველზე

<sup>1</sup>ფარმაცევტული ტექნოლოგიის დეპარტამენტი, ფარმაციის ფაკულტეტი, თბილისის  
სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი, საქართველო;  
<sup>2</sup>ფარმაკოგნოზისა და ფარმაცევტული ბოტანიკის მიმართულემა, ფარმაციის  
ფაკულტეტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, თბილისი,  
საქართველო

*<sup>1</sup>L.EBRALIDZE, <sup>1</sup>AL.TSERTSVADZE, <sup>1</sup>L.BAKURIDZE, <sup>2</sup>D.BERASHVILI, <sup>1</sup>A.BAKURIDZE*  
FORMULATION AND TECHNOLOGY OF POLYESTER AMIDE-BASED  
NANOPARTICLES LOADED WITH EXTRACT ERYSIMUM

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Tbilisi State Medical  
University, Georgia; <sup>2</sup>Department of Pharmacognosy and botany, Faculty of Pharmacy,  
Tbilisi State Medical University, Georgia

SUMMARY

The purpose of this study was to formulate polyester amide-based nanoparticles loaded with extract *Erysimum contractum* Somm. et Levier. The influence of the various biopharmaceutical factors such as type of organic solvent, type and concentration of surfactant were studied. Modified emulsification solvent evaporation method was used for preparation of nanoparticles. Nanoparticle size, size distribution and entrapment efficiency were determined. Non-ionic surfactants polyvinyl alcohol provided more stable nanoparticles. Water miscible organic solvent, acetone obtained 270-300 nm nanoparticles with improved size distribution. Entrapment efficiency was increased to 49%. Based on the performed experiments optimal formulation of nanocomposite is suggested.

**შესავალი.**

ანტისიმსივნიური პრეპარატების ეფექტურობის გაზრდის და გვერდითი მოვლენების შემცირების ერთ-ერთ თანამედროვე მიდგომას წარმოადგენს ნანონაწილაკების შემუშავება [1]. ბოლო წლებში გაზრდილია ინტერესი პოლიმერული ნანონაწილაკების მიმართ, რაც განპირობებულია მათი უნიკალური თვისებებით [2].

პოლიმერული ნანონაწილაკების, როგორც მოქმედი ნივთიერების მატრიცა-მატარებლად გამოყენების უპირატესობაა მოქმედი ნივთიერების კონტროლირებადი გამოთავისუფლება, მისი დაცვა ორგანიზმის დამცველობითი მექანიზმებისგან და მიზანმიმართული მიწოდება დაზიანებულ უბანში [3,4].

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა შეჯგუფული ერიზიმუმის ახალგალენური პრეპარატის შემცველი ნანონაწილაკების რეცეპტურის განსაზღვრა და ტექნოლოგიის დამუშავება პოლიესტერამიდის საფუძველზე. დადგენილია შეჯგუფული ერიზიმუმის ახალგალენური პრეპარატის გამოხატული ციტოტოქსიკური მოქმედება

როგორც სიმსივნური, ასევე ჯანმრთელი უჯრედების მიმართ [5,6]. აქედან გამომდინარე, პოლიმერულ ნანონაწილაკებში მისი ინკორპორირებით შესაძლებელია მიზანმიმართული მიწოდება სიმსივნურ უბანში და სისტემური გვერდითი მოვლენების შემცირება [7]. მოქმედი ნივთიერების განსაკუთრებით მაღალი მაჩვენებლით ინკორპორირების უნარის გათვალისწინებით შევარჩიეთ პოლიმერული ნანოგადამტანის შემუშავება.

#### **კვლევის ობიექტები და მეთოდები.**

- პოლიესტერამიდი (PEA) მოწოდებულია ფარმაცევტული საწარმო ნეოფარმი“-ს მიერ. პოლიესტერამიდი წარმოადგენს ამინომჟავების (L-ფენილალანინის, ადიპინის მჟავას, 1,4-ბუტანდიოლის, სებაციინის მჟავას და 1,6-ჰექსანდიოლის) საფუძველზე სინთეზირებულ ბიოთავსებად პოლიმერს.
- შეჯგუფული ერიზიმუმის (*Erysimum contractum* Somm. et Levier) ბალახისგან მომზადებული ახალგაღენური პრეპარატი მოწოდებულია ბიოლოგიის აკადემიური დოქტორის, დალი ბერიძის მიერ.

#### **ნანონაწილაკების მომზადების ტექნოლოგია:**

პოლიმერული ნანონაწილაკების მომზადების მეთოდად გამოყენებულია მოდიფიცირებული ემულგირება გამხსნელის აორთქლების მეთოდი. ორგანული ფაზის ემულგირება ხდება ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების შემცველ წყლიან არეში, შერევის პირობებში (მაგნიტური შემრევზე 2500 ბრ/წთ, 15 წთ). ორგანული ფაზის აორთქლება ხდება ოთახის ტემპერატურაზე, მაგნიტურ შემრევზე შერევის პირობებში. გამხსნელის აორთქლების შემდეგ ნანონაწილაკების გარეცხვა და შეგროვება ხდება ცენტრიფუგის გამოყენებით (15 000 გ, 15 წთ). გარეცხრილი ნაწილაკების რესუსპენდირება ხდება 5 მლ ფოსფატურ ბუფერში (pH 7.4.) შემდგომი კვლევების ჩასატარებლად.

**ნანონაწილაკების ზომის და დისპერსიულობის ხარისხის დადგენა:** ნანონაწილაკების ზომა (ჰიდროდინამიკური რადიუსი) და დისპერსიულობის ინდექსი განისაზღვრა ძეტა-საიზერის გამოყენებით 25°C-ზე (Malvern Instruments Ltd., Malvern, U.K)

**ნანონაწილაკებში სამკურნალწამლო ნივთიერების ჩართულობის ხარისხის განსაზღვრა:** მოქმედი ნივთიერების ნანონაწილაკებში ჩართულობის ხარისხის დადგენის მიზნით ხდება თავისუფალი (არაინკაფსულირებული) მოქმედი ნივთიერების რაოდენობრივი განსაზღვრა ნალექზედა სითხეში ნაწილაკების შეგროვების (ცენტრიფუგირებით) შემდეგ. ნანონაწილაკებში ჩართული მოქმედი ნივთიერების პროცენტული შემცველობა გამოითვლება შემდეგი ფორმულის გამოყენებით:

$$\%E = \frac{\text{მოქმედი ნივთიერების საწყისი რაოდენობა} - \text{მოქმედი ნივთიერების თავისუფალი რაოდენობა}}{\text{მოქმედი ნივთიერების საწყისი რაოდენობა}} \times 100\%$$

ფლავონოიდების ჯამური შემცველობის განსაზღვრისათვის გამოვიყენეთ ულტრა-ისფერი სპექტროფოტომეტრი 425 ნმ ტალღის სიგრძეზე.

**ცხრილი № 1**

პოლიესტერამიდის საფუძველზე მომზადებული კომპოზიციების შემადგენლობა

	შემადგენელი კომპონენტები ( )	კომპოზიციები					
		F1	F2	F 3	F 4	F 5	F 6
ორგანული ფაზა	შეჯგუფული ერიზიმუმის ახალგალენური პრეპარატი (მგ)	5	5	5	5	5	5
	პოლიესტერამიდი (მგ)	50	50	50	50	50	50
	დიმეთილსულფოქსიდი (მლ)	1	1	1	-	-	-
	აცეტონი (მლ)	-	-	-	1	1	1
წყლიანი ფაზა	პოლივინილის სპირტი (PVA) (მგ)	25	-	-	25	-	-
	პოლოქსამერ 188 (მგ)	-	25	-	-	25	-
	პოლისორბატ 80 (მგ)	-	-	25	-	-	25
	წყალი (მლ)	5	5	5	5	5	5

**კვლევის შედეგები.**

პოლიმერული ნაწილაკების მომზადების მეთოდის შერჩევა მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს ნაწილაკების მახასიათებლებზე და მის, მატრიცა-მატარებლად გამოყენებაზე. კომპოზიციების მოსამზადებლად გამოყენებულია ემულგირება-გამხსნელის აორთქლების მეთოდი. ლიტერატურის მონაცემების მიხედვით შევადგინეთ ნანოკომპოზიციების რეცეპტურა, რომელიც მოყვანილია №1 ცხრილში.

დაგროვილი პრაქტიკული გამოცდილების საფუძველზე ორგანულ ფაზად შერჩეულია წყალთან შერევადი ორგანული გამხსნელები: დიმეთილსულფოქსიდი და აცეტონი. ექსპერიმენტებში გამოყენებულია სამი სურფაქტანტი: პოლისორბატ 80, პოლივინილის სპირტი, პოლოქსამერ 188.

კვლევის შემდეგ ეტაპზე მომზადებული კომპოზიციების ნაწილაკების ზომა და პოლიდისპერსიულობის ხარისხი შევაფასეთ ძეტა საიზერის გამოყენებით. შედეგები მოცემულია ცხრილი №2 ცხრილში.

**ცხრილი №2**

პოლიესტერამიდის საფუძველზე მომზადებული კომპოზიციების ნაწილაკების ზომის და პოლიდისპერსიულობის ხარისხის შეფასება

კომპოზიციები	Z-ave(nm)	PDI
F1	323.3 ± 2.593	0.278 ± 0.007

F2	3 000 ± 126.2	1.000 ± 0.05
F3	800.2 ± 402.1	0.724 ± 0.228
F4	276.4 ± 1.513	0.128 ± 0.012
F5	1950 ± 193.5	0.392 ± 0.046
F6	5890 ± 262.7	0.460 ± 0.113

მიღებული შედეგებიდან (ცხრილი 2) ჩანს, რომ წყალთან შერევადი ორგანული გამხსნელის თანაობისას, პოლივინილის სპირტი უზრუნველყოფს მონოდისპერსიული ნაწილაკების ფორმირებას (F1/F4). ხოლო, კომპოზიციებში (F2, F3, F5, F6), სადაც სურფაქტანტად გამოყენებულია პოლოქსამერ 188 და პოლისორბატ 80, წარმოქმნილი ნაწილაკები იყო დიდი ზომის და მკვეთრად პოლიდისპერსიული. კვლევის შემდგომ ეტაპზე, ორგანული ფაზის გავლენა შეფასდა მოქმედი ნივთიერების ჩართულობის ხარისხზე, შედეგები მოყვანილია № 3 ცხრილში.

მიღებული შედეგების მიხედვით (ცხრილი 3), კომპოზიციაში, სადაც ორგანულ ფაზად გამოყენებულია აცეტონი, მოქმედი ნივთიერების ჩართულობის ხარისხი შედარებით მაღალია ვიდრე დიმეთილსულფოქსიდიტ მომზადებულ კომპოზიციაში. ნანოკომპოზიციაში ჩართულობის ხარისხის მაჩვენებელი არის 49% და 41% შესაბამისად. გარდა ამისა, აცეტონის გამოყენებისას ნაწილაკები უფრო მონოდისპერსიულია, ვიდრე დიმეთილსულფოქსიდის გამოყენების შემთხვევაში (ცხრილი 3). აქედან გამომდინარე, ოპტიმალურ კომპოზიციად შერჩეულია F4.

### ცხრილი № 3

ორგანული ფაზის გავლენის შესწავლის შედეგები მოქმედი ნივთიერების ჩართულობის ხარისხზე

კომპონენტები	F1	F4
შეჯგუფული ერიზიმუმის ახალგაღენური პრეპარატი (მგ)	5	5
პოლიესტერამიდი (მგ)	50	50
დიმეთილსულფოქსიდი (მლ)	1	-
აცეტონი (მლ)	-	1
წყალი (მლ)	5	5
პოლივინილის სპირტი (PVA) (მგ)	25	25
მოქმედი ნივთიერების ჩართულობის ხარისხი %	41	49

ჩატარებული კვლევების საფუძველზე შემუშავებულია ნანონაწილაკები ბიოთავსებადი სინთეზური პოლიმერის, პოლიესტერამიდის საფუძველზე. მომზადებული ნანონაწილაკები არის 200-300 ნმ ზომის ფარგლებში, დაბალი პოლიდისპერსიულობის ხარისხის მაჩვენებლით (0,07-0,18), მოქმედი ნივთიერების 49% ჩართულობის ხარისხის მაჩვენებლით.

## ლიტერატურა:

1. S. A. A. Rizvi and A. M. Saleh, “Applications of nanoparticle systems in drug delivery technology,” *Saudi Pharm. J.*, vol. 26, no. 1, pp. 64–70, 2018, doi: 10.1016/j.jsps.2017.10.012.
2. D. R. Khan, “The use of nanocarriers for drug delivery in cancer therapy,” *J. Cancer Sci. Ther.*, vol. 2, no. 3, pp. 58–62, 2010, doi: 10.4172/1948-5956.1000024.
3. J. P. Rao and K. E. Geckeler, “Polymer nanoparticles: Preparation techniques and size-control parameters,” *Prog. Polym. Sci.*, vol. 36, no. 7, pp. 887–913, 2011, doi:10.1016/j.progpolymsci.2011.01.001.
4. S. L. Pal, U. Jana, P. K. Manna, G. P. Mohanta, and R. Manavalan, “Nanoparticle: An overview of preparation and characterization,” *J. Appl. Pharm. Sci.*, vol. 1, no. 6, pp. 228–234, 2011.
5. A. Bakuridze, D. Beridze, M. Jokhadze, and M. Metreveli, “The Study of Ajara and Ajara-Lazica Endemics on the Content of Biologically Active Compound Coumarin,” no. 4, pp. 76–83, 2016.
6. Dali Beridze, Malkhaz Jokhadze, Aliosha Bakuridze, Mariam Metreveli, Zurab Manvelidze, “GAS CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY ( GC-MS ) ANALYSIS OF BIOACTIVE COMPOUNDS OF AJARA AND AJARA-LAZICA ENDEMIC SPECIES. International Journal of Current Research, Vol. 08, Issue, 09, pp. 38939-38944, September, 2016.
7. Y. Dang and J. Guan, “Nanoparticle-based drug delivery systems for cancer therapy,” *Smart Mater. Med.*, vol. 1, no. February, pp. 10–19, 2020, doi: 10.1016/j.smaim.2020.04.001.

<sup>1</sup>ЕБРАЛИДЗЕ Л.З., <sup>1</sup>ЦЕРЦВАДЗЕ А.М., <sup>1</sup>БАКУРИДЗЕ Л. А., <sup>2</sup>БЕРАШВИЛИ Д.Т.,  
<sup>1</sup>БАКУРИДЗЕ А.ДЖ.

РЕЦЕПТУРА И ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ НАНОЧАСТИЦ СОДЕРЖАЩИХ ЭКСТРАКТ  
ERYSIMUM CONTRACTUM SOMM. ET LEVIER НА ОСНОВЕ ПОЛИЭСТЕРАМИДА

<sup>1</sup>Кафедра фармацевтической технологии, Тбилисский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Кафедра фармакогнозии и фармацевтической ботаники, Тбилисский государственный медицинский университет

## РЕЗЮМЕ

Целью исследования было разработать наночастицы содержащих экстракт *Erysimum contractum* Somm. et Levier на основе полиэстерамида.

Объектами исследования были: биоразлагаемый полиэстерамид, экстракт *Erysimum contractum* Somm. et Levier, поверхностно-активные вещества (поливиниловый спирт, поллоксамер 188, полисорбат 80). Для приготовления наночастиц использовали модифицированный эмульсионный метод. Изучено влияние различных биофармацевтических факторов, таких как органический растворитель, тип и концентрация поверхностно-активного вещества. В результате исследований были выбраны оптимальный состав и технология приготовления наночастиц полиэстерамида. Определили размер частиц, индекс полидисперсности и инкапсулирование активного вещества.