

**ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო  
უნივერსიტეტი**

**ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი**  
**ქიმიის დეპარტამენტი**

**ნანა ძაძაძია**

**ჰიდროფილური მიცელური ხსნარებიდან მეთილენის ლურჯის  
გამოთავისუფლების პროცესის შესწავლა**

სამაგისტრო პროგრამა „ქიმია“ (მოდული - ფიზიკური ქიმია)

სამაგისტრო ნაშრომი შესრულებულია ქიმიის მაგისტრის აკადემიური ხარისხის  
მოსაპოვებლად

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ქ.მ.დ. მარინა რუხაძე

სამაგისტრო ნაშრომის შესრულების ადგილი: ივანე ჯავახიშვილის სახელობის  
თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მე-11 კორპუსი

თბილისი

2021

## სარჩევი

	გვერდი
ანოტაცია ქართული	3
ანოტაცია ინგლისური	4
შესავალი	5
ლიტერატურის მიმოხილვა	6 - 18
ექსპერიმენტული ნაწილი	19-23
შედეგები და მათი განსჯა	24-34
დასკვნა	35
გამოყენებული ლიტერატურა	36

## ანოტაცია

ნანა ძაძამია

### ჰიდროფილური მიცელური ხსნარებიდან მეთილენის ლურჯის გამოთავისუფლების პროცესის შესწავლა

სამაგისტრო ნაშრომში შესწავლილია მიკროემულსიებიდან ფარმაკოლოგიური მოქმედების ფართე სპექტრის მქონე სამკურნალო საშუალების [7-(დიმეთილამინო) ფენოთიაზინ-3-ილიდენ] დიმეთილაზანიუმის ქლორიდის გამოთავისუფლების პროფილი. მიკროემულსიები მზადდებოდა არაიონური და ანიონური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების პოლიოქსიეთილენ (20) ცეტილის ეთერის, პოლიოქსიეთილენ (4) ლაურილის ეთერის, პოლიოქსიეთილენ (23) ლაურილის ეთერის, პოლიოქსიეთილენ (20) სორბიტანის მონოოლეატის, პლურონიკი 31R1-ის და ნატრიუმის ქოლატის საფუძველზე. ფოსფატური ბუფერი (pH=7.4) გამოიყენებოდა როგორც რეცეპტორული ხსნარი, დონორულ ფაზას წარმოადგენდა მიკროემულსიაში გახსნილი მეთილენის ლურჯი. ექსპერიმენტები ტარდებოდა დიალიზის მეთოდით ცელულოზის მემბრანების გამოყენებით. შედეგები დამუშავდა კოსმაიერ-პეპასის მოდელის ფარგლებში. გაანგარიშებულია დიფუზიური ექსპონენტა და კინეტიკური კონსტანტა თითოეული მიკროემულსიისთვის.

**საკვანძო სიტყვები:** მეთილენის ლურჯი, წამლის გამოთავისუფლება, დიფუზიური ექსპონენტა, ზედაპირულად აქტიური ნივთიერება

## Annotation

Nana Dzadzamia

### Study of release of methylene blue from hydrophilic micellar solutions

The release profile of drug with wide spectrum of pharmacological action [7-(dimethylamino) phenothiazin-3-ylidene] - dimethylazanium chloride from microemulsion systems was studied in the present work. Microemulsions were prepared on the basis of nonionic surfactants: polyoxyethylene (20) cetyl ether, polyoxyethylene (4) lauryl ether, polyoxyethylene (23) lauryl ether, polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate, pluronic 31R1 and sodium cholate. A phosphate buffer (pH = 7.4) was used as a receptor solution, and the donor phase was methylene blue dissolved in a microemulsion. Experiments were carried out by dialysis using cellulose membranes. Results are treated with Kosmayer-Peppas model. Diffusion exponent and kinetic constant for each microemulsion system were calculated.

**Key words:** methylene blue, drug release, diffusion exponent, surfactant

## შესავალი

მეთილენის ლურჯი (MB), უძველესი სინთეზური ნივთიერებაა მედიცინაში (სინთეზირებულია 1876 წელს). მეთილენის ლურჯი გამოიყენება მეთჰემოგლობინემიის და საშარდე გზების ინფექციების სამკურნალოდ. მეთილენის ლურჯი ასევე გამოიყენება როგორც საღებარი საშუალება, რომ უფრო ადვილი იყოს სხეულის გარკვეული სითხეებისა და ქსოვილების დანახვა ოპერაციის, რენტგენის ან სხვა დიაგნოსტიკური ტესტების დროს. მეორე სიცოცხლე მეთილენის ლურჯმა დაიწყო კოვიდ პანდემიის პირობებში, როგორც იმედის მომცემმა წამალმა SARS-CoV-2 დაინფიცირებული და COVID-19 დაავადებული ადამიანების აქტიური მკურნალობისთვის.

ორგანიზმში წამლების გადატანა თვითაგრეგირებადი სისტემების გამოყენებით, როგორცაა მიკროემულსიები, მათი ბიოშელწევადობის გაუმჯობესების ერთ-ერთი ყველაზე ეფექტური გზაა. ორგანიზმში წამლების მიკროემულსიებით შეყვანა დაკავშირებულია წამლის ხსნადობის მნიშვნელოვან ზრდასთან. ამასთან მიკროემულსიების მომზადება ადვილია, საჭიროებს ენერჯის უმნიშვნელო დანახარჯს, ინახება დიდი დროის განმავლობაში, დისპერსიული ფაზის წვეთები მცირე ზომისაა, მიკროემულსიებში წამალი დაცულია ენზიმური ჰიდროლიზისა და ჟანგისგან.

სამაგისტრო ნაშრომის მიზანი იყო მიკროემულსიებიდან ფარმაკოლოგიური მოქმედების ფართე სპექტრის მქონე წამლის მეთილენის ლურჯის გამოთავისუფლების პროცესის შესწავლა მიკროემულსიებიდან, რომელთა დასამზადებლად გამოიყენებოდა არაიონური ზანების საფუძველზე: პოლიოქსიეთილენ (20) ცეტილის ეთერი (Brij 58), პოლიოქსიეთილენ (4) ლაურილის ეთერი (Brij-30), პოლიოქსიეთილენ (23) ლაურილის ეთერი (Brij-35) და პოლიმერული ბუნების არაიონური ზან პლურონიკ 31R1. მოისინჯა აგრეთვე კათიონური ცეტილტრიმეთილამონიუმის ბრომიდი (CTAB) და ანიონური ბუნების ნატრიუმის ქოლატი (SC).

## ლიტერატურის მიმოხილვა

მიკროემულსიები და მათი გამოყენება როგორც წამლების გადამტანები. მიკროემულსიები თერმოდინამიკურად მდგრადი, ზან-ით სტაბილიზებული პოლარული და არაპოლარული სითხეების ჰომოგენური ნარევებია. უმეტეს შემთხვევაში პოლარული კომპონენტია წყალი და არაპოლარული - ნახშირწყალბადი, რომელსაც მოიხსენებენ, როგორც ზეთს. ზან-ების დიდი ნაწილი თვითორგანიზდება მოლეკულურ ფენად, რათა არ მოხდეს არასასურველი კონტაქტი ჰიდროფილურ და ჰიდროფობურ დომენებს შორის. ძალთა ზუსტი და ფაქიზი ბალანსის გამო მიკროემულსიები ავლენენ მიკროსტრუქტურების მდიდარ მრავალსახეობას.

მიკროემულსიების კვლევა მიმდინარეობს გასული საუკუნის ორმოციანი წლებიდან, თუმცა მხოლოდ უკანასკნელი დეკადის მანძილზე დაიწყო მათი შესწავლა და გამოყენება ორგანიზმში წამლის შეყვანის მიზნით. ორგანიზმში წამლების მიკროემულსიებით შეყვანა დაკავშირებულია წამლის ხსნადობის მნიშვნელოვან ზრდასთან. ამასთან მიკროემულსიების მომზადება ადვილია, საჭიროებს ენერჯის უმნიშვნელო დანახარჯს, ინახება დიდი დროის განმავლობაში, დისპერსიული ფაზის წვეთები მცირე ზომისაა, მიკროემულსიებში წამალი დაცულია ენზიმური ჰიდროლიზისა და ჟანგვისგან. მიკროემულსიებით წამლის შეყვანა სხვადასხვა გზით შეიძლება განხორციელდეს, მაგ., ორალური, პარენტერალური, ტრანსდერმალური, ნასალური, ოკულარული [1,2]. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ განსხვავებული ჰიდროფილურ-ლიპოფილური ბალანსის (HLB) მქონე წამლები შეიძლება შეყვანილ იქნეს ერთი და იმავე კომპონენტებისგან შედგენილ მიკროემულსიაში, რადგან მიკროემულსიაში იხსნება როგორც ზეთში, ასევე წყალსა და წყალი/ზედაპირულად აქტიური ნივთიერება (ზან) ზედაპირულ ფენაში ხსნადი ნივთიერებები. თუმცა მიკროემულსიებში ზედაპირულად

აქტიური ნივთიერებების მაღალი შემცველობის გამო წამლის შეყვანის აღნიშნული ფორმა ტოქსიკურობასთანაა დაკავშირებული.

მიკროემულსიების საშუალებით წამლის ორალური შეყვანა იცავს მათ ჟანგისა და დეგრადაციისაგან; ზრდის წამლის ხსნადობას, განსაკუთრებით BCS II (მცირე ხსნადობისა და მაღალი შეღწევადობის) და BCS IV კლასის (მცირე ხსნადობისა და დაბალი შეღწევადობის) პრეპარატებისათვის. ადვილდება უჯრედის მემბრანაში შეღწევა, იზრდება წამლის აბსორბცია, ბიოშემთვისებლობა და შესაბამისად თერაპიული ეფექტი.

ორალური მიღებისას ძლიერ ლიპოფილური წამლები სისხლის სისტემურ ცირკულაციაში შეიძლება მოხვდნენ ლიმფური გზითაც [3]. ენტეროციტებში ადგილი აქვს ლიპოპროტეინ ქილომიკრონის წარმოქმნას, რომელიც უკავშირდება ლიპოფილურ წამალს და ენტეროციტის ბაზოლატერალური მემბრანებიდან გამოიყოფა უჯრედშორის სივრცეში. ქილომიკრონი თავისი დიდი ზომების გამო ვერ აღწევს სისხლის კაპილარებში, აბსორბირდება მეზენტერულ სისხლძარღვებში და ტრანსპორტირდება ლიმფასთან ერთად, სანამ არ მოხვდება სისხლის სისტემურ მიმოქცევაში. დიდია ლიმფური ტრანსპორტის როლი ლიპოფილური წამლების აბსორბციაში, კერძოდ ვირთხებში ვიტამინ D<sub>3</sub>-ის აბსორბციის შესწავლის შედეგად დადგინდა, რომ აბსორბციის 75 % დაკავშირებულია წამლის ლიმფური გზებით გადატანასთან [3]. წამლის ლიმფური გზით ტრანსპორტირება საშუალებას იძლევა თავიდან ავიცილოთ პრესისტემური მეტაბოლიზმი ღვიძლში, რაც ბუნებრივია, ზრდის წამლის ბიოშემთვისებლობას.

სანდიმუნ ნეორალი, ციკლოსპორინი, ფორტოვაზი, ნორვირი (R), რიტონავირი და სხვ. წარმოადგენენ წამლებს, რომლებიც მიკროემულსიური სახითაა გაყიდვაში [2]. აღსანიშნავია, რომ მიკროემულსიების საშუალებით ციკლოსპორინის შეყვანამ 5-ჯერ გაზარდა მისი ბიოშემთვისებლობა [1,2]. კანის დაავადებების სამკურნალო პრეპარატის იზოტრეტინოინის მიკროემულსიურმა შეყვანამ დაახლოებით 40-

ჯერ. ქოლესტერინის დონის დამწვევი წამლის ლოვასტატინის მიკროემულსიურმა შეყვანამ 4.7-ჯერ გაზარდა ბიოშემთვისებლობა, ხოლო ფექსოფენადინის შემთხვევაში (H1 რეცეპტორების ანტაგონისტი) 3.8-ჯერ. მიკროემულსიებში სოლუბილიზირებულ მდგომარეობაში (კაფსულირებისას) იზრდება აგრეთვე ჰიპოლიპიდური ატორვასტატინის, დიაბეტის სამკურნალო პრეპარატის გლიმეპირიდის, კუჭის წყლულის წამლის ფამოტიდინის, ანტიჰისტამინური პრეპარატის ფექსოფენადინის და სხვათა შელწევადობა ნაწლავებში.

მიკროემულსიები იდეალურ სისტემებს წარმოადგენენ ორგანიზმში სტეროიდების, ჰორმონების, დიურეტიკული წამლებისა და ანტიბიოტიკების შესაყვანად. რაც შეეხება ცილებსა და პეპტიდებს, მათი ორალური ბიოშემთვისებლობა მეტად დაბალია (<10 %), რის გამოც მათ პრაქტიკულად არ გააჩნიათ თერაპიული ეფექტი. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ ციკლოსპორინისთვის ნაპოვნი იქნა შესაბამისი მიკროემულსია, რომელმაც მკვეთრად (დაახლოებით 5-ჯერ) გააუმჯობესა ამ პეპტიდური წამლის ბიოშემთვისებლობა; იგი ამჟამად წარმატებით გამოიყენება, როგორც იმუნოდეპრესანტი ორგანოთა გადანერგვის დროს [1].

მიკროემულსიური წამლების პარენტალური გზით შეყვანას გარკვეული უპირატესობა გააჩნია (მაკრო)ემულსიებთან შედარებით: მცირე ზომის ნაწილაკების შემცველი მიკროემულსიები უფრო დიდხანს რჩება ორგანიზმში, ვიდრე დიდი ნაწილაკების მქონე (მაკრო)ემულსიები. შედეგად იზრდება წამლის კონცენტრაცია და აღარ ჩნდება წამლის ხშირად შეყვანის საჭიროება. პარენტალური შეყვანა რიგ შემთხვევებში შეზღუდულია ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების (ზან), თანა-ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების (თანა-ზან) ან ზეთის ფაზის შესაძლო ტოქსიკურობით. ამ მიზეზით თანა-ზან-ად არ გამოიყენება არცერთი სპირტი, ეთილის სპირტის გარდა. ისინი შეცვლილია სხვა ნივთიერებებით, კერძოდ პოლიეთილენგლიკოლებით [1].



მიკროემულსიების მეშვეობით წამლების ნასალური გზით შეყვანა წარმოადგენს თავის ტვინში პრეპარატის მოხვედრის არაინვაზიურ, პრაქტიკულ და სწრაფ მეთოდს. როგორც ცნობილია, ნებისმიერი წამლის, მათ შორის ცენტრალური ნერვული სისტემის სამკურნალო და ფსიქოტროპული პრეპარატების თავის ტვინში მოხვედრას და იქ მათი სათანადო კონცენტრაციის შექმნას ხელს უშლის „სისხლი-თავის ტვინი“ ბარიერის (BBB) არსებობა. მაგრამ ცხვირისა და ტვინის დამაკავშირებელი ოლფაქტორული რეგიონის საშუალებით ხდება წამლის შეყვანა ამ ბარიერისთვის გვერდის ავლით.

სხვადასხვა მიკროემულსიების საშუალებით თავის ტვინში ნასალური გზით შეყვანილია ანტინეოპლასტიკური, შაკიკის, დეპრესიის, ამნეზიის, ეპილეფსიის სამკურნალო პრეპარატები, შესწავლილია დიაზეპამის ეფექტი ეპილეფსიური სტატუსის მოსახსნელად [2].

მიკროემულსიების სახით წამლების ტრანსდერმალური და ოკულარული შეყვანა გამოიყენება, ერთის მხრივ, პრესისტემური მეტაბოლიზმისა და ტოქსიკური ეფექტების თავიდან ასაცილებლად, ხოლო მეორეს მხრივ, დაზიანებულ (სამკურნალო) ადგილებში პრეპარატის პირდაპირ და სწრაფად მოსახვედრად. მიკროემულსიების დისპერსული ფაზა წარმოადგენს ლიპოფილური და ჰიდროფილური პრეპარატების რეზერვუარს, საიდანაც ისინი ნაწილდებიან დისპერსულ და უწყვეტ ფაზაში; ხოლო აქედან კანის ნახევრადშელწევად მემბრანასთან კონტაქტის შემდეგ დოფუზიის საშუალებით აღწევენ კანის სიღრმეში. მიკროემულსიების ისეთი კომპონენტები, როგორიცაა მოკლეჯაჭვიანი სპირტები, ფართოდ გამოიყენება შელწევადობის გასაძლიერებლად [3]. მიკროემულსიების გამოყენებით შესაძლებელია, როგორც ჰიდროფილური (5-ფტორურაცილი, აპომორფინის ჰიდროქლორიდი, დიფენჰიდრამინის ჰიდროქლორიდი, ტეტრაკაინის ჰიდროქლორიდი, მეტოტრექსატი), ასევე ლიპოფილური (ესტრადიოლი, ფინასტერიდი, კეტოპრუფენი, მელოქსიკამი, ფელოდიპინი, ტრიპტოლიდი) პრეპარატების შეყვანა და მათი შელწევადობის

გაზრდა. მიკროემულსიების გამოყენებით ტრანსდერმალურად შევანილია ისეთი წამლები, როგორცაა დიკლოფენაკი, აზელაიკის მჟავა, დიაზეპამი და სხვ. არსებობს რიგი შრომებისა თვალის წვეთებში მიკროემულსიების გამოყენების შესახებ, თუმცა ამ მიმართულებით გამოკვლევები ნაკლები ინტენსიურობით მიმდინარეობს. საინტერესოა ასევე მიკროემულსიებში ნაღვლის მჟავების გამოყენება, როგორც წამლების პოტენციური გადამტანები, რომლებსაც შეუძლიათ გააუჯობესონ ორგანიზმში წამლების აბსორბციის და გადატანის პროცესი [4,5].

#### **წამლებით დატვირთული მიკროემულსიების მომზადების პროცედურები.**

მიკროემულსიის სავარაუდო კომპონენტებში წამლის ხსნადობის შესწავლის მიზნით სხვადასხვა ზეთს, ზანს, თანაზანს, წყალს ემატება წამლის ჭარბი რაოდენობა. 25-30°C-ზე 24 სთ-ანი ნჯღრევის (100 rpm) შემდეგ ჭარბი წამლის მოსაშორებლად ხდება ნიმუშების ცენტრიფუგირება (10000 rpm) 10 წთ-ის განმავლობაში. სუპერნატანტში წამლის კონცენტრაცია ისაზღვრება მაღალეფექტური თხევადფაზური ქრომატოგრაფიის (HPLC) დახმარებით. შესაძლებელია განსხვავებული მეთოდების გამოყენებაც [5]. ანალოგიურად ხდება მიკროემულსიაში წამლის ხსნადობის განსაზღვრა.

წყლისა და ზეთის ფაზაში წამლის განაწილების კოეფიციენტის დასადგენად წამლის 10 მგ იხსნება 1 მლ ზეთში და ემატება 1:1 (v:v) წყალი. ნარევის ნჯღრევისა (5 წთ) და ცენტრიფუგირების (1 სთ) შემდეგ ადგილი აქვს წყლისა და ზეთის ფენების დაშორებას. წყლის ფენაში წამლის კონცენტრაცია განისაზღვრება HPLC-ს გამოყენებით. ზეთის ფენაში წამლის კონცენტრაციის დასადგენად წამლის საერთო რაოდენობას აკლდება მისი შემცველობა წყლის ფენაში. განაწილების კოეფიციენტის მნიშვნელობაზე ზან-ისა და თანაზან-ის გავლენის გასარკვევად

ნარევს ემატება ზან-ისა და თანაზან-ის გარკვეული რაოდენობა და მეორდება ზემოთ აღწერილი პროცედურა [5].

მიკროემულსიების მომზადება უმეტესად შემდეგნაირად მიმდინარეობს: ზან-ისა და თანა-ზან-ის ნარევს ემატება ზეთი და მიღებული მასა იტიტრება წყლით ნელი მორევის პირობებში [4]. არსებობს მიკროემულსიების მომზადების სხვა ხერხებიც, მაგ. ურევენ ერთმანეთს ზეთს, წყალსა და ზან-ს, ხოლო შემდეგ უმატებენ თანაზან-ს [5].

წამლის შეყვანა ძირითადად ხდება უკვე გამზადებულ მიკროემულსიებში მუდმივი მორევის პირობებში. თუმცა შესაძლებელია შემდეგი თანამიმდევრობაც: წამალს ხსნიან ზეთში, შემდეგ ურევენ ზან-ს, თანაზან-ს, დაბოლოს ტიტრავენ წყლით [6]. შესაძლებელია აგრეთვე ზეთში გახსნილ წამალს შეურიონ ლიპოფილური ემულსიფიკატორი და ეს ნარევი ზომიერი მორევის პირობებში ფრთხილად დაუმატონ წყლის ფაზას, რომელშიც უკვე არის ჰიდროფილური ემულსიფიკატორი [7].

მიკროემულსიაში წამლის შემცველობის დადგენა ხდება, როგორც HPLC [7], ასევე უი-ხილული სპექტრომეტრიული მეთოდის გამოყენებით [5].

მომზადებული მიკროემულსიის ოპტიკური გამჭვირვალობა განისაზღვრება ვიზუალურად და უი-ხილული სპექტრომეტრიული მეთოდის საშუალებით [4,5]. ამავე ტექნიკის გამოყენებით შესაძლებელია სიმღვრივის განსაზღვრაც [4]. მიკროემულსიის სტაბილურობის დადგენისთვის ხდება მისი ცენტრიფუგირება 2000-6000 rpm-ის ფარგლებში 10-30 წთ-ის განმავლობაში [4,5]. ცენტრიფუგირების შემდეგ ნიმუში უნდა იყოს სუფთა და გამჭვირვალე, ადგილი არ უნდა ჰქონდეს ფაზათა დაყოფას. სტაბილურობა მოწმდება ნიმუშის მომზადებიდან 3, 6 თვის და 1 წლის შემდეგაც. დროის ამ ინტერვალების გასვლის შემდეგ ისაზღვრება ნიმუშის ოპტიკური გამჭვირვალობა, მასში წამლის შემცველობა, ნაწილაკების ზომა და სხვ.

**წამლებით დატვირთული მიკროემულსიების მიკროემულსიების დახასიათება**

**რეფრაქტომეტრული დახასიათება.** ზეთის, წყლის, სუფთა და წამლით დატვირთული მიკროემულსიების გარდატეხის მაჩვენებლის განსაზღვრით დგინდება რა სახის მიკროემულსია წარმოიქმნება – წყალი ზეთში (წ/ზ) თუ ზეთი წყალში (ზ/წ). გარდა ამისა, სუფთა და წამლით დატვირთული მიკროემულსიების გარდატეხის მაჩვენებლების შედარება გვიჩვენებს, ახდენს თუ არა გავლენას წამლის შეყვანა მიკროემულსიის სტრუქტურაზე [4].

**კონდუქტომეტრული დახასიათება.** ამ მეთოდის გამოყენებით შეიძლება დადგინდეს როგორ იცვლება მიკროემულსიის მიკროსტრუქტურა წყლის შემცველობის (წყლის ფაზის წონითი ფრაქცია %) ზრდისას. კერძოდ, შესაძლებელია ფაზური გადასვლების: წყალი/ზეთი → ურთიერთუწყვეტი → ზეთი/წყალი დაფიქსირება. აქვე განისაზღვრება გამოსაკვლევი მიკროემულსია მიეკუთვნება წყალი/ზეთი თუ ზეთი/წყალი ტიპს [4,5]. გარდა ამისა, სუფთა და წამლით დატვირთული მიკროემულსიების გამტარობის ( $\sigma$ ) შედარებით ვარკვევთ, ახდენს თუ არა წამლის შეყვანა გავლენას მიკროემულსიების მიკროსტრუქტურაზე [4,5]. ამგვარადვე შეიძლება დადგინდეს ელექტროლიტის იონების გავლენა, როგორც სუფთა, ასევე წამლით დატვირთული მიკროემულსიების თვისებებზე.

**ვისკოზიმეტრული დახასიათება.** სიბლანტის მნიშვნელობა ძლიერად არის დამოკიდებული სითხეში არსებული აგრეგატების რაობაზე, მათ ურთიერთქმედებასა და კონცენტრაციაზე. ამათუიმ სიდიდის გავლენით მიკროემულსიის სიბლანტის ცვლილება გამოწვეულია მიკროემულსიის სტრუქტურული გარდაქმნებით. წყლის შემცველობის ზრდისას სუფთა და

წამლით დატვირთული მიკროემულსიების დინების დროის და კინემატიკური სიბლანტის ცვლილება მიუთითებს მიკროემულსიების წვეთების ფორმისა და სიდიდის შეცვლაზე და მათ კლასტერიზაციაზე [4,5]. სიბლანტის მნიშვნელობების შედარება სუფთა და წამლით დატვირთულ მიკროემულსიებში საშუალებას გვაძლევს გავიგოთ რა გავლენას ახდენს წამლის შეყვანა მიკროემულსიის სტრუქტურაზე [4,5]; ხოლო სიბლანტის ცვლილება ელექტროლიტების შეყვანისას სუფთა და წამლის შემცველ მიკროემულსიებში გვიჩვენებს ელექტროლიტების გავლენას მიკროემულსიის თვისებებზე.

**წამლის გამოთავისუფლების შესწავლა in vitro.** წამლის ეფექტურობას მნიშვნელოვან წილად განსაზღვრავს მიკროემულსიიდან დრუგ რელეასე-ის სიჩქარე. ამიტომ საჭიროა ამ პროცესის შესწავლა და მისი კანონზომიერებების დადგენა. წამლის გამოთავისუფლება განისაზღვრება დიალიზის (ტექნიკის) გამოყენებით [6,7]. ზოგ შემთხვევაში მიკროემულსიიდან წამლის გამოთავისუფლება მეტია [6], ხოლო ზოგჯერ ნაკლებია [7], ვიდრე სუსპენზიიდან. გამოყოფილი წამლის კონცენტრაციის დროზე დამოკიდებულების შესწავლა საშუალებას გვაძლევს დავადგინოთ არის თუ არა წამლის გამოთავისუფლება კონტროლირებადი და მდგრადი პროცესი, ემორჩილება თუ არა იგი ფიკის დიფუზიის ან სხვა რომელიმე კანონს [7].

#### **სამკომპონენტანი ფაზური დიაგრამები.**

ფაზის აღწერა შესაძლებელია როგორც ქიმიურად ერთგვაროვანი და ფიზიკურად დისკრეტული სისტემის ნაწილი ან ნაწილი, რომელიც სისტემის სხვა ნაწილებისგან ან პორციებისგან არის გამოყოფილი საზღვრებით. სისტემის ყველა ნაწილი შეიძლება შეფასდეს, როგორც კომპონენტები. სისტემაში თითოეული ფაზის კონკრეტული სისტემის ან მდგომარეობის დასადგენად უნდა ვიცოდეთ ცვლადების ფიქსირებული რაოდენობა. ფაზათა წესი მოცემულია ჯ.ვ. გიბსის მიერ 1874 წელს. ფაზათა წესი ეფუძნება თერმოდინამიკას და ეხმარება განსაზღვროს რეაქციის უუნარო მრავალკომპონენტანი ჰეტეროგენული ან პოლიფაზური სისტემის ფაზური წონასწორობის გამოვლენის პირობა.

ფაზათა წესი შეიძლება განისაზღვროს შემდეგნაირად: "წონასწორობაში მყოფ კეტეროგენულ სისტემაში განსაზღვრულ ტემპერატურასა და წნევაზე, თავისუფლების ხარისხების რიცხვი ტოლია კომპონენტების რიცხვის და ფაზების რიცხვის სხვაობის პლუს 2, თუ წონასწორობაზე გავლენას არ ახდენს გარე ფაქტორები, როგორცაა გრავიტაცია, ელექტრო ან მაგნიტური ძალები, ზედაპირული დაჭიმულობა და ა.შ. [8].

მათემატიკურად, ის შეიძლება დაიწეროს როგორც  $F = C - P + 2$

აქ  $F$  არის სისტემის თავისუფლების ხარისხის რაოდენობა ან ფაქტორების მინიმალური რაოდენობა, რომელთა ცოდნაც აუცილებელია სისტემის დასადგენად,  $C$  არის სისტემის დამოუკიდებელი კომპონენტების ან ნაწილების რაოდენობა, ხოლო  $P$  არის ფაზების რაოდენობა სისტემა და  $P$  არის სისტემაში არსებული ფაზების რაოდენობა.

ფაზის წესი გამოიყენება სისტემის დასადგენად, რომელიც შედგება როგორც ცალკეული კომპონენტისგან, ასევე მრავალკომპონენტისგან. ფაზური დიაგრამები შეიძლება განისაზღვროს, როგორც გრაფიკული გამოსახულება, რომელიც შედგება ფართობის მრუდისგან, ხაზებისა და წერტილებისგან, რომლებიც გამოიყენება რამდენიმე პირობით, როგორცაა ტემპერატურა და წნევა, როდესაც ხდება თერმოდინამიკურად განსხვავებული ფაზების გამოყოფა, გარდაიქმნება ერთი ფაზიდან მეორეში და თანაარსებობენ წონასწორობის დროს.

ერთ კომპონენტის სისტემისათვის როგორც არის წყალი მოქმედებს ფაზის წესი და ფაზური დიაგრამა იძლევა ინფორმაციის, როგორცაა სუბლიმაციის ტემპერატურა, სამმაგი წერტილი, დუდილის და გაყინვის ტემპერატურა.

ფაზის განტოლების მიხედვით, ერთ კომპონენტის სისტემას უნდა ჰქონდეს მაქსიმუმ ორი თავისუფლების ორი ხარისხი.

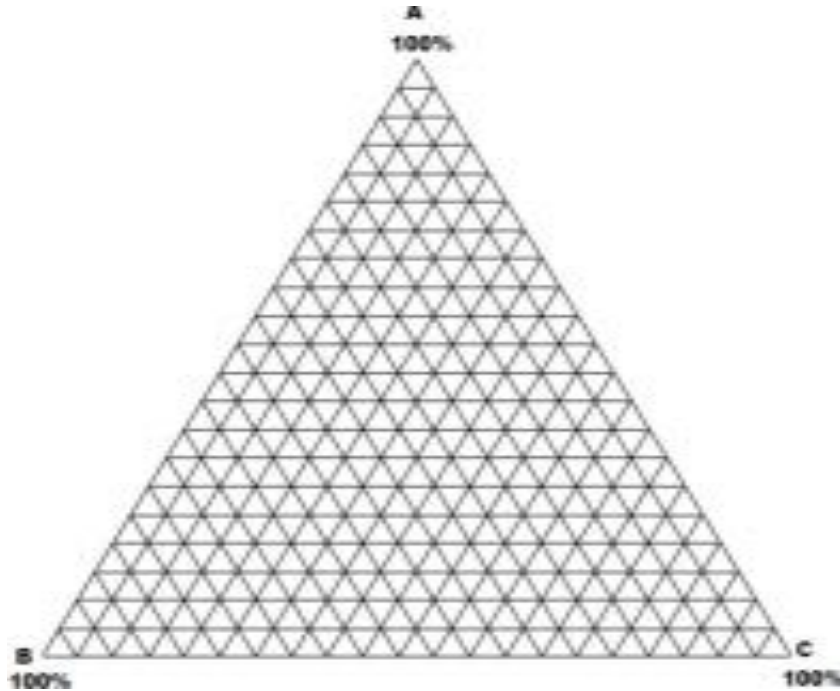
ორ კომპონენტის სისტემაში, როგორცაა წყალი და ფენოლი, რომლებიც ნაწილობრივ ერევიან ერთმანეთს, ფაზური დიაგრამა იძლევა ინფორმაციას სხვადასხვა კონცენტრაციის შესახებ, სადაც ორი ფაზა ერთმანეთს ერევა და ტემპერატურის შესახებ, რომელზეც ისინი ერთმანეთს ერევა.

ფაზური დიაგრამა გამოიყენება "ევტექტიკური წერტილის" დასადგენად, რომელშიც მყარი და თხევადი ფაზები ერთნაირ შემადგენლობას აჩვენებენ. ეს ძალზე მნიშვნელოვანია, რადგან ევტექტიკური წერტილი უფრო დაბალი ტემპერატურაა ვიდრე რომელიმე ცალკეული კომპონენტის ლღობის ტემპერატურა. ამრიგად, ევტექტიკური ნარევი შეიძლება გალღვეს უფრო ნაკლებ ტემპერატურაზე ვიდრე საჭიროა რომელიმე ცალკეული კომპონენტის გასაღობად. სამმაგი ფაზური დიაგრამები იძლევა სხვადასხვა კომპოზიციური სისტემის ზუსტ მონაცემებს და გამოიყენება ფარმაცევტული პროდუქტების რამდენიმე სფეროში, მაგალითად ემულსიების, მიკრო-კაფსულების, გელების, პოლიმერული დაფარვის მეთოდებისა და ფორმულირების სხვადასხვა პროცესში.

ფაზური დიაგრამები სამკომპონენტის ნარევებისთვის მას ასევე უწოდებენ გიბსის ფაზურ სამკუთხედს, სამკუთხედა ნახაზს, სამკუთხა გრაფიკს , სიმპლექსური ნახაზს, გიბსის სამკუთხედს ან დე ფინეთის დიაგრამას. სამფაზიანი სისტემა სამი კომპონენტისგან შედგება. ჩვენ შეგვიძლია დამოუკიდებლად შევცვალოთ წნევა, ტემპერატურა და ორი დამოუკიდებელი შემადგენლობის ცვლადი სისტემისთვის.

ფაზური დიაგრამებს სამკომპონენტის ნარევებისთვის უწოდებენ გიბსის ფაზურ სამკუთხედს, სამკუთხედა ნახაზს, სამკუთხა გრაფიკს , სიმპლექსური ნახაზს, გიბსის სამკუთხედს ან დე ფინეტის დიაგრამას [8]. სამფაზიანი სისტემა სამი კომპონენტისგან შედგება. ჩვენ შეგვიძლია დამოუკიდებლად შევცვალოთ წნევა, ტემპერატურა და ორი დამოუკიდებელი შემადგენლობის ცვლადი სისტემისთვის.

სამკუთხა ან სამ კომპონენტის ფაზურ დიაგრამას აქვს სამკუთხა პრიზმის ფორმა ტოლგვერდა სამკუთხედით, როგორც ფუძე რომელსაც ასევე უწოდებენ კომპოზიციურ სამკუთხედს. ნახაზზე სამკუთხედის თითოეული მწვერვალი მიუთითებს ერთ-ერთ სუფთა კომპონენტზე A, B ან C.



სამკუთხედის კიდეზე, რომელიც მდებარეობს წვერის საპირისპიროდ, წარმოადგენს ორ კომპონენტთან სისტემას ან ორობით სისტემას, ხოლო სამკუთხედის შიდა არეზე არსებული წერტილი წარმოადგენს სამ კომპონენტთან სისტემას ან სამმაგ სისტემას.

სამფაზიან სისტემაში უნდა შევზღუდოთ ორი კომპონენტის რაოდენობა. ასე რომ, ჩვენ ვცვლით ორ ღერძს. მესამეს საზომი შეიძლება მიღებულ იქნეს 100-დან ორი აგრეგატის გამოკლებით, რაც ნიშნავს რომ სამივე კომპონენტი A, B და C წარმოადგენს 100%-ს ანუ სამის ჯამია 100. მთლიანი სივრცე დაყოფილია მცირე ტოლგვერდა სამკუთხედების ერთობლიობად, რომლის შემდგომი დაყოფა კიდევ შესაძლებელია. უფრო მცირე დანაყოფები იძლევა კომპოზიციის ზუსტ და განსაზღვრულ მდებარეობას.

უნდა აღინიშნოს, რომ ფაზათა წესი გამოიყენება ერთკომპონენტური და მრავალკომპონენტური სისტემის განსაზღვრისთვის. სხვადასხვა ფარმაცევტული ფორმულაციები როგორცაა ემულსიები, მიკროემულსიები და გელი, ძირითადად



შედგება ლიპიდებში ხსნადი კომპონენტისგან, წყალში ხსნადი კომპონენტისგან, ზედაპირულა აქტიური ნივთიერებისგან და თანაზედაპირულად აქტიური ნივთიერებისგან ფაზური დიაგრამა წარმოადგენს მნიშვნელოვან მეთოდს ამ ფორმულაციების კომპონენტების ანალიზისთვის. ფაზური დიაგრამა არის გრაფიკული გამოსახულება, რომელიც შედგება ფართობის მრუდის, ხაზებისა და წერტილებისგან, რომელიც გამოიყენება ერთი ან მრავალი კომპონენტისგან შემდგარი კონკრეტული სისტემის აღსაწერად და მონაცემების წარმოქმნასთან დაკავშირებით, სხვადასხვა კომპონენტის კონცენტრაციის, ტემპერატურისა და წნევის მიხედვით, რომელზეც თერმოდინამიკურად განსხვავდება ხდება ფაზები, გარდაიქმნება ერთი ფაზიდან მეორეში და თანაარსებობენ წონასწორობის დროს. სამმაგ ფაზურ დიაგრამას აქვს სამკუთხა პრიზმის ფორმა თანაბარი გვერდითი სამკუთხედით, ფუძეში, რომელიც გამოიყენება სამი კომპონენტის სისტემის აღსაწერად. სამმაგი ფაზური დიაგრამები იძლევა ზუსტ მონაცემებს სხვადასხვა შერეული სისტემის შესახებ და გამოიყენება ფარმაცევტული პროდუქტების რამდენიმე სფეროში, როგორცაა დოზირების სხვადასხვა ფორმები პოლიმერული დაფარვის მეთოდები და ფორმულირების რამდენიმე სხვა პროცესი [8].

**კორსმაიერ-პეპასის (Korsmeyer-Peppas) მოდელი.** კორსმაიერს (Korsmeyer) და სხვებს (1983) მიღებული აქვთ მარტივი —ურთიერთკავშირი, რომელმაც აღწერა წამლის გამოთავისუფლება პოლიმერული სისტემის განტოლებისგან [9]. წამლის გამოთავისუფლების მექანიზმის გასარკვევად, პირველი 60% წამლის გამოთავისუფლების მონაცემებისა მოერგო კორსმაიერ-პეპასის (Korsmeyer-Peppas) მოდელს [9].

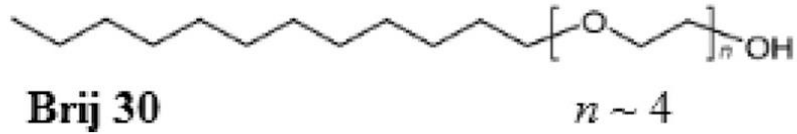
$$M_t / M_\infty = Kt^n \dots\dots\dots (5)$$

სადაც  $M_t / M_\infty$  არის  $t$  დროში გამოთავისუფლებული წამლის ფრაქცია,  $k$  არის გამოთავისუფლების სიჩქარის მუდმივა,  $n$  არის გამოთავისუფლების ექსპონენტი.

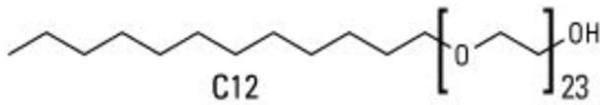
$n$ -ის მნიშვნელობა გამოიყენება ცილინდრული ფორმის მატრიცებისთვის სხვადასხვა გამოთავისუფლების დახასიათებისთვის. ამ მოდელში,  $n$ -ის მნიშვნელობა ახასიათებს წამლის გამოთავისუფლების მექანიზმს. ცილინდრული აბების შემთხვევაში,  $0.45 \leq n$  შეესაბამება ფიკისეულ დიფუზიურ მექანიზმს;  $0.45 < n < 0.89$  არაფიკისეულ

გამოთავისუფლებას;  $n = 0.89$  – დან შემთხვევა II –მდე– (მოსვენებული) გამოთავისუფლებას, ხოლო  $n > 0.89$  –სუპერ შემთხვევა II გამოთავისუფლებას [9].  $n$  ექსპონენტას საპოვნელად გამოთავისუფლების მრუდის ის ნაწილი გამოიყენება, სადაც  $Mt/M\infty < 0.6$ . გამოთავისუფლების კინეტიკის შესასწავლად, იმ ვიტრო წამლების გამოთავისუფლების კვლევებიდან მიღებული მონაცემებით აიგება გრაფიკი, წამლების კუმულაციური პროცენტული გამოთავისუფლების ლოგარითმის დამოკიდებულება დროზე.

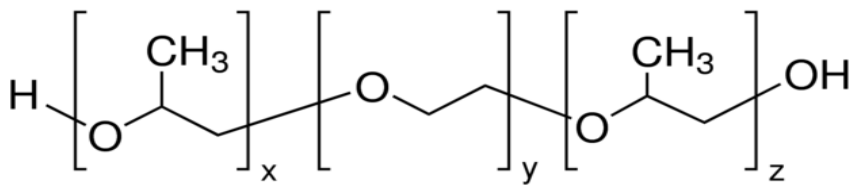




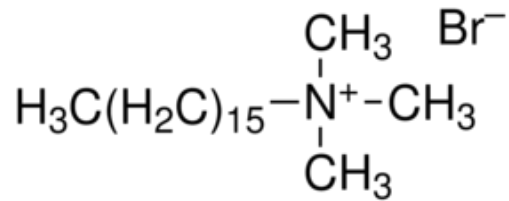
სურათი 3. პოლიოქსიეთილენ (4) ლაურილის ეთერის (Brij-30) სტრუქტურა



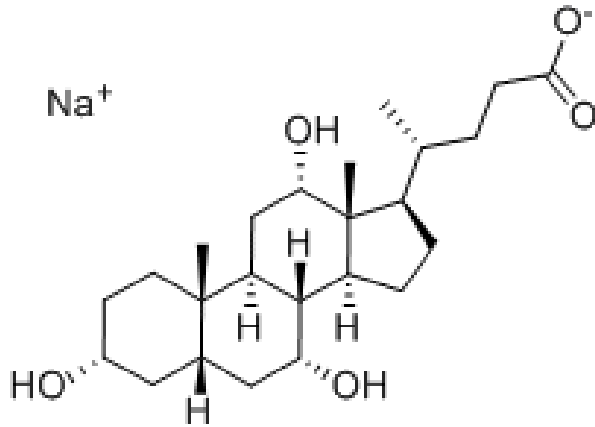
სურათი 4. პოლიოქსიეთილენის (23) ლაურილის ეთერის (Brij-35) სტრუქტურული ფორმულა.



სურათი 5. პლურონიკი 31R1 სტრუქტურა.

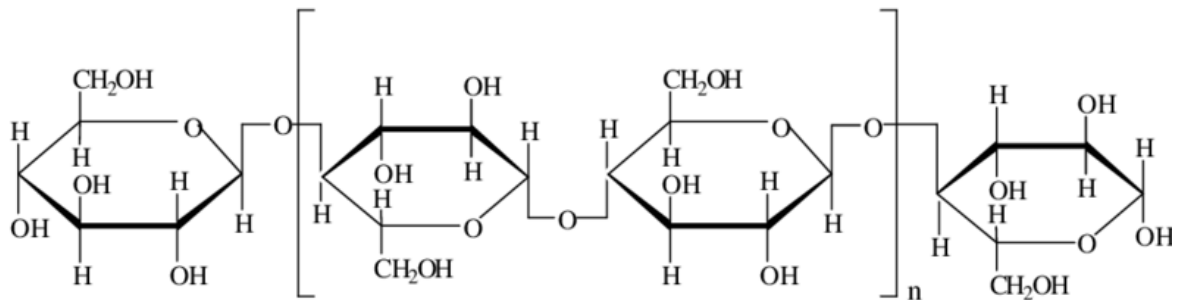


სურათი 6. ცეტილტრიმეთილამონიუმის ბრომიდის (CTAB) სტრუქტურა



სურათი 7. ნატრიუმის ქოლატის სტრუქტურა

გამოიყენებოდა ცელულოზის ( სურათი 8) სადიალიზე პარკები.



ნახაზი 8. ცელულოზის სტრუქტურა.

### ხელსაწყოები

მაგნიტური სარეველა და OPTIZEN-POP-ის ფირმის ულტრაიისფერ-ხილული სპექტროფოტომეტრი 1 სმ სისქის კვარცის კიუვეტებით.

## მიკროემულსიების მომზადება და დიალიზის პროცედურა.

მიკროემულსიური ხსნარები მზადდებოდა ზემოთ ჩამოთვლილი ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების საფუძველზე. ფოსფატის ბუფერული ხსნარი წარმოადგენდა რეცეპტორულ ხსნარს, ხოლო დონორის ფაზად გვევლინება მიკროემულსიაში გახსნილი წამალი. მიკროემულსიის და მეთილენის ლურჯის ხსნარის შესაბამისი კონცენტრაციის ხსნარები ერეოდა ერთმანეთს 1:1, ამ ხსნარის 0.7 მლ ხსნარი შეიტანებოდა სადიალიზე პარკში და ჩაიკიდებოდა ქიმიურ ჭიქაში არსებულ 50 მლ ფოსფატურ ბუფერში (ნატრიუმის დიჰიდრო 0.0025 M და ჰიდროფოსფატების 0.0075 M ხსნარი, ბუფერის pH=7.4), ჭიქა თავსდებოდა მაგნიტურ სარეველაზე. ცდები მიმდინარეობდა ოთახის ტემპერატურაზე. ნიმუშები აიღებოდა დიალიზიდან 1 მლ მოცულობით 15 და 30 წუთიანი ინტერვალებით და იზომებოდა გამოთავისუფლებული წამალი სპექტროფოტომეტრულად 670 ნმ-ზე. ექსპერიმენტები ტარდებოდა ცელულოზის მემბრანების გამოყენებით.

## წამლის გამოთავისუფლების კინეტიკის შეფასება

წამლის გამოთავისუფლების კინეტიკის შესაფასებლად გამოიყენებოდა განტოლება [9]:

$$\frac{M_t}{M} = kt^n \quad (1)$$

სადაც  $M_t/M$  - არის წამლის ის ფრაქცია, რომელიც გამოთავისუფლდა  $t$  დროში;

$M$  არის სადიალიზე პარკში შეტანილი წამლის საერთო რაოდენობა;

$M_t$  -  $t$  დროში გამოთავისუფლებული წამლის რაოდენობა;

t - არის დრო;

k- კინეტიკური კონსტანტა, იგივე გამოთავისუფლების სიჩქარის მუდმივა;

n- გამოთავისუფლების ექსპონენტა. ის გვიჩვენებს წამლის გამოთავისუფლების მექანიზმს.

n-დიფუზიური ექსპონენტა. ის ტოლია 0.5-ის დიფუზიური (ფიკისეული) გამოთავისუფლებისთვის; n=1 ნულოვანი რიგის კინეტიკის შემთხვევაში;  $0.5 < n < 1$  ესაა ანომალური (არა-ფიკისეული) გამოთავისუფლებისთვის.

განტოლება (1)

$$\frac{M_t}{M} = kt^n$$

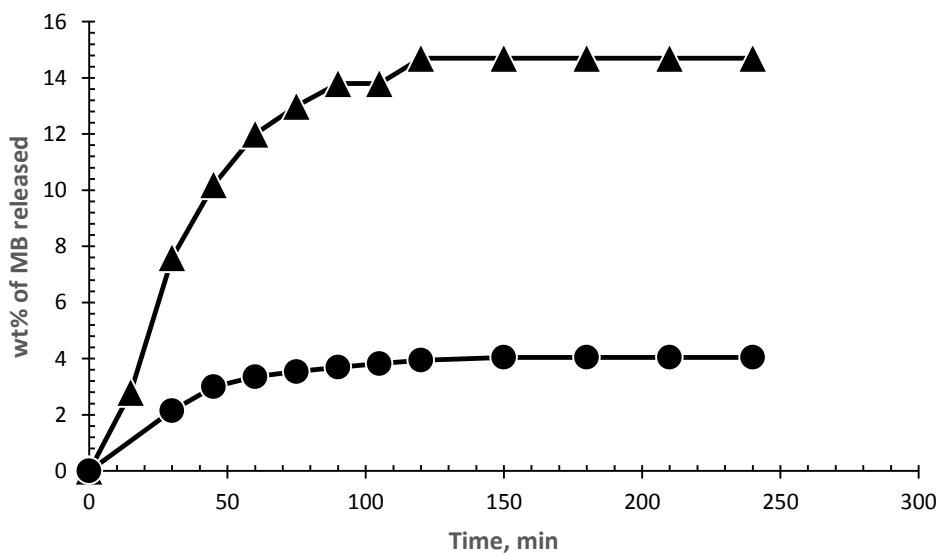
გავალოგარიტმეთ

$$\ln (M_t/M) = \ln k + n \ln t \quad (2)$$

ვაგებთ  $\ln (M_t/M)$  დამოკიდებულებას  $\ln t$ -ზე. k და n შეიძლება გავითვალოთ წრფის დახრიდან და ორდინატთა ღერძზე მოკვეთილი მონაკვეთიდან.

## შედეგები დ მათი განსჯა

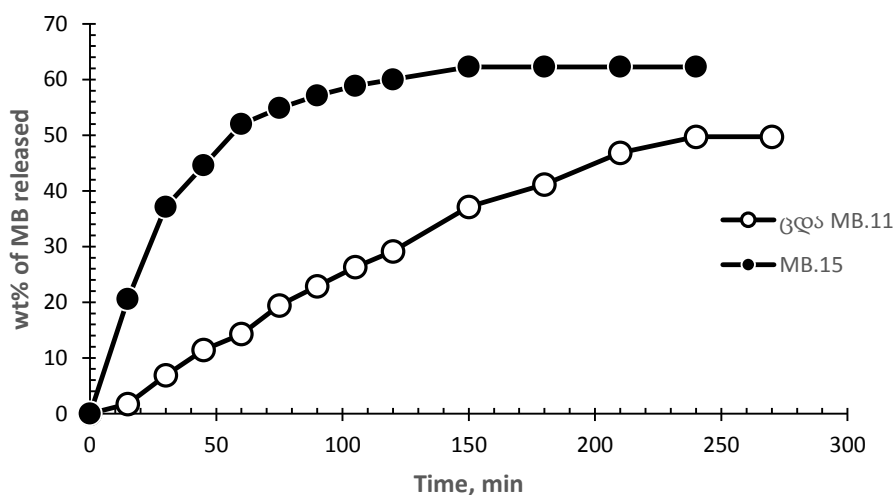
საწყის ეტაპზე შეირჩა მემბრანებში შესატანი მეთილენის ლურჯის ხსნარის კონცენტრაცია. მე-9 სურათზე ვხედავთ, რომ წყლიდან გამოთავისუფლების შემთხვევაში 5 მგ/მლ და 1 მგ/მლ კონცენტრაციის ხსნარებიდან გამოთავისუფლებული მეთილენის ლურჯის წონითი % თანაფარდობა დროის ერთი და იმავე მნიშვნელობაზე, მაგ, 100, 150 და 200 წუთებზე თითქმის ასევე ხუთის ტოლია. ჩვენ შევჩერდით 5მგ/მლ კონცენტრაციაზე ჩვენი მიზნებიდან გამომდინარე.



სურათი 9. მეთილენის ლურჯის გამოთავისუფლების წონითი %-ის დროზე დამოკიდებულების მრუდი: (●) მემბრანაში შეტანილია მეთილენის ლურჯის 1მგ/მლ ხსნარი; (▲) მემბრანაში შეტანილია მეთილენის ლურჯის 5 მგ/მლ ხსნარი.



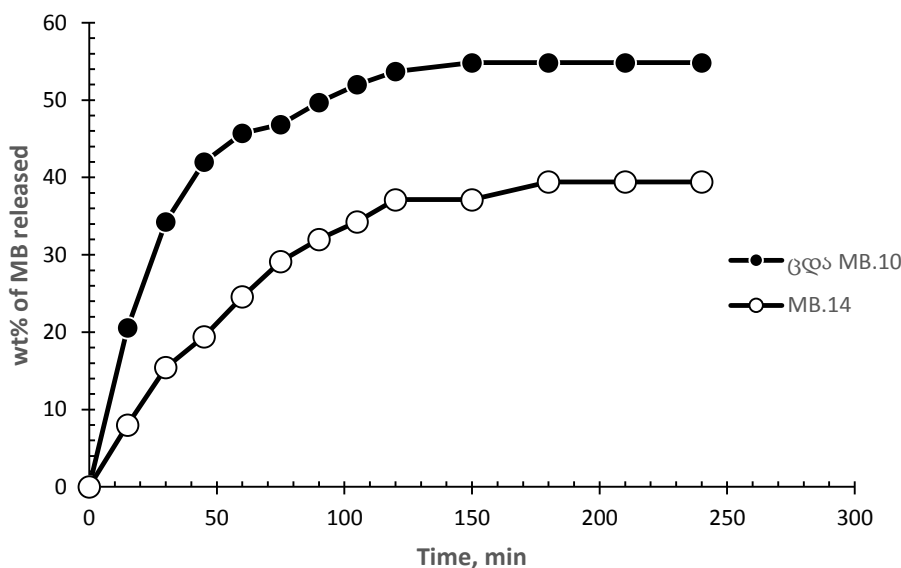
შემდგომი სამუშაო უკვე მიკროემულსიებიდან გამოთავისუფლებას ეხება. როგორც მიღებული შედეგები აჩვენებს, გამოთავისუფლებული მეთილენის ლურჯის წონითი პროცენტი განსხვავდება სხვადასხვა ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებისგან მომზადებული მიკროემულსიების შემთხვევაში. მაგ. გამოთავისუფლებული მეთილენის ლურჯის წონითი % შედარებით მაღალია კათიონური ბუნების ზან-ის ცეტილტრიმეთილამონიუმის ბრომიდის (MB 15), ვიდრე ანიონური ნატრიუმის ქოლატის (MB 11) მიცელური ხსნარის შემთხვევაში (სურათი 10):



სურათი 10. მეთილენის ლურჯის გამოთავისუფლების წონითი %-ის დროზე დამოკიდებულების მრუდი: (●) ცეტილტრიმეთილამონიუმის ბრომიდის 40 mM მიკროემულსიიდან გამოთავისუფლება; (○) ნატრიუმის ქოლატის 50 mM მიცელური ხსნარიდან გამოთავისუფლება

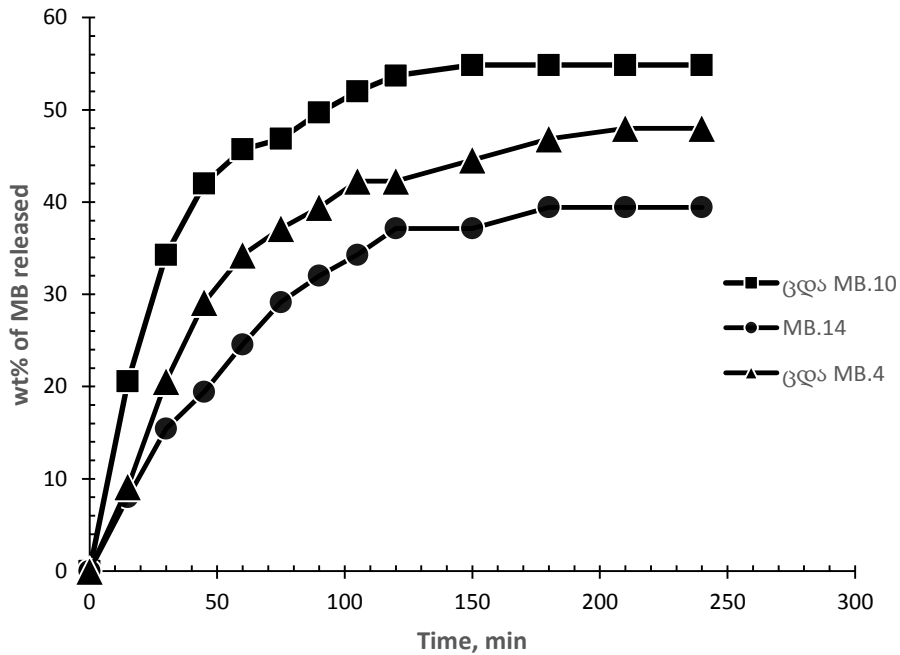
რაც შეეხება არაიონური ზანების საფუძველზე მომზადებულ მიკროემულსიებს, მე-11 სურათიდან ჩანს, რომ გამოთავისუფლებული მეთილენის ლურჯის წონითი პროცენტი Brij-58-ის (MB10) საფუძველზე მომზადებული მიკროემულსიიდან

მაღალია, ვიდრე ამას აქვს ადგილი Brij-35-ის (MB 14) იგივე კონცენტრაციის შემცველი მიკროემულსიდან, კერძოდ 40 mM.



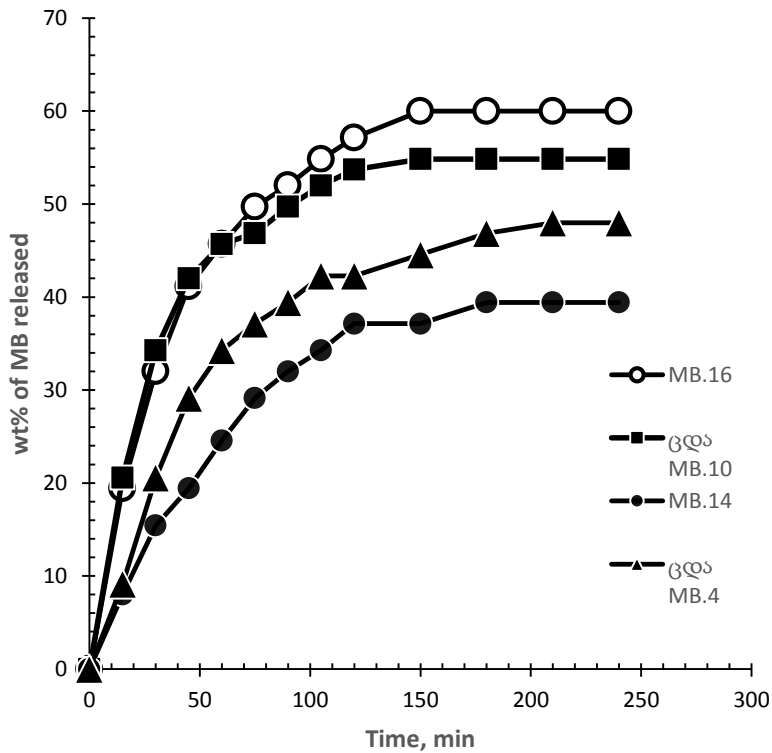
სურათი 11. მეთილენის ლურჯის გამოთავისუფლების წონითი %-ის დროზე დამოკიდებულების მრუდი: (●) პოლიოქსიეთილენ (20) ცეტილის ეთერის (Brij 58) 40 mM მიკროემულსიდან გამოთავისუფლება; (○) პოლიოქსიეთილენის (23) ლაურილის ეთერის (Brij-35) 40 mM მიკროემულსიდან გამოთავისუფლება

საინტერესოა, რომ არაიონური პოლიმერული ტიპის ზედაპირულად აქტიური ნივთიერება პლურონიკი 31R1, ავლენს მეთილენის ლურჯის გამოთავისუფლების მცირე უნარს. ნახაზზე ვაკვირდებით, რომ 10 მმოლური პლურონიკის 31R1 ხსნარი (MB 4) მეთილენის ლურჯის გამოთავისუფლების პროცენტის მიხედვით დაახლოებით ისევე მოქმედებს, როგორც 40 მმოლური Brij-58-ის (MB10) და Brij-35-ის (MB 14) მიკროემულსიები (სურათი 12).



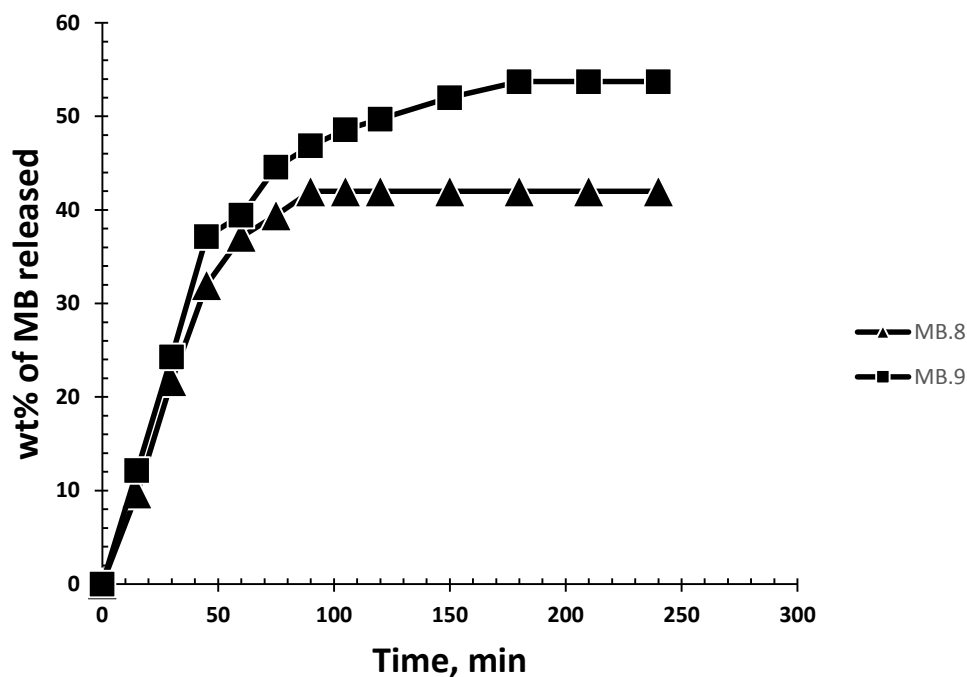
სურათი 12. მეთილენის ლურჯის გამოთავისუფლების წონითი %-ის დროზე დამოკიდებულების მრუდი: (■) პოლიოქსიეთილენ (20) ცეტილის ეთერის (Brij 58) 40 mM მიკროემულსიიდან გამოთავისუფლება; (●) პოლიოქსიეთილენის (23) ლაურილის ეთერის (Brij-35) 40 mM მიკროემულსიიდან გამოთავისუფლება; (▲) 10 mM პლურონიკის 31R1-ის ხსნარი.

თუმცა, 40 მმოლური პლურონიკის ხსნართ გამოთავისუფლების პროცენტი უკვე აჭარბებს იგივე მოლურობის Brij-58-ის (MB10) და Brij-35-ის (MB 14) მიკროემულსიებიდან მეთილენის ლურჯის გამოთავისუფლების პროცენტს (სურათი 13).



სურათი 13. მეთილენის ლურჯის გამოთავისუფლების წონითი %-ის დროზე დამოკიდებულების მრუდი: (■) პოლიოქსიეთილენ (20) ცეტილის ეთერის (Brij 58) 40 mM მიკროემულსიიდან გამოთავისუფლება; (●) პოლიოქსიეთილენის (23) ლაურილის ეთერის (Brij-35) 40 mM მიკროემულსიიდან გამოთავისუფლება; (▲) 10 mM პლურონიკის 31R1-ის ხსნარი; (○) 40 mM პლურონიკის 31R1-ის ხსნარიდან გამოთავისუფლება

რაც შეეხება წამლების გამოთავისუფლებას შერეული სისტემებიდან, აქ გამოთავისუფლებული წამლის წონითი პროცენტი ნაკლებია Brij-35-ის და Brij-30-ის შერეულ სისტემაში (MB 8), ვიდრე მეორე Brij-58-ის და Brij-30-ის შერეულ სისტემაში (MB 9) (სურათი 14).



სურათი 14. მეთილენის ლურჯის გამოთავისუფლების წონითი %-ის დროზე დამოკიდებულების მრუდი: (■) 14 mM პოლიოქსიეთილენ (20) ცეტილის ეთერის (Brij 58) + 44 mM პოლიოქსიეთილენ (4) ლაურილის ეთერის (Brij-30) შერეული მიკროემულსიიდან გამოთავისუფლება; (▲) 14 mM პოლიოქსიეთილენის (23) ლაურილის ეთერის (Brij-35) + 46 mM პოლიოქსიეთილენ (4) ლაურილის ეთერის (Brij-30) შერეული მიკროემულსიიდან გამოთავისუფლება.

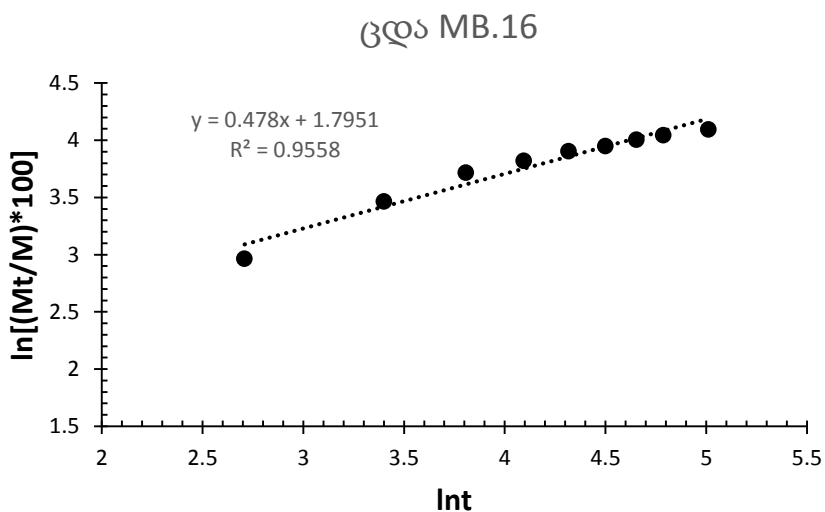
მიღებული ექსპერიმენტული შედეგები დავამუშავეთ კოსმაიერ-პეპასის მოდელის საფუძველზე. n-დიფუზიური ექსპონენტას და კინეტიკური კონსტანტას მნიშვნელობების გაანგარიშებისთვის ვიყენებდით განტოლებას:

$$\frac{M_t}{M} = kt^n$$

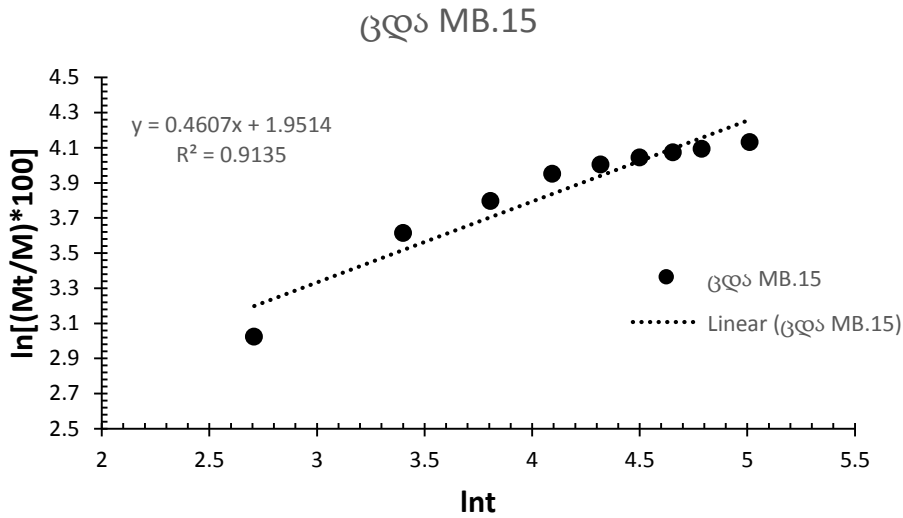
გავალოგარიტმეთ

$$\ln (M_t/M) = \ln k + n \ln t$$

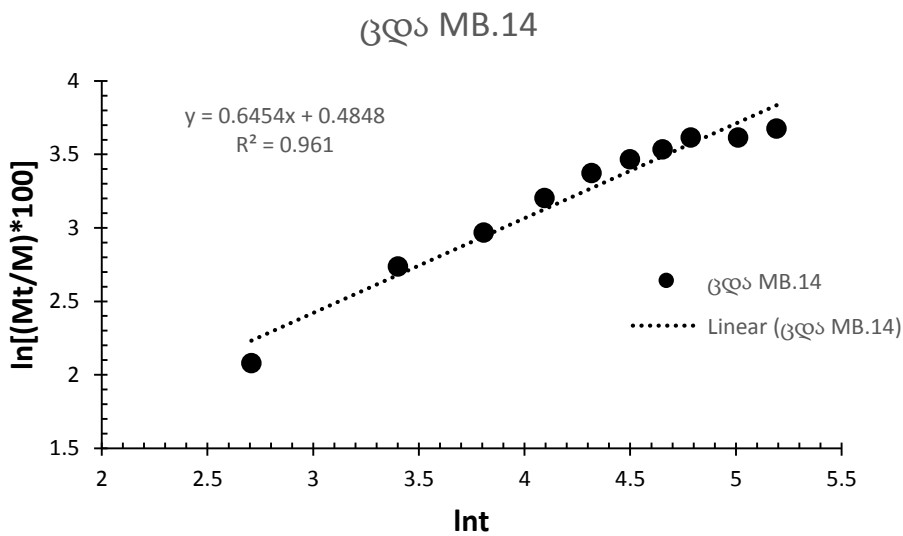
და ვაგებთ  $\ln (M_t/M)$  დამოკიდებულებას  $\ln t$ -ზე. k და n შეიძლება გავითვალოთ წრფის დახრიდან და ორდინატა ღერძზე მოკვეთილი მონაკვეთიდან. მაგალითისთვის მე-15 სურათზე მოტანილია აღნიშნული გრაფიკი.



სურათი 15. მეთილენის ლურჯის 40 mM პლურონიკის 31R1-ის ხსნარიდან გამოთავისუფლების წონითი % ნატურალური ლოგარიტმის დროის ნატურალურ ლოგარიტმთან დამოკიდებულების გრაფიკი

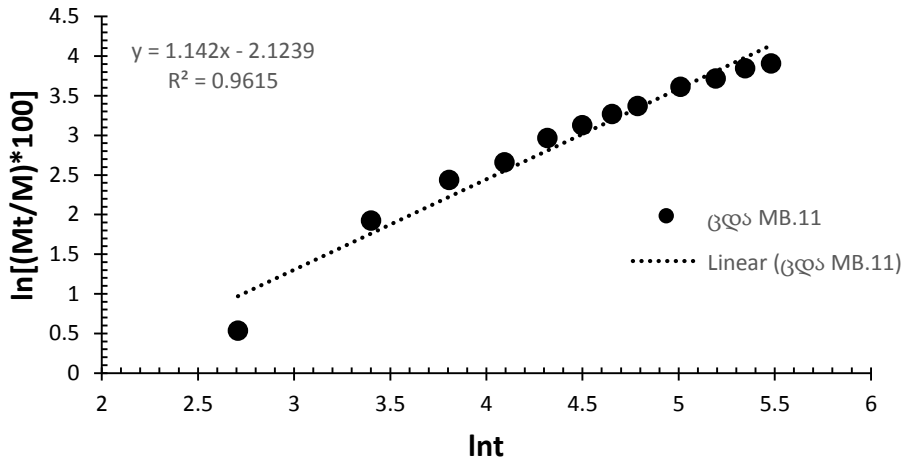


სურათი 16. მეთილენის ლურჯის ცეტილტრიმეთილამონიუმის ბრომიდის 40 mM ხსნარიდან გამოთავისუფლების წონითი % ნატურალური ლოგარითმის დროის ნატურალურ ლოგარითმთან დამოკიდებულების გრაფიკი



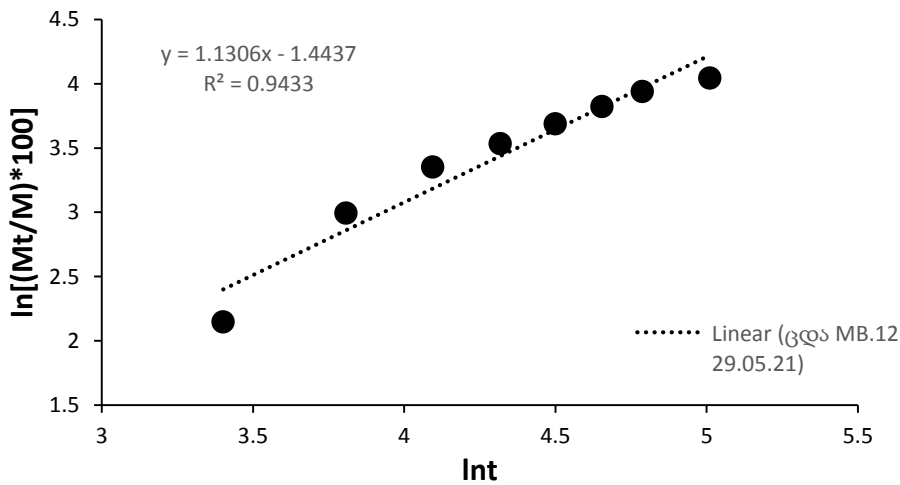
სურათი 17. მეთილენის ლურჯის პოლიოქსიეთილენის (23) ლაურილის ეთერის (Brij-35) 40 mM ხსნარიდან გამოთავისუფლების წონითი % ნატურალური ლოგარითმის დროის ნატურალურ ლოგარითმთან დამოკიდებულების გრაფიკი

ცდა MB.11



სურათი 18. მეთილენის ლურჯის ნატრიუმის ქოლატის 50 mM ხსნარიდან გამოთავისუფლების წონითი %-ის ნატურალური ლოგარითმის დროის ნატურალურ ლოგარითმთან დამოკიდებულების გრაფიკი

ცდა MB.12 29.05.21



სურათი 19. მეთილენის ლურჯის წყლიდან გამოთავისუფლების წონითი %-ის ნატურალური ლოგარითმის დროის ნატურალურ ლოგარითმთან დამოკიდებულების გრაფიკი



განგარიშების შედეგები მოცემულია პირველ ცხრილში. ცხრილიდან ჩანს, რომ წამლის მეთილენის ლურჯის გამოთავისუფლება ზოგიერთი მიკროემულსიისთვის არ ემორჩილება ფიკის დიფუზიის კანონს და მიმდინარეობს არაფიკისეული დიფუზიით ანუ ანომალური დიფუზიის მეშვეობით.

ცხრილი 1. მეთილენის ლურჯის გამოთავისუფლების პროცესის კინეტიკური მახასიათებლები

მიკროემულსიის შედგენილობა	დიფუზიური ექსპონენტი (n)	კინეტიკური კონსტანტა, $10^2 \cdot k$
MB + წყალი (MB 12)	1.1306	0.2384
MB + 40 mM პლურონიკის 31R1-ის ხსნარი (MB16)	0.478	5.9476
MB + 40 mM CTAB -ის ხსნარი (MB 15)	0.4607	6.9465
MB + 40 mM Brij-35-ის ხსნარი (MB 14)	0.6454	1.6185
MB + 50 mM ნატრიუმის ქოლატი MB 11	1.142	0.1213

## დასკვნა

- მეთილენის ლურჯის შედარებით მცირე გამოთავისუფლება დაიკვირვება არაიონური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების მიკროემულსიებიდან, იმ დროს როცა კათიონური ბუნების მიკროემულსიებიდან მეთილენის ლურჯის გამოთავისუფლების წონითი პროცენტი მაღალია ( $\approx 60\%$ )
- დიფუზიური ექსპონენტას მაღალი მნიშვნელობა ( $n > 0.5$ ) დაიკვირვება ზოგიერთი მიკროემულსიიდან მეთილენის ლურჯის გამოთავისუფლების შემთხვევაში, რაც მიუთითებს, რომ გამოთავისუფლების პროცესი არ ემორჩილება ფიკისეულ დიფუზიას და მიმდინარეობს ანომალური დიფუზიით.

## ლიტერატურის ჩამონათვალი

1. R.P. Bagwe, J.R.Kanicky, B.J. Palla, P.K. Patanjali, and D.O Shah. Improved drug delivery using microemulsions: rationale, recent progress, and new horizons. Critical Review in “The therapeutic Drug Carrier systeme”, 18(1):77-140 (2001).
2. S. K. Jha<sup>1</sup>, S. Dey, R. Karki. Microemulsions-Potential Carrier for Improved Drug Delivery. INTERNATIONALE PHARMACEUTICA SCIENCIA. Vol.1, Issue 2 April-May (2011). REVIEW ARTICLE.
3. S.Kotta, A. W. Khan, K. Pramod, Sh. H Ansari, R. K. Sharma and J. Ali. Exploring oral nanoemulsions for bioavailability enhancement of poorly water-soluble drugs. Expert opinion. Drug Deliv. 9(5):585-598 (2012)
4. N.A.Kkizibash, S.Asif, M.F.Nazar, D.Alenizi, S.S.Shah. Design of a Microemulsion-Based Drug Delivery System for Diclofenac Sodium. J.Chem.Soc.Pak. Vol.33 (1) (2011).
5. S. K. Mehta, Gurpreet Kaur, K.K. Bhasin. Analysis of Tween based microemulsion in the presence of TB drug rifampicin. Colloids and Surfaces B:Biointerfaces 60 (2007) 95-104.
6. Biresh K Sarkar, Shiv S. Hardenia. Microemulsion Drug Delivery System: For Oral Bioavailability Enhancement of Glipizide. Journal of Advanced Pharmacy Education & Research 1(4): 195-200 (2011) ISSN 2249-3379
7. Regina G. Kelmann, Gislaine Kuminek, Helder F. Teixeira, Leticia S. Koester. Carbamazepine parenteral nanoemulsions prepared by spontaneous emulsification process. International Journal of Pharmaceutics 342 (2007) 231-239.
8. Dhoot A. S. , Naha A., Priya J., Xalxo N. Phase Diagrams for Three Component Mixtures in Pharmaceuticals and its Applications. J.Young Pharm, 2018, 10(2), 132-137
9. Dash S, Murthy PN, Nath L. Chowdhury p. Kinetic Modeling on Drug Release From Controlled Drug Delivery Systems. Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. 67 (2010) 217-223; DOI: N/A