

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

ლია ბადუაშვილი

მეტრონიდაზოლით დატვირთული ფსევდოპროტეინული  
მიკროკატსულეები წამლის ინტრავაგინალური მიწოდებისთვის

წარმოდგენილია დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

სადოქტორო პროგრამა - ქიმიური და ბიოლოგიური ინჟინერია

შიფრი - 0410

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

თბილისი, 0175, საქართველო

თებერვალი, 2022

საავტორო უფლება © 2022 ლია ბადუაშვილი

# საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

## ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტი

ჩვენ, ქვემოთ ხელისმომწერნი ვადასტურებთ, რომ გავცხანით ლია ბადუაშვილის მიერ შესრულებულ სადისერტაციო ნაშრომს დასახელებით: „მეტრონიდაზოლით დატვირთული ფსევდოპროტეინული მიკროკაფსულები წამლის ინტრაგაგინალური მიწოდებისთვის“ და ვაძლევთ რეკომენდაციას საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტის სადისერტაციო საბჭოში მის განხილვას დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად.

თარიღი

თანახელმძღვანელები: პროფესორი რამაზ ქაცარავა

ქიმიის დოქტორი თემურ ქანთარია

რეცენზენტი:

რეცენზენტი:

რეცენზენტი:

# საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

2022

ავტორი: ლია ბაღუაშვილი

დასახელება: მეტრონიდაზოლით დატვირთული ფსევდოპროტეინული

მიკროკაფსულები წამლის ინტრავაგინალური მიწოდებისთვის

ფაკულტეტი : ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტი

ხარისხი: დოქტორი

სხდომა ჩატარდა: \_\_\_\_\_

თარიღი

ინდივიდუალური პროცენტების ან ინსტიტუტების მიერ შემომოყვანილი დასახელების დისერტაციის გაცნობის მიზნით მოთხოვნის შემთხვევაში მისი არაკომერციული მიზნებით კოპირებისა და გავრცელების უფლება მინიჭებული აქვს საქართველოს ტექნიკურ უნივერსიტეტს.

---

ავტორის ხელმოწერა

ავტორი ინარჩუნებს დანარჩენ საგამომცემლო უფლებებს და არც მთლიანი ნაშრომის და არც მისი ცალკეული კომპონენტების გადაბეჭდვა ან სხვა რაიმე მეთოდით რეპროდუქცია დაუშვებელია ავტორის წერილობითი ნებართვის გარეშე.

ავტორი ირწმუნება, რომ ნაშრომში გამოყენებული საავტორო უფლებებით დაცული მასალებზე მიღებულია შესაბამისი ნებართვა (გარდა ის მცირე ზომის ციტატებისა, რომლებიც მოითხოვენ მხოლოდ სპეციფიურ მიმართებას ლიტერატურის ციტირებაში, როგორც ეს მიღებულია სამეცნიერო ნაშრომების შესრულებისას) და ყველა მათგანზე იღებს პასუხისმგებლობას.

## ვუძღვნი მამაჩემის ნათელ სსონას

## რეზიუმე

წინამდებარე ნაშრომი ეძღვნება ახალი ბიოკომპოზიტური პრეპარატის - მეტრონიდაზოლით დატვირთული ფსევდოპროტეინული მიკროკაფსულების (მკ) შემუშავებას წამლის ინტრავაგინალური მიწოდებისათვის და მიღებული პრეპარატის/მკ-ის თვისებებისა და ეფექტურობის შესწავლას.

წამლის ინტრავაგინალური მიწოდება, რომელიც მნიშვნელოვანია ქალთა რეპროდუქციული სისტემის სხვადასხვა პათოლოგიების მკურნალობისათვის, დღეისათვის რჩება გინეკოლოგიის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან და ცენტრალურ პრობლემად. განსაკუთრებით პრობლემატურია საშვილოსნოს ყელის ანთების - ცერვიციტის მკურნალობა, რაც დაკავშირებულია მრავალ ნეგატიურ გართულებასთან, რომელიც უკავშირდება ქალის რეპროდუქციულ ჯანმრთელობას. ცერვიციტი თამაშობს მთავარ როლს ექტოპიისა და საშვილოსნოს ყელის დისპლაზიის ჩამოყალიბებაში, საშვილოსნოსა და დანამატების ანთების აღმავალი გზით გავრცელებაში. ცერვიციტის დროს მაღალი რისკია უნაყოფობის, ორსულობის დრომდე მიუტანლობის, ნაყოფის ინფიცირებისა და მშობიარობის შემდგომი ჩირქოვან-სეპტიური გართულებების.

მკურნალობის იმ მეთოდებთან შედარებით, რომლებიც დაფუძნებულია მედიკამენტების სისტემურ შეყვანაზე (ადმინისტრირებაზე), რასაც თან ახლავს ორგანიზმის ძლიერი ინტოქსიკაცია და მკვეთრი გვერდითი ეფექტები, გაცილებით პროგრესული მეთოდია მედიკამენტების დამიზნული/ლოკალური მიწოდება. აღნიშნული პრობლემის გადაჭრის იმედისმომცემი გზაა მიკრონიზირებული ბიოდეგრადირებადი წამლის მატარებლების - მიკრო- და ნანობომის კონტეინერების (მიკროსფეროები, მიკროკაფსულები, და ა.შ.) გამოყენება, რომლებსაც შესწევთ უნარი მიიტანონ წამალი უშუალოდ დაავადების კერაში და შეინარჩუნონ წამლის თერაპიული კონცენტრაცია ხანგრძლივი დროის განმავლობაში.

წამლების გადამტანი კონტეინერების დასამზადებლად დღეისათვის გამოიყენება სხვადასხვა წარმოშობის დეგრადირებადი თუ არადეგრადირებადი პოლიმერები. ამ პოლიმერებს შორის ყველაზე პერსპექტიულად განიხილებოდა პოლიესტერების კლასის სინთეზური ბიოდეგრადირებადი პოლიმერები, როგორებიცაა პოლიკაპროლაქტონი, პოლირძის მჟავა, პოლიგლიკოლის მჟავა და სხვ. მაგრამ გაირკვა, რომ პოლიესტერების კლასის პოლიმერები დეგრადაციის შედეგად გამოყოფენ ტოქსიკურ მჟავა პროდუქტებს, რომლებიც ინვევენ არასასურველ ფენოტიპურ ცვლილებებს უჭრედებში. აღნიშნულის გამო ყურადღებას იქცევს ჰეტეროჯაჭვური ბიოდეგრადირებადი პოლიმერების შედარებით ახალი კლასი - პოლიესტერამიდები, რომლებსაც პოლიესტერებთან შედარებით ახასიათებთ უკეთესი ბიოთავსებადობა და სამასალე თვისებების უფრო ფართო სპექტრი. განსაკუთრებით მიზიდველია პოლიესტერამიდები ბუნებრივი ამინომჟავების და სხვა ისეთი არატოქსიკური და ადვილად მეტაბოლიზებადი საშენი ბლოკების საფუძველზე, როგორებიცაა ალიფატური დიოლები და დიკარბომჟავები. სამეცნიერო ლიტერატურაში ამ პოლიმერებს ასევე მოიხსენიებენ როგორც „ფსევდოპროტეინებს“, რამეთუ, პროტეინების მსგავსად, იშლებიან ამინომჟავების გამოთავისუფლებით. გარდა ამისა დადგენილია, რომ ფსევდოპროტეინები ხასიათდებიან დაზიანებული ქსოვილების რეგენერაციის მაღალი პოტენციალით.

აღნიშნული უპირატესობების გამო, ბიოდეგრადირებადი წამლის გადამტანი მკ-ის მისაღებად ჩვენ შევარჩიეთ პოლიესტერამიდი  $\alpha$ -ამინომჟავას (L-ლეიცინის) საფუძველზე.

სადისერტაციო კვლევის ფარგლებში ჩვენ მიერ მიღებულია ახალი ანტიმიკრობული ბიოკომპოზიტური პრეპარატი - მეტრონიდაზოლით დატვირთული ბიოდეგრადირებადი მკ-ის უელირებადი სუსპენზია, რომელშიც პოლიმერული მატრიქსის სახით გამოვიყენეთ ქართული წარმოების პრეპარატ კოლადერმის შემადგენლობაში შემავალი ბიოდეგრადირებადი პოლიესტერამიდი 8L6, რომელიც მიღებულია სებაცინის მჟავას (8), ამინომჟავა L-ლეიცინის (L) და 1,6-ჰექსანდიოლს (6) საფუძველზე. დადგენილია მიღებული წამლით დატვირთული მკ-ის ძირითადი პარამეტრები (საშუალო დიამეტრი, დისპერსიულობა, დიამეტრის ქვედა ზღვარი და ა.შ.) და შესწავლილია მათი მორფოლოგია. კვლევის ფარგლებში შესწავლილია ასევე სხვადასხვა ფიზიკურ-ქიმიური პარამეტრების გავლენა მკ-ის ფორმირებაზე (მათ ძირითად პარამეტრებზე) და დადგენილია მკ-ის მიღების ოპტიმალური პირობები. შესწავლილია მიღებული პრეპარატის სტაბილურობა შენახვისას დაბალ ტემპერატურაზე და ნაჩვენებია პრეპარატის მაღალი მდგრადობა.

სადისერტაციო კვლევა ასევე ითვალისწინებდა წამლის ინკაფსულირების ეფექტურობის დადგენას და წამლის მკ-დან გამოთავისუფლების კინეტიკის შესწავლას. წამლის ინკაფსულირების ეფექტურობა შევისწავლეთ უი-სპექტრო-მეტრული მეთოდის გამოყენებით. ჩვენ მიერ დადგენილია ინკაფსულირების ეფექტურობის ამსახველი ორი მნიშვნელოვანი პარამეტრი - ინკაფსულირების ეფექტურობა (პროცენტებში აღებული წამლიდან) და წამლის ფაქტობრივი დატვირთვა (პროცენტებში მიკროსფეროების მასაზე გადაანგარიშებით). წამლით დატვირთული მკ-დან მეტრონიდაზოლის გამოთავისუფლების კინეტიკა ცდებში *in vitro* შევისწავლეთ ფოსფატურ ბუფერში ე.წ. „დიალიზის მეთოდით“. კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ წამლის გამოთავისუფლების სიჩქარე ხასიათდება ორი ფაზით: (i) საწყისი მყისიერი გამოთავისუფლებით და (ii) შემდგომი ნელი/გახანგრძლივებული გამოთავისუფლებით.

სადისერტაციო კვლევის ფარგლებში ასევე შესწავლილია მიღებული ახალი ბიოკომპოზიტური პრეპარატის უსაფრთხოების საკითხი მწვავე ტოქსიკური მოქმედებისა და ადგილობრივი გამაღიზიანებლობის შეფასებით. პრეპარატის უსაფრთხოების კვლევები ჩატარდა ექსპერიმენტულ ცხოველებზე (თაგვები) „ფარმაკოლოგიური საშუალებების უსაფრთხოების წინაკლინიკური შეფასების წესების“ მიხედვით და ნაჩვენებია მიღებული პრეპარატის უვნებლობა.

დაბოლოს, სადისერტაციო კვლევა ითვალისწინებდა ასევე მიღებული პრეპარატის კვლევას/გამოცდას მოხალისეებზე შეზღუდული კლინიკური კვლევის ფარგლებში. კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ მიღებულ პრეპარატს, მოსალოდნელ ანტიტრიქომონადულ აქტივობასთან ერთად, როგორც მოსალოდნელი იყო მკ-ის მისაღებად გამოყენებული პოლიესტერამიდური პოლიმერის ბუნებისად გამომდინარე, ახასიათებს მაღალი რეგენერაციული ეფექტი სხვა, მეტრონიდაზოლის შემცველ ვაგინალურ პრეპარატებთან შედარებით. მნიშვნელოვანია ასევე, რომ ახალ პრეპარატს ახასიათებს პროლონგაციური ეფექტი - მკ-ებში დეპონირებული მეტრონიდაზოლის სრული გამოთავისუფლება გრძელდება რამდენიმე დღის განმავლობაში, რაც აუმჯობესებს წამლის მოქმედების ეფექტურობას.

## Abstract

The present work is dedicated to the elaboration and investigation of novel biocomposite pharmacological drug for intravaginal drug delivery on the basis of pseudoprotein microcapsules (MCs) loaded with the antiprotozoal drug metronidazole.

Intravaginal drug delivery is essentially important for treatment of diseases connected with the female reproductive system. However, intravaginal drug delivery still remains a central challenge in gynecology. Among different pathologies of female reproductive system, the inflammation of cervix - cervicitis is connected with serious complications. Treatment of cervicitis is problematic since it is associated with a lot of complications. Cervicitis plays a major role in the development of ectopic and cervical dysplasia, with the ascending spread of inflammation of the uterus and appendages. During cervicitis there is a high risk of infertility, premature pregnancy, fetal infection and postpartum purulent-septic complications.

Approaches of treatment that is based on the systemic administration of drugs are associated with intoxication of an organism and severe adverse effects. Much more promising approach for drug therapy is the targeted/local drug delivery. One of the promising ways of targeted drug delivery is using the micronized biodegradable drug carriers – micro- and nanosized containers (microspheres, microcapsules, etc.) that can deliver medicines directly to the site (locus) of disease and provide proper therapeutic concentration of drugs for a long time.

For constructing drug delivery containers, different types of non-degradable and degradable polymers have been used. Among these polymers, the synthetic biodegradable polyesters such as polylactic acid, polyglycolic acid, polycaprolactone, etc., were considered as the most promising ones. However, it was found that the acidic products of degradation of polyesters can cause undesired phenotype modulation in cells. For this reason, another class of relatively new synthetic biodegradable polymers – polyesteramides (PEAs), which have better biocompatibility as compared to polyesters, looks more promising. Especially attractive the PEAs based on naturally occurring  $\alpha$ -amino acids and other nontoxic and easily hydrolysable building blocks such as aliphatic diols and dicarboxylic acids. These polymers are also called as “pseudo-proteins” because of releasing  $\alpha$ -amino acids during degradation. Furthermore, it is known that the pseudo-proteins enhance the regeneration of damaged tissues. Due to the mentioned advantages, the  $\alpha$ -amino acid L-leucine based pseudo-protein were selected as a matrix for constructing drug delivering MCs.

Within the framework of the research we have obtained a novel antiprotozoal biocomposite pharmacological drug – gellable suspension of metronidazole-loaded MCs. As a matrix for constructing biodegradable MCs we have used the pseudo-protein **8L6** that was synthesized on the basis of sebacic acid (**8**),  $\alpha$ -amino acid L-Leucine (**L**) and 1,6-hexanediol (**6**). The main characteristics (average diameter, dispersity, lower limit diameter, etc.) of the prepared drug-loaded MCs were determined and their morphology were studied. The influence of different physicochemical parameters over the MCs' formation (i.e. over their characteristics) was studied and the optimal conditions for preparing MCs were found. Furthermore, the stability of the obtained drug-loaded MCs upon storage at low temperature was studied.

Within the PhD research, drug incorporation efficiency and drug release kinetics were studied as well. The incorporation (encapsulation) efficiency of the drug metronidazole to the pseudo-protein MCs was studied using UV-spectrophotometric method. We have determined two basic and important characteristics of drug incorporation process – encapsulation efficiency (in percentage from the initial drug) and actual drug loading (from the MCs' weight). The *in vitro* drug release studies were performed in phosphate buffer using the “dialysis method”. The obtained results showed that the release kinetics of metronidazole from the pseudo-protein MCs characterized by two phases: (i) initial burst release and (ii) further slow and prolonged release.

One of the important tasks of PhD research was safety studies of the elaborated novel biocomposite drug in terms of the acute toxic activity and local irritability. The safety studies were performed on the experimental animals (mice) according to the “rules of pre-clinical evaluation of the safety of pharmacological agents”. Results of the experiments showed high level of safety of the elaborated biocomposite drug.

Final task of the research was performing the limited clinical trials of the obtained biocomposite drug on volunteers. Results of clinical trials revealed that the elaborated drug has high level of regenerative effect apart from the expected antiprotozoal (antitrichomonal) activity. It was also shown that the drug has prolonged effect – release of the encapsulated metronidazole lasted within several days.



## შინაარსი

შესავალი .....	17
<b>1. ლიტერატურის მიმოხილვა.....</b>	<b>21</b>
1.1. ტრიქომონადული ცერვიციტი და მის მკურნალობასთან დაკავშირებული პრობლემები.....	21
1.2. წამლის მიმწოდებელი სისტემები .....	26
1.2.1. მიკრონანილაკები კარბოჯაჭვური პოლიმერების საფუძველზე.....	27
1.2.2. მიკრონანილაკები ალიფატური პოლიესტერებისა და მათი თანაპოლიმერების საფუძველზე .....	30
1.2.3. მიკრონანილაკები ბიოდეგრადირებადი პოლიესტერამიდების საფუძველზე.....	33
1.2.4. პოლიმერული ნანონანილაკები .....	38
1.2.5. პოლიმერული მიცელები .....	44
1.2.6. ლიპოსომები.....	46
1.3. პოლიმერული მასალების გამოყენება გინეკოლოგიაში .....	49
1.3.1. სინთეზური პოლიმერების გამოყენება გინეკოლოგიაში .....	50
1.3.2. ბიოპოლიმერების გამოყენება გინეკოლოგიაში.....	52
<b>2. შედეგები და მათი განსჯა.....</b>	<b>55</b>
2.1. კვლევის მიზნები და ამოცანები.....	55
2.2. მიკროკაფსულების მისაღებად პოლიმერის შერჩევა.....	56
2.3. პოლიმერი 8L6-ის სინთეზი და გასუფთავება.....	59
2.4. პოლიმერი 8L6-ის მოლეკულური მასის განსაზღვრა .....	61
2.5. მეტრონიდაზოლით დატვირთული მიკროკაფსულების უელირებადი სუსპენზიის მიღება .....	62
2.6. მეტრონიდაზოლით დატვირთული მიკროკაფსულების ზომები, ზომების განაწილება და მათი მორფოლოგია .....	67
2.7. სხვადასხვა ფიზიკურ-ქიმიური პარამეტრების გავლენა მიკროკაფსულების ფორმირებაზე.....	70
2.7.1. ორგანულ ფაზაში პოლიმერის კონცენტრაციის გავლენა.....	71
2.7.2. წყლის ფაზაში ზან-ის კონცენტრაციის გავლენა .....	72
2.7.3. ზან-ების ბუნების გავლენა .....	74

2.7.4. ჰომოგენიზაციის სიჩქარის გავლენა.....	76
2.7.5. მიკროკაფსულების სუსპენზიის დაყოვნების/დალექვის და შემდგომი რესუსპენდირების გავლენა .....	77
2.8. მიკროკაფსულების სტაბილურობა შენახვისას .....	79
2.9. წამლის ინკაფსულირების ეფექტურობის შესწავლა .....	80
2.10. წამლის გამოთავისუფლების კინეტიკის შესწავლა .....	82
2.11. ახალი ბიოკომპოზიტური პრეპარატის - მეტრონიდაზოლით დატვირთული მიკროკაფსულების სუსპენზიის უსაფრთხოების შესწავლა .	84
2.11.1. პრეპარატის მწვავე ტოქსიკური მოქმედების შესწავლა .....	84
2.11.2. პრეპარატის ადგილობრივი გამაღიზიანებლობის შესწავლა.....	86
2.11.3. საცდელი ცხოველების მაკროსკოპიული გამოკვლევა .....	88
2.12. ახალი ბიოკომპოზიტური პრეპარატის შეზღუდული კლინიკური კვლევა/გამოცდა ტრიქომონადული ცერვიციტების სამკურნალოდ.....	89
დასკვნა .....	97
გამოყენებული ლიტერატურა.....	100

## ცხრილების ნუსხა

ცხრილი 1. მკ-ების მისაღებად გამოყენებული ფსევდოპროტეინის მოლეკულური მასები.....	61
ცხრილი 2. მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ-ების ძირითადი პარამეტრები.....	68
ცხრილი 3. ორგანულ ფაზაში პოლიმერის კონცენტრაციის გავლენა მკ-ის ფორმირებაზე.....	73
ცხრილი 4. წყლის ფაზაში ზან-ის კონცენტრაციის გავლენა მკ-ის ფორმირებაზე.....	73
ცხრილი 5. ზან-ების ბუნების გავლენა პირველად და მეორეულ წყლის ფაზაში მკ-ის ფორმირებაზე.....	75
ცხრილი 6. ჰომოგენიზაციის სიჩქარის გავლენა მკ-ის ფორმირებაზე.....	77
ცხრილი 7. მკ-ის რესუსპენდირებადობა 48 სთ დაყოვნების/დალექვის შემდეგ.....	78
ცხრილი 8. მკ-ის მიღების ექსპერიმენტულად შერჩეული ოპტიმალური პირობები.....	78
ცხრილი 9. 4°C-ზე შენახული მკ-ის სტაბილურობა.....	79
ცხრილი 10. მეტრონიდაზოლის ინკაფსულირების მახასიათებლები.....	81

## ნახაზების ნუსხა

ნახაზი 1. ქალის რეპროდუქციული სისტემის აგებულება და წამლის ინტრავაგინალური მიწოდების მეთოდები.....	18
ნახაზი 2. პოლიმერული მიცელის აგებულება.....	44
ნახაზი 3. ლიპოსომის აგებულება.....	47
ნახაზი 4. მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ-ის ზომების განაწილება.....	69
ნახაზი 5. მკ-დან მეტრონიდაზოლის <i>in vitro</i> გამოთავისუფლების კინეტიკა ფოსფატურ ბუფერში 37°C-ზე.....	83

## სქემების ნუსხა

სქემა 1. ბიოდევრადირებადი პოლიმერის PADAS-ის სინთეზი.....	34
სქემა 2. ნნ-ის მისაღებად ფართოდ გამოყენებადი ბიოდევრადირებადი პოლიმერები: ალიფატური პოლიესტერები.....	40
სქემა 3. ბირთვ-გარსის ტიპის მიცელების მისაღებად გამოყენებული PEG-ილირებული ფოსფოლიპიდის სტრუქტურა.....	45
სქემა 4. ფსევდოპროტეინის 8L6-ის სტრუქტურა.....	58
სქემა 5. მონომერი L6-ს სინთეზი.....	59
სქემა 6. ფსევდოპროტეინი 8L6-ს სინთეზი.....	60
სქემა 7. წყალი/ზეთი/წყალი (w/o/w) ორმაგი ემულსიის-გამხსნელის აორთქლების მეთოდი.....	63
სქემა 8. მეტრონიდაზოლის ქიმიური სტრუქტურა.....	64
სქემა 9. მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ-ის სუსპენზიის (ჰიდროგელის) განლაგება ვაგინალურ ღრუში და მისი სქემატური აგებულება.....	91

## სურათების ნუსხა

სურათი 1. მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპით მიღებული PLGA-ს მიკროსფეროების მიკროფოტოგრაფიები.....	33
სურათი 2. W/O/W ემულსიიდან დიქლორმეთანის აორთქლება.....	65
სურათი 3. Poloxamer 407-ის გახსნა ყიდულოვან აბაზანაში.....	66
სურათი 4. ახალი პოლიმერული ბიოკომპოზიტური პრეპარატი „მეტრომერი“ - მეტრონიდაზოლით დატვირთული ფსევდოპროტეინული მკ-ის უელირებადი სუსპენზია.....	67
სურათი 5. 8L6-ის მკ-ის მიკროფოტოგრაფიები.....	70
სურათი 6. უელირებადი პოლიმერილი ბიოკომპოზიტური პრეპარატის „მეტრომერის“ ვაგინალურ ღრუში ადმინისტრირების ტექნიკა.....	93
სურათი 7. საშვილოსნოს ყელის ფოტოსურათები „მეტრომერით“ მკურნალობის სხვადასხვა ეტაპებზე.....	95

## დისერტაციაში გამოყენებული აბრევიატურა

- **მნ** - მიკრონანილაკები
- **მს** - მიკროსფეროები
- **მკ** - მიკროკაფსულები
- **ნნ** - ნანონანილაკები
- **მკლ** - მიკროლიტრი
- **ნმ** - ნანომეტრი
- **მკმ** - მიკრომეტრი
- **ზან** - ზედაპირულად აქტიური ნივთიერება
- **PEAs** - Poly(ester amides), პოლიესტერამიდები
- **PLA** - Poly(lactic acid), პოლირძემუავა
- **PLGA** - Poly(lactic-co-glycolic acid), პოლი-რძე-თანა-გლიკოლის მუავა
- **PGA** - Poly(glycolic acid), პოლიგლიკოლის მუავა
- **PEG** - Polyethylene glycol, პოლიეთილენგლიკოლი
- **PMMA** - Poly(methyl methacrylate), პოლიმეთილმეთაკრილატი
- **PACA** - Poly(alcyl cyanoacrylate), პოლიალკილციანოაკრილატი
- **PECA** - Poly(ethyl cyanoacrylate), პოლიეთილციანოაკრილატი
- **PVA** - Polyvinyl alcohol, პოლივინილის სპირტი
- **O** - Oil, ცხიმი
- **W** - Water, წყალი
- **O/W** - Oil-in-water, ცხიმი/წყალი
- **W/O/W** - Water-in-oil-in-water, წყალი/ცხიმი/წყალი
- **ICH** - International Conference on Harmonization
- **GRFs** - Growth Hormone -Releasing Factor, ზრდის ჰორმონი - რელიზინგ ფაქტორი
- **L** - ამინომუავა L-ლეიცინი
- **SD** - Standard Deviation, სტანდარტული გადახრა
- **DCM** – Dichloromethane, დიქლორმეთანი
- **CREKA** – Cysteine-Arginine-Glutamic acid-Alanine Peptide, ცისტეინი-არგინინი-გლუტამინის მუავა-ალანინი პეპტიდი
- **NGF** – Nerve Growth Factor, ნერვის ზრდის ფაქტორი
- **BBB** – Blood Brain Barrier, ჰემატოენცეფალური ბარიერი.

## მადლიერება

უპირველესად, უდიდესი მადლობა მსურს გადავუხადო თემის თანახელმძღვანელებს - პროფ. რ. ქაცარავას და ქიმიის დოქტორს თემურ ქანთარიას, მუშაობის სწორად წარმართვის, სამუშაო პირობების უზრუნველყოფის, სასარგებლო რჩევა-დარიგებების, შეუფასებელი მითითებების, ზრუნვისა და მხარდაჭერისთვის.

მადლიერება მინდა გამოვხატო საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური და ბიოლოგიური ტექნოლოგიების დეპარტამენტის თითოეული თანამშრომლის მიმართ სამუშაოს შესრულების პერიოდში თანადგომისა და ხელშეწყობისათვის.

დიდ მადლობას ვუძღვნი ჩემს მეუღლეს, უდიდესი ამავის, თანადგომისა და მზრუნველობისათვის.



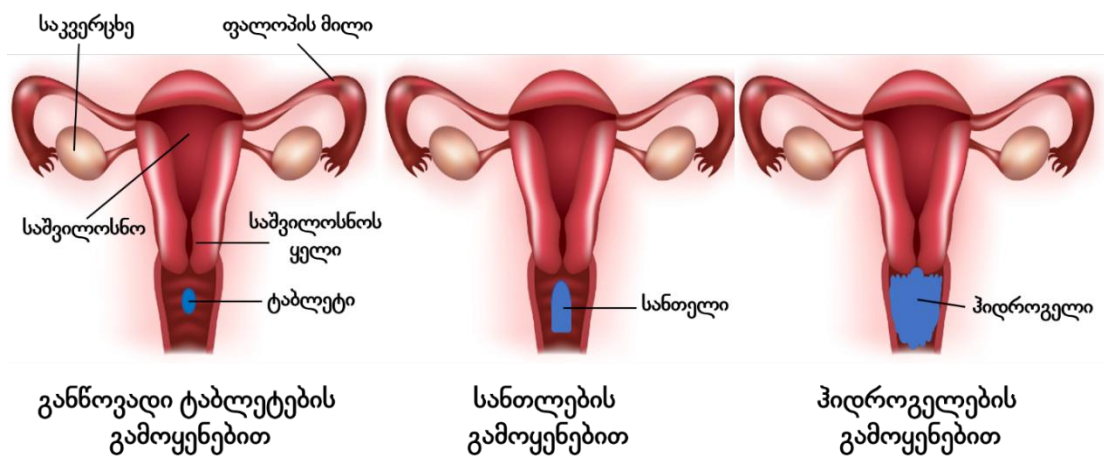
## შესავალი

ქალთა რეპროდუქციული ტრაქტის დაავადებათა შორის მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია საშვილოსნოს ყელის ანთებით პროცესს - ცერვიციტს, რომლის მკურნალობის ეფექტური მეთოდების შემუშავება გინეკოლოგიისთვის პრიორიტეტულია რადგან ცერვიციტი მიეკუთვნება კიბოსწინა ფონური დაავადებების რიცხვს, ხოლო ფონური ნოზოლოგიების შემცირება კი წარმოადგენს სიმსივნური დაავადებების პრევენციულ ზომას. ფონური პათოლოგიები აღენიშნება ქალთა 38%-ს და გინეკოლოგიურ დაავადებათა 49%-ს შეადგენს [1].

ეთიოლოგიის მიხედვით ცერვიციტი არის ორი სახის - სპეციფიური და არასპეციფიური. სპეციფიურ ცერვიციტებს შორის მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ტრიქომონადულ ცერვიციტებს. ტრიქომონადული ცერვიციტების დროს გამოიყენება იმიდაზოლის წარმოებული ანტიპროტოზოული საშუალებები: მეტრონიდაზოლი, ორნიდაზოლი და სეკნიდაზოლი [1, 2]. აღსანიშნავია, რომ აღნიშნული პრეპარატები გამოიყენება სხვადასხვა ფორმით - როგორც ვაგინალური ტაბლეტების, ასევე სუპოზიტორიების, ვაგინალური მალამოების თუ გელებების სახით (იხ. ნახაზი 1). მიუხედავად იმისა, რომ დღეს ხელმისაწვდომია იმიდაზოლის ციკლის შემცველი არაერთი ვაგინალური სამკურნალო საშუალება, კვლავ პოპულარული რჩება პრეპარატები ტრადიციული მეტრონიდაზოლის საფუძველზე, რაც გამომწვეულია აქტიური სანცისის როგორც დაბალი ფასითა და ხელმისაწვდომობით, ასევე კლინიკური ეფექტურობით.

უნდა აღვნიშნოთ, რომ გინეკოლოგიურ პრაქტიკაში გამოყენებულ მეტრონიდაზოლის შემცველ პრეპარატებს ახასიათებს შედარებით დაბალი ბიომეღწევალობა მნიშვნელოვანი ტოქსიურობის ფონზე [3]. პრეპარატის ეფექტურობის გაზრდის მიზნით, ვაგინალურ ფორმებში მეტრონიდაზოლის კონცენტრაციის გაზრდა რისკს უქმნის ქალის ჯანმრთელობას ტოქსიკური

ეფექტის გაძლიერების გამო. შესაბამისად, გაუმართლებელია პრეპარატის დოზის ამაღლება მისი ბიოშელწევადობის გაუმჯობესების მიზნით. კომპრო-  
მისული მიდგომის მოსაძებნად ბოლო ათწლეულში ჩატარდა არაერთი  
კვლევა, შეიქმნა მეტრონიდაზოლის შემცველი მრავალი ფარმაცევტული  
კომპოზიცია, მათ შორის დეჰონირებული ფორმები. მონოდებული საშუა-  
ლებების უმეტესობა ხასიათდება პროლონგაციის გარკვეული ეფექტით, თუმცა  
მათი ნაკლია ვაგინალურ ღრუში ფიქსაციის პრობლემა და დაზიანებული  
ზონის არასრული დაფარვა, ასევე დაზიანებული ვაგინალური ქსოვილების  
რეგენერაციის სტიმულირების ნაკლები უნარი [4, 5].



**ნახაზი 1. ქალის რეპროდუქციული სისტემის აგებულება და წამლის ინტრავა-  
გინალური მიწოდების მეთოდები**

ზემოთ აღნიშნული პრობლემის გადაჭრის ერთ-ერთი პერსპექტიული  
გზაა კონტროლირებადი გამოყოფის მექანიზმით მოქმედი წამლის მიწოდების  
სისტემების კონსტრუირება ბიოდეგრადირებადი პოლიმერული მატრიქსების  
საფუძველზე. ამასთან სასურველია მატრიქსის იმგვარად შერჩევა, რომ მას  
გააჩნდეს დაზიანებული ქსოვილების რეგენერაციის პოტენციალი.

აღნიშნულ გარემოებათა გათვალისწინებით ჩვენ ჩავთვალეთ, რომ  
ტრიქომონადული ცერვიციტების სამკურნალოდ პერსპექტიული იქნებოდა  
მეტრონიდაზოლის გახანგრძლივებული/კონტროლირებადი მიწოდების

მექანიზმით მოქმედი ბიოკომპოზიტური პრეპარატი ბიოდეგრადირებადი პოლიმერის - ფსევდოპროტეინის საფუძველზე.

სადისერტაციო კვლევის ძირითად მიზანს წარმოადგენდა თერაპიული დანიშნულების, ფსევდოპროტეინული მიკროკაფსულების (მკ) საფუძველზე მიღებული მეტრონიდაზოლის ლოკალური/კონტროლირებადი გამოყოფის ინტრავაგინალური დანიშნულების ბიოკომპოზიტური პრეპარატის (დროებითი სახელწოდებით „მეტრომერი“) მიღება, დახასიათება და პრეპარატის ფარმაკოლოგიური მოქმედების ეფექტიანობის, უპირატესობისა და უსაფრთხოების ხარისხის შეფასება. სადისერტაციო კვლევის ძირითადი ამოცანები იყო ფსევდოპროტეინი 8L6-ის სინთეზი, მის საფუძველზე ახალი ბიოკომპოზიტური პოლიმერული პრეპარატის - მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ-ის შეღებვა და სუსპენზიის მიღება, სხვადასხვა ფიზიკურ-ქიმიური პარამეტრების გავლების შესწავლა მკ-ის ფორმირებაზე და მკ-ის მიღების პროცესის ოპტიმალური პირობების დადგენა, ასევე მიღებული მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ-ის ძირითადი მახასიათებლების დადგენა, მეტრონიდაზოლი ინკაფსულირების ეფექტურობისა და მკ-დან წამლის გამოთავისუფლების კინეტიკის შესწავლა. სადისერტაციო კვლევის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ამოცანას ასევე წარმოადგენდა ახალი პრეპარატის კლინიკური კვლევა/გამოცდა ტრიქომონადული ცერვიციტების სამკურნალოდ.

სადისერტაციო კვლევის ფარგლებში პირველადაა მიღებული სრულიად ახალი ბიოკომპოზიტური პოლიმერული პრეპარატი - მეტრონიდაზოლით დატვირთული ფსევდოპროტეინული მკ-ის შეღებვა და სუსპენზია. ნაშრომში შესწავლილია სხვადასხვა ფიზიკურ-ქიმიური პარამეტრების გავლენა ფსევდოპროტეინული მკ-ის ფორმირებაზე და დადგენილია მკ-ის მიღების ოპტიმალური პირობები. პირველადაა ასევე დადგენილი მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ-ის ფიზიკური მახასიათებლები (საშუალო დიამეტრი, დისპერსიულობა და სხვ.) და შესწავლილია წამლის ინკაფსულირების ეფექტურობა/წამლის გამოთავისუფლების კინეტიკა. შესწავლილია ასევე

მიღებული პრეპარატის უსაფრთხოების საკითხი მწვავე ტოქსიკური მოქმედებისა და ადგილობრივი გამაღიზიანებლობის შეფასებით და ჩატარებულია პრეპარატის შეზღუდული კლინიკური კვლევა/ გამოცდა მოხალისეებზე.

სადისერტაციო ნაშრომის შედეგებს აქვს მნიშვნელოვანი პრაქტიკული ღირებულება. კვლევის შედეგად მიღებული სრულიად ახალი ბიოკომპოზიტური პოლიმერული პრეპარატი „მეტრომერი“, რომელიც წარმოადგენს მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ-ის უელირებად სუსპენზიას, რომლის გამოყენება შესაძლებელია გინეკოლოგიაში ტრიქომონადული ცერვიციტის (საშვილოსნოს ყელის ანთება) სამკურნალოდ.

# 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

## 1.1. ტრიქომონადული ცერვიციტი და მის მკურნალობასთან დაკავშირებული პრობლემები

წამლის ინტრავაგინალური მიწოდება, რომელიც მნიშვნელოვანია ქალთა რეპროდუქციული სისტემის სხვადასხვა პათოლოგიების მკურნალობისათვის, დღეისათვის რჩება გინეკოლოგიის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან და ცენტრალურ პრობლემად. რეპროდუქციული ტრაქტის ინფექციური დაავადებები შეადგენს გინეკოლოგიური დაავადებების 60-65% [1, 2]. განსაკუთრებით პრობლემატურია საშვილოსნოს ყელის ანთების - ცერვიციტის მკურნალობა, რაც დაკავშირებულია მრავალ ნეგატიურ გართულებასთან, რომელიც უკავშირდება ქალის რეპროდუქციულ ჯანმრთელობას. ცერვიციტი თამაშობს მთავარ როლს ექტოპიისა და საშვილოსნოს ყელის დისპლაზიის ჩამოყალიბებაში, საშვილოსნოსა და დანამატების ანთების აღმავალი გზით გავრცელებაში. ცერვიციტის დროს მაღალი რისკია უნაყოფობის, ორსულობის დრომდე მიუტანლობის, ნაყოფის იმფიცირების, მშობიარობის შემდგომი ჩირქოვან-სეპტიური გართულებების და სხვა [2].

საშვილოსნოს ყელის ანთებითი პათოლოგიების მკურნალობის ეფექტური მეთოდების შემუშავება გინეკოლოგიისთვის პრიორიტეტულია და წარმოადგენს მეტად მნიშვნელოვან ამოცანას ვინაიდან ცერვიციტი მიეკუთვნება კიბოსწინა ფონური დაავადებების რიცხვს. ქალებში კლინიკურად დიაგნოსტირებულ ავთვისებიან სიმსივნებს შორის ფართოდ გავრცელებულია საშვილოსნოს ყელის კიბო. აღნიშნული ავთვისებიანი სიმსივნე სარძევე ჯირკვლის კიბოს შემდეგ სიხშირის მიხედვით მსოფლიოში მეორე ადგილზეა [3, 4]. ონკოლოგიების აზრით, საშვილოსნოს ყელის სიმსივნის განვითარების პრევენცია შესაძლებელია, ვინაიდან აღნიშნული პათოლოგია უხშირესად წინამორბედი დაავადებების ფონზე ვითარდება.

კიბოსწინარე დაავადებები არის ფონური პროცესების და ჰისტო-ლოგიურად ან ციტოლოგიურად დადგენილი ზომიერი ან მძიმე დისპლაზიის ერთობლიობა. თავის მხრივ, ფონური დაავადებებია ანთებითი პროცესები (ბაქტერიული, პარაზიტული და ვირუსული ინფექციები), ჰორმონული დისბალანსი, ნერვული სტრესი.

მრავალი ფუნდამენტური კვლევა ეთმობა ცერვიციტის პრობლემას, თუმცა ჯერ კიდევ ბევრი საკითხი პასუხგაუცემელია. თანამედროვე ეტაპზე დასაზუსტებელია ეტიოლოგიური ფაქტორების სპექტრი, რომლებიც იწვევენ ქრონიკულ ცერვიციტებს. XX საუკუნის ბოლოს მომხდარმა რადიკალურმა საზოგადოებრივ-ეკონომიკურმა გარდატეხამ გამოიწვია სექსუალური ქცევის მოდელის ცვლილება, რამაც მკვეთრად გაზარდა სქესობრივი გზით გადამდები ინფექციების გავრცელება. ეს უკანასკნელნი კი წარმოადგენენ ცერვიციტის მთავარ გამომწვევ მიზეზებს [3]. გარდა ამისა, დღესდღეობით არასაკმარისად არის გამოკვლეული მიკრობებისა და პაპილომა ვირუსის როლი. მიუხედავად იმისა, რომ ცნობილია ცერვიციტის კლინიკური გამოვლინებები და ციტოლოგიური სურათი, როგორც სკრინინგის მთავარი საშუალება, მაინც არ არის შემუშავებული მორფოლოგიური კრიტერიუმები მკურნალობის შედეგის ობიექტური შეფასებისათვის, აგრეთვე მკურნალობის ხარისხის გამოვლენისთვის. ეს ფაქტი წარმოადგენს სირთულეს მოცემული პროფილის პაციენტთა მკურნალობის შეფასებაში [3].

თანამედროვე გინეკოლოგიაში არსებული საშვილოსნოს ყელის კეთილთვისებიანი დაავადებების სამკურნალო და დიაგნოსტიკური მეთოდების მიღწევების მიუხედავად, საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიები რჩება მეან-გინეკოლოგიის ერთერთ უმნიშვნელოვანეს პრობლემად, რომელიც დიაგნოსტირებულია რეპროდუქციული ასაკის ქალთა 15%-ში და წარმოადგენს რისკ ფაქტორს კიბოს წინა დაავადებებისა და საშვილოსნოს ყელის კიბოს განვითარებაში [4]. საშვილოსნოს ყელის ნოზოლოგიებიდან ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ტრიქომონადულ ცერვიციტებს და ამ

უკანასკნელის ეფექტური მკურნალობის მეთოდებისა და სქემის შემუშავება გინეკოლოგიისთვის პრიორიტეტულია.

ქალის რეპროდუქციული სისტემის უმთავრეს ორგანოს წარმოდგენს საშვილოსნო, რომელიც შედგება შემდეგი ნაწილებისგან: 1) ფსკერის ფუნდუს უტერი, 2) სხეულისა ცორპუს უტერი, 3) საშვილოსნოს ყელი, რომელიც საშვილოსნოს აკავშირებს ვაგინალურ ღრუსთან. არხი ამოფენილია ბრტყელი ეპითელიუმითა და ჯირკვლებით რომელიც გამოიმუშავებს დამცავი ფუნქციის მქონე ლორწოვან სეკრეტს, რომელიც ქმნის ლორწოვან საცობს და წარმოდგენს ერთგვარ ბარიერს ინფექციის ღრმად გავრცელებისთვის. პათოგენური ორგანიზმების საშვილოსნოს ყელის არხში მოხვედრას მოსდევს ლორწოვანი სეკრეტის გასქელება, მისი ბარიერული ფუნქციის დაქვეითება და ინფექციურ-ანთებითი პროცესის განვითარება, რომელიც ცერვიციტის სახელით არის ცნობილი [4, 5]. ცერვიციტის მწვავე ფორმის დროს ანთება არ სცილდება ჯირკვლოვანი ეპითელის ზონას, ხოლო ქრონიკული ფორმის შემთხვევაში დაზიანება აღწევს ბრტყელი ეპითელის შრემდე და დგება ინფექციის საშვილოსნოზე, კვერცხსავალ მილებსა და საკვერცხეებზე გავრცელების საშიშროება. პროცესი შესაძლებელია გავრცელდეს საშარდე სისტემაზე და პერიტონიუმზეც კი.

ზემოთ ჩამოთვლილი ფაქტორები იწვევს პირობით-პათოგენური ფლორის (სტრეპტოკოკების, სტაფილოკოკების, ენტეროკოკებისა და ნაწლავის ჩხირის) ინტენსიურ ზრდა-გამრავლებას. ასევე საყურადღებოა ის ფაქტი, რომ ცერვიციტს ხშირად თან ახლავს ისეთი დაავადებები როგორცაა: საშვილოსნოს ყელის ეროზია, ექტროპიონი, კოლპიტი, ენდომეტრიტი და სალპინგოოოფორიტი [5].

გამომწვევი მიზეზების მიხედვით ცერვიციტი არის ორი სახის: სპეციფიური და არასპეციფიური. სპეციფიურ ცერვიციტებს შორის მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ტრიქომონადულ ცერვიციტებს. ტრიქომონადული ცერვიციტების დროს გამოიყენება იმიდაზოლის წარმოებული ანტიპროტოზოული საშუალებები:

მეტრონიდაზოლი, ორნიდაზოლი და სეკნიდაზოლი. აღსანიშნავია, რომ აღნიშნული პრეპარატები გამოიყენება სხვადასხვა ფორმით (ვაგინალური ტაბლეტები, სუპოზიტორიები, ვაგინალური მალამოები, გელები).

ცერვიციტის მკურნალობის დროს ტარდება კომპლექსური თერაპია, გამომწვევის სპეციფიკიდან გამომდინარე ინიშნება ანტიბაქტერიული, ანტივირუსული, ანტიმიკრობული ან ანტიმიკოზური მკურნალობა. ცერვიციტის სამკურნალოდ ანტიმიკრობული პრეპარატის სახით ხშირად იყენებენ მეტრონიდაზოლს, რომელიც წარმოადგენს 5-ნიტროიმიდაზოლის წარმოებულს. ცნობილია, რომ მეტრონიდაზოლის ვაგინალურად ადგილობრივი გამოყენება უფრო ეფექტურია ვიდრე მათი სხვა ფორმით გამოყენება. მეტრონიდაზოლის სისტემური ადმინისტრირებისას შეიმჩნევა მრავალი გვერდითი მოვლენა. მეტრონიდაზოლის მოქმედების მექანიზმი დაკავშირებულია ნიტროჯგუფის მიოქლომიურ აღდგენასთან, რასაც მოსდევს მგრძობიარე მიკროორგანიზმების დნმ-ის სტრუქტურაში შემავალი ნუკლეინის მუჯების ინჰიბირება, რასაც მოჰყვება მიკროორგანიზმებისა და უმარტივესების განადგურება [4, 5].

მკურნალობის იმ მეთოდებთან შედარებით, რომლებიც დაფუძნებულია მედიკამენტების სისტემურ შეყვანაზე (ადმინისტრირებაზე), რასაც თან ახლავს ორგანიზმის ძლიერი ინტოქსიკაცია და მკვეთრი გვერდითი ეფექტები გაცილებით პროგრესული მეთოდია მედიკამენტების ლოკალური მიწოდება. აღნიშნული პრობლემის გადაჭრის ერთ-ერთი პერსპექტიული გზაა მიკრონიზირებული ბიოდეგრადირებადი (ორგანიზმში დაშლადი) წამლის გადამტანი კონტეინერების გამოყენება, რომლებსაც გააჩნიათ უნარი მიიტანონ მედიკამენტი უშუალოდ დაავადების კერაში და შეინარჩუნონ წამლის სათანადო (თერაპიული) კონცენტრაცია ხანგრძლივი დროის განმავლობაში.

აღნიშნული მეთოდები დღეს უკვე დანერგილია პრაქტიკაში, მაგალითად ბიოდეგრადირებადი კოლაგენური ღრუბელი გენტამიცინით გამოიყენება ჭრილობების შეხორცების პროცესის დასაჩქარებლად. ლოკალური



(ადგილობრივი) მიწოდების არსი მდგომარეობს იმაში, რომ ანტიმიკრობული პრეპარატი ჩართულია/დეპონირებულია ბიოდეგრადირებად პოლიმერულ მატრიქსში (ასეთი აგებულების სისტემას ბიოკომპოზიტურ პოლიმერულ პრეპარატს უწოდებენ). ჩვეულებრივ, ბიოკომპოზიტური პრეპარატი თავსდება უშუალოდ ანთებით უბანში და იშლება ეროზიული მექანიზმით. პოლიმერის ეროზიული მექანიზმით დაშლას თან ახლავს აქტიური ნივთიერების (წამლის) მუდმივი და მართვადი სიჩქარით გამოთავისუფლება მიმდებარე ქსოვილებში. გამოთავისუფლების ასეთი მექანიზმი უზრუნველყოფს ანთების არეში წამლის მაღალ კონცენტრაციას, რომელიც შესაძლოა მრავალჯერ აღემატებოდეს სისტემური ადმინისტრირებით მიღწულ კონცენტრაციას. აღნიშნულია გამო, ორგანიზმში წამლის ინტეგრალური კონცენტრაცია დაბალია, რაც ამცირებს არასასურველ გვერდით მოვლენებს.

ბიოდეგრადირებად მასალებს მედიცინაში ხშირად იყენებენ მიკრო- და ნანონაწილაკების სახით. „მიკრონაწილაკები“ წარმოადგენს დისპერსულ ფაზას (მიკრო ზომის ნაწილაკს), რომლის დიამეტრი მერყეობს 1-1000 მკმ-ს ფარგლებში. აგებულების მიხედვით მიკრონაწილაკები იყოფა ორ ჯგუფად - მიკროსფეროებად (მს) და მიკროკაფსულებად (მკ). მს მთლიანად შედგება პოლიმერული მატრიქსისგან, ხოლო მკ-ებს გააჩნია გარსი („ქერქი“ - shell) და ბირთვი („გულა“ - core), რომელიც განსხვავებული მასალისგან არის წარმოქმნილი. ძირითადად ქერქს წარმოადგენს პოლიმერული მასალა, გულა კი შეიძლება იყოს თხიერი, მყარი, ან გაზისებრიც კი [6, 7]. მკ-ის კონსტრუირებისათვის უპირატესობას ანიჭებენ ქსოვილებთან თავსებად ბიოდეგრადირებად პოლიმერებს.

აღსანიშნავია, რომ ბიოდეგრადირებადი პოლიმერები თანამედროვე მედიცინაში სულ უფრო და უფრო ფართო გამოიყენებას ჰპოულობს [6-13]. ბიოსამედიცინო მიზმებისათვის დღეისათვის გამოიყენება სხვადასხვა წარმოშობის დეგრადირებადი თუ არადეგრადირებადი პოლიმერები, როგორც ბუნებრივი, ასევე სინთეზური წარმოშობის: ალბუმინი [14], აკრილური

პოლიმერები [15-17], პოლისტიროლი [18], პოლიციანაკრილატები [19], პოლი-ε-კაპროლაქტონი [20, 21], პოლირძის მუჟა და სხვ. [22, 23].

ბიოდეგრადირებადი პოლიმერებიდან ყურადღებას იქცევს შედარებით ახალი კლასის  $\alpha$ -ამინომუჟავეური პოლიმერები - პოლიესტერამიდები, რომლებსაც ხშირად „ფსევდოპროტეინებსაც“ უწოდებენ, რამეთუ იშლებიან ბუნებრივი ამინომუჟავეების გამოთავისუფლებით და გააჩნიათ პროტეინების მსგავსი სტრუქტურა. ახალი ანტიმიკრობული ბიოკომპოზიტური პოლიმერული პრეპარატის მისაღებად ჩვენ მიერ გამოყენებულია ფსევდოპროტეინი, რომელშიც შედის ქართული წარმოების პრეპარატ კოლადერმის® შემადგენლობაში და წარმოადგენს ბიოდეგრადირებად და ბიომეთავსებად პოლიესტერამიდს ამინომუჟავე ლეიცინის საფუძველზე.

აღსანიშნავია, რომ პრეპარატი კოლადერმი სხეულის ზედაპირზე დატანისას წარმოქმნის პოლიესტერამიდის თხელ აპკს, რომელიც მჭიდროდ ეკვრის დაზიანებულ არეს და ხასიათდება ბაქტერიციდული, ანტისეპტიკური აქტივობით. ის აჩქარებს ქსოვილების რეგენერაციისა და ეპითელიზაციის პროცესებს, არ იწვევს ალერგიულ რეაქციებს და არ ახასიათებს ტოქსიური ზემოქმედება ადამიანის ორგანიზმზე. კოლადერმი აპრობირებულია წამლის სააგენტოს მიერ პრაქტიკული გამოყენებისათვის, როგორც ბიოდეგრადირებადი და ბიოთავსებადი საფარი მასალა ნებისმიერი სახის ზედაპირული ჭრილობის სამკურნალოდ.

## 1.2. წამლის მიმწოდებელი სისტემები

წამლის მიზანმიმართული (სელექტიური) მიწოდების სისტემებს უდიდესი როლი ენიჭებათ თანამედროვე მედიცინაში. წამლის ასეთი სელექტიური მიწოდების სისტემებს, ტრადიციულ ფორმებთან შედარებით, ახასიათებთ მთელი რიგი უპირატესობები, როგორებიცაა: სელექტიური (დამიზნული)

ტრანსპორტი, გაზრდილი ეფექტურობა, პროლონგირებული (გახანგრძლივებული) მოქმედება, მდგრადობა და ნაკლები ტოქსიკურობა, და ასევე მეტი კომფორტი პაციენტებისათვის [24-27]. აღნიშნული სისტემების კონსტრუირებისათვის მატრიქსების სახით ხშირად იყენებენ პოლიმერებს. უნდა აღვნიშნოთ, რომ უპირატესობა ენიჭებათ ორგანიზმში დაშლად -ბიოდეგრადირებად პოლიმერებს რადგან დაკისრებული ფუნქციის (წამლის მიზანმიმართული/ლოკალური მიწოდება) შესრულების შემდეგ ისინი იშლებიან და უკვალოდ გამოიდევენებიან ორგანიზმიდან.

დღესისათვის არსებულ წამლის მიმწოდებელ სისტემებს შორის ყველაზე მნიშვნელოვანი და გამორჩეული ადგილი უკავიათ მიკრო- და ნანონასტაბურ სისტემებს - მიკრონაწილაკებს (მნ) და ნანონაწილაკებს (ნნ). მათ გააჩნიათ უნარი განახორციელონ წამლების მიზანმიმართული მიზოდება და გარკვეული (ხანგრძლივი) დროის განმავლობაში აკუმულირდნენ სამიზნეზე [28-30]. წამლის მიმწოდებელი სისტემების ძირითადი სახეობები განხილულია დეტალურად ქვემოთ მოცემულ პუნქტებში.

### 1.2.1. მიკრონაწილაკები კარბოჭაჭვური პოლიმერების საფუძველზე

ბიოდეგრადირებად მასალებს მედიცინაში ხშირად იყენებენ მიკრო- და ნანონაწილაკების სახით. ტერმინი „მიკრონაწილაკები“ გამოიყენება იმ ნაწილაკების მიმართ, რომელთა საშუალო დიამეტრი მერყეობს ზღვრებში 1-1000 მკმ. აღნაგობის მიხედვით მიკრონაწილაკები იყოფა ორ ჯგუფად - მიკროსფეროებად (მს) და მიკროკაფსულებად (მკ). მს მთლიანად შედგება პოლიმერული მატრიქსისგან, ხოლო მკ-ებს გააჩნია გარსი („ქერქი“) და ბირთვი („გულა“), რომელიც განსხვავებული მასალისგან არის წარმოქმნილი. ხშირ შემთხვევაში მიკრონაწილაკების ქერქს წარმოადგენს პოლიმერული მასალა, გულა კი შეიძლება იყოს წარმოქმნილი სხვადასხვა ბუნების თხიერი, მყარი, ან გაზისებრი ნაერთებისგან.

აღსანიშნავია, რომ ბიოდეგრადირებადი პოლიმერები თანამედროვე მედიცინაში სულ უფრო და უფრო ფართო გამოიყენებას ჰპოულობს. ბიოსამედიცინო მიზმებისათვის დღეისათვის გამოიყენება სხვადასხვა წარმოშობის დეგრადირებადი თუ არადეგრადირებადი პოლიმერები, როგორც ბუნებრივი, ასევე სინთეზური წარმოშობის: ალბუმინი, აკრილური პოლიმერები, პოლიციანაკრილატები, პოლისტიროლი, პოლი-ε-კაპროლაქტონი, პოლირიდის მუაჟა და სხვ [18-22].

დღეისათვის აღწერილია მნ-ის მიღების სხვადასხვა მეთოდები. მედიკამენტების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებების გათვალისწინებით შესაძლებელია შერჩეულ იქნეს შესაბამისი ხელსაყრელი მეთოდი წამლის უფრო ეფექტური ინკაფსულირებისათვის. პოლიმერული ნაწილაკების მიღების ყველა ამჟამად არსებული მეთოდები შესაძლოა დავეყოს ორ დიდ ჯგუფებად: i) მეთოდები, რომლებიც ითვალისწინებს პოლიმერიზაციის რეაქციას; ii) მეთოდები, სადაც ნაწილაკებს იღებენ უშუალოდ მზა მაკრომოლეკულებისგან.

Rainer-ისა და მისი თანამშრომლების მიერ პოლი(მეთილმეთაკრილატის) ჰიდროფობურ მიკროსფეროებში (მს) ჩართულია წყალში კარგად ხსნადი წამალი - ფსევდოფედრინ ჰიდროქლორიდი [31]. ამ მიზნით ავტორებმა მიიღეს წამლის წყალხსნარი ემულსია პოლიმერის მეთილენქლორიდის ხსნარში. მს ფორმირდება გამხსნელის აორთქლებისა და პოლიმერის გამოლექვის შემდგომ. წამლის შემცველობა მს-ში იზრდებოდა ორგანული გამხსნელის რაოდენობის, პოლიმერისა და სტაბილიზატორის კონცენტრაციის გაზრდით, ხოლო მცირდებოდა მორევის ხანგრძლივობის და წყლის ფაზის მოცულობის გაზრდით.

აღწერილია პოლი(N,N-დიმეთილამინო) ეთილმეთაკრილატისა და პოლიეთილაკრილამიდის ნარევის საფუძველზე მიღებული pH/ტემპერატურის მიმართ მგრძობიარე პოლიმერული სისტემები, რომლისგანაც დაამზადეს მს [32]. ასეთი მს საშუალებას იძლევა გაკონტროლდეს ჰიდროკორტიზონის გამოყოფა მნიშვნელოვანი დაყოვნების გარეშე.

მიკროსფეროები გამოიყენება თერაპიაში, მედიცინაში დიაგნოსტიკისათვის და როგორც სკაფოლდები ფერმენტებისა და ცილების ბიოტექნოლოგიაში. ქიმიურად აქტიური პოლიაკროლენის, ასევე პოლიაკროლენის სეგმენტების შემცველი თანაპოლიმერების მს მიიღეს სხვადასხვა მეთოდებით (რადიკალური, ანიონური, უანგვა-აღდგენითი პოლიმერიზაციით), ზომით 50 ნმ-დან რამდენიმე მკმ-ამდე და ვიწრო განაწილებით [33]. ნაშრომში გამოკვლეულია ცილის იმობილიზაცია პოლიაკროლენის მს-ში, მათ შორის დამოკიდებულება ცილის მიერთების ხასიათსა (კოვალენტური იმობილიზაცია თუ ფიზიკური ადსორბცია) და მს-ს ზედაპირის შრეში პოლიაკროლენის ფრაქციის (ანუ ალდეჰიდური ჯგუფების) შემცველობას შორის. პოლიაკროლენის შემცველი მიკროსფეროები შერჩეული ანტისხეულების მიერთების შემდეგ, შესაძლოა გამოყენებულ იქნან რეაგენტებად სადიაგნოსტიკო ტესტებში.

მს მიიღეს ასევე ზედაპირულად აქტიური ნაერთების (ზან) შემცველი პოლიმერის ხსნარის წვეთწვეთობით დამატებით სტაბილიზატორის შემცველი დამლექავში [34]. მიღებული მს-ის ზომას და ზომათა ერთგვაროვნებას განსაზღვრავს პოლიმერისა და სტაბილიზატორის კონცენტრაცია, მორევის სიჩქარე და დალექვის ტემპერატურა. ამ მეთოდით მს მიიღეს პოლიესტერ-ამიდის, პოლიესტერკეტონის, პოლიფენილენოქსიდის, პოლისულფონის, პოლივინილიდენფთორიდის და ცელულოზას დიაცეტატის საფუძველზე. გამხსნელად გამოიყენეს დიმეთილაცეტამიდი, დამლექავად წყალი, სტაბილიზატორად კი პოლივინილის სპირტი. მოწოდებულია მოდელები ფორიანი ბიოდევრადირებადი მს-დან წამლის გამოყოფის კინეტიკის შესასწავლად, პოლიმერული მატრიქსის როგორც ზედაპირული ეროზიისას, ასევე მასაში დევრადაციისას. ნაჩვენებია, რომ წამლის გამოყოფის სამი შესაძლო მექანიზმი – წამლის დიფუზია, წამლის გახსნა და პოლიმერის ეროზია ერთდროულად მართავს გამოთავისუფლების პროცესს. მოწოდებულია დიფერენციალურ განტოლებათა სისტემა, რომელთა ამოხსნით

დაადგინეს, რომ ერთი მხრივ, ეროზიის სიჩქარის, დიფუზიის კოეფიციენტისა და ხსნადობის გაზრდით, მეორე მხრივ კი ნაწილაკების რადიუსის შემცირებით, იზრდება წამლის გამოყოფის სიჩქარე [35].

### 1.2.2. მიკრონაწილაკები ალიფატური პოლიესტერებისა და მათი თანაპოლიმერების საფუძველზე

Bodmeier-ისა და მისი თანამშრომლების მიერ მიღებულია 45-75 მკმ ზომის PLA მს, რომლებიც დატვირთულია ქინიდინით ან ქინიდინიდ სულფატით [36, 37]. ავტორებმა გამოიყენეს ე. წ. გამხსნელის აორთქლების მეთოდი: პოლიმერი გახსნელს ორგანულ გამხსნელში, გადაიტანეს წყლის ფაზაში, რომელიც შეიცავდა ზან-ს და მიღებულ ემულსიას ურევედნენ ოთახის ტემპერატურაზე 3 სთ-ის განმავლობაში. დადგინდა, რომ მიკროსფეროებში წამლის წარმატებულ ჩართვას განაპირობებს: (i) პოლიმერის გამოლექვის მაღალი სიჩქარე ორგანული ფაზიდან (გამხსნელის აორთქლების შედეგად); (ii) წამლის დაბალი ხსნადობა წყალში; (iii) პოლიმერის მაღალი კონცენტრაცია ორგანულ ფაზაში. პოლიმერის გამოლექვის სიჩქარე დამოკიდებულია ორგანული გამხსნელის დიფუზიის სიჩქარეზე, წყლის ფაზაში. ორგანული გამხსნელის წყალში დაბალი ხსნადობა იწვევს პოლიმერის ნელ დალექვას და წამლის დიდი რაოდენობა გადადის წყლის ფაზაში. ავტორებმა მიიღეს არააგრეგირებადი მს მაღალი გამოსავლით. დაადგინეს, რომ ქინიდინის დატვირთვის ხარისხი მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული წამლის წყალში ხსნადობაზე.

შესწავლილია ასევე წყლის ფაზაში მიმდინარე პროცესების გავლენა PLA-ს მს-ის მიღებასა და თვისებებზე [36]. ავტორებმა დაადგინეს, რომ წამლის ინკაფსულირება დამოკიდებულია უპირველეს ყოვლისა, წყალში მის ხსნადობაზე და პოლიმერის გამოლექვის სიჩქარეზე. დაადგინეს ასევე, რომ წამლის შემცველობაზე მს-ში გავლენას ახდენს ორგანული ფაზისა და წყლის

ფაზის თანაფარდობა, წყლის ფაზის ტემპერატურა და ზან-ის რაოდენობა. მს-ის მაქსიმალური დატვირთვისათვის შემუშავებულია ახალი მეთოდი, რომელიც გულისხმობს წამლის ჩართვას როგორც წყლის ფაზაში, ისე ორგანულ ფაზაშიც. ამ მეთოდის გამოყენებით შესაძლებელია წამლის მაქსიმალურად ჩართვა მს-ში და ეს პროცესი არაა დამოკიდებული წყლის ფაზის pH-ზე. ეს მეთოდი პერსპექტიულია წყალში ხსნადი წამლების მს-ში დეპონირებისათვის. შესწავლილია ასევე სხვადასხვა ნაერთების - კოფეინის, დიაზეპანის, ჰიდროკორტიზონის, პროგესტერონის, თეოფილინის ინკაფსულირების შესაძლებლობა PLA-ს მს-ში ზემოაღნიშნული მეთოდით [36].

სამკურნალო პრეპარატებისა და ანტიგენების მიწოდების სისტემებისათვის მიმდინარეობს ბიოდეგრადირებადი PLA-ს მს-ის ფართო შესწავლა. Jovanovic და თანამშ. [38] ნაშრომის მიზანს წარმოადგენდა დალექვის მოდიფიცირებული მეთოდით გაუმჯობესებული თვისებების მქონე წამლის კონტროლირებადი და უწყვეტი გამოყოფის სისტემებისათვის PLA-ს მს-ის მიღების ოპტიმალური პირობების დადგენა. ამ მიზნით ავტორებმა მოახდინეს გამხსნელის, პოლივინილის სპირტის კონცენტრაციის, ქლოროფორმ-წყლის თანაფარდობის, ჰომოგენიზაციის დროისა და სიჩქარის ვარირება. შედეგებმა აჩვენა, რომ მს-ის საშუალო ზომები პირობების მიხედვით ვარირებს და მერყეობს ზღვრებში 1,25 – 8,44 მკმ. ნაჩენებია, რომ ყველაზე მცირე ზომის ნაწილაკები მიიღება 1% პოლივინილის სპირტის და 10 წუთიანი ჰომოგენიზაციის (21 000 ბრუნი/წთ) პირობებში. განხორციელებულია მულტიბლოკ-თანაპოლიმერის - პოლი(ეთილენგლიკოლ-თანა-D,L-ლაქტიდის) მონოლითისა და მს-ის ბიოდეგრადაციის შედარებითი კვლევა წყლის ფაზაში [39]. ავტორებმა მს მიიღეს ორმაგი ემულსიიდან გამხსნელის აორთქლების მეთოდით. დადგენილია, რომ პოლიეთილენგლიკოლის სეგმენტის ჩართვა პოლი-D,L-ლაქტიდის ჯაჭვში მს-ებს ანიჭებს ფორიან სტრუქტურას.

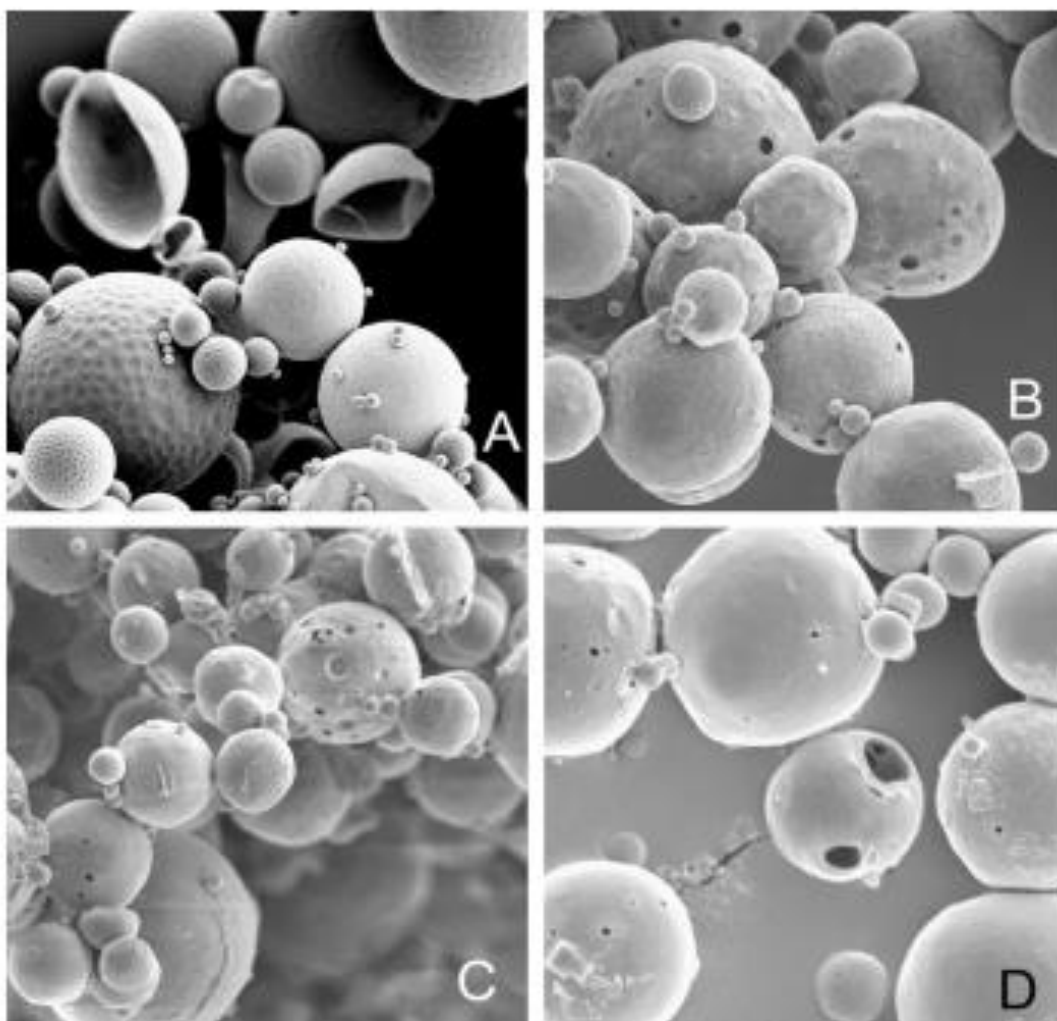
Puapermpoonsiri-სა და მისი თანამშრომლების მიერ მიღებულია ბაქტერიოფაგებით დატვირთული 10 მკმ ზომის PLGA-ს მს (იხ. სურათი 1) [40].

**მს**-ის მისაღებად ავტორებმა გამოიყენეს ე. წ. წყალი/ცხიმი/წყალი ორმაგი ემულსიის - გამხსნელის აორთქლების მეთოდი (w/o/w double emulsion - solvent evaporation method). **მს**-ში ბაქტერიოფაგების ინკაფსულირებისათვის მეორეული ემულსიის დამზადებისას წყლის ფაზის სახით გამოიყენეს ფაგების კონცენტრატი (ფაგების ტიტრი  $10^9$  ლაქანარმომქმნელი ერთეული/მლ, pfu/მლ). ავტორებმა შეისწავლეს მიღებული ბაქტერიოფაგებით დატვირთული PLGA-ს **მს**-ის მორფოლოგია, ლიტიური აქტივობა და სტაბილურობა დაბალ ტემპერატურაზე შენახვისას. **მს**-ში ჩართული იქნა ფაგები *Staphylococcus aureus*-ის და *Pseudomonas aeruginosa*-ის მიმართ.

ნაშრომში ნაჩვენებია, რომ აღნიშნული ფაგების ჩართვა შესაძლებელია **მს**-ში ლიტიური აქტივობის ნაწილობრივი დაკარგვით, რომლის მიზეზი შესაძლოა იყოს ფაგების ინაქტივაცია დიქლორმეთანთან შეხების შედეგად. ავტორებმა აჩვენეს, რომ მიღებული სისტემები ხასიათდება დაბალი სტაბილურობით და ერთი კვირის განმავლობაში **მს**-ებს ეკარგებათ ლიტიური აქტივობა ბაქტერიების მიმართ. მიუხედავად ლიტიური აქტივობის დაკარგვისა, ჩატარებული კვლევები მნიშვნელოვანია, ვინაიდან პირველად გაკეთებული მიზანმიმართული მოქმედების ბაქტერიოფაგების შემცველი სისტემების შემუშავების მცდელობა.

ზემოთ აღნიშნულ კვლევებს გააჩნია შემდგომი განვითარების დიდი პოტენციალი. ფაგებით დატვირთული მიკრონიზებული ნაწილაკების გამოყენება შესაძლებელია მედიცინის სხვადასხვა დარგებში. ფაგების შემცველი მსგავსი სისტემები პერსპექტიულია ლოკალური ინფექციების სამკურნალოდ (ტრადიციული ანტიმიკრობული პრეპარატების ნაცვლად, რომელთა მიმართ მიკროორგანიზმები რეზისტენტული ხდებიან დროთა განმავლობაში). გარდა ამისა, აღნიშნული ფაგების შემცველი **მს**-ის გამოყენება პერსპექტიულია, მაგალითად, ფილტვების ანთების მკურნალობისათვის მშრალი ფაგებით დატვირთული **მს**-ის ინჰალაციის გზით [40].





**სურათი 1. მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპით მიღებული PLGA-ს მიკროსფეროების მიკროფოტოგრაფიები**

**შენიშვნა:** A - 1%-იანი PVA-ს წყალხსნარში დამზადებული (გადიდება 2000x)

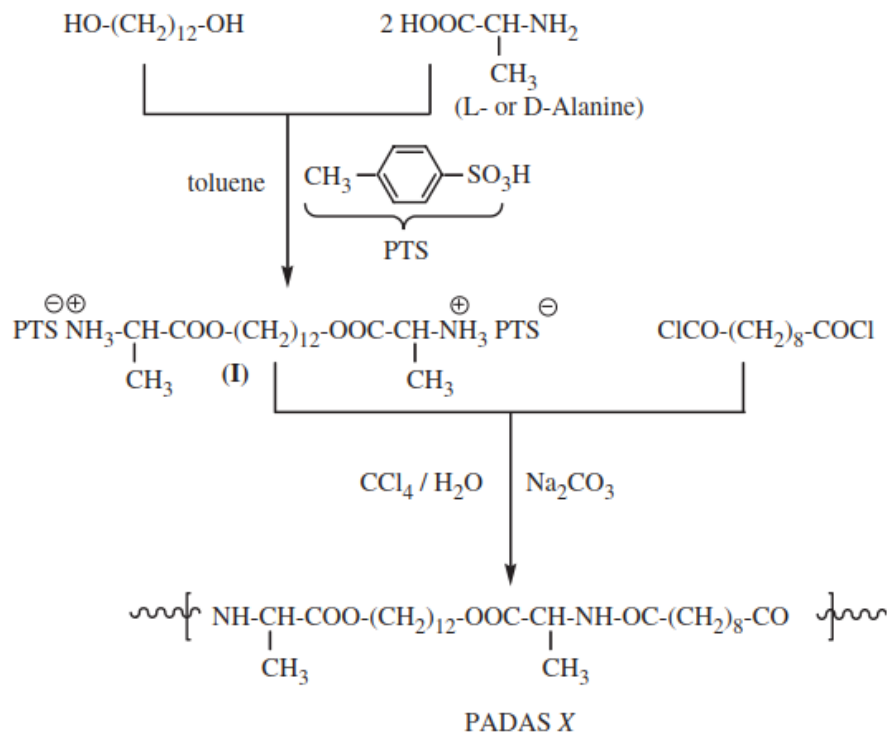
B - ბაქტერიოფაგების კონცენტრატში დამზადებული (გადიდება 3000x)

C და D - ბაქტერიოფაგების კონცენტრატში დამზადებული (გადიდება 3500x)

### **1.2.3. მიკრონაწილაკები ბიოდეგრადირებადი პოლიესტერამიდების საფუძველზე**

Vera-სა და მისი თანამშრომლების მიერ მიღებულია ბიოდეგრადირებადი პოლიესტერამიდის (PEA) მს და შეფასებულია მათი გამოყენების პოტენციური შესაძლებლობები წამლის გადამტანი მიკროკონტეინერების (მიკრომატრიქსების) სახით [41]. ბიოდეგრადირებადი PEA სახელწოდებით

PADAS მიიღეს თაბათაშორისი საფეხურებრივი ზრდის პოლიმერიზაციის მეთოდით ქვემოთ წარმოდგენილი სქემის მიხედვით:



სქემა 1. ბიოდეგრადირებადი პოლიმერის PADAS-ის სინთეზი

ავტორებმა მიიღეს სამი ტიპის PADAS პოლიმერი ბუნებრივი ამინომჟავა ალანინის სტერეოიზომერების (L- და D-ალანინი) სხვადასხვა თანაფარდობით და შეაფასეს სტერეოიზომერების თანაფარდობის გავლენა მს-ის ბიოდეგრადაციის სიჩქარეზე. 45-80 მკმ ზომის PEA-ს მს მიიღეს ემულსიის/გამხსნელის აორთქლების მეთოდით. გამხსნელად გამოიყენეს ტრიქლორმეთანი, ხოლო ხოლო ზან-ის სახით დაბალმოლეკულური პოლივინილის სპირტი (PVA MW 13-23 KDa). მს დატვირთეს სამი განსხვავებული წამლით: ქლოფაზიმინით, დიქლოფენაკის ნატრიუმის მარილით და ტრიქლოზანით. ავტორებმა შეისწავლეს მიღებული სხვადასხვა ტიპის PADAS პოლიმერის მოლეკულური მასები, დამზადებული მს-ის მორფოლოგია (მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპიით), მს-ის ზომები გრანულო-

მეტრიული მეთოდით, მს-ის ჰიდროლიზური დეგრადაცია, წამლის ინკაფსულირების ეფექტურობა და წამლის გამოთავისუფლების კინეტიკა ცდებში *in vitro*. ნაშრომში ნაჩვენებია, რომ PADAS PEA-ში ალანინის სტერეო-იზომერების თანათარღობის ვარირებით შესაძლებელია პოლიმერის დეგრადაციის სიჩქარის კონტროლი. ავტორებმა აჩვენეს, რომ წამლის ინკაფსულირების ეფექტურობა მაქსიმალურია ტრიქლოზანისა და ქლოფაზიმინის შემთხვევაში (90,3 და 80,5 % შესაბამისად). ავტორები ასკვნიან, რომ მიღებული მიკროკონტეინერები პერსპექტიულია წამლის მიზანმიმართული მიწოდებისათვის მედიკამენტების პერორალური ადმინისტრირებისათვის.

მეტად მნიშვნელოვანი სამუშაო არის ჩატარებული Andres-Guerrero-სა და თანამშრომლების მიერ PEA-ს მს-ის შემუშავებაზე წამლის ინტრაოკულარული (თვალისშიდა) მიწოდებისათვის [42]. ცნობილია, რომ თვალში წამლის შეყვანა დიდ სირთულეებთან არის დაკავშირებული და ტრადიციული მეთოდებით (ჩანვეთების გზით და ხშირი ინტრავიტრეალური ინექციებით) მედიკამენტების შეყვანა ნაკლებად ეფექტურია. ჩანვეთების გზით წამლის შეყვანისას მისი ძირითადი ნაწილი ვერ აღწევს თვალის ინტრავიტრეალურ (თვალისშიდა) ქსოვილებში, არამედ გამოირეცხება თვალის ზედაპირიდან მხედველობითი ანალიზატორის ფიზიკურ-ბიოლოგიური ბარიერების (გამონვეული ცრემლდენა, თვალის ხამხამი, ნაზოლაკრიმალური დრენაჟი და ა. შ.) გამო. თვალში წამლის ინექციის გზით შეყვანა იწვევს სხვადასხვა გართულებებს (ანთება, ბადურის ატკეჩა, სისხლდენა და ა. შ.), რადგან წამლის ეფექტური კონცენტრაციის შესანარჩუნებლად აუცილებელი ხდება ინექციების ხშირი გამოყენება, რაც იწვევს გვერდით მოვლენებს. Andres-Guerrero-მ და თანამშ. [42] შეიმუშავეს წამლის პროლონგირებადი მოქმედების ახალი სისტემები ბიოდეგრადირებადი ამინომუჟავური PEA-ს საფუძველზე – წამლით დატვირთული PEA-ს თანაპოლიმერის მს და აჩვენეს, რომ მიღებული

სისტემები პერსპექტიულია ოფთალმოლოგიაში წამლის ინტრაოკულარული მიწოდებისათვის ერთჯერადი (ან იშვიათი) ინტრავიტრეალური ინექციის გზით.

ავტორებმა PEA თანაპოლიმერი მიიღეს Katsarava-სა და მისი თანამშრომლების მიერ შემუშავებული ე. წ. ხსნარში გააქტივირებული პოლიკონდენსაციის მეთოდით [43]. 15 მკმ ზომის PEA-ს მს მიიღეს ემულსიის - გამხსნელის აორთქლების მეთოდით. ავტორებმა მს-ში ჩართეს ლიპოფილური წამალი - დექსამეტაზონი (DEX). წამლით დატვირთული მს-ის მისაღებად (DEX-PEA მს) 60 მკ DEX დაამატეს 2 მლ ორგანულ ფაზაში (PEA-ს ხსნარი დიქლორმეთანში) და 3 წთ-ის განმავლობაში მოახდინეს წამლის დისპერგირება სონიკატორის გამოყენებით. შემდეგ კი DEX-PEA მს მიიღეს იგივე მეთოდით, რაც წამლით დაუტვირთავი („ცარიელი“) მს. მიღებული მშრალი DEX-PEA მს გაასტერილეს  $\gamma$ -დასხივებით კობალტის რადიოაქტიური იზოტოპის –  $^{60}\text{Co}$ -ის გამოყენებით. ნაშრომში ავტორებმა შეისწავლეს DEX-PEA მს-ის მორფოლოგია და ნაწილაკების ზომების განაწილება მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპის გამოყენებით, მს-ში წამლის ინკაფსულირების ეფექტურობა, *in vitro* წამლის გამოთავისუფლება DEX-PEA მს-იდან.

ცხოველურ მოდელზე (Sprague-Sawley-ის მამრი ვირთხები) ჩატარებულია PEA მს-ის თვალისშიდა განაწილების/მოდელური წამლის გამოთავისუფლების *in vivo* კვლევა. ნაშრომში ნაჩვენებია, რომ წამლის სტაბილურ გამოთავისუფლებას *in vitro* ცდებში ადგილი აქვს როგორც მინიმუმ 90 დღის განმავლობაში. ნაჩვენებია ასევე, რომ მიღებულ DEX-PEA მს-ებს გააჩნიათ კარგი ბიოთავსებადობა მაკროფაგებთან და ბადურის ეპითელურ უჯრედებთან.

საინტერესო სამუშაო არის ჩატარებული Memanishvili-სა და მისი თანამშრომლების მიერ უჯრედების დიფერენციაციის ფაქტორებით დატვირთული PEA მს-ის გამოყენებაზე კორტიკალური ნეირონების გენერაციისათვის [44]. ახლახანს *in vitro* კვლევებში გაირკვა, რომ პლურიპოტენტული ღეროვანი უჯრედები შესაძლოა გამოყენებული იქნას

სხვადასხვა ტიპის ნეირონების რეგენერაციისათვის. ავტორების მიერ ჩატარებული კვლევის მიზანი იყო ბიოდეგრადირებადი PEA მს-ის პოტენციური გამოყენების შესაძლებლობების შეფასება უჯრედების დიფერენციაციის ფაქტორების მატარებლების (მიკროკონტეინერების) სახით. PEA ადიპინის მჟავას, ამინომჟავა ფენილალანინისა და 1,4-ბუტანდიოლის საფუძველზე (PEA 4F4) მიიღეს ხსნარში გააქტივირებული პოლიკონდენსაციით, როგორც აღწერილია Katsarava და Gomurashvili-ს მიერ [45]. ავტორებმა PEA 4F4 მს-ში შეიყვანეს სამი დიფერენციაციის ფაქტორი: Wnt3A, BMP4 და ციკლოპამინი. შეისწავლეს მიღებული მს-ის მორფოლოგია, მს-ში დიფერენციაციის ფაქტორების ინკაფსულირების ეფექტურობა, *in vitro* ციტოტოქსიკურობა თავის კორტიკალური ნეირონების უჯრედულ ხაზზე. ნაშრომში ჩატარებულია ასევე *in vivo* კვლევები ინტაქტურ თაგვებზე: დიფერენციაციის ფაქტორებით დატვირთული PEA 4F4 მს შეიყვანეს (იმპლანტაციის გზით) თავის ტვინში და აკვირდებოდნენ მს-ის განაწილებას და ბიოდეგრადაციის ფაქტორების გამოთავისუფლებას. ნაშრომში ნაჩვენებია, რომ 4F4 მს არ ინვევენ მნიშვნელოვან ანთებით პროცესებს ინტაქტური თაგვების თავის ტვინში იმპლანტაციის შემდეგ. გარდა ამისა, *in vitro* ცდებში ნაჩვენებია, რომ სამივე ტიპის უჯრედების დიფერენციაციის ფაქტორების გამოთავისუფლებას ადგილი აქვს როგორც მინიმუმ ერთი თვის განმავლობაში. ავტორების მიერ ნაჩვენებია ბიოდეგრადირებადი PEA-ს მს-ის პოტენციური გამოყენების პერსპექტივა ლეროვანი უჯრედების დიფერენციაციის მასტიმულირებელი სისტემების სახით. ნეირონების რეგენერაციის ეფექტური ინოვაციური მეთოდების შემუშავება განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია თავის ტვინის ისეთი სერიოზული დაზიანებების მკურნალობისათვის, როგორებიცაა იშემიური და ჰემორაგიული ინსულტი.

#### 1.2.4. პოლიმერული ნანონაწილაკები

პოლიმერულ ნანონაწილაკებს (66) უწოდებენ ისეთ ნაწილაკებს, რომელთა დიამეტრი 1 – 100 ნმ ფარგლებში მერყეობს [46]. 66 აღნაგობისა და შედგენილობის მიხედვით იყოფა ორ ჯგუფად: ნანოსფეროებად და ნანოკაფსულებად. ნანოსფეროები შედგება მხოლოდ პოლიმერული მასალისგან, მათ სფეროსებური ფორმა გააჩნიათ. ნანოსფეროების შემთხვევაში წამლის ჩართვა ხორციელდება პოლიმერულ მატრიქსში. ნანოკაფსულები კი შეიცავენ ჰიდროფობურ ორგანულ ბირთვს (oil), რომელიც გარშემორტყმულია პოლიმერული მემბრანით. ამ შემთხვევაში წამალი შეიძლება ინკაფსულირებული იქნეს როგორც პოლიმერულ მემბრანაში, ისე ნანოკაფსულების ბირთვშიც.

წამლების პოლიმერული ფორმების შექმნის იდეა პირველად გერმანელმა მეცნიერმა Ringsdorf-მა წამოაყენა 1975 წელს და საფუძველი ჩაუყარა პოლიმერული წამლების დიზაინსა და მათი თვისებების კვლევებს [47]. მაღალმოლეკულური წამლების გამოყენებით სავარაუდო იყო მიზანმიმართული მოქმედების პრეპარატების მიღება, ორგანიზმის დაცვა ტოქსიკური წამლების ზემოქმედებისაგან, განუწყვეტელი/კონტროლირებადი გამოყოფის მექანიზმით მოქმედი პრეპარატების შექმნა და სხვ. [47, 48]. 66 შეიძლება გამოყენებულ იქნას როგორც მედიკამენტების მატარებლები წამლების პირდაპირ სისხლში (სისხლძარღვებში) შესაყვანად, ისე კანქვეშ ან კუნთში ადმინისტრირებისათვის (ინექციისათვის) [49]. ჩვეულებრივ პარენტერულ ტექნოლოგიებთან შედარებით ბიოდეგრადირებად 66-ებს (ისევე როგორც 36-ებს) გააჩნიათ რიგი უპირატესობებისა, როგორცაა:

- *განუწყვეტელი მიწოდება*: წამლის კაფსულირება პოლიმერულ მატრიქსში ზღუდავს ბიოლოგიური სითხის შეღწევას პრეპარატში დეგრადაციის დაწყებამდე და ხელს უშლის წამლის არაკონტროლირებად, დიფუზიურ გამოთავისუფლებას. 66 ინარჩუნებენ სისხლში პრეპარატის თერაპიულ

კონცენტრაციას ხანგრძლივი დროის განმავლობაში. მინიმუმამდე მცირდება როგორც ტოქსიური და გვერდითი მოვლენები, ასევე პაციენტთა დისკომფორტი.

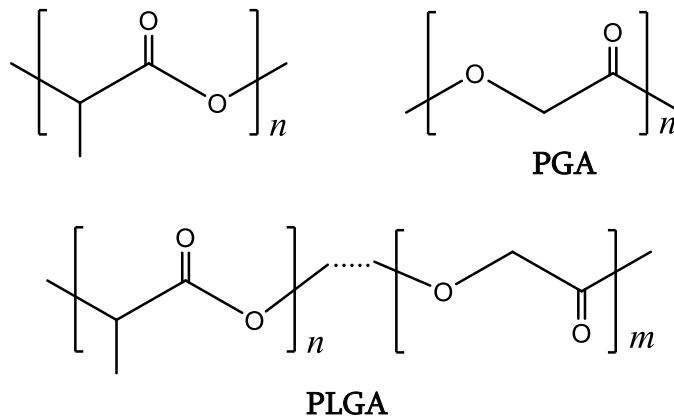
- *ლოკალური მიწოდება:* კანქვეშ ან კუნთში ნანო- და მიკრომასშტაბური ნაწილაკების მიწოდებას შეუძლია მიწოდების ადგილას (ლოკალურად) წამლის მაღალი და ეფექტური კონცენტრაციის შენარჩუნება სასურველი ხანგრძლივობით, დაბალი ინტეგრალური რაოდენობის ფონზე. ეს საშუალებას იძლევა თავიდან ავიცილოთ წამლების სისტემური მიწოდებით გამოწვეული თანამდე მოვლენები.
- *პულსირებული გამოყოფა:* პულსირებული გამოყოფის სისტემები პერსპექტიულია ანტიბიოტიკებისა და ვაქცინების მიწოდებისათვის. ანტიბიოტიკის პულსირებულმა გამოყოფამ შესაძლოა შეამციროს ბაქტერიული რეზისტენტულობის [50].

წამლის თერაპიული კონცენტრაციის მისაღწევად და შესანარჩუნებლად ხშირად საჭირო ხდება წამლის დღეში რამდენჯერმე მიწოდება, რაც იძლევა ორგანიზმში წამლის არასასურველ დონეს. ნანო- და მიკრომატარებლებზე (კაფსულებზე) დაფუძნებულ ახალ მეთოდებს შეუძლიათ არეგულირონ წამლის მიწოდების სიჩქარე, თერაპიული ეფექტის ხანგრძლივობა და/ან წამლის მიზანმიმართული მიწოდება სპეციფიკურ ქსოვილში [51].

ბოლო წლებში ინტენსიურად მიმდინარეობს ფუნქციური პოლიმერებით მოდიფიცირებული პარამაგნიტური **66**-ის შესწავლა მიზანმიმართული (მაგნიტის მეშვეობით) მოქმედების წამლების, მაგალითად, სიმსივნეების სანინაალმდეგო პრეპარატების, ბიოჩიპების, სენსორების და სხვ მისაღებად. მაგალითად, მიღებულია 10 ნმ დიამეტრის პოლიმერ-მოდიფიცირებული მაგნიტური ნანონაწილაკები და შესწავლილია მათი გამოყენების პერსპექტივა მედიცინაში [49]. პოლიმერ-მოდიფიკატორად გამოიყენეს ფუნქციური ტრიბლოკთანაპოლიმერები პოლიმჟავური ბუნების ცენტრალური ბლოკით და ჰიდროფილური, პოლიესტერული განაპირა ბლოკებით. ასეთ **66**-ებთან

შესაძლებელია სხვადასხვა წამლის მიერთება და ინექციის შემდეგ მათი დანიშნულების ადგილზე მიტანა/ლოკალიზაცია მაგნიტური ველის მეშვეობით.

ბიოდეგრადირებადი პოლიმერული ნნ-ის მისაღებად დღეისათვის ყველაზე ფართოდ გამოიყენება პოლიესტერების კლასის სინთეზური პოლიმერები, როგორებიცაა, პოლირიძის მჟავა (PLA), პოლიგლიკოლის მჟავა (PGA), პოლირიძის-თანა-გლიკოლის მჟავა (PLGA) (თანაპოლიმერი) და სხვ (იხ. სქემა 2).



სქემა 2. ნნ-ის მისაღებად ფართოდ გამოიყენებადი ბიოდეგრადირებადი პოლიმერები: ალიფატური პოლიესტერები

PLA-ს ფართოდ გამოიყენება ბიოსამედიცინო მიზნებისათვის (ნნ-ის, მნ-ის, ბიონანოკომპოზიტების და სხვა მასალების მისაღებად) განპირობებულია შემდეგი ფაქტორებით:

- ა) პოლიმერის სინთეზისთვის გამოიყენებადი მონომერების მიღება შესაძლოა განახლებადი რესურსებიდან, მაგალითად, სიმინდის, ხორბლისა და ბრინჯისგან [52];
- ბ) პოლიმერის სინთეზი მიმდინარეობს მაღალი გამოსავლიანობით;
- გ) შესაძლოა პოლიმერის მოლეკულური მასისა და განაწილების კონტროლირებადი ვარირება ფართოდ ზღვრებში;



დ) მიღებული პოლიმერი ბიოშეთავსებადია და ახასიათებს შედარებით კარგი მექანიკური და თერმული თვისებები [52].

Wu და მისმა თანამშრომლებმა მიიღეს პოლიეთილენგლიკოლით (PEG) დაფარული (PEG-ილირებული) მოდიფიცირებული PLA-ს **66** და აჩვენეს, რომ ეს ნანომატარებლები პერსპექტიულია თავის ტვინის სიმსივნის (გლიობლასტომა) მკურნალობისათვის [53]. **66** მიიღეს ე. წ. ემულსიის /გამხსნელის აორთქლების მეთოდით: PEG და PLA გახსნეს ჰიდროფობურ ორგანულ გამხსნელში (დიქლორმეთანი) და მიღებულ ხსნარს დაამატეს ნატრიუმის ქლორატის განზავებული წყალხსნარი. შემდეგ მოახდინეს მიღებული ნარევის ინტენსიური ემულგირება სონიკატორის გამოყენებით 100 წმ-ის განმავლობაში. გამხსნელის სრული მოშორების (როტაციული ამორთქლებლით, 37°C-ზე) შემდეგ მიღებული **66** დააკონცენტრირეს ცენტრიფუგირებით 21 000 ბრუნი/წთ-ზე 40 წთ-ის განმავლობაში. მიღებული დალექილი **66**-ის რესუსპენდირება მოახდინეს მცირე რაოდენობის დეიონიზირებულ წყალში. მოდიფიცირებული PEG-ილირებული **66**-ის მისაღებად გამოიყენეს ცისტეინი-არგინინი-გლუტამინის მჟავა-ალანინი (CREKA) პეპტიდი. **66**-ის CREKA პეპტიდთან კონიუგაციისათვის **66**-ის სუსპენციას დაუმატეს მცირე რაოდენობის CREKA პეპტიდი და მოურიეს 4 სთ-ის განმავლობაში 50 ბრუნი/წთ-ზე. **66**-ის CREKA პეპტიდთან დაკავშირებით ავტორები ცდილობდნენ გაეზარდათ **66**-ისა და ფიბრინის აფინურობა, ვინაიდან ფიბრინთან დაკავშირება განაპირობებს პოლიმერული **66**-ის შეკავებას გლიობლასტომის პარენქიმაში. ცნობილია, რომ გლიობლასტომის მკურნალობისათვის პოლიმერული ნანომატარებლების გამოყენების მთავარი პრობლემაა **66**-ის დაბალი განვლადობა და სუსტი შეკავება გლიობლასტომის პარენქიმულ ქსოვილში. ცნობილია ასევე, რომ გლიობლასტომის უჯრედების დიფერენციაციასა და პროლიფერაციაზე გადამწყვეტ როლს ასრულებს ფიბრინი. ავტორებმა აჩვენეს, რომ მიღებულ მოდიფიცირებულ CREKA-PEG-PLA **66**-ებს *in vitro*

კვლევებში გააჩნიათ მაღალი აფინურობა ფიბრინთან არამოდიფიცირებულ PEG-PLA 66-ებთან შედარებით.

თავგვებზე ჩატარებულმა *in vivo* კვლევებმა აჩვენა, რომ მოდიფიცირებულ CREKA-PEG-PLA 66-ებს გააჩნიათ გლიობლასტომის პარანეიმულ ქსოვილში შეღწევალობისა და სიმსივნურ ქსოვილში შეკავების მაღალი უნარი. გარდა ამისა, ფარმაკოდინამიკის შესწავლამ აჩვენა, რომ პაქლიტაქსელით დატვირთული მოდიფიცირებული CREKA-PEG-PLA 66 მნიშვნელოვნად ახანგრძლივენ ინტრაკრანიალური (U87 გლიობლასტომით დაავადებული) თავგვების ე. წ. გადარჩენის საშუალო დროს კონტროლთან შედარებით. ავტორები ასკვნიან, რომ მიღებული მოდიფიცირებული ახალი ნანომატარებლები პერსპექტიულია, როგორც წამლის მიმწოდებელი სისტემები თავის ტვინის ონკოლოგიური დაავადებების მკურნალობისათვის.

Yao-სა და მისი თანამშრომლების მიერ ნაჩვენებია, რომ PEG-PLA 66 პერსპექტიულია წამლის გადამტანი ნანოკონტეინერების სახით ქრონიკული პაროდონტიტის სამკურნალოდ [54]. ავტორებმა ცხოველურ მოდელზე (ძაღვები) შეისწავლეს მონოციკლინით დატვირთული PEG-PLA 66-ის ფარმაკოლოგიური მოქმედება და დაადგინეს, რომ წამლის ტრადიციულ ფორმასთან (პრეპარატი Periocline®) შედარებით. წამლის მიღებულ ნანოფორმას გააჩნია უფრო ხანგრძლივი და ეფექტური მოქმედება: წამლით დატვირთული 100 ნმ ზომის PEG-PLA 66-ის ადგილობრივად (ღრძილში) შეყვანისას მონოციკლინის კონცენტრაცია ღრძილოვან სითხეში ნელა მცირდებოდა და უზრუნველყოფდა წამლის ეფექტური (სამკურნალო) დოზის შენარჩუნებას უფრო დიდი ხნის განმავლობაში (12 დღე), ვიდრე პრეპარატი Periocline®. შესაბამისად, მიღებული სისტემები პერსპექტიულია წამლის ლოკალური მოწოდებისათვის პაროდონტიტის მკურნალობის დროს.

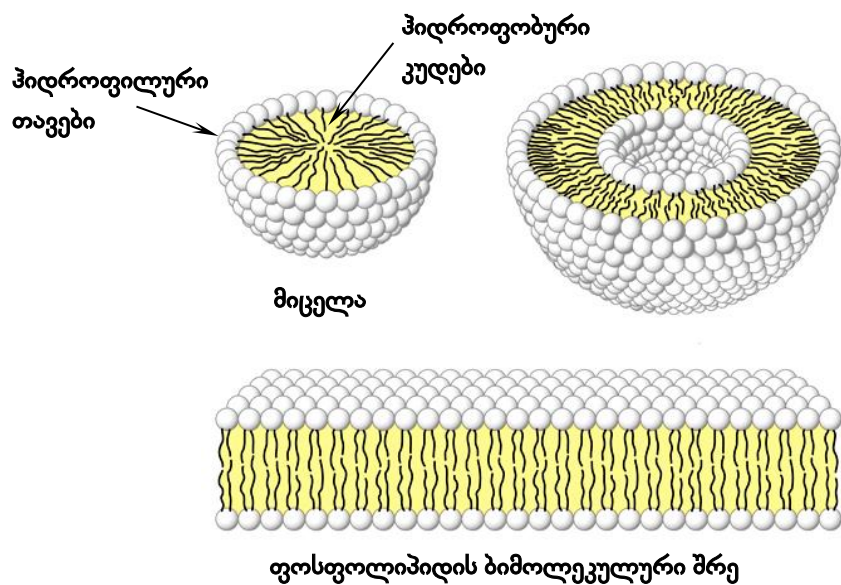
Shi და მისმა თანამშრომლებმა დაამზადეს 65 ნმ ზომის სფერული PLGA 66, რომლებიც დატვირთეს სამკურნალო პრეპარატით – 5-ამინოლევინინის

მუავათი [55]. აღნიშნული მუავა, რომელიც ფოტოდინამიკურ თერაპიაში გამოიყენება, ხასიათდება დაბალი ბიოშელწვეადობით, რაც წარმოადგენს მისი გამოყენების მთავარ მალიმიტირებელ ფაქტორს. ავტორებმა შეისწავლეს აღნიშნული პრეპარატით დატვირთული PLGA 66-ის ციტოტოქსიკურობა ადამიანის კანის კარცინომის უჯრედული ხაზის მიმართ. შეისწავლეს ასევე წამლის გამოთავისუფლების კინეტიკა, წამლით დატვირთვის (ინკაფსულირების) ეფექტურობა და 66-ის მორფოლოგია/ნაწილაკების ზომების განაწილება მასკანირებელი ელექტრონული მიკროსკოპიის გამოყენებით. ნაშრომში ნაჩვენებია, რომ წამლის ინკაფსულირების ეფექტურობა შეადგენს 65,8 %-ს, ხოლო წამლის გამოთავისუფლების კინეტიკა უფრო ოპტიმალურია პრეპარატის ტრადიციულ ფორმასთან შედარებით. ავტორები ასკვნიან, რომ მიღებული PLGA 66 პერსპექტიულია ფოტოდინამიკურ თერაპიაში კანის კარცინომის მკურნალობისათვის.

საინტერესო სამუშაო არის ჩატარებული Gonnissen-ის და მისი თანამშრომლების მიერ PLGA 66-ისა და სუპერპარამაგნიტური რკინის ოქსიდის 66-ის ზემოქმედების შესწავლაზე ადამიანის მონოციტების მიმართ [56]. ავტორებმა შეისწავლეს აღნიშნული 66-ის არა მარტო ბიოშეთავსებადობა მონოციტებთან, არამედ PLGA 66-ის ზემოქმედება ინტერლეიკინების (IL1 $\beta$ , IL-10, IL-6) სეკრეციაზე და უჯრედის ციტოჩონჩხზე (აქტინის უჯრედული ჩონჩხი). ნაშრომში ნაჩვენებია, რომ სუპერპარამაგნიტური რკინის ოქსიდის 66 ინვევენ მონოციტების ციტოჩონჩხის სტრუქტურის დარღვევას, იმ დროს როდესაც PLGA 66 უჯრედის ციტოჩონჩხზე ზემოქმედებას არ ახდენენ. ავტორების მიერ მიღებული შედეგები მეტად მნიშვნელოვანია რადგან მათ მიერ ნაჩვენებია PLGA 66 უპირატესობა ტრადიციული სუპერპარამაგნიტური რკინის ოქსიდთან შედარებით. ავტორების მიერ მიღებული ახალი მონაცემების გათვალისწინება აუცილებელია ნანომასალების ბიოუსაფრთხოების შეფასების თვალსაზრისით.

### 1.2.5. პოლიმერული მიცელები

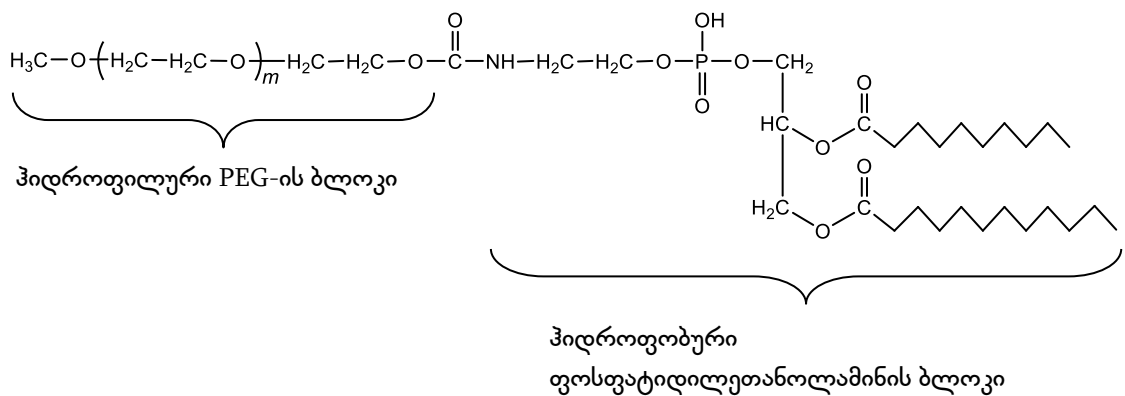
წამლის მიმწოდებელი სისტემების სახით ასევე გამოიყენება ჰიდროფობური პოლიმერებისგან დამზადებული მიცელები. ჰიდროფობური პოლიმერების გამოყენება საშუალებას იძლევა წყალში უხსნად წამლებს მივანიჭოთ სხვადასხვა ბიოლოგიურ სისტემაში ხსნადობა (სისხლში, ლიმფაში), რაც აიოლებს მათ შემდგომ ტრანსპორტირებას ორგანიზმში. უკანასკნელი წლების მანძილზე ინტენსიურად იკვლევენ კოლოიდური ან ნანომასშტაბური ნაწილაკური ტიპის მატარებლებს მათი ინტრავენური ინექციის შესაძლებლობის გამო [57]. განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა ბირთვ-გარსის (shell-core) ნ-ებს ან პოლიმერულ მიცელებს წყლის სისტემებში. წყლის ფაზაში მიცელების ჰიდროფობური ნაწილი მის ბირთვში განლაგდება, ხოლო ჰიდროფილური გარსი წყლის ფენისკენ იქნება მიმართული. როგორც წესი, მიცელები წარმოადგენს წამლის მიმწოდებელ სისტემებს 60-100 ნმ დიამეტრით [58].



ნახაზი 2. პოლიმერული მიცელის აგებულება

Kataoka-მ და მისმა თანამშრომლებმა შეისწავლეს პოლიმერული მიცელები, როგორც ჰიდროფობური ნამლების (მაგ. ანტისიმსივნიური პრეპარატის ადრიამიცინის) მატარებლები [59]. მათ დაადგინეს, რომ პოლი-β-ბენზილ-L-ასპარტატისა და პოლიეთილენოქსიდის დიბლოკთანაპოლიმერები წარმოქმნიან მიცელებს წყალში თვითასოციაციის შედეგად და აქვთ რამდენიმე ათეული ნმ ზომა, რაც ვირუსების ზომის რიგისაა. ნაწილაკებს ახასიათებთ სიმსივნეში ლოკალიზაციის უნარი, ხოლო მათში ჩართული ადრიამიცინი ეფექტურად მოქმედებს სიმსივნეზე [59, 60].

ტორჩილინისა და მისი თანამშრომლების მიერ მიღებულია ბირთვ-გარსის ტიპის მიცელები [61]. ჰიდროფობური ბირთვის ფორმირებისათვის გამოიყენეს ფოსფოლიპიდი, რომელსაც, ეფექტური ჰიდროფილური გარსის მისაღებად, მიუერთეს პოლიეთილენგლიკოლი (PEG):



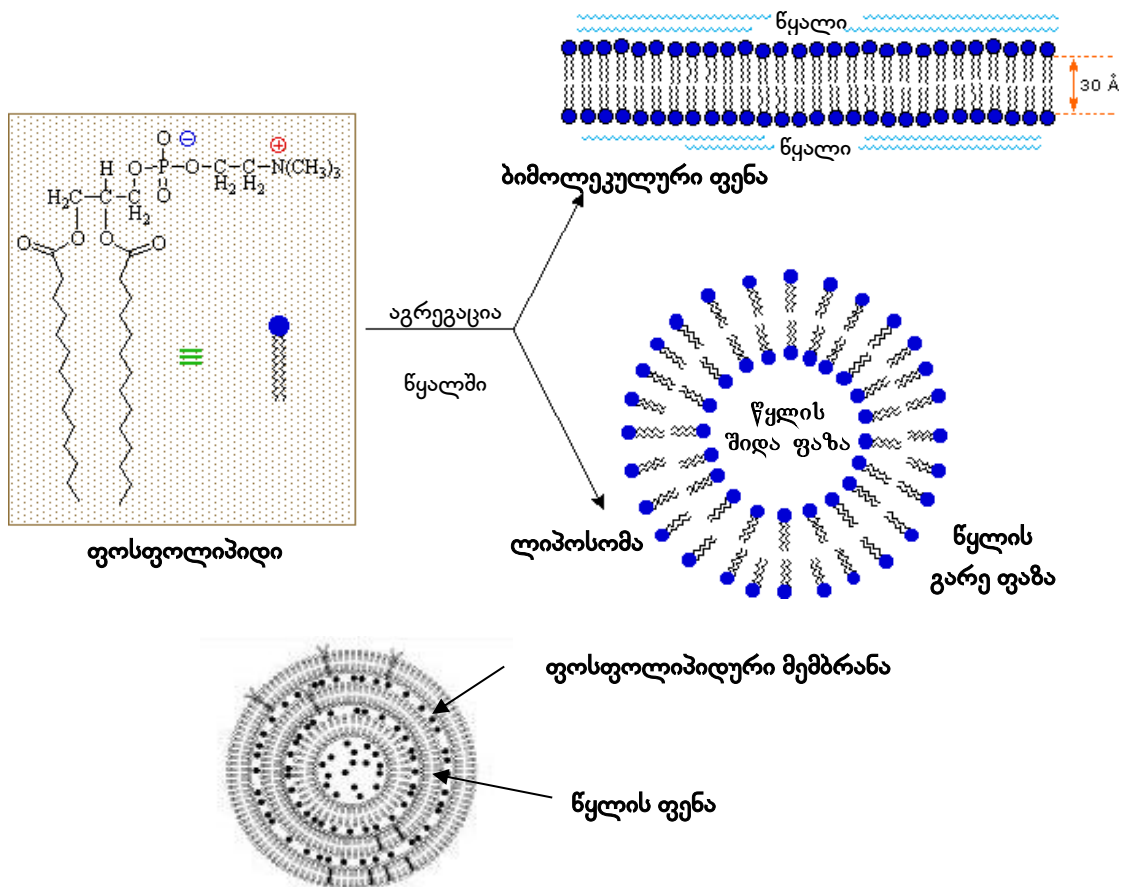
**სქემა 3. ბირთვ-გარსის ტიპის მიცელების მისაღებად გამოყენებული PEG-ილირებული ფოსფოლიპიდის სტრუქტურა**

ავტორებმა დაადგინეს, რომ ასეთი მიცელები ძირითადად აკუმულირდებიან ინტარქტიულ დაზიანებულ ქსოვილებში და პერსპექტიულია ნამლების მიზანმიმართული მიწოდებისათვის აღნიშნული დაავადებების სამკურნალოდ [62]. აღწერილია ახალი, pH მგრძობიარე მიცელები ამფიფილური, თვითორგანიზებადი დიბლოკთანაპოლიმერის საფუძველზე [63]. ეს თანაპო-

ლიმერი შედგება ჰიდროფილური პოლიეთილენოქსიდისა და ჰიდროფობური ბლოკებისაგან, რომლებიც დაასინთეზეს ალილგლიციდილ ეთერის ანიონური (ციკლის გახსნით) პოლიმერიზაციით პოლიეთილენოქსიდის მონომეთილის ეთერის, როგორც მაკროინიციატორის თანაობისას. თანაპოლიმერი გამოიყენეს ანტიბიოტიკ დოქსორუბიცინის პოლიმერ-მატარებლად. წამლების მატარებლებად ასევე აღწერილია ამფიფილური ბლოკ-თანაპოლიმერები პოლიეთილენგლიკოლისა და ბიოდეგრადირებადი პოლიესტერების, ან პოლიკარბონატების საფუძველზე [64].

### 1.2.6. ლიპოსომები

სამკურნალო პრეპარატების მოქმედების შემზღუდავი ფაქტორია მათი მიზანთან მიღწევის სირთულე. აღნიშნულ პრობლემას ადგილი აქვს მედიცინის მრავალ დარგში. ამ პრობლემის გადასაწყვეტად წარმატებით იყენებენ ცხიმოვანი ბუნების მიკრონიზებულ ნაწილაკებს - ე.წ. ლიპოსომებს, რომლებიც ასევე უნდა განვიხილოთ როგორც წამლების მიკრო- და ნანომატარებლები (კონტეინერები). ლიპოსომები ხელს უწყობენ აგრეთვე ფარმაკოლოგიური აგენტების უჭრედშიდა ტრანსპორტს. წყალში უხსნადი პოლარული ლიპიდები, ე.წ. ფოსფოლიპიდები წყლის არეში წარმოქმნიან მაღალორგანიზებულ ანსამბლებს - კონცენტრირებულ მემბრანებს, ანუ ე.წ. ლიპოსომებს [58]. ყოველი ასეთი მემბრანა წარმოადგენს ლიპიდური მოლეკულების ბიმოლეკულურ ფენას, რომელიც მემბრანისაგან წყლითაა გამოყოფილი. ჩამოყალიბების პროცესში ლიპოსომებს შეუძლიათ წყლის ფენაში ჩართონ წყალში გახსნილი ნივთიერებები და შემდეგ გამოათავისუფლონ ისინი (ანუ შეასრულონ ამ ნივთიერებების მიკროკონტეინერების როლი), როგორც ქვემოთ მოცემულ ნახაზზეა წარმოდგენილი:



ნახაზი 3. ლიპოსომის აგებულება

მიღების პროცედურაზე დამოკიდებულებით ლიპოსომები შედგება ერთი, ან რამდენიმე ლიპიდური ლამელისაგან. ერთლამელური ლიპოსომის მინიმალური ზომაა 25 ნმ, მულტილამელური ლიპოსომების ზომები შეიძლება მიკრომეტრამდეც კი გაიზარდოს. ლიპოსომების გეომეტრია და თერმოდინამიკა შესწავლილია Israelashvili-სა და თანამშრომლების მიერ [65]. კლასიკური მეთოდით ლიპოსომები მიიღება გარკვეული კონცენტრაციის ფოსფოლიპიდების ხსნარის მომზადებით ორგანულ გამხსნელში, შემდეგ ხსნარის აორთქლებით და მშრალი ფენის გადატანით წყალში ან ბუფერში. ამ მეთოდით მიიღება მულტილამელური ლიპოსომები. ჰიდროფობური ნაერთები ლიპიდებს ერევა საწყის ეტაპზე, ჰიდროფილური ნაერთების ჩართვა კი ხდება წყლის ფენიდან. შემდგომში ახდენენ მულტილამელური

ლიპოსომების ულტრაბგერით დეზინტეგრაციას და იღებენ შედარებით პატარა ზომის ლიპოსომების ნარევს.

ლიპოსომების გამოყენების იდეა წამლების გადამტანი კონტეინერების სახით სათავეს იღებს 1970-იანი წლების დასაწყისიდან. Gregoriadis-სა და მისი თანამშრომლების მიერ დადგენილია, რომ ლიპოსომებს გააჩნიათ მათში ჩართული ფერმენტების მიზანმიმართული მიწოდების უნარი სპეციფიკური უჯრედული ცენტრებისკენ [66]. გარდა ამისა, ლიპოსომები მაღალეფექტური აღმოჩნდა ზოგიერთი პრეპარატის ტრანსპორტირებისათვის ორგანიზმში. ნაჩვენებია, რომ, მაგალითად, ანტიმიკრობული წამლის პენიცილინის შემცველი ლიპოსომები ახანგრძლივებდნენ წამლის ცირკულაციას სისხლში და, გარდა ამისა, ცვლიდნენ მის ფარმაკოკინეტიკას. ეს მეთოდი საშუალებას იძლევა წამალი შევიყვანოთ იმ ქსოვილებშიც კი, რომლებშიც ჩვეულებრივ პენიცილინი ვერ აღწევს. Gregoriadis-ის და მისი თანამშრომლების მიერ ნაჩვენებია, რომ დეჰიდროსტრეპტომიცინი, რომელსაც ზოგადად არ შეუძლია გაანადგუროს ლიპოსომებში ლოკალიზებული ბაქტერიები, ეფექტურად ასრულებს ამ ფუნქციას ლიპოსომებში მოთავსების შემდეგ [67]. გარდა სატრანსპორტო ფუნქციებისა, ლიპოსომები ეფექტურად იცავენ ანტიბიოტიკს ფერმენტული ინაქტივაციისაგან.

ლიპოსომების უარყოფით ეფექტების გამომწვევ ფაქტორებს შორის ყველაზე მნიშვნელოვანი ფაქტორია მათი ზომა. Bonventre და მისმა თანამშრომლებმა აჩვენეს, რომ მცირე ზომის ლიპოსომები ხანგრძლივი დროის განმავლობაში რჩება ორგანიზმში, გააჩნიათ კაპილარებში შეღწევალობის უნარი და დეჰონირდებიან სახვადასხვა ქსოვილებში [68]. დიდი ზომის ლიპოსომები კი ეჭვდებიან კაპილარებში და ინვევენ მათ ბლოკირებას. სინთეზურ ლიპოსომებს გააჩნიათ ბუნებრივი ლიპოსომებისათვის დამახასიათებელი თვისებები, მაგრამ გამოირჩევიან მაღალი მდგრადობით, მათ შორის ისეთი ძლიერი დეტერგენტის მოქმედების მიმართაც კი, როგორცაა ნატრიუმის დოდეცილსულფატი.



საინტერესო სამუშაოებია ჩატარებული ნერვის ზრდის ფაქტორის (NGF) ტვინის ქსოვილებში ტრანსპორტირების მიზნით. NGF ჩართეს ლიპოსომებში, რათა დაეცვათ იგი ფერმენტული დეგრადაციისაგან და მიენიჭებინათ ჰემატოენცეფალურ ბარიერში (BBB) შეღწევის უნარი. საშუალო ზომის, 100 ნმ-ზე ნაკლები ლიპოსომები მიიღეს სინთეზური პოლიმერის - დიოლეილგლიცერო-3-ფოსფოეთანოლამინ-[პოლი(ეთილენგლიკოლ)]-ჰიდროქსისუქცინამიდის საფუძველზე [67, 78]. ლიპოსომებში NGF-ის ჩართვის ხარისხი აჭარბებს 34%-ს. *In vivo* ცდებში მიღებულმა შედეგებმა აჩვენა, რომ ლიპოსომებში ჩართული NGF გადიოდა ჰემატოენცეფალურ ბარიერს და კონცენტრაციის მაქსიმუმი ტვინში მიიღწეოდა ინტრავენური ინექციიდან 30 წუთის შემდეგ. ავტორების მონაცემებით, პოლიმერულ ლიპოსომებს გააჩნიათ დაბალი ტოქსიკურობა და იმუნოგენურობა და, შესაბამისად, მაღალი თავსებადობა ქსოვილებთან. აქედან გამომდინარე, ლიპოსომებს, როგორც წამლის მიწოდების სისტემებს, გააჩნიათ სამედიცინო გამოყენების დიდი პოტენციალი. ავტორების მიერ მიღებული შედეგები მეტად მნიშვნელოვანია მათ მიერ ნაჩვენებია ახალი თაობის მიკრონიზებული წამლის გადამტანი კონტეინერების პერსპექტივა თავის ტვინის სიმსივნური დაავადებების სამკურნალოდ.

### 1.3. პოლიმერული მასალების გამოყენება გინეკოლოგიაში

ბოლო რამდენიმე წლის განმავლობაში პოლიმერულმა მასალებმა დიდი ყურადღება მიიპყრო ყოველდღიური გამოყენების ფართო შესაძლებლობების თვალსაზრისით. პოლიმერული მასალები სულ უფრო და უფრო აქტიურად გამოიყენება მედიცინის სხვადასხვა დარგებშიც [69]. ქვემოთ მიმოვიხილავთ ბოლო წლებში გამოქვეყნებულ ნაშრომებს, რომლებიც ეძღვნება სინთეზური პოლიმერების და ბიოპოლიმერული მასალების გამოყენებას მეანობა-გინეკოლოგიაში.

### 1.3.1. სინთეზური პოლიმერების გამოყენება გინეკოლოგიაში

დღესდღეობით სინთეზური პოლიმერების გამოყენება ბიოსამედიცინო მიზნებისათვის სულ უფრო და უფრო ფართო მასშტაბებს ღებულობს. სინთეზური პოლიმერული მასალები გამოიყენება წამლის მიმწოდებელი სისტემების, ქირურგიული ძაფების, კოსმეტიკური პირადი მოვლის საშუალებების, ქირურგიული აღჭურვილობის, ბიოსამედიცინო აპარატურისა და ხელსაწყოების დამზადებაში [70, 71]. სინთეზურმა პოლიმერულმა მასალებმა გამოიყენება ჰპოვა მედიცინის ისეთ ფაქიცი დარგშიც კი, როგორცაა მეანობა-გინეკოლოგია.

Menjoge და მისმა თანამშრომლებმა პოლიამიდოამინის საფუძველზე მიიღეს დენდრიმერები და გამოიყენეს, როგორც წამლის მიწოდების სისტემები ორსულობის დროს თერაპიული საშუალებების შერჩევითი მიწოდებისათვის [72]. ავტორებმა აჩვენეს, რომ პოლიამიდოამინის დენდრიმერების გამოყენებით ორსული ქალების ორგანიზმიდან სამკურნალო საშუალებების ნაყოფზე გადასვლა ხდება მინიმალური (და უმნიშვნელო) რაოდენობით.

მიღებულია ე.წ. Eudragit RS 100-ის ნანოკაფსულები და ნანოსფეროები და ნაჩვენებია მათი გამოყენების პოტენციური წამლის მიმწოდებელი სისტემების სახით მრავალი ვაგინალური ანტიმიკრობული და სოკოს საწინააღმდეგო პრეპარატების მიწოდებისათვის [73]. Eudragit RS 100 წარმოადგენს თანაპოლიმერს, რომლის ქიმიური სახელწოდებაცაა პოლი(ეთილაკრილატი-თანა-მეთილმეტაკრილატი-თანა-ტრიმეთილამიაკის ეთილმეტაკრილატის ქლორიდი). აღსანიშნავია, რომ ზოგიერთმა კვლევებმა აჩვენა აღნიშნული თანაპოლიმერის უარყოფითი ზეგავლენა ორგანიზმზე - Eudragit RS 100 შეიძლება დაიშალოს პატარა ფრაგმენტებად და დარჩეს სხეულში დიდი ხნის განმავლობაში, რამაც პოტენციურად შესაძლოა გამოიწვიოს იმუნური დარღვევები [74-76].

პოლიეთილენგლიკოლი (PEG) წარმოადგენს პოლიმერს, რომელიც ფართოდ გამოიყენება მედიცინის სხვადასხვა დარგში, მათ შორის, გინეკოლოგიაში. PEG გამოყენებულია გინეკოლოგიური (ანტიმიკრობული და სოკოს სანინააღმდეგო) პრეპარატების მიზანმიმართული მინოდებისათვის [77]. მიუხედავად იმისა, რომ პოლიეთენგლიკოლი ითვლება უსაფრთხო და თითქმის არატოქსიკურ ნაერთად, ახლახან აღმოაჩინეს გარკვეული რისკები აღნიშნული პოლიმერის გამოყენებასთან დაკავშირებით. გაირკვა, რომ პოლიეთილენგლიკოლი იწვევს ქრონიკულ ორალურ ტოქსიკურობას (chronic oral toxicity) ვირთხებსა და ადამიანებში [78]. სხვა კვლევაში Liu-სა და მისი თანამშრომლების მიერ შეფასებულია პოლიეთენგლიკოლის წარმოებულების ციტოტოქსიკურობა ადამიანის საშვილოსნოს ყელის კიბოს უჯრედებზე [79].

სინთეზური პოლიმერები გამოიყენება ქირურგიული დასამზადებლად, რომლებსაც გამოიყენება აქვს გინეკოლოგიურ პრაქტიკაშიც. ბიოდეგრადირებადი პოლიმერებიდან პირველად 1979 წელს ქირურგიული დასამზადებლად გამოყენებულ იქნა პოლიგლიკოლის მჟავა, შემდეგ კი ამ მიზნებისთვის გამოიყენეს პოლი (ლაქტიდ-თანა-გლიკოლის მჟავა) [80]. Ceonzo და მისმა თანაავტორებმა გამოავლინეს პოლიგლიკოლის მჟავას საფუძველზე მიღებული ქირურგიული დასამზადებლის ადგილობრივი ანთებითი პასუხის მნიშვნელოვანი ინდუქცია [81]. გამოყენებულია ასევე სხვა სინთეზურ პოლიმერებზე (პოლიპროპილენი, პოლიტრიმეთილენის კარბონატი, პოლიდიოქსანონი და ა.შ.) დაფუძნებული ქირურგიული დასამზადებლები [82, 83].

ვიტრიფიკაციის (ცოცხალი უჯრედების გაყინვის) პროცესი მოითხოვს კრიოპროტექტორულ ხსნარებს, რათა არ მოხდეს წყლის კრისტალების წარმოქმნა, გაიზარდოს ხსნარის სიბლანტე დაბალ ტემპერატურაზე და არ მოხდეს უჯრედების სტრუქტურის დაზიანება და მათი დახოცვა [84]. კრიოპროტექტორების სახით გამოიყენებულია სხვადასხვა პოლიმერები [85]. Bari და თანამშრომლები [86] წარმატებით გამოიყენეს პოლივინილპიროლიდონი კამეჩის

(Buffalo) კვერცხუჯრედების კრიოკონსერვირებისათვის. Kokotsaki-სა და თანა-ავტორების მიერ ნაჩვენებია პოლიეთილენგლიკოლის გამოყენების პერსპექტივა კრიოკონსერვაციაში [87].

### 1.3.2. ბიოპოლიმერების გამოყენება გინეკოლოგიაში

ბიოპოლიმერები ბუნებრივი წარმოშობის პოლიმერებია, რომლებიც წარმოიქმნება ცხოველების, მცენარეების და მიკროორგანიზმების ცოცხალი უჯრედების მიერ. ბიოპოლიმერებს მიეკუთვნება პოლისაქარიდები, ცილები, ნუკლეინის მჟავები და ზოგიერთი პოლიესტერები [88-90]. ბიოპოლიმერების საფუძველზე მიღებული მასალების გამოყენება მეანობასა და გინეკოლოგიაში წარმოადგენს კვლევის აქტუალურ სფეროს ბოლო რამდენიმე წლის განმავლობაში, მათი უნიკალური თვისებების გამო [91]. მიმდინარე ათწლეულის განმავლობაში გაიზარდა ბიოპოლიმერული მასალების გამოყენება ჰიდროგელების, აეროგელების, საფარების, ქირურგიული ძაფების, ქირურგიული იმპლანტანტების, ქსოვილების ინჟინერიის მატრიქსებად წამლის მიმწოდებელი სისტემების სახით [92].

Shakeri-Zadeh-სა და მისი თანამშრომლების მიერ სინთეზირებულია ბიოპოლიმერული კომპოზიტები ქიტოზანისა და ვერცხლის **55**-ის გამოყენებით და გამოყენებულია როგორც ანტიბაქტერიული აგენტები [93]. ავტორებმა მოახდინეს ჩვეულებრივი ბამბის ტამპონების მოდიფიცირება მიღებული ბიოკომპოზიტით და აჩვენეს, რომ ახალი ბიოკომპოზიტი მნიშვნელოვნად აძლიერებს აბსორბციას და გააჩნია ძლიერი ანტიბაქტერიული აქტივობა.

Pacheco-Quito-სა და მისი თანამშრომლების მიერ დამზადებულია ვაგინალური ტაბლეტები ბიოპოლიმერის ჰიდროქსიპროპილ მეთილცელულოზის და აიოტა-კარაგენანის ბუნებრივი (iota-carrageenan) კომბინაციის გამოყენებით [94]. მიღებული კომპოზიტი ავტორებმა გამოიყენეს ანტივირუსული პრეპარატის აციკლოვირის მიწოდებისათვის. ავტორების მიერ

ნაჩვენებია, რომ ბიოკომპოზიტურ ტაბლეტებს გააჩნიათ აციკლოვირის კონტროლირებადი და გარკვეულწილად გახანგრძლივებული გამოყოფის უნარი, რაც საშუალებას აძლევს ანტივირუსულ პრეპარატს დარჩეს საშობი საკმარისად დიდხანს და გამოავლინოს თავისი ფარმაკოლოგიური მოქმედება. აღნიშნული ახალი ბიოკომპოზიტი შესაძლოა გამოყენებულ იქნას გენიტალური ჰერპესის სამკურნალოდ. გენიტალური ჰერპესი ფართოდ გავრცელებული დაავადებაა (განსაკუთრებით განვითარებად ქვეყნებში), რომელიც გავლენას ახდენს თითქმის 400 მილიონი ადამიანის ჯანმრთელობაზე მთელს მსოფლიოში [95].

Brigham-ის მიერ მიღებულია ბიოკომპოზიტი კოლაგენის, უელატიინისა და ჰიდროქსიეთილცელულოზის საფუძველზე [96]. ავტორის მიერ ნაჩვენებია მიღებული ბიოკომპოზიტის პოტენციური კოსმეტიკური და დერმატოლოგიური გამოყენებისათვის, როგორც უსაფრთხო პრეპარატი მგრძნობიარე კანის მქონე და ფეხმძიმე ქალებისთვის. ქიტობანი კიდევ ერთი ბიოპოლიმერია, რომელსაც ახასიათებს ანტიმიკრობული თვისებები. მას იყენებდნენ კანისა და თმის მოვლის სხვადასხვა საშუალებებში, როგორებიცაა საპნები, შამპუნები, ლოსიონები, თმის საღებავები და თმის სპრეები [97]. პოლისაქარიდები და ბუნებრივი ცილები ასევე გამოიყენება სხვადასხვა სახის კოსმეტიკური და პირადი მოვლის საშუალებების დამზადებაში [98].

ბოლო რამდენიმე წლის განმავლობაში ბიოაღჭიმვიანი ბიოპოლიმერი გამოყენებულია ლორწოვანი გარსების (მათ შორის საშოსა და საშვილოსნოს ყელის) დაზიანებასთან დაკავშირებული გინეკოლოგიური დაავადების სამკურნალოდ. Cazorla-Luna და მისმა თანამშრომლებმა დაამზადეს ვაგინალური მუკოაღჭიმვიანი საფარი ეთილცელულოზის გამოყენებით, რომელიც გამოიყენეს ანტივირუსული პრეპარატის კონტროლირებადი გამოთავისუფლებისთვის [99]. მიღებულმა საფარმა აჩვენა ანტივირუსული პრეპარატის მდგრადი გამოყოფა ხანგრძლივი დროის განმავლობაში ყოველგვარი ტოქსიკური გვერდითი ეფექტების გარეშე. ავტორებმა აჩვენეს,

რომ მიღებული ბიოპოლიმერული საფარები პერსპექტიულია სექსობრივი გზით გადამდები სხვადასხვა დაავადებების სამკურნალოდ.

მიუხედავად ბიოპოლიმერების დადებითი თვისებებისა და მათი გამოყენების ფართო სპექტრისა, ისინი მაინც საჭიროებენ გაუმჯობესებას, რათა მათი თვისებები სრულად აკმაყოფილებდეს სამედიცინო გამოყენებისათვის წამოყენებულ მოთხოვნებს. ზოგიერთი ბიოპოლიმერის გამოყენებისას დაფიქსირებულია უარყოფითი ეფექტებიც, რომლებიც განსხვავდებოდა ბიოპოლიმერების ტიპის მიხედვით. ბევრ ბიოპოლიმერს გააჩნია დეგრადაციის მაღალი სიჩქარე და დაბალი მექანიკური თვისებები [100], რაც არ არის სასურველი გინეკოლოგიაში გამოყენების თვალსაზრისით. ბიოპოლიმერების მაღალი ჰიდროფილურობა არის კიდევ ერთი თვისება, რომელიც, ზოგიერთ შემთხვევაში, შესაძლოა არ იყოს სასურველი, მაგალითად, საშოს ტენიანი გარემოსთვის [101]. ბიოპოლიმერების თვისებები შეიძლება მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდეს მათი მოდიფიცირების (მათ შორის ქიმიური მეთოდებით) გზით, მაგრამ, ამ შემთხვევაში, პროდუქციის ღირებულება იქნება მაღალი და ნაკლებად ეფექტური კომერციალიზაციის თვალსაზრისით.

## 2. შედეგები და მათი განსჯა

### 2.1. კვლევის მიზნები და ამოცანები

სადისერტაციო კვლევის ძირითად მიზანს წარმოადგენდა თერაპიული დანიშნულების, ფსევდოპროტეინული მიკროკაფსულების (მკ) საფუძველზე მიღებული მეტრონიდაზოლის ლოკალური/კონტროლირებადი გამოყოფის ინტრავაგინალური დანიშნულების ბიოკომპოზიტური პრეპარატის (დროებითი სახელწოდებით „მეტრომერი“) მიღება, დახასიათება და პრეპარატის ფარმაკოლოგიური მოქმედების ეფექტიანობის, უპირატესობისა და უსაფრთხოების ხარისხის შეფასება.

სადისერტაციო ნაშრომი, მისი მიზნებიდან გამომდინარე, მოიცავს შემდეგ ძირითად ამოცანებს:

- ❖ მკ-ის მისაღებად შერჩეული ფსევდოპროტეინის 8L6-ის სინთეზი;
- ❖ ფსევდოპროტეინის 8L6-ის საფუძველზე ახალი ბიოკომპოზიტური პრეპარატის - მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ-ის უელირებადი სუსპენზიის მიღება;
- ❖ სხვადასხვა ფიზიკურ-ქიმიური პარამეტრების გავლების შესწავლა მკ-ის ფორმირებაზე და მკ-ის მიღების პროცესის ოპტიმალური პირობების დადგენა;
- ❖ მიღებული მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ-ის ძირითადი მახასიათებლების (საშუალო დიამეტრი, ზომების განაწილება და ა.შ.) დადგენა შესაბამისი ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდების გამოყენებით;
- ❖ წამლის (მეტრონიდაზოლი) ინკაფსულირების ეფექტურობის დადგენა;
- ❖ მკ-დან წამლის გამოთავისუფლების კინეტიკის შესწავლა;
- ❖ ახალი ბიოკომპოზიტური პრეპარატის უსაფრთხოების შესწავლა;
- ❖ პრეპარატის შეზღუდული კლინიკური კვლევა/გამოცდა ტრიქომონადული ცერვიციტების სამკურნალოდ.

## 2.2. მიკროკაფსულების მისაღებად პოლიმერის შერჩევა

პოლიმერებს, რომლებიც გამოიყენება ბიოსამედიცინო მიზნებისათვის მოეთხოვებათ მაღალი ბიოთავსებადობა, დაბალი იმუნოგენურობა და დაშლის პროდუქტების არატოქსიურობა. როგორც ლიტერატურის მიმოხილვაში აღვნიშნეთ, ბიოსამედიცინო მიზნებისათვის დღეისათვის გამოიყენება სხვადასხვა წარმოშობის დეგრადირებადი თუ არადეგრადირებადი პოლიმერები, როგორც ბუნებრივი, ასევე სინთეზური წარმოშობის. აღნიშნულ პოლიმერებს შორის ყველაზე პერსპექტიულად განიხილებოდა პოლიესტერების კლასის სინთეზური ბიოდეგრადირებადი პოლიმერები, როგორებიცაა პოლიკაპროლაქტონი, პოლირძის მჟავა (PLA), პოლიგლიკოლის მჟავა (PGA), პოლი-რძის-თანა-გლიკოლის მჟავა (PLGA) (თანაპოლიმერი) და სხვ. მაგრამ გაირკვა, რომ პოლიესტერების კლასის პოლიმერები დეგრადაციის შედეგად გამოყოფენ ტოქსიკურ მჟავა პროდუქტებს, რომლებიც ინვევენ არასასურველ ფენოტიპურ ცვლილებებს უჭრედებში [102]. გარდა ამისა, პოლიესტერებს გააჩნიათ შემდეგი უარყოფითი მხარეები [103]:

- 1) პოლიმერების სინთეზი - დილაქტონების პოლიმერიზაცია ნაღვალში კალაორგანული კატალიზატორის თანაობისას - მოითხოვს აბსოლუტურად მშრალ პირობებს, რაც ტექნოლოგიურად რთული და ძვირადღირებულია;
- 2) პოლიმერში რჩება ტოქსიკური კატალიზატორი, რომლის ბოლომდე მოცილება შეუძლებელია;
- 3) ციკლური მონომერები - დილაქტონები, რომლებიც ან რჩება პოლიმერში სინთეზის შემდეგ, ან წარმოიქმნება შენახვისას თვით პოლიმერიდან ნარჩენი კატალიზატორის ზემოქმედებით, ინვევენ ალიფატური პოლიესტერების არასასურველ, ნაადრევ ჰიდროლიზს;
- 4) პოლიესტერები სასარგებლო სამასალე თვისებებს ამჟღავნებენ ძალიან მაღალი მოლეკულური მასებისას ( $M_w \geq 100$  KDa), რაც აიხსნება მაკრომოლეკულებს შორის სუსტი ურთიერთქმედებით;



- 5) პოლიესტერების შენახვის ვადა (“shelf life”) საკმაოდ მოკლეა;
- 6) ხასიათებიან დაბალი აფინურობით (ვინაიდან ძირითად ჯაჭვში არ შეიცავენ ჰიდროფილურ CO–NH ბმებს) ცილებთან და, შესაბამისად, დაბალი ბიოთავსებადობით.

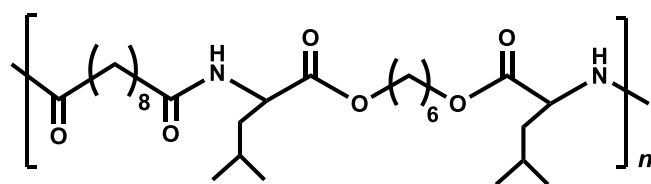
სამედიცინო და ფარმაკოლოგიური გამოყენებისათვის უფრო პერსპექტიულია ბიოდეგრადირებადი პოლიმერები, რომლებიც შეიცავენ ჰიდროფილურ CO–NH ბმებს (პეპტიდების მსგავსად), რაც ზრდის პოლიმერის თავსებადობას ორგანიზმის ქსოვილებთან. აღნიშნულის გამო ყურადღებას იქცევენ ჰეტეროჯაჭვური პოლიმერების ჰიბრიდული კლასი -  $\alpha$ -ამინომჟავური პოლიესტერამიდები, რომლებიც აერთიანებენ „მშობლიური პოლიმერების“ - პოლიესტერების და CO–NH ბმის შემცველი პოლიმერების (პოლი-ამიდების), დადებით თვისებებს. განსაკუთრებით მიმზიდველია პოლიმერები ბუნებრივი ამინომჟავების და სხვა ისეთი არატოქსიკური და ადვილად მეტაბოლიზებადი საშენი ბლოკების საფუძველზე, როგორებიცაა ალიფატური დიოლები და დიკარბომჟავები [104-107]. სამეცნიერო ლიტერატურაში ამ პოლიმერებს ასევე მოიხსენიებენ როგორც „ფსევდოპროტეინებს“ რამეთუ იშლებიან ამინომჟავების გამოყოფით. ამინომჟავურ ფსევდოპროტეინებს პოლიესტერებთან შედარებით ახასიათებთ სამასალე თვისებების უფრო ფართო სპექტრი, უკეთესი ქსოვილური შეთავსებადობა და ნაკლებად აგრესიული ან სულაც ინერტული დეგრადაციის პროდუქტები [45, 107].

ქვემოთ მოკლედ არის ჩამოთვლილი ფსევდოპროტეინების ზოგიერთი უპირატესობა ალიფატურ პოლიესტერებთან (PLA, PLGA და ა.შ.) შედარებით:

- სინთეზი პოლიკონდენსაციით, ტოქსიკური კატალიზატორების გარეშე;
- მაღალი ჰიდროფილურობა და აქედან გამომდინარე ქსოვილებთან უკეთესი ბიოთავსებადობა;
- მდგრადობა შენახვისას;
- სასურველი მექანიკური თვისებები შედარებით დაბალი მოლეკულური მასებისას;

- ვარირებადი ჰიდროფობურ/ჰიდროფილური ბალანსი, სასურველი წამლის გამოყოფის/მინოდების ისეთი სისტემებისათვის, როგორებიცაა მიკროსფეროები და ნანონანილაკები;
- დეგრადაციის ეროზიული მექანიზმი და ცვლადი სიჩქარე ( $10^{-3} - 10^{-1}$  მგ/სმ<sup>2</sup>.სთ), რომელიც შეიძლება დარეგულირდეს იმპრეგნირებული ფერმენტებით;
- ხსნადობა ჩვეულებრივ ორგანულ გამხსნელებში, როგორებიცაა: ეთანოლი, ტეტრაჰიდროფურანი, ქლოროფორმი, მეთილენქლორიდი და დიმეთილფორმამიდი, რაც ხელს უწყობს მათ გადამუშავებას სასურველ ფორმებად.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე,  $\alpha$ -ამინომჟავური პოლიესტერამიდები წარმოადგენს პრაქტიკულად იდეალურ მატრიქსს თერაპიული დანიშნულების ბიოკომპოზიტების შესაქმნელად, რომლებშიც დეპონირებულია წამალი, ჩვენს შემთხვევაში ანტიმიკრობული და ანტიპროტოზოული პრეპარატი მეტრონიდაზოლი (5-ნიტროიმიდაზოლის წარმოებული). სწორედ აღნიშნულის გამო, კვლევებისთვის შერჩეულ იქნა ჰეტეროჯაჭვური პოლიმერების ჰიბრიდული კლასი - პოლიესტერამიდები.



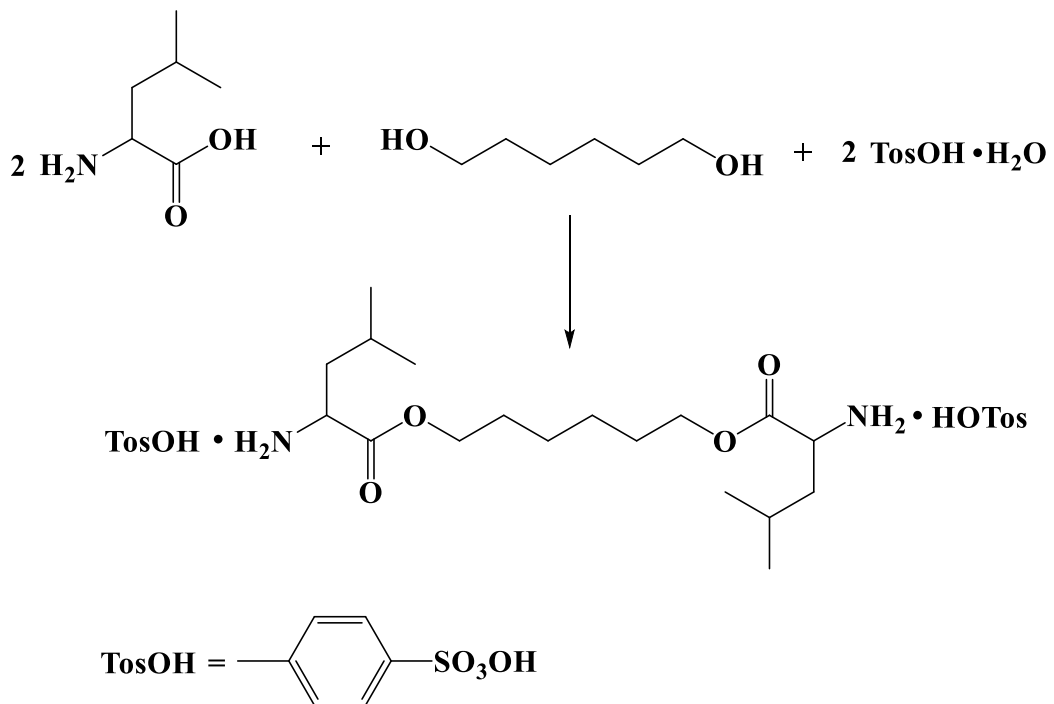
სქემა 4. ფსევდოპროტეინის 8L6-ის სტრუქტურა

მკ-ის მისაღებად ჩვენ მიერ შერჩეულ იქნა პოლიესტერამიდების კლასის ერთ-ერთი პოლიმერი კოდური სახელწოდებით 8L6 (სქემა 4), რომელიც საუკეთესო აღმოჩნდა მიკრო- და ნანომასშტაბური ნანილაკების მისაღებად [108]. აღნიშნული პოლიესტერამიდი 8L6 მიღებულია სებაცინის მჟავას (8), ამინომჟავა L-ლეიცინის (L) და 1,6-ჰექსანდიოლს (6) საფუძველზე. ამ პოლიმე-

რის სინთეზი ხდება ადვილად ხელმისაწვდომი და იაფი ბის-ელექტროფილური მონომერებისგან – ტრიფოსფენისა და სებაცილიქლორისგან, რაც ხელმისაწვდომს ხდის აღნიშნულ პოლიმერს. აღნიშნულის გამო 8L6 პოლიესტერამიდის გამოყენება მიზანშეწონილია ეკონომიური თვალსაზრისით.

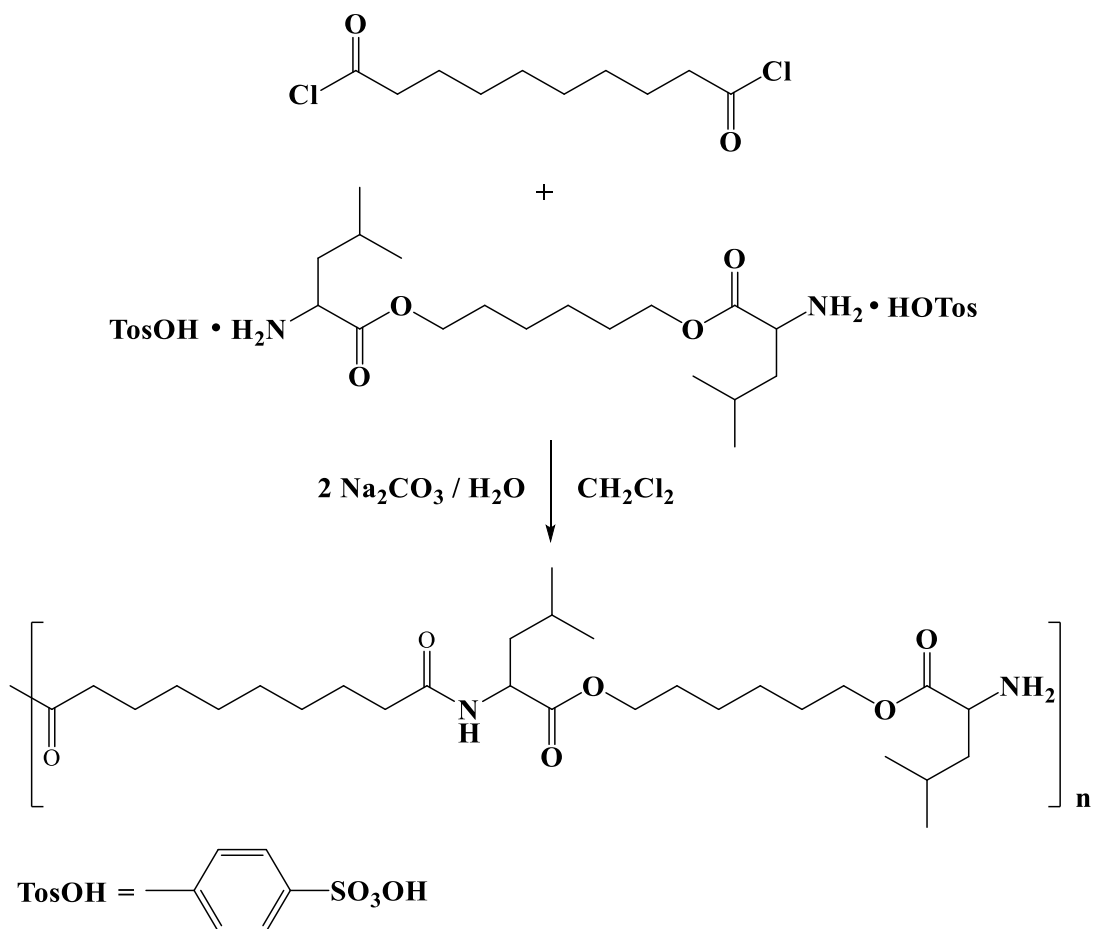
### 2.3. პოლიმერი 8L6-ის სინთეზი და გასუფთავება

პოლიმერი 8L6-ის სინთეზისათვის აუცილებელი საკვანძო მონომერი L6 (ბის-(L-ლეიცინ)- $\alpha,\omega$ -ჰექსამეთილენ დიესტერის დი-p-ტოლუოლსულფომუავას მარილი) დავასინთეზებთ  $\alpha$ -ამინომუავა L-ლეიცინისა (2.1 მოლი) და 1,6-ჰექსანდიოლის (1.0 მოლი) პირდაპირი კონდენსაციით p-ტოლუოლსულფომუავას მონოჰიდრატის (2.0 მოლი - მცირე სიჭარბე) თანაობისას ციკლოჰექსანში დუდილით, როგორც ეს აღწერილია ნაშრომებში [109, 110] (სქემა 5). ნედლი პროდუქტი გავასუფთავებთ წყლიდან გადაკრისტალებით. მივიღებთ თეთრი ფერის ფხვნილი გამოსავლიანობით 99% და ლღობის ტემპერატურით 190-192 °C.



სქემა 5. მონომერი L6-ს სინთეზი

ფსევდოპროტეინი 8L6 დავასინთეზებთ ფაზათაშორისი პოლიმერიზაციით: სებაცილ ქლორიდი (5.0 მმოლი) გავხსენით უწყლო დიქლორმეთანში (30 მლ) და ამ ხსნარს წვეთ-წვეთობით ვამატებდით 30 წუთის განმავლობაში მონომერი L6-ს (5.0 მმოლი) წყალხსნარში (30 მლ), რომელშიც ასევე გახსნილი იყო ნატრიუმის კარბონატი (10.0 მმოლი) (სქემა 6). რეაქციის ხანგრძლივობა იყო 20 წთ. რეაქციის დამთავრების შემდეგ, აქროლადი გამხსნელი მოვაშორეთ როტაციულ ამართქლებელზე, მიღებული ნედლი პოლიმერი გავრეცხეთ გამოხდილი წყლის ჭარბი რაოდენობით და გავაშრეთ ვაკუუმში. პოლიმერის დამატებითი გასუფთავება მოვახდინეთ შემდეგნაირად: მშრალი 8L6 გავხსენით ეთანოლში (96%), შემდეგ გავფილტრეთ მინის ფილტრის (#3) გამოყენებით და მიღებული სუფთა ფილტრატი (პოლიმერის სპირტხსნარი) გამოვლევით გამოხდილ წყალში.



სქემა 6. ფსევდოპროტეინი 8L6-ს სინთეზი

შემდეგ, მიღებული დალექილი რეზინისმაგვარი პოლიმერი რამდენჯერმე გავრეცხეთ გამოხდილი წყლით (მარილის მოსაშორებლად) და შემდგომ გადავიტანეთ პეტრის ჯამზე და გავაშრეთ ორ ეტაპად - ჯერ ჩვეულებრივ საშრობში 70°C-ზე 24 სთ-ის განმავლობაში და შემდეგ ვაკუუმ-საშრობში P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-ზე 48 სთ-ის განმავლობაში. მშრალ პოლიმერს ვინახავდით ექსიკატორში ოთახის ტემპერატურაზე.

## 2.4. პოლიმერი 8L6-ის მოლეკულური მასის განსაზღვრა

ფსევდოპროტეინის 8L6-ის საშუალო რიცხვით მოლეკულურ მასას ( $M_n$ ), საშუალო წონით მოლეკულურ მასასა ( $M_w$ ) და მოლეკულური მასების განაწილებას (MWD) ვსაზღვრავდით GPC-ქრომატოგრაფიით. ნეიტრალური პოლიესტერამინდის 8L6-ის მოლეკულურ მასებს ვსაზღვრავდით GPC-ქრომატოგრაფზე „WATERS“ (Waters Associates, Inc., Milford, US); GPC-ში ვიყენებდით სტირაგელის სვეტებს HR4, HR3, HR0.5 ზომით 7.8 mm × 300 mm, მაღალი წნევის თხევად-ქრომატოგრაფიულ ტუმბოს (Waters 1525 Binary HPLC) და გარდატეხის მაჩვენებლისა (Waters refractive index detector 2414) და ულტრაიისფერ (Waters 2487 dual absorbance UV-detector,  $\lambda = 240$  nm) დეტექტორებს. ელუენტის სახით ვიყენებდით LiBr-ს ხსნარს (0,1 M) დიმეთილ-ფორმამიდში (DMF). საკვლევი ნიმუშის მოცულობა იყო 100  $\mu$ L, პოლიმერის კონცენტრაცია ხსნარში - 5,0 მგ/მლ, ელუციის სიჩქარე - 1,0 მლ/წთ, სტანდარტი - პოლიმეთილმეთაკრილატი (PMMA).

მიღებული პოლიმერის მოლეკულური მასები (MW მახასიათებლები) წარმოდგენილია ცხრილის სახით (იხ. ცხრილი 1).

ცხრილი 1. მკ-ის მისაღებად გამოყენებული ფსევდოპროტეინის მოლეკულური მასები

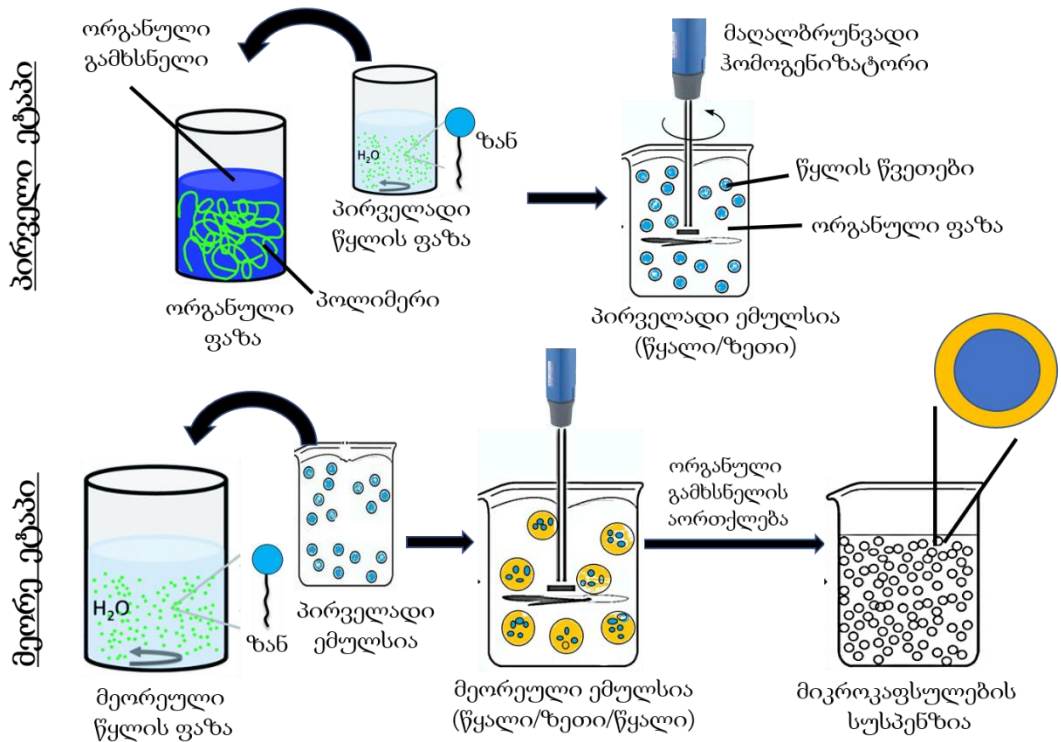
პოლიმერის კოდი	პოლიმერის კლასი	$M_w$	$M_n$	$M_w/M_n$
8L6	პოლიესტერამიდი	76100	44200	1,72

## 2.5. მეტრონიდაზოლით დატვირთული მიკროკაფსულების უელირებადი სუსპენზიის მიღება

ახალი ბიოკომპოზიტური პრეპარატი - მეტრონიდაზოლით დატვირთული ფსევდოპროტეინული მიკროკაფსულების (მკ) უელირებადი სუსპენზიის მისაღებად გამოვიყენეთ წყალი/ცხიმი/წყალი ორმაგი ემულსიის-გამხსნელის აორთქლების მეთოდი (water-in-oil-in-water (W/O/W) double emulsion-solvent evaporation method) [40]. აღნიშნული მეთოდიკის არსი მდგომარეობს შემდეგში: ეტაპობრივად მზადდება ორი ემულსია - პირველადი (წყალი/ცხიმი ტიპის, water-in-oil) და მეორეული (წყალი/ცხიმი/წყალი, water-in-oil-in-water), შემდგომ ხორციელდება მიღებული ემულსიის ხანგრძლივი მორევა (მაგრიტურ სარეგზე საშუალო სიჩქარით), რომლის შედეგად ადვილად აქროლადი ორგანული გამხსნელი, რომელშიც გახსნილია პოლიმერი, ორთქლდება და მყარი მკ-ების სუსპენზია ყალიბდება (იხ. სქემა 7). აღსანიშნავია, რომ წამლის (მეტრონიდაზოლის) ჩართვა მკ-ებში, ე.ი. მიკროინკაფსულირება, ხდება უშუალოდ მკ-ების დამზადების პროცესში (და არა დამზადების შემდეგ). ამ მეთოდიკის თანახმად, წამლის ინკაფსულირება პოლიმერულ მკ-ებში ხორციელდება წამლის გახსნით წყლის ფაზაში.

მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ მივიღეთ ჩვენ მიერ ექსპერიმენტულად დადგენილ ოპტიმალურ პირობებში (იხ. ქვემოთ პუნქტი 2.7. „სხვადასხვა ფიზიკურ-ქიმიური პარამეტრების გავლენა მიკროკაფსულების ფორმირებაზე“). ორმაგი ემულსიის-გამხსნელის აორთქლების მეთოდის თანახმად, ემულსიების მისაღებად ცალ-ცალკე მზადდება ხსნარები (ე.წ. ფაზები) - ორგანული ფაზა, პირველადი წყლის ფაზა და მეორეული წყლის ფაზა. ორგანული ფაზის დასამზადებლად 8 გ პოლიმერი 8L6 გავხსენით 160 მლ აქროლად ორგანულ გამხსნელში - დიქლორმეთანში. პირველადი წყლის ფაზის დასამზადებლად 150 მკ (1% წონა/მოცულობა, წ/მ) პოლივინილის სპირტი (MW 84000–89000 Da; ჰიდროლიზის ხარისხი 86%–

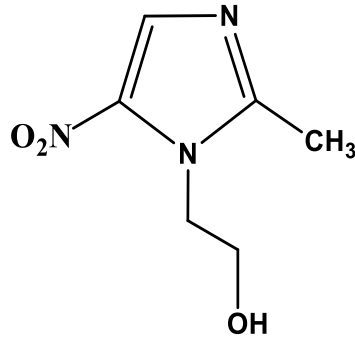
89%) გაეხსენით 15 მლ გამოხდილ წყალში, რომელიც შეიცავდა 150 მკ მეტრონიდაზოლს. მეორეული წყლის ფაზა დაეამზადეთ 3.85 გ (1% წ/მ) პოლივინილის სპირტის გახსნით 385 მლ გამოხდილ წყალში, რომელიც ასევე შეიცავდა 3.85 გ მეტრონიდაზოლს, ე.ი. წამლის კონცენტრაცია ორივე წყლის ფაზაში შეადგენდა 10 მკ/მლ.



სქემა 7. წყალი/ზეთი/წყალი (w/o/w) ორმაგი ემულსიის-გამხსნელის აორთქლების მეთოდი

პირველადი „წყალი/ცხიმი“ (W/O) ტიპის ემულსიის მისაღებად 160 მლ ორგანულ ფაზაში დაეამატეთ 15 მლ პირველადი წყლის ფაზა და მოვეურიეთ მაღალბრუნვადი ჰომოგენიზატორის (High shear strength disperse homogenizing emulsification machine C25, Shanghai HC Mechanical Equipment Co., LTD, Shanghai, China) მეშვეობით 30 წმ განმავლობაში 10 000 ბრუნი/წთ-ზე. შემდეგ, მიღებული პირველადი რძისმაგვარი W/O ემულსია დაუყოვნებლივ ჩავასხით 385 მლ მეორეულ წყლის ფაზაში და ჰომოგენიზატორის გამოყენებით მოვეურიეთ 3 წთ-ის განმავლობაში 16 000 ბრუნი/წთ-ზე. შედეგად

მივიღეთ უკვე მეორეული წყალი/ცხიმი/წყალი (W/O/W) ტიპის ემულსია. მიღებული W/O/W ემულსია სწრაფად გადავიტანეთ მაგნიტურ სარეზვო და საშუალო სიჩქარით ვურევდით 24 სთ-ის განმავლობაში დიქლორმეთანის აორთქლების მიზნით.



სქემა 8. მეტრონიდაზოლის ქიმიური სტრუქტურა

ორგანული გამხსნელის (160 მლ) სრული აორთქლების შემდეგ მივიღეთ 400 მლ მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ-ების რძისმაგვარი სუსპენზია. იმისათვის, რომ მკ-ების სუსპენზია გაგვეხადა უელირებადი (ადამიანის ორგანიზმის ტემპერატურაზე), მიღებულ 400 მლ სუსპენზიაში გავხსენით 80 გ (20% წ/მ) ე.წ. Poloxamer 407. ეს უკანასკნელი წარმოადგენს ტრიბლოკ-თანაპოლიმერს (პოლიეთილენგლიკოლი-ბლოკ-პოლიპროპილენგლიკოლი-ბლოკ-პოლი-ეთილენგლიკოლი, Sigma-Aldrich) მოლეკულური წონით 9840–14600 Da, რომელიც ანიჭებს ხსნარს/სუსპენზიას დაუელირების უნარს. Poloxamer 407-ის 20-25%-იანი (წ/მ) ხსნარი უელირდება 25°C-ზე მაღლა, ხოლო დაბალ ტემპერატურაზე თხევადია (Poloxamer 407-ს გააჩნია უარყოფითი ტემპერატურული კოეფიციენტი). ამის გამო, მკ-ების სუსპენზიაში Poloxamer 407-ს გახსნას ვახდენდით ნელ-ნელა (უღუფებით) ცივ მდგომარეობაში წყლის ცინულოვანი აბაზანის გამოყენებით (იხ. დანართი). მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ-ის მზა სუსპენციას ვინახავდით მაცივარში 4°C-ზე. მკ-ის მიღების პროცესის პარამეტრები მოცემულია ქვემოთ:



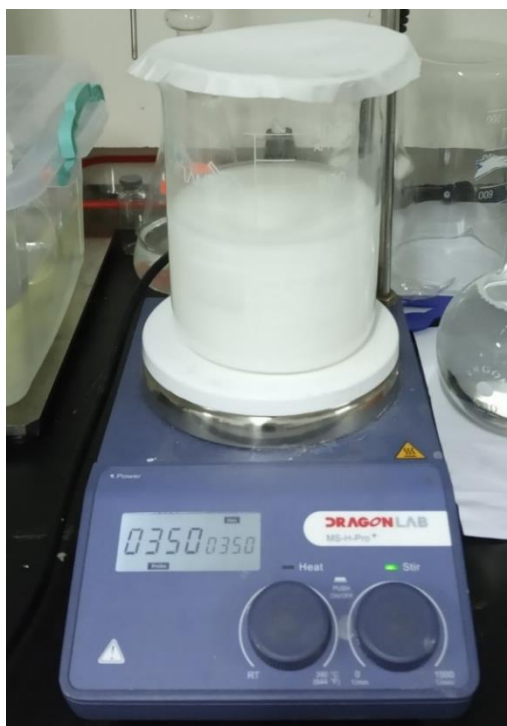
---

### პროცესის პარამეტრები

---

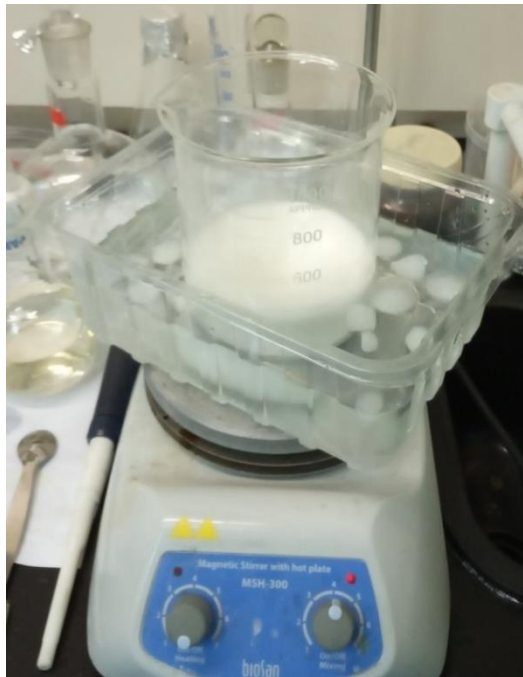
- პოლიმერის კონცენტრაცია ორგანულ ფაზაში – 50 მგ/მლ (5% წ/მ)
  - ზან-ი პირველად და მეორეულ წყლის ფაზებში – PVA (MW84-89KDa)
  - PVA-ს კონცენტრაცია პირველად წყლის ფაზაში – 10 მგ/მლ (1% წ/მ)
  - PVA-ს კონცენტრაცია მეორეულ წყლის ფაზაში – 10 მგ/მლ (1% წ/მ)
  - წამლის კონცენტრაცია წყლის ფაზებში 10 მგ/მლ (1% წ/მ)
  - პირველადი ემულსიის ჰომოგენიზაციის სიჩქარე – 10 000 ბრუნი/წთ
  - მეორეული ემულსიის ჰომოგენიზაციის სიჩქარე – 16 000 ბრუნი/წთ
- 

მკ-ების მიღების აღნიშნული მეთოდი შედარებით მარტივი და ხელსაყრელი მეთოდია. ის არ მოითხოვს ძვირადღირებული და რთული კონსტრუქციის ხელსაწყო-დანადგარების გამოყენებას. ორმაგი ემულსიის - გამხსნელის აორთქლების მეთოდი მხოლოდ საჭიროებს მაღალბრუნვადი ჰომოგენიზატორის გამოყენებას, რომელიც აუცილებელია წვრილდისპერსული ემულსიების მისაღებად.



სურათი 2. W/O/W ემულსიიდან დიქლორმეთანის აორთქლება

აღსანიშნავია, რომ აქროლადი ორგანული განსხვავების სახით ჩვენ გამოვიყენეთ დიქლორმეთანი, რომელიც ქლოროფორმზე (რომელსაც ხშირად იყენებენ როგორც აქროლად გამხსნელს W/O/W ტექნოლოგიაში) ნაკლებად ტოქსიკურია. როგორც კვლევის მეთოდოლოგიაში გვაქვს აღწერილი, მკ-ების დამზადების ბოლო ეტაპზე ხდება უკვე მზა მეორეული ემულსიის ხანგრძლივი მორევა (24 სთ-ის განმავლობაში) მაგნიტურ სარევეზე ღია ჭურჭელში (განიერ ჭიქაში), რის შედეგადაც ემულსიიდან დიქლორმეთანის სრული აორთქლება ხდება და წარმოიქმნება უკვე მყარი მკ-ების სუსპენზია (მიკროსუსპენზია).



**სურათი 3. Poloxamer 407-ის გახსნა ყიდულოვან აბაზანაში**

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ მკ-ის სუსპენციის დამზადების ბოლო ეტაპზე მასში გავხსენით 20% (წ/მ) Poloxamer 407 სუსპენზიისთვის შეღებვის უნარის (აღამიანის ორგანიზმის ტემპერატურაზე) მინიჭების მიზნით. ცნობილია, რომ Poloxamer 407-ის 20-25%-იანი (წ/მ) ხსნარი შეღებდება 25°C-ზე მაღლა, ხოლო დაბალ ტემპერატურაზე თხევადია (იხ. სურათი 4). მკ-ის სუსპენციას ჩვენ

სპეციალურად მივანიჭეთ ყელირების უნარი რათა გაგვეადვილებინა ბიოკომპოზიტური პრეპარატის ლოკალური მინოდება და მისი ფიქსაცია საშოში და თავიდან აგვერიდებინა პრეპარატის გაუონვა (იხ. სქემა 7). წამლის ლოკალური მინოდების შემთხვევაში მკურნალობის ეფექტურობის გაზრდის თვალსაზრისით პრეპარატის ფიქსაციის საკითხი მეტად მნიშვნელოვანია.



სურათი 4. ახალი პოლიმერული ბიოკომპოზიტური პრეპარატი „მეტრომერი“ - მეტრონიდაზოლით დატვირთული ფსევდოპროტეინული მკ-ის ყელირებადი სუსპენზია

## 2.6. მეტრონიდაზოლით დატვირთული მიკროკაფსულების ზომები, ზომების განაწილება და მათი მორფოლოგია

მეტრონიდაზოლით დატვირთულ მკ-ებს ვახასიათებდით ნაწილაკების საშუალო დიამეტრით, დიამეტრის ქვედა ზღვარით, დიამეტრის ზედა ზღვარით და ნაწილაკების ზომების განაწილებით, სპეციალური ხელსაწყო - ლაზერული მიკროსაიზერის (Laser particle sizer LS-C(III); Omec Instruments Co., LTD, Guangdong, China) გამოყენებით, რომელიც ეფუძნება სტატიკური შუქგაბნევის მეთოდს. ნაწილაკების ზომების განაწილებას წამლით დატვირ-

თული მკ-ის სუსპენზიაში ვადგენდით R კოეფიციენტის მნიშვნელობის მიხედვით, რომელიც განისაზღვრებოდა შემდეგი ფორმულით:

$$R = \frac{\text{დიამეტრის ზედა ზღვარი} - \text{დიამეტრის ქვედა ზღვარი}}{\text{საშუალო დიამეტრი}}$$

ითვლება, რომ როდესაც  $R < 1,5$  ნაწილაკების ზომების განაწილება ვიწყო, ხოლო როდესაც  $R > 1,5$  ზომების განაწილება ფართოა. კვლევის შედეგებში ნაწილაკების საშუალო დიამეტრი, დიამეტრის ქვედა ზღვარი და დიამეტრის ზედა ზღვარი მოცემულია, როგორც ხუთი პარალელური გაზომვის საშუალო  $\pm$  სტანდარტული გადახრა (SD). მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ-ის მორფოლოგიური კვლევა ჩატარებულია ოპტიკური მიკროსკოპის - ბინოკულარის (Model: biological microscope XSG series) გამოყენებით 200x გადიდებაზე.

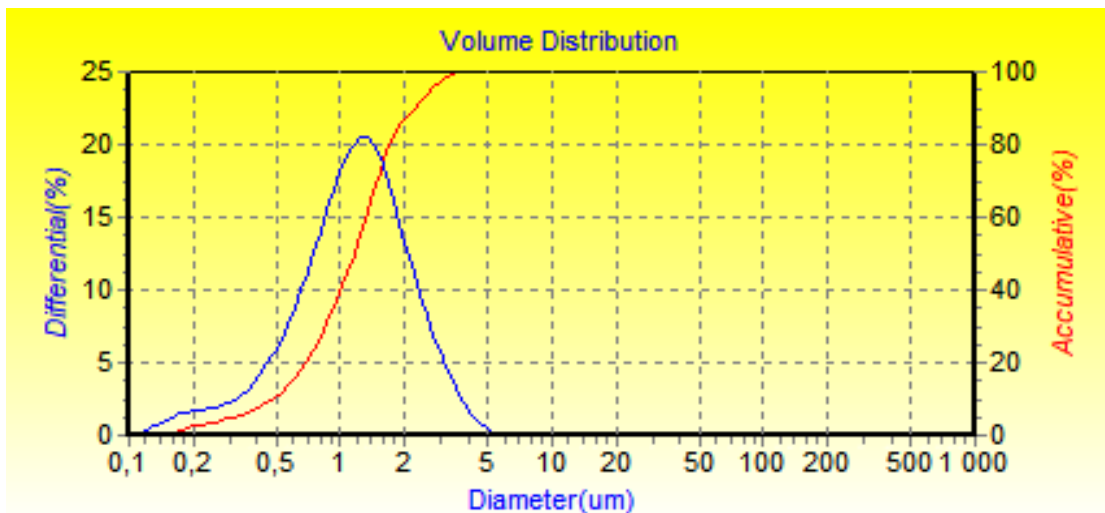
მეტრონიდაზოლით დატვირთულ მკ-ის გაზომვების შედეგები წარმოდგენილია ცხრილის სახით (იხ. ცხრილი 2), ნაწილაკების ზომების განაწილება წარმოდგენილია ნახაზში (იხ. ნახაზი 4).

**ცხრილი 2. მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ-ების ძირითადი პარამეტრები**

ექსპერიმენტის No	საშუალო დიამეტრი (მკმ) $\pm$ SD	დიამეტრის ქვედა ზღვარი (მკმ) $\pm$ SD	დიამეტრის ზედა ზღვარი (მკმ) $\pm$ SD	R	ნაწილაკების ზომების განაწილება
1	1,35	0,47	2,32	1,64	ფართო
2	1,02	0,44	2,26	1,52	ფართო
3	1,16	0,41	2,25	1,53	ფართო
<b>საშუალო <math>\pm</math> SD</b>	<b>1,17 <math>\pm</math> 0,103</b>	<b>0,44 <math>\pm</math> 0,060</b>	<b>2,27 <math>\pm</math> 0,482</b>	<b>1,56</b>	<b>ფართო</b>

**შენიშვნა:** ბოლო გრაფაში შედეგები წარმოდგენილია როგორც სამი პარალელური და დამოუკიდებელი ექსპერიმენტის საშუალო მნიშვნელობები  $\pm$  სტანდარტული გადახრა (SD);

როგორც შედეგებიდან ჩანს (ცხრილი 2), მკ-ის საშუალო დიამეტრი შეადგენს  $1,17 \pm 0,103$  მკმ, დიამეტრის ქვედა ზღვარი არის  $0,44 \pm 0,06$  მკმ, ხოლო დიამეტრის ზედა ზღვარი კი  $2,27 \pm 0,482$  მკმ. ნაწილაკების ზომების განაწილება მიკროსუსპენზიაში არის ფართო ( $R > 1,5$ ). როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, ნაწილაკების ზომების განაწილებაზე ემსჯელობდით R კოეფიციენტის მნიშვნელობის მიხედვით. როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, მიღებული მკ-ის ზომები და მათი განაწილება სუსპენზიაში ოპტიმალურია წამლის ადგილობრივი (ინტრავაგინალური) მიწოდებისათვის.

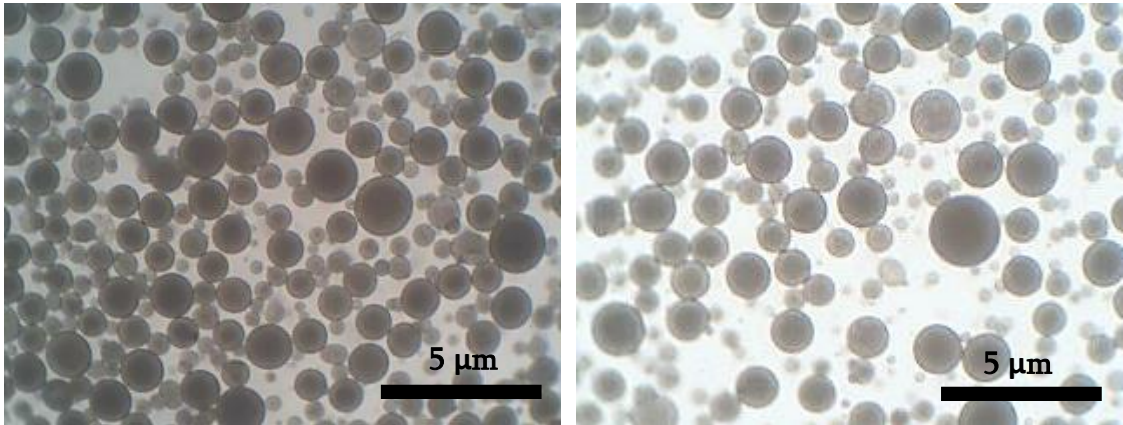


ნახაზი 4. მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ-ის ზომების განაწილება

კვლევის ფარგლებში ჩატარებულია წამლით დატვირთული მკ-ის მორფოლოგიური კვლევა ოპტიკური მიკროსკოპის გამოყენებით 200 X გადიდებაზე. მკ-ის მიკროფოტოგრაფიები წარმოდგენილია სურათ 5-ზე. როგორც მიკროფოტოგრაფიებიდან ჩანს, მიღებული წამლით დატვირთული მკ-ები სფერული ფორმისაა. საიზერის მონაცემების თანახმად მორფოლოგიური კვლევებისთვის გამოყენებული მკ-ის საშუალო დიამეტრი შეადგენდა 1,17 მკმ.

მცირე ზომის მკ-ის (1-2 მკმ) გამოყენების უპირატესობა მდგომარეობს იმაში, რომ მათ აქვთ უფრო განვითარებული ზედაპირი, შესწევთ უნარი უკეთ

დაფიქსირდნენ ლორწოვან ზედაპირზე, შესაბამისად აამალლონ პრეპარატის თერაპიული ეფექტურობა. აღნიშნულის გამო, უპირატესობა მივანიჭეთ მცირე ზომის მკ-ებს.



სურათი 5. 8L6-ის მკ-ის მიკროფოტოგრაფიები

მკ-ის ზომებს და ზომების განაწილებას კარგად ასახავს ასევე მორფოლოგიური კვლევების შედეგები, რომლებიც კარგ თანხვედრაშია ლაზერული მიკროსაიზერის მეშვეობით მიღებულ შედეგებთან. მიკროფოტოგრაფიებში ჩანს, რომ ნაწილაკების საშუალო დიამეტრი დაახლოებით არის 1 მკმ-ს ფარგლებში, ხოლო ნაწილაკებს გააჩნიათ ზომების ფართო განაწილება, რადგან მიკროსკოპში შესაძლებელია სხვადასხვა ზომის (პატარა, საშუალო თუ დიდი) ნაწილაკების დანახვა.

## 2.7. სხვადასხვა ფიზიკურ-ქიმიური პარამეტრების გავლენა მიკროკატსულების ფორმირებაზე

მკ-ის მიღების პროცესის ოპტიმიზაციის მიზნით შევისწავლეთ სხვადასხვა ფიზიკურ-ქიმიური პარამეტრების გავლენა მკ-ის ფორმირებაზე და მათ ძირითად მახასიათებლებზე (საშუალო დიამეტრი, ნაწილაკების ზომების განაწილება, დიამეტრის ქვედა და ზედა ზღვრები და სხვ). წინასწარი

კვლევებით დავადგინეთ, რომ წამლით დატვირთული და ცარიელი მკ-ის ძირითადი მახასიათებლები მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება ერთმანეთისგან. აქედან გამომდინარე, წამლის (მეტრონიდაზოლი) ხარჯვის შემცირების თვალსაზრისით პროცესის ოპტიმიზაციისთვის ექსპერიმენტები ჩავატარეთ ცარიელ, ანუ წამლით დაუტვირთავ მკ-ებზე.

### 2.7.1. ორგანულ ფაზაში პოლიმერის კონცენტრაციის გავლენა

მკ-ის ფორმირებაზე პოლიმერის კონცენტრაციის გავლენის შესასწავლად გამოვიყენეთ ორგანულ ფაზაში პოლიმერის კონცენტრაციის სამი მნიშვნელობა – 5; 7,5 და 13% (წონა/მოცულობა, წ/მ). პოლიმერის ამ კონცენტრაციების გამოყენებისას დამზადებულ სუსპენზიებში მკ-ის კონცენტრაცია შეადგენდა 20, 30 და 50 მკ/მლ, შესაბამისად. მკ-ის მიღების პროცესის პარამეტრები (ცვლადი და უცვლადი) მოცემულია ქვემოთ:

პროცესის პარამეტრები	
უცვლადი	ცვლადი
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ზან-ი პირველად წყლის ფაზაში – PVA (MW84-89KDa)</li> <li>• ზან-ი მეორად წყლის ფაზაში – PVA (MW84-89KDa)</li> <li>• ზან-ის კონცენტრაცია პირველად წყლის ფაზაში – 1% (წ/მ)</li> <li>• ზან-ის კონცენტრაცია მეორეულ წყლის ფაზაში – 1% (წ/მ)</li> <li>• პირველადი ემულსიის ჰომოგენიზაციის სიჩქარე – 10 000 ბრუნი/წთ</li> <li>• მეორადი ემულსიის ჰომოგენიზაციის სიჩქარე – 16 000 ბრუნი/წთ (მკირე ზომის მკ მიღება)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• პოლიმერის კონცენტრაცია ორგანულ ფაზაში – 5; 7,5 და 13 % (წ/მ)</li> </ul>

კვლევის შედეგები წარმოდგენილია ცხრილის სახით (ცხრილი 3). შედეგებიდან ჩანს, რომ ორგანულ ფაზაში პოლიმერის კონცენტრაციის გაზრდა 5-დან 13 %-მდე (წ/მ) იწვევს მკ-ის საშუალო დიამეტრის ზრდას 1,23-დან 3,60 მკმ-მდე. პოლიმერის კონცენტრაციის სამივე მნიშვნელობაზე მს

ხასიათდება ფართო განაწილებით ( $R>1,5$ ). შედეგებიდან გამომდინარე პოლიმერის ოპტიმალურ კონცენტრაციად შევარჩიეთ 5% (წ/მ).

**ცხრილი 3. ორგანულ ფაზაში პოლიმერის კონცენტრაციის გავლენა მკ-ის ფორმირებაზე**

პოლიმერის კონცენტრაცია ორგანულ ფაზაში (% წ/მ)	მკ-ის კონცენტრაცია დამზადებულ სუსპენზიაში (მგ/მლ)	საშუალო დიამეტრი (მკმ) $\pm$ SD	დიამეტრის ქვედა ზღვარი (მკმ) $\pm$ SD	დიამეტრის ზედა ზღვარი (მკმ) $\pm$ SD	R	ნაწილაკების ზომების განაწილება
5	20	1,23 $\pm$ 0,014	0,67 $\pm$ 0,004	2,58 $\pm$ 0,030	1,55	ფართო
7,5	30	2,62 $\pm$ 0,011	1,59 $\pm$ 0,007	5,62 $\pm$ 0,024	1,53	ფართო
13	50	3,60 $\pm$ 0,016	1,99 $\pm$ 0,003	7,49 $\pm$ 0,012	1,51	ფართო

### 2.7.2. წყლის ფაზაში ზან-ის კონცენტრაციის გავლენა

მკ-ის ფორმირებაზე ზან-ის კონცენტრაციის (მეორეულ წყლის ფაზაში) გავლენის შესწავლის მიზნით შევარჩიეთ კონცენტრაციების ხუთი სხვადასხვა მნიშვნელობა – 0,1; 0,5; 1,0; 2,5 და 5,0% (წ/მ). ამ ექსპერიმენტებში მკ-ის მიღების პროცესის პარამეტრები (უცვლადი და ცვლადი) მოცემულია ქვემოთ:

პროცესის პარამეტრები	
უცვლადი	ცვლადი
<ul style="list-style-type: none"> <li>პოლიმერის კონცენტრაცია ორგანულ ფაზაში – 5% (წ/მ)</li> <li>ზან-ი პირველად წყლის ფაზაში – PVA (MW84-89KDa)</li> <li>ზან-ი მეორად წყლის ფაზაში – PVA (MW84-89KDa)</li> <li>ზან-ის კონცენტრაცია წყლის ფაზებში – 1% (წ/მ)</li> <li>პირველადი ემულსიის ჰომოგენიზაციის სიჩქარე – 10 000 ბრუნი/წთ</li> <li>მეორადი ემულსიის ჰომოგენიზაციის სიჩქარე – 16 000 ბრუნი/წთ (მცირე ზომის მკ მიღება)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ზან-ის (PVA (MW84-89KDa) კონცენტრაცია მეორად წყლის ფაზაში – 0,1; 0,5; 1,0; 2,5; 5,0 % (წ/მ)</li> </ul>



ცდების შედეგები წარმოდგენილია ცხრილის სახით (იხ. ცხრილი 4). მიღებულმა შედეგებმა გვიჩვენა, რომ მეორეულ წყლის ფაზაში ზან-ის – პოლივინილის სპირტის (PVA) კონცენტრაციის გაზრდა 0,1-დან 5,0 %-მდე (წ/მ) იწვევს მკ-ის საშუალო დიამეტრის შემცირებას 4,02-დან 1,23 მკმ-მდე. აღსანიშნავია აგრეთვე, რომ PVA-ს დაბალ კონცენტრაციებზე (0,1 და 0,5 % წ/მ) აღვილი ჰქონდა მკ-ის ნაწილობრივ აგრეგაციას და თვალთ ხილული პოლიმერული აგრეგატების წარმოქმნას. PVA-ს 0,1 და 0,5 % წ/მ კონცენტრაციებზე მკ-ის ფარდობითი გამოსავალი შეადგენდა 69 და 86 %-ს, შესაბამისად. PVA-ს დანარჩენ კონცენტრაციებზე (1,0; 2,5 და 5,0 % წ/მ) მკ-ის აგრეგაცია არ აღინიშნებოდა, და შესაბამისად, მკ-ის ფარდობითი გამოსავალიც 100 %-ს შეადგენდა. ნაწილაკების ზომების განაწილება ყველა ექსპერიმენტის შემთხვევაში იყო ფართო ( $R > 1,5$ ) და ზან-ის კონცენტრაციაზე (წყლის ფაზაში) არ იყო დამოკიდებული.

**ცხრილი 4. წყლის ფაზაში ზან-ის კონცენტრაციის გავლენა მკ-ის ფორმირებაზე**

PVA-ს ( $M_w=84-89KDa$ ) კონცენტრაცია მეორად წყლის ფაზაში (% წ/მ)	საშუალო დიამეტრი (მკმ) $\pm SD$	დიამეტრის ქვედა ზღვარი (მკმ) $\pm SD$	დიამეტრის ზედა ზღვარი (მკმ) $\pm SD$	R	ნაწილაკების ზომების განაწილება	*მკ-ის ფარდობითი გამოსავალი (%)
0,1	4,02 $\pm$ 0,018	1,31 $\pm$ 0,001	10,11 $\pm$ 0,054	2,18	ფართო	69
0,5	3,90 $\pm$ 0,009	1,41 $\pm$ 0,001	7,46 $\pm$ 0,048	1,57	ფართო	86
1,0	1,33 $\pm$ 0,012	0,57 $\pm$ 0,004	3,18 $\pm$ 0,030	1,96	ფართო	100
2,5	1,23 $\pm$ 0,023	0,53 $\pm$ 0,002	3,29 $\pm$ 0,007	2,20	ფართო	100
5,0	1,29 $\pm$ 0,012	0,61 $\pm$ 0,003	3,10 $\pm$ 0,008	1,93	ფართო	100

$$*მკ-ის ფარდობითი გამოსავალი(\%) = \frac{\text{პოლიმერის საერთო მასა - აგრეგირებული პოლიმერის მასა}}{\text{პოლიმერის საერთო მასა}} \times 100\%$$

მიღებული შედეგებიდან შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ზან-ის კონცენტრაცია მეორად წყლის ფაზაში მნიშვნელოვანი ფაქტორია, რომელიც განაპირობებს როგორც მკ-ის ზომებს, ასევე მათ გამოსავალსაც. გამომდინარე

იქიდან, რომ ზან-ის კონცენტრაციის გაზრდა 1,0%-დან 5,0%-მდე არ იწვევს მკ-ის ზომების მნიშვნელოვან ცვლილებებს, ზან-ის ოპტიმალურ კონცენტრაციად შევარჩიეთ 1,0 % (ზან-ის ხარჯების შემცირების თვალსაზრისით).

### 2.7.3. ზან-ების ბუნების გავლენა

მკ-ის ფორმირებაზე ზედაპირულად აქტიური ნაერთების (ზან) ბუნების გავლენის შესასწავლად შევარჩიეთ შემდეგი ზან-ები: Kolliphor P188, Poloxamer 407, PVA (31KDa) და PVA (84-89KDa). კვლევებში ვახდენდით აღნიშნული დეტერგენტების ვარირებას როგორც პირველად, ასევე მეორეულ წყლის ფაზებში.

მკ-ის მიღების პროცესის პარამეტრები (უცვლადი და ცვლადი) მოცემულია ქვემოთ:

პროცესის პარამეტრები	
უცვლადი	ცვლადი
<ul style="list-style-type: none"> <li>• პოლიმერის კონცენტრაცია ორგანულ ფაზაში – 5% (წ/მ)</li> <li>• ზან-ის კონცენტრაცია პირველად წყლის ფაზაში – 1% (წ/მ)</li> <li>• ზან-ის კონცენტრაცია მეორად წყლის ფაზაში – 1% (წ/მ)</li> <li>• პირველადი ემულსიის ჰომოგენიზაციის სიჩქარე – 10 000 ბრუნი/წთ</li> <li>• მეორადი ემულსიის ჰომოგენიზაციის სიჩქარე – 16 000 ბრუნი/წთ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ზან-ი პირველად წყლის ფაზაში – Kolliphor P188, Poloxamer 407, PVA (MW 31KDa), PVA (MW 84-89KDa )</li> <li>• ზან-ი მეორად წყლის ფაზაში – Poloxamer 407, PVA (MW 31KDa), PVA (MW 84-89KDa )</li> </ul>

ექსპერიმენტების შედეგები წარმოდგენილია ცხრილ 5-ში. შედეგებიდან ჩანს, რომ ზან-ის ბუნება წყლის ფაზაში მნიშვნელოვნად მოქმედებს მკ-ის ფორმირებაზე. როგორც ცხრილ 3-ში ნაჩვენებია, სხვადასხვა ზან-ის თანაობისას მიღებული მკ-ის საშუალო დიამეტრი მერყეობს 1,27 – 2,63 მკმ ფარგლებში, ხოლო ნაწილაკების დიამეტრის ზედა ზღვარი კი მერყეობს 2,58-

6,33 მკმ ფარგლებში. პირველად წყლის ფაზაში ზან-ის ბუნებას ნაკლები გავლენა აქვს მკ-ის საშუალო დიამეტრზე და ზოგადად მკ-ის წარმოქმნის უნარიანობაზე. კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ზან-ის ბუნების გავლენა მნიშვნელოვანია ძირითადად მეორად წყლის ფაზაში სადაც წყლის ფაზის მოცულობა, და შესაბამისად, ზან-ის რაოდენობაც მეტია.

სასურველი ზომის მს საშუალო დიამეტრით  $\approx 1,2$  მკმ მიღებულია ზან-ების სახით პოლივინილის სპირტის გამოყენებით. მეორად წყლის ფაზაში ზან-ის სახით Poloxamer 407-ის გამოყენების შემთხვევაში ადგილი ჰქონდა პოლიმერის სრულ აგრეგაციას და, შესაბამისად, მს არ წარმოიქმნებოდა. მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე ოპტიმალურ ზან-ად (როგორც პირველად, ასევე მეორად წყლის ფაზაში) შერჩეულ იქნა მაღალ-მოლეკულური პოლივინილის სტირტი - PVA (MW 84-89KDa), რომლის გამოყენებისას მკ-ის საშუალო დიამეტრი შეადგენდა 1,27 მკმ, დიამეტრის ქვედა ზღვარი იყო 0,48 მკმ, ხოლო დიამეტრის ზედა ზღვარი კი 2,58 მკმ.

**ცხრილი 5. ზან-ების ბუნების გავლენა პირველად და მეორეულ წყლის ფაზაში მკ-ის ფორმირებაზე**

ზან-ი პირველად წყლის ფაზაში	ზან-ი მეორად წყლის ფაზაში	საშუალო დიამეტრი (მკმ) $\pm$ SD	დიამეტრის ქვედა ზღვარი (მკმ) $\pm$ SD	დიამეტრის ზედა ზღვარი (მკმ) $\pm$ SD	R	ნაწილაკების ზომების განაწილება
Kolliphor P188	PVA (MW 31KDa)	2,26 $\pm$ 0,011	1,13 $\pm$ 0,001	5,61 $\pm$ 0,002	1,98	ფართო
Kolliphor P188	PVA (MW 84-89KDa)	2,63 $\pm$ 0,014	1,22 $\pm$ 0,004	5,18 $\pm$ 0,030	1,54	ფართო
Poloxamer 407	PVA (MW 31KDa)	2,54 $\pm$ 0,006	1,51 $\pm$ 0,002	6,33 $\pm$ 0,056	1,89	ფართო
PVA (MW 31KDa)	PVA (MW 31KDa)	1,29 $\pm$ 0,002	0,55 $\pm$ 0,001	3,46 $\pm$ 0,004	1,93	ფართო
Poloxamer 407	PVA (MW 84-89KDa)	2,18 $\pm$ 0,008	1,08 $\pm$ 0,003	6,28 $\pm$ 0,015	2,3	ფართო
PVA (MW 84-89KDa)	PVA (MW 84-89KDa)	1,27 $\pm$ 0,008	0,48 $\pm$ 0,002	2,58 $\pm$ 0,012	1,65	ფართო
Kolliphor P188	Poloxamer 407	პოლიმერის სრული აგრეგაცია, მიკროსფეროები არ მიიღება				
Poloxamer 407	Poloxamer 407	პოლიმერის სრული აგრეგაცია, მიკროსფეროები არ მიიღება				

#### 2.7.4. ჰომოგენიზაციის სიჩქარის გავლენა

მკ-ის თორმირებაზე მეორადი ემულსიის ჰომოგენიზაციის სიჩქარის გავლენის შესწავლის მიზნით გამოვიყენეთ ჰომოგენიზაციის სიჩქარის სამი სხვადასხვა მნიშვნელობა – 10 000, 16 000 და 22 000 ბრუნი/წთ. მკ-ის მიღების პროცესის პარამეტრები (ცვლადი და უცვლადი) მოცემულია ქვემოთ:

პროცესის პარამეტრები	
უცვლადი	ცვლადი
<ul style="list-style-type: none"> <li>პოლიმერის კონცენტრაცია ორგანულ ფაზაში – 5% (წ/მ)</li> <li>ზან-ი პირველად წყლის ფაზაში – PVA (MW84-89KDa)</li> <li>ზან-ი მეორად წყლის ფაზაში – PVA (MW84-89KDa)</li> <li>ზან-ის კონცენტრაცია პირველად წყლის ფაზაში – 1% (წ/მ)</li> <li>ზან-ის კონცენტრაცია მეორად წყლის ფაზაში – 1% (წ/მ)</li> <li>პირველადი ემულსიის ჰომოგენიზაციის სიჩქარე – 10 000 ბრუნი/წთ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>მეორადი ემულსიის ჰომოგენიზაციის სიჩქარე – 10 000, 16 000, 22 000 ბრუნი/წთ</li> </ul>

კვლევის შედეგები წარმოდგენილია ცხრილის სახით (იხ. ცხრილი 6). ექსპერიმენტების შედეგებიდან ჩანს, რომ მეორადი ემულსიის ჰომოგენიზაციის სიჩქარის ზრდა 10 000 ბრუნი/წთ-დან 16 000 ბრუნი/წთ-მდე იწვევს მკ-ის საშუალო დიამეტრის შემცირებას, ხოლო ჰომოგენიზაციის სიჩქარის შემდგომი გაზრდა 22 000 ბრუნი/წთ-მდე არ ახდენს გავლენას მკ-ის მახასიათებლებზე. ჰომოგენიზაციის სიჩქარის სამივე მნიშვნელობაზე ნაწილაკების ზომების განაწილება ფართოა ( $R > 1,5$ ). პირველადი ემულსიის ჰომოგენიზაციის სიჩქარე ცდებში უცვლადი იყო, ვინაიდან ის განსაზღვრავს მხოლოდ წყლის წვეთების დისპერგირების ხარისხს პირველად W/O ემულსიაში და არ არის დაკავშირებული მკ-ის ზომებთან, ანუ არ განსაზღვრავს მეორად W/O/W ემულსიაში ორგანული ფაზის წვეთების ზომებს. მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე ჰომოგენიზაციის სიჩქარე 16 000 ბრუნი/წთ შერჩეულ იქნა როგორც ოპტიმალური.

**ცხრილი 6. ჰომოგენიზაციის სიჩქარის გავლენა მკ-ის ფორმირებაზე**

პირველადი ემულსიის მორევის სიჩქარე, ბრუნი/წთ	მეორადი ემულსიის მორევის სიჩქარე, ბრუნი/წთ	საშუალო დიამეტრი (მკმ) $\pm$ SD	დიამეტრის ქვედა ზღვარი (მკმ) $\pm$ SD	დიამეტრის ზედა ზღვარი (მკმ) $\pm$ SD	R	ნაწილაკების ზომების განაწილება
10 000	10 000	3,73 $\pm$ 0,014	1,47 $\pm$ 0,004	7,86 $\pm$ 0,030	1,71	ფართო
10 000	16 000	1,18 $\pm$ 0,004	0,50 $\pm$ 0,003	2,35 $\pm$ 0,003	1,56	ფართო
10 000	22 000	1,21 $\pm$ 0,001	0,56 $\pm$ 0,004	2,49 $\pm$ 0,012	1,59	ფართო

**2.7.5. მიკროკაფსულების სუსპენზიის დაყოვნების/დალექვის და შემდგომი რესუსპენდირების გავლენა**

ჩვენ მიერ შესწავლილ იქნა მიღებული მკ-ის რესუსპენდირების უნარი 48 სთ-იანი დაყოვნების/დალექვის შემდეგ. ამისათვის, დამზადებისთანავე განვსაზღვრეთ მკ-ის მახასიათებლები (ზომები და ნაწილაკების ზომების განაწილება) და შემდეგ სუსპენზია შევინახეთ დაბალ ტემპერატურაზე (მაცივარში). 48 სთ-ის შემდეგ მკ-ის რესუსპენდირებას ვახდენდით ენერგიული შენჯღრევით 3-5 წთ განმავლობაში. რესუსპენდირების შემდეგ განმეორებით ვსაზღვრავდით მკ-ის მახასიათებლებს. მკ-ის მიღების პროცესის პარამეტრები (ცვლადი და უცვლადი) მოცემულია ქვემოთ:

**პროცესის პარამეტრები**

- პოლიმერის კონცენტრაცია ორგანულ ფაზაში – 5% (წ/მ)
- ზან-ი პირველად წყლის ფაზაში – PVA (MW84-89KDa)
- ზან-ი მეორად წყლის ფაზაში – PVA (MW84-89KDa)
- ზან-ის კონცენტრაცია პირველად წყლის ფაზაში – 1% (წ/მ)
- ზან-ის კონცენტრაცია მეორად წყლის ფაზაში – 1% (წ/მ)
- პირველადი ემულსიის ჰომოგენიზაციის სიჩქარე – 10 000 ბრუნი/წთ
- მეორადი ემულსიის ჰომოგენიზაციის სიჩქარე – 16 000 ბრუნი/წთ

ექსპერიმენტების შედეგებიდან (ცხრილ 7) ჩანს, რომ მკ-ის მახასიათებლები დამზადებისთანავე და დალექვის/შემდგომი რესუსპენდირების შემდეგ პრაქტიკულად არ განსხვავდება ერთმანეთისგან, რაც მეტყველებს მიღებული მკ-ის მდგრადობაზე. გაზომვების შედეგებს შორის განსხვავება ცდომილების ფარგლებშია.

**ცხრილი 7. მკ-ის რესუსპენდირებადობა 48 სთ დაყოვნების/ დალექვის შემდეგ**

გაზომვა	საშუალო დიამეტრი (მკმ)±SD	დიამეტრის ქვედა ზღვარი (მკმ)±SD	დიამეტრის ზედა ზღვარი (მკმ)±SD	R	ნაწილაკების ზომების განაწილება
დამზადებისთანავე	1,15±0,003	0,48±0,007	2,45±0,003	1,71	ფართო
რესუსპენდირების (შენჯღრევის) შემდეგ	1,17±0,005	0,51±0,003	2,39±0,006	1,60	ფართო

ამრიგად, მკ-ის ფორმირებაზე სხვადასხვა ფიზიკურ-ქიმიური პარამეტრების ზეგავლენის შესწავლის შედეგად დადგინდა მკ-ის დამზადების ოპტიმალური პირობებში, რომლებიც წარმოდგენილია ცხრილის სახით (იხ. ცხრილი 8). ასალი პოლიმერული ბიოკომპოზიტური პრეპარატი „მეტრომერის“ - წამლით (მეტრონიდაზოლი) დატვირთული მკ-ის უერილერაბი სუსპენზიის მისაღებად გამოყენებულ იქნა ჩვენ მიერ ემპირიულად დადგენილი ოპტიმალური პირობები.

**ცხრილი 8: მკ-ის მიღების ექსპერიმენტულად შერჩეული ოპტიმალური პირობები**

- 
- პოლიმერის კონცენტრაცია ორგანულ ფაზაში – 50 მგ/მლ (5% წ/მ)
  - ზან-ი პირველად და მეორეულ წყლის ფაზებში – PVA (MW84-89KDa)
  - PVA-ს კონცენტრაცია პირველად წყლის ფაზაში – 10 მგ/მლ (1% წ/მ)
  - PVA-ს კონცენტრაცია მეორეულ წყლის ფაზაში – 10 მგ/მლ (1% წ/მ)
  - მეორეული ემულსიის ჰომოგენიზაციის სიჩქარე – 16 000 ბრუნი/წთ
-

## 2.8. მიკროკაფსულების სტაბილურობა შენახვისას

მკ-ის სუსპენზიის სამედიცინო გამოყენების თვალსაზრისით მეტად მნიშვნელოვანია მკ-ის სტაბილურობა შენახვისას. სტაბილურობის შესწავლის მიზნით დამზადებისთანავე განესაზღვრეთ მკ-ის ძირითადი პარამეტრები - ზომები და ნაწილაკების ზომების განაწილება. მიკროსუსპენზია შევინახეთ მაცივარში (4°C-ზე). შემდეგ, 3 თვის განმავლობაში პერიოდულად ვსაზღვრავდით მკ-ის მახასიათებლებს. უშუალო გაზომვამდე ვახდენდით დალექილი მკ-ის რესუსპენდირებას ენერგიული შენჯღრევით 5-10 წთ განმავლობაში. მკ მიღებულ იქნა ჩვენ მიერ ექსპერიმენტულად დადგენილ ოპტიმალურ პირობებში (იხ. ზემოთ).

ცხრილი 9. 4°C-ზე შენახული მკ-ის სტაბილურობა

გაზომვის დრო	საშუალო დიამეტრი (მკმ) $\pm$ SD	დიამეტრის ქვედა ზღვარი (მკმ) $\pm$ SD	დიამეტრის ზედა ზღვარი (მკმ) $\pm$ SD	R	ნაწილაკების ზომების განაწილება
დამზადებისთანავე	1,16	0,41	2,25	1,58	ფართო
1 კვირის შემდეგ	1,13	0,43	2,28	1,63	ფართო
2 კვირის შემდეგ	1,17	0,42	2,23	1,54	ფართო
3 კვირის შემდეგ	1,15	0,45	2,29	1,60	ფართო
4 კვირის შემდეგ	1,16	0,42	2,26	1,58	ფართო
6 კვირის შემდეგ	1,14	0,43	2,27	1,61	ფართო
8 კვირის შემდეგ	1,17	0,45	2,23	1,52	ფართო
10 კვირის შემდეგ	1,15	0,46	2,28	1,58	ფართო
12 კვირის შემდეგ	1,13	0,41	2,24	1,61	ფართო

კვლევის შედეგები წარმოდგენილია ცხრილის სახით (იხ. ცხრილ 9). როგორც შედეგებიდან ჩანს, მიღებულ მკ-ებს ახასიათებს მაღალი სტაბილურობა დაბალ ტემპერატურაზე შენახვისას. ცხრილიდან ჩანს, რომ მკ-ის საშუალო ზომები 3 თვის განმავლობაში პრაქტიკულად არ იცვლება და

იგივე რივისაა, რაც დამზადებისთანავე. რაც შეეხება ნაწილაკების ზომების განაწილებას, მიღებული მკ-ის R-კოეფიციენტის მნიშვნელობა, როგორც დამზადებისთანავე, ასევე შემდგომი გაზომვების შემთხვევაში, მეტია 1,5-ზე ( $R > 1,5$ ), რაც მეტყველებს ზომების ფართო განაწილებაზე.

## 2.9. წამლის ინკაფსულირების ეფექტურობის შესწავლა

მკ-ებში მეტრონიდაზოლის ინკაფსულირების ეფექტურობა დავადგინეთ სპექტროფოტომეტრული მეთოდის გამოყენებით, როგორც ეს აღწერილია Chronopoulou და თანამშრომლების მიერ [111]. წამლის ინკაფსულირების ორი მნიშვნელოვანი მახასიათებელი - ინკაფსულირების ეფექტურობა პროცენტებში (encapsulation efficiency, EE%) და წამლის ფაქტობრივი დატვირთვა პროცენტებში (actual drug loading in percentage, DL%) დადგენილ იქნა შემდეგნაირად: მეტრონიდაზოლით დატვირთული 8L6-ის მკ-ების ახლად დამზადებული სუსპენცია დავაცენტრიფუგირეთ 6 000 ბრუნი/წთ-ზე 30 წთ განმავლობაში LCEN-101 ცენტრიფუგის გამოყენებით (LCEN-101 clinical centrifuge). შემდეგ, მიღებული სუპერნატანტი გადავიტანეთ ცალკე სინჯარაში და მეტრონიდაზოლის კონცენტრაცია დავადგინეთ ოპტიკური სიმკვრივის გაზომვით 325 ნმ ტალღის სიგრძეზე უი-სპექტროფოტომეტრის გამოყენებით და მიღებული მონაცემების შემდგომი შედარებით მაკალიბრებელ მრუდთან.

მეტრონიდაზოლის მაკალიბრებელი მრუდის ასაგებად დავამზადეთ წამლის განსხვავებული კონცენტრაციის განზავებული წყალხსნარები და განვსაზღვრეთ თითოეული ხსნარის შთანთქმა 325 ნმ ტალღის სიგრძეზე. მიღებული შედეგების საფუძველზე ავაგეთ მეტრონიდაზოლის მაკალიბრებელი მრუდი, რომელიც გვიჩვენებს ოპტიკური სიმკვრივის (შთანთქმის) დამოკიდებულებას წამლის კონცენტრაციაზე. ჩატარებულია სამი პარალელური და დამოუკიდებელი ექსპერიმენტი და შედეგები ნაჩვენებია, როგორც



საშუალო არითმეტიკული  $\pm$  სტანდარტული გადახრა (standard deviation, SD). EE% და DL%-ის მნიშვნელობები დაფიანგარიშეთ შემდეგი ფორმულების გამოყენებით:

$$EE\% = \frac{\text{მს ში ინკაფსულირებული წამლის მასა}}{\text{წყლის ფაზაში გახსნილი წამლის საწყისი მასა}} \times 100\%$$

$$DL\% = \frac{\text{მს ში ინკაფსულირებული წამლის მასა}}{\text{წამლით დატვირთული მკ ის მასა}} \times 100\%$$

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, იმისათვის, რომ მიგვეღწია წამლის მაქსიმალურ ჩართვას (ინკაფსულირებას) ფსევდოპროტეინულ მკ-ებში, მეტრონიდაზოლი გახსნილი იყო წყლის ფაზაში მაქსიმალური კონცენტრაციით (მეტრონიდაზოლის ხსნადობიდან გამომდინარე), რაც შეადგენდა 10 მგ/მლ.

**ცხრილი 10. მეტრონიდაზოლის ინკაფსულირების მახასიათებლები**

ექსპერიმენტის No	წამლის ინკაფსულირების მახასიათებელი	
	EE%	DL%
1	17,9	7,8
2	20,1	9,0
3	16,5	7,4
<b>საშუალო <math>\pm</math> SD</b>	<b>18,2 <math>\pm</math> 2,1</b>	<b>8,1 <math>\pm</math> 0,8</b>

**შენიშვნა:** ბოლო გრაფაში შედეგები წარმოდგენილია როგორც სამი პარალელური და დამოუკიდებელი ექსპერიმენტის საშუალო მნიშვნელობები  $\pm$  სტანდარტული გადახრა (SD). EE%- წამლის ინკაფსულირების ეფექტურობა პროცენტებში; DL% - წამლის ფაქტობრივი დატვირთვა პროცენტებში

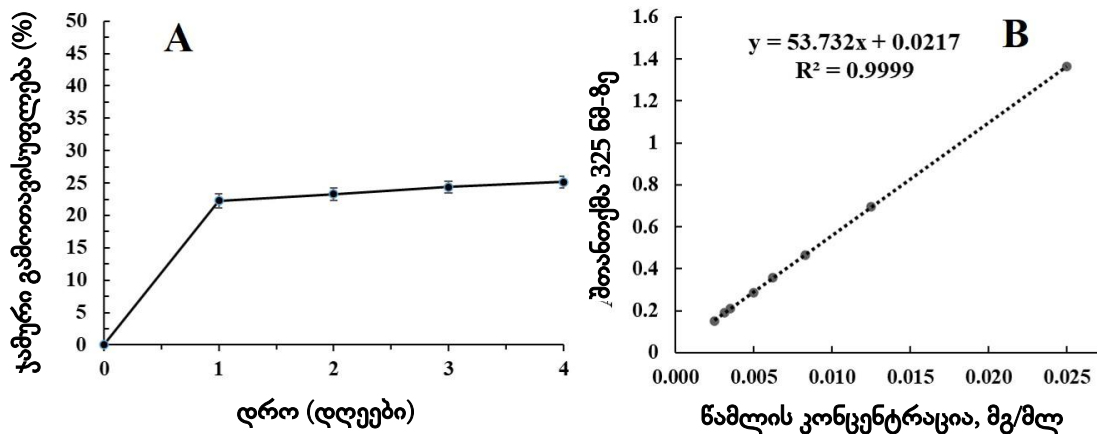
კვლევის შედეგები წარმოდგენილია ცხრილის სახით (იხ. ცხრილი 10). როგორც შედეგებიდან ჩანს, მეტრონიდაზოლი წარმატებით იქნა ინკაფსულირებული ფსევდოპროტეინულ მკ-ებში. ასე, წამლის საშუალო ინკაფსულირების ეფექტურობა უდრის  $18.2 \pm 2.1\%$ -ს, ხოლო წამლის საშუალო ფაქტობრივი დატვირთვა შეადგენს  $8.1 \pm 0.8\%$ -ს.

## 2.10. წამლის გამოთავისუფლების კინეტიკის შესწავლა

მეტრონიდაზოლით დატვირთული 8L6-ის მკ-ებიდან წამლის გამოთავისუფლების კინეტიკა შევისწავლეთ *in vitro* ცდებში დიალიზის მეთოდის გამოყენებით, როგორც ეს აღწერილია Krishnan-სა და თანამშრომლების მიერ [112]. 10 მლ ახლად დამზადებული და გარეცხილი (ცენტრიფუგირებით) წამლით დატვირთული მკ-ის სუსპენზია, რომელიც შეიცავდა დაახლოებით 18,2 მგ მეტრონიდაზოლს, გადავიტანეთ სადიალიზე პარკში (MWCO 25 kDa). შემდეგ, სადიალიზე პარკი მოვათავსეთ (ჩაძირულ მდგომარეობაში) 200 მლ ფოსფატურ ბუფერში (pH = 7,0) (გამოთავისუფლების არე) და დაბალი სიჩქარით (300 ბრუნი/წთ) მაგნიტურ სარეგზე ვურევდით ორგანიზმის ტემპერატურაზე ( $37^{\circ}\text{C}$ ). წინასწარ განსაზღვრული დროის მონენტებში ვიღებდით 4 მლ გამოთავისუფლების არეს (ფოსფატურ ბუფერს) და მასში ვადგენდით მეტრონიდაზოლის კონცენტრაციას უი-სპექტროსკოპული მეთოდის გამოყენებით. ანალიზის შემდეგ, აღებულ 4 მლ ბუფერს ვაბრუნებდით გამოთავისუფლების არეში მუდმივი მოცულობის შესანარჩუნებლად (200 მლ). წამლის ჯამური გამოთავისუფლების პროფილი დავიანგარიშეთ დროის განსაზღვრულ მომენტში გამოთავისუფლებული წამლის მასის შეფარდებით მკ-ში არსებული წამლის საწყის მასასთან (18,2 მგ). ჩატარებულია სამი პარალელური და დამოუკიდებელი ექსპერიმენტი და შედეგები ნაჩვენებია, როგორც საშუალო არითმეტიკული  $\pm$  სტანდარტული გადახრა (standard deviation, SD).

მეტრონიდაზოლის *in vitro* გამოთავისუფლების კინეტიკა შესწავლილია ფოსფატურ ბუფერში (ნეიტრალურ არეში, pH=7.0) 37°C-ზე 4 დღის განმავლობაში. აღნიშნული ექსპერიმენტებისთვის ნეიტრალური არეს შერჩევის მიზეზი იყო ის, რომ ტრიქომონადური ანთების დროს, ისევე როგორც ბაქტერიული ანთებების შემთხვევაში, ვაგინალურ ღრუში პრაქტიკულად ნეიტრალური არეა (pH =6,5-7,0).

წამლის გამოთავისუფლების კინეტიკის შესწავლის შედეგები წარმოდგენილია როგორც სამი პარალელური და დამოუკიდებელი ექსპერიმენტის საშუალო მნიშვნელობები  $\pm$  სტანდარტული გადახრა (SD) (იხ. ნახაზი 5).



**ნახაზი 5.** მკ-დან მეტრონიდაზოლის *in vitro* გამოთავისუფლების კინეტიკა ფოსფატურ ბუფერში 37°C-ზე

შენიშვნა: A – მეტრონიდაზოლის მკ-ებიდან გამოთავისუფლების მრუდი  
 B – მეტრონიდაზოლის მაკალიბრებელი მრუდი

როგორც შედეგებიდან ჩანს, მკ-დან წამლის *in vitro* გამოთავისუფლების მრუდი ხასიათდება ორი ფაზით: 1) საწყისი მყისიერი გამოთავისუფლებით და 2) შემდგომი ნელი და გახანგრძლივებული გამოთავისუფლებით. შედეგებიდან ჩანს, რომ მყისიერი გამოთავისუფლების ფაზაში 24 სთ-ის გამნავლობაში მკ-ებიდან გამოიყო სულ 22.3% მეტრონიდაზოლი. შემდეგ, მე-2 დღიდან მე-4 დღის ბოლომდე წამლის გამოთავისუფლება ხდებოდა ნელი და პრაქტიკულად უცვლელი სიჩქარით (დაახლოებით 1%/დღეში). ამ 3 დღის

განმავლობაში (მე-2-დან მე-4-მდე) სულ გამოთავისუფლებულია მხოლოდ 2,9% მეტრონიდაზოლი. მთელი საცდელი პერიოდის (4 დღე) განმავლობაში სულ მკ-ებიდან გამოთავისუფლებულია 25,2% მეტრონიდაზოლი.

ლიტერატურაში არსებული მონაცემების თანახმად, წამლის საწყისი მყისიერი გამოთავისუფლება ჩვეულებრივ დაკავშირებულია იმ გარემოებასთან, რომ წამლის მოლეკულები, რომლებიც განლაგებულია ნაწილაკის ზედაპირთან ან ადსორბირებულია მის ზედაპირზე, უფრო სწრაფად „გამოირეცხება“ ნაწილაკებიდან ვიდრე დანარჩენი მოლეკულები, რომლებიც ნაწილაკების მატრიქსშია (ღრმად) მოთავსებული [113]. წამლის გამოთავისუფლების მეორე ნელი და პროლონგირებული ფაზა, ჩვენი აზრით, დაკავშირებულია ფსევდოპროტეინის 8L6-ის დეგრადაციის დაბალ სიჩქარესთან - აღნიშნული ფსევდოპროტეინის ჰიდროლიზი ნელა მიმდინარეობს ძირითად ჯაჭვში CO-NH ამიდური ბმების არსებობის გამო.

## **2.11. ახალი ბიოკომპოზიტური პრეპარატის - მეტრონიდაზოლით დატვირთული მიკროკაფსულების სუსპენზიის უსაფრთხოების შესწავლა**

### **2.11.1. პრეპარატის მწვავე ტოქსიკური მოქმედების შესწავლა**

ვინაიდან ახალი ფარმაკოლოგიური საშუალების (პრეპარატის) სახით წარმოდგენილი ნებისმიერი ნივთიერება შესწავლილი უნდა იქნას უსაფრთხოების თვალსაზრისით [114, 115], ჩვენ მიერ შესწავლილი იქნა მიღებული ახალი ბიოკომპოზიტური პრეპარატის - მეტრონიდაზოლით დატვირთული ფსევდოპროტეინული მკ-ის სუსპენზიის მწვავე ტოქსიკურობაზე. აღნიშნული კვლევა მიზნად ისახავდა მწვავე ტოქსიკურობის - სასიკვდილო დოზის (ე.წ. LD50) დადგენას და ასევე ტოქსიკურობის სიმპტომების გამოვლენას და მათ რეგისტრაციას.

პრეპარატის მწვავე ტოქსიკურობა შევისწავლეთ თეთრ რანდომიზირებულ ალბინოს თაგვებზე „ფარმაკოლოგიური საშუალებების უსაფრთხოების წინაკლინიკური შეფასების წესების“ თანახმად. ამისათვის დადგენილ იქნა პრეპარატის სადღელამისო ნორმა თაგვებისთვის - 0,07 მლ. პრეპარატი თაგვებს ეძლეოდათ პერორალურად 5 ჯერ მეტი დოზით ყოველ მეორე დღეს. დაკვირვება ტარდებოდა 20 ლაბორატორიულ თაგვზე, რომლებიც განაწილდა 2 ჯგუფში თანაბარი რაოდენობით. სხეულის მასა ორივე ჯგუფში იდენტური იყო და საშუალოდ შეადგენდა 20,07 გრამს. ცხოველები ინახებოდა ვივარიუმში კვების რაციონისა და კარანტინის სათანადო ვადების დაცვით. პირველი ჯგუფის ცხოველებს პრეპარატი ეძლეოდათ პერორალურად 10 ჯერ გაზრდილი დოზით, ხოლო მეორე საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებს კი ექსპერიმენტის პირობებით განსაზღვრულ დროში ეძლეოდათ 2 % სახამებლის სუსპენზია იგივე ოდენობით, რაც პრეპარატი (0,07 მლ).

პრეპარატის ტოქსიკური ეფექტების შეფასება ხდებოდა ორგინის შკალის მიხედვით [116]. აღნიშნული შკალის მიხედვით ვაფასებდით შემდეგ რეაქციებს: გარემოში გათვითცნობიერება, ორიენტირება და ცნოსვითი რეაქციები, განწყობა-ემოციურობა (აგრესიულობა, მოუსვენრობის გაღრმავება), მოძრაობითი უნარი, ცენტრალური ნერვული სისტემის აგზნება (კანკალი, შეკრთომა, კრუნჩხვა, კულის გაშეშება), პოზა (კიდურების მდგომარეობა - მოხრილი, გაშლილი; პროსტრაცია, შებოჭილობა), მოტორული დისკორდინაცია (უჩვეულო სიარული, ბარბაცი, დგომის რეფლექსი), კუნთოვანი ტონუსი (მუცლის დაჭიმულობა, ჩაჭიდულობის ძალა, ჩაზნექილი ზურგი), რეფლექსები (იპსილატერული მოხრის რეფლექსი, რქოვანას და ნიჟარას რეფლექსები), ავტონომიური რეაქციები (ეგზოფთალმი, ქუთუთოები, შარდვა, ცრემლდენა, ნერწყვდენა, გუგა, კანის ფერი ნიჟარაზე, აბურძგენა), ჰიპერემიის, გულის ცემის და სუნთქვის სიხშირე ან ციანოზი, დაყოვნებული ან მყისიერი სიკვდილი. სხეულის მასის ნამატის

კონტროლს ვახდენდით ექსპერიმენტის დაწყების დღეს და შემდგომ ფიქსირებული დროის ინტერვალის გამოშვებით (ყოველ მეშვიდე დღეს).

ცხოველებზე დაკვირვება ხორციელდებოდა საკვლევი ნივთიერებების მიღებისას და მიღებიდან ათი წუთის, ერთი, ორი, და ოთხი საათის განმავლობაში და შემდეგ დღეში ერთხელ ყოველდღიურად 14 დღის განმავლობაში. დაკვირვების პერიოდში ყველა ცხოველი ჯანმრთელი და აქტიური იყო. ექსპერიმენტული ცხოველების მოძრაობითი უნარი, ცნოსვითი რეაქციები და ორიენტირება გარემოში დაკვირვების მთელ პერიოდში იყო ნორმაში, აგრესიულობა ან მოუსვენრობა არ აღინიშნებოდა. ნორმაში იყო შენარჩუნებული ასევე მოტორული აქტიურობა, პოზა, რეფლექსები გარე გაღიზიანებაზე (შეხება, ხმაური, ტკივილი, სინათლე) და კუნთოვანი ტონუსი.

ასევე ნორმის ფარგლებში იყო შენარჩუნებული ავტონომიური რეაქციები. სუნთქვისა და გულისცემის სიხშირე საწყის მაჩვენებლებს შეესაბამებოდა. საცდელ ცხოველებში თვალთ შესამჩნევი გამოვლინებები არ აღინიშნებოდა. თავგების სხეულის წონის ნამატი არ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლებისაგან. მთელი საცდელი პერიოდის განმავლობაში თავგები ნორმის ფარგლებში მოიხმარდნენ საკვებსა და წყალს. დაკვირვების პერიოდში ცხოველების დაცემა არ რეგისტრირებულა. სასიკვდილო დოზის (LD50) ზუსტი დადგენა შეუძლებელი იყო თავგების კვდომის არარსებობის გამო.

### **2.11.2. პრეპარატის ადგილობრივი გამაღიზიანებლობის შესწავლა**

ფარმაკოლოგიური საშუალების სახით წარმოდგენილი ნებისმიერი ნივთიერება, რომელიც განკუთვნილია ლოკალური გამოყენებისათვის, ასევე შესწავლილი უნდა იქნას ადგილობრივი გამაღიზიანებლობისა და მაალერგიზაციულობის თვალსაზრისით [114, 115]. ადრინდელ კვლევებში ჩვენმა ჯგუფმა

აჩვენა წინამდებარე კვლევაში გამოყენებული პოლიესტერამიდური კლასის ფსევდოპროტეინული მატრიქსის საფუძველზე მიღებული ორი პრეპარატის („მიტოკოლი“ და „ფტოროკოლი“) [117, 118] სრული უსაფრთხოება, რაც, თავის მხრივ, გამოყენებულ ფსევდოპროტეინის უსაფრთხოებაზე მეტყველებს. ამ გარემოებამ შესაძლებლობა მოგვცა ახალი პრეპარატი „მეტრომერი“ შეგვესწავლა მწვავე ტოქსიკურობასა და ადგილობრივ გამაღიზიანებლობაზე შემოკლებული პროგრამით.

ადგილობრივი გამაღიზიანებელი და მაალერგინიზებული მოქმედების შეფასებისათვის ხდებოდა სუსპენზიის 0,2 მლ წასმა დეპილირებული კანის 2 სმ<sup>2</sup> ზედაპირზე ყოველდღიურად. საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში ხდებოდა ზეითუნის ზეთის 0,2 მლ წასმა დეპილირებული კანის 2 სმ<sup>2</sup> ზედაპირზე. შეზღვევა გრძელდებოდა 14 დღის განმავლობაში.

კვლევის შედეგებმა გვიჩვენა, რომ მთელი საცდელი პერიოდის განმავლობაში თავგებს არ აღინიშნებოდა კანის გაღიზიანების ნიშნები, როგორცაა კანის ჰიპერემია, ქავილი და ზოგადი დაზიანებები. დაკვირვება ხორციელდებოდა საკვლევი ნივთიერების შეზღვევისას და ორი საათის განმავლობაში, შემდეგ ყოველი მომდევნო დღეს დღეში ერთხელ 14 დღის განმავლობაში. ინტეგრალური მაჩვენებლების ნორმიდან გადახრა საცდელ პერიოდში არ დაფიქსირებულა.

დაკვირვების პერიოდში ყველა საცდელი ცხოველი ჯანმრთელი და აქტიური იყო. მათი ყნოსვითი რეაქციები, მოძრაობითი უნარი და ორიენტირება გარემოში იყო ნორმის ფარგლებში. მოუსვენრობა ან აგრესიულობა თავგებში არ აღინიშნებოდა. კუნთოვანი ტონუსი, პოზა, მოტორული აქტიურობა და რეფლექსები გარე გაღიზიანების მიმართ (ტკივილი, შეხება, სინათლე, ხმაური) ნორმაში იყო შენარჩუნებული. ასევე ნორმის ფარგლებში იყო შენარჩუნებული ავტონომიური რეაქციები. გულისცემისა და სუნთქვის სიხშირე ანალოგიურ სანყის მაჩვენებლებს შეესაბამებოდა. საცდელ ცხოველებში არ აღინიშნებოდა თვალთ შესამჩნევი გამოვლინებები.

თავგების სხეულის წონის ნამატი არ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლებისაგან. მთელი საცდელი პერიოდის განმავლობაში თავგების მიერ საკვების და წყლის მოხმარება ნორმის ფარგლებში იყო, ხოლო ცხოველების დაცემა არ დარეგისტრირებულა.

### 2.11.3. საცდელი ცხოველების მაკროსკოპიული გამოკვლევა

ზემოაღნიშნული ბიოლოგიური კვლევების (პუნქტები 2.11.1 და 2.11.2) მნიშვნელოვან ნაწილს წარმოადგენდა ექსპერიმენტული ცხოველების მაკროსკოპიული გამოკვლევა. ამისათვის, ცდების ბოლოს ხდებოდა ლაბორატორიული თავგების დათვალიერება მაკროსკოპულ დონეზე და ფასდებოდა როგორც თავგების გარეგანი მდგომარეობა (კანისა და ბეწვის ფერი, კიდეების ფორმა და განლაგება, და ა.შ.), ისე მათი შინაგანი ორგანოების (გული, ფილტვები, ელენთა, ღვიძლი, შარდის ბუბტი და ა.შ.) მდგომარეობაც.

როგორც ზემოთ იყო აღნიშნული, ბიოლოგიური კვლევების მნიშვნელოვან ნაწილს წარმოადგენდა ექსპერიმენტული ცხოველების (თავგების) მაკროსკოპიული გამოკვლევა. ამისათვის, ექსპერიმენტის ბოლოს ვახდენდით ლაბორატორიული თავგების დათვალიერებას მაკროსკოპულ დონეზე და ვათვასებდით როგორც თავგების გარეგან მდგომარეობას (კანისა და ბეწვის ფერი, კიდეების ფორმა და განლაგება, და ა.შ.), ისე მათი შინაგანი ორგანოების მდგომარეობასაც.

შედეგებმა გვიჩვენა, რომ საცდელი ცხოველების მდგომარეობა იყო ნორმის ფარგლებში. ასე, თავგებში ბეწვის საფარი იყო სუფთა, სწორად განლაგებული, ყურებისა და კიდეების კანი ვარდისფერი და სუფთა. თმის ბუდობრივი ცვენის კერები საცდელი ცხოველების დათვალიერებისას არ იყო აღმოჩენილი. თავგებს ასევე არ აღენიშნებოდათ ბუნებრივი ხვრელებიდან გამონადენი.



შინაგანი ორგანოები საცდელ ცხოველებში განლაგებული იყო სწორად. ქსოვილები იყო სუფთა, ცხიმოვანი ქსოვილი საშუალოდ იყო განვითარებული. სეროზული გარსების ზედაპირი იყო ნამიანი, კრიალა, გარსები იყო გამჭვირვალე. მიოკარდიუმი იყო მკვრივი, ენდოკარდიუმი იყო ნორმის ფარგლებში, სუფთა, ხოლო პარკუჭების ღრუ ცარიელი იყო. ცხოველების ფილტვები იყო ვარდისფერი და ჰაეროვანი (არ იძირებოდა წყალში), სისხლჩაქცევებს პარენქიმის არეში ადგილი არ ჰქონია. თავების განაკვეთზე სისხლი ან სითხე არ დაედინებოდა. ღვიძლი და ელენთა საცდელ ცხოველებში გადიდებული არ იყო, ორგანოების ზედაპირი იყო სადა, ნამიანი და კრიალა. განაკვეთზე ანაფხეკს არ იძლეოდა. თირკმლების კაფსულა ადვილად სცილდებოდა, ორივე თირკმლის ზედაპირი იყო სადა, განაკვეთზე ქერქოვანი და ტვინოვანი ნივთიერება იყო ადვილად გასარჩევი. თავების შარდის ბუშტი იყო სავსე, შარდი გამჭვირვალე.

ამრიგად, ექსპერიმენტებმა ცხადყო, რომ ახალ ბიოკომპოზიტურ პრეპარატს მწვავე ტოქსიურობა, ადგილობრივი გამალიზიანებლობა და მაალერგიზებული მოქმედება არ ახასიათებს. ამასთან, იმ გარემოებიდან გამომდინარე, რომ „მეტრომერი“ მრავალკომპონენტური სუსპენზიაა, არ შეიძლება გამოირიცხოს ჰიპერსენსიბილიზაციის განვითარება ადამიანებში, სუსპენზიაში შემავალი რომელიმე კომპონენტის მიმართ, ინდივიდუალური ჰიპერმგრძობელობის შემთხვევაში.

## **2.12. ახალი ბიოკომპოზიტური პრეპარატის შეზღუდული კლინიკური კვლევა/გამოცდა ტრიქომონადული ცერვიციტების სამკურნალოდ**

მთელ მსოფლიოში შეზღუდული კლინიკური კვლევა არის წამლის განვითარების განუყოფელი ეტაპი, რომელიც წინ უსწრებს მის ფართო სამედიცინო გამოყენებას. კლინიკურ კვლევებში ახალი პრეპარატის ან

წამლის მიწოდების ახალი სისტემის შესწავლა ხდება მისი ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შესახებ მონაცემების მისაღებად.

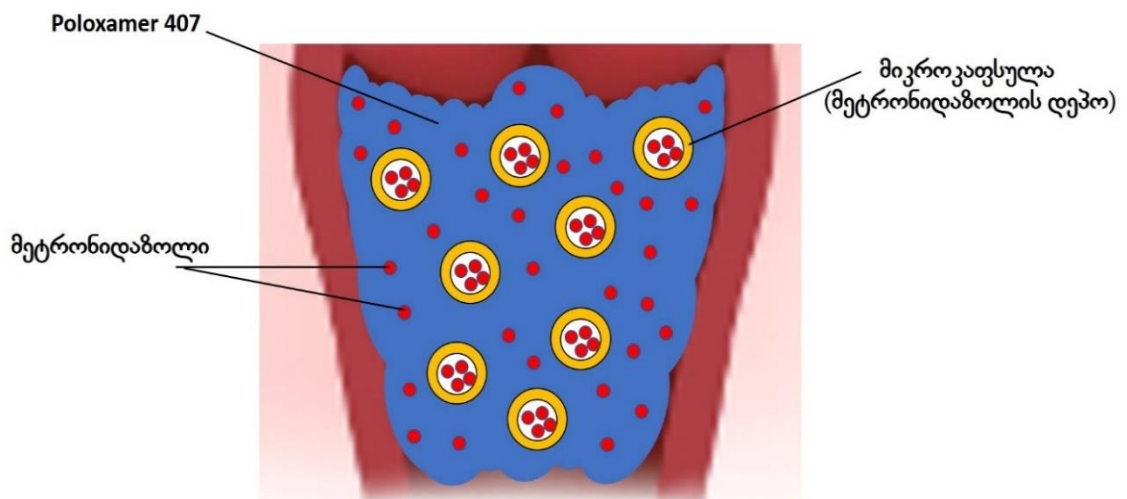
ახალი ფარმაკოლოგიური საშუალებისა და წამლის მიწოდების სისტემის შემუშავების პროცესი შეუძლებელია წარმართოს კლინიკური კვლევის გარეშე, ვინაიდან ცხოველებსა და ბიოლოგიურ მოდელებზე ჩატარებული კვლევების შედეგების ექსტრაპოლაცია შესაძლებელია მხოლოდ ზოგადი ფორმით და ზოგჯერ შეუძლებელიც კია. მაგალითად, ფარმაკოკინეტიკა (როგორ ხდება პრეპარატის მოხვედრა სისხლში, განაწილება ორგანიზმში და გარეთ) ადამიანებში, ლაბორატორიულ საცდელ ცხოველებში მიმდინარე ფარმაკოკინეტიკისგან განსხვავდება [115]. ამასთან, პრეკლინიკური კვლევის ანალიზი ძალზე მნიშვნელოვანია გვერდითი მოვლენების აღბათობისა და ხასიათის შესაფასებლად, ადამიანში პრეპარატის თვისებების შესწავლის საწყისი დონის გამოსათვლელად.

შეზღუდული კლინიკური გამოკვლევის დაწყება შესაძლებელია მხოლოდ მას შემდეგ, რაც მიღებულია დამაკმაყოფილებელი შედეგი წინასწარი კლინიკური კვლევების დროს (ბიოლოგიურ მოდელებსა და ლაბორატორიულ ცხოველებზე ჩატარებული კვლევები). თავდაპირველად, ექსპერიმენტული პრეპარატი შეისწავლება მცირე რაოდენობის პაციენტებთან და/ან ჯანმრთელ მოხალისეებთან. მისი უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის შესახებ მონაცემების დაგროვების შედეგად, შემდგომ კვლევაში მონაწილე პაციენტების რიცხვი იზრდება და თავად პრეპარატი შედარებულია უკვე ცნობილ და სამედიცინო პრაქტიკაში ფართოდ გამოყენებულ პრეპარატებთან.

თანამედროვე ქიმიური ტექნოლოგიის მიღწევების მეშვეობით შევქმენით ბიოკომპოზიტური პრეპარატი „მეტრომერი“ - მეტრონიდაზოლით დატვირთული ფსევდოპროტეინული მკ-ის უელირებადი სუსპენზია, რომელიც გამოვიყენეთ წამლის ლოკალური მიწოდებისათვის. ასეთი ლოკალური მიწოდების სისტემები განსაკუთრებით ეფექტურია ისეთი პათოლოგიების დროს, რომლებიც ლოკალიზებულია ზედაპირულად, რამეთუ ბიოდეგრად-

ღირებად პოლიმერულ მატრიქსში ჩართული (დეჰონირებული) პრეპარატი გამოთავისუფლდება დანიშნულების ადგილზე მდგრადად და კონტროლირებადი სიჩქარით [119, 120].

პოლიესტერამიდი 8L6 და მისი მონათესავე ლეიციწმემცველი ფსევდოპროტეინები გამოირჩევა მაღალი ბიოთავსებადობით და ქსოვილების რეგენერაციის მაღალი პოტენციალით, რის გამოც წარმატებით იქნა გამოყენებული ზედაპირული ჭრილობებისა და წყლულების შეხორცებისათვის [121, 122], ვასკულარული სტენტის საფარად [123], თვალში წამლის ადმინისტრირებისთვის [124, 125], ასევე მატრიქსად ბიოკომპოზიტური პრეპარატების მისაღებად და ა.შ. აღსანიშნავია, რომ „მეტრომერს“ უელირებად კომპონენტად დამატებული აქვს Poloxamer 407 (პოლიეთილენგლიკოლისა და პოლიპროპილენგლიკოლის ტრიბლოკ-თანაპოლიმერი), რომელიც ფართოდ გამოიყენება ფარმაცევტულ პრაქტიკაში [126]. Poloxamer 407-ის ამ უნიკალური თვისების გამო, შესაძლებელი ხდება ბიოკომპოზიტური პრეპარატით ვაგინალური სივრცის მაქსიმალური და ეფექტური შევსება და მისი იქ დაფიქსირება ღროის განმავლობაში (იხ. სქემა 9).



სქემა 9. მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ-ის სუსპენზიის (ჰიდროგელის) განლაგება ვაგინალურ ღრუში და მისი სქემატური აგებულება

კომპოზიტური პრეპარატი „მეტრომერი“ თეთრი ფერის უსუნო სუსპენზია, რომელიც თხიერია (ბლანტ-დენადია) მაცივრის ტემპერატურაზე და უელირდება 30°C ზემოთ გათბობისას (ანუ სხეულის ტემპერატურაზე). პრეპარატის შემადგენლობაში შემავალი პოლიმერი დაშლის შედეგად გამოყოფს არათუ არატოქსიკურ, უვნებელ დაშლის პროდუქტებს, არამედ ნივთიერებებს, რომლებიც შეიძლება ორგანიზმში ასიმილირდეს მეტაბოლიზმში ჩართვით და აქტიური მონაწილეობა მიიღოს ორგანიზმის სხვადასხვა სახის ქსოვილის აღდგენითი, რეგენერაციული პროცესების სწრაფ და ეფექტურ წარმართვაში.

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, უსაფრთხოების კვლევამ დაადასტურა, რომ პრეპარატ „მეტრომერს“ არ ახასიათებს კუმულაციური, მწვავე ტოქსიკური, ალერგიული ან ადგილობრივი გამაღიზიანებელი თვისებები, რამაც შესაძლებელი გახადა პრეპარატის ცდა კლინიკურ პირობებში, შეზღუდული რაოდენობის მოხალისეებში ტრიქომონადული ცერვიციტების დროს. ლოკალური მკურნალობისას ბიოკომპოზიტური პრეპარატის საშობი შეყვანის შემდეგ პოლიმერული მკ იშლება ეროზიული (ზედაპირული) მექანიზმით, რაც, თავის მხრივ, იწვევს აქტიური ნივთიერების – მეტრონიდაზოლის პროლონგირებულ და განუწყვეტელ გამოთავისუფლებას. წამლის ასეთი მექანიზმით გამოთავისუფლება ლორწოვანი გარსის დეფექტურ არეში უზრუნველყოფს მეტრონიდაზოლის მაღალ კონცენტრაციას, რომელიც შეიძლება მრავალსეულჯერ აღემატებოდეს ტრადიციული ვაგინალური პრეპარატების ადმინისტრირებით მიღწეულ კონცენტრაციას.

კვლევაში ჩართული მოხალისეების ახალი პრეპარატით მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება ხორციელდებოდა კვლევისა და კოლპოსკოპიური მეთოდის გამოყენებით. შეზღუდული კლინიკური კვლევის ჩასატარებლად დავამზადეთ 2500 მლ მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ-ის უელირებადი სუსპენზია ზემოაღწერილი (იხ. პუნქტი 2.5.) მეთოდიკის შესაბამისად. სუსპენზიის ეს მოცულობა საკმარისია 5 პაციენტის 10-დღიანი ყოველდღიური

მკურნალობისთვის და 10 პაციენტის 10-დღიანი დღეგამოშვებით მკურნალობისთვის (მკურნალობის ერთი კურსი).

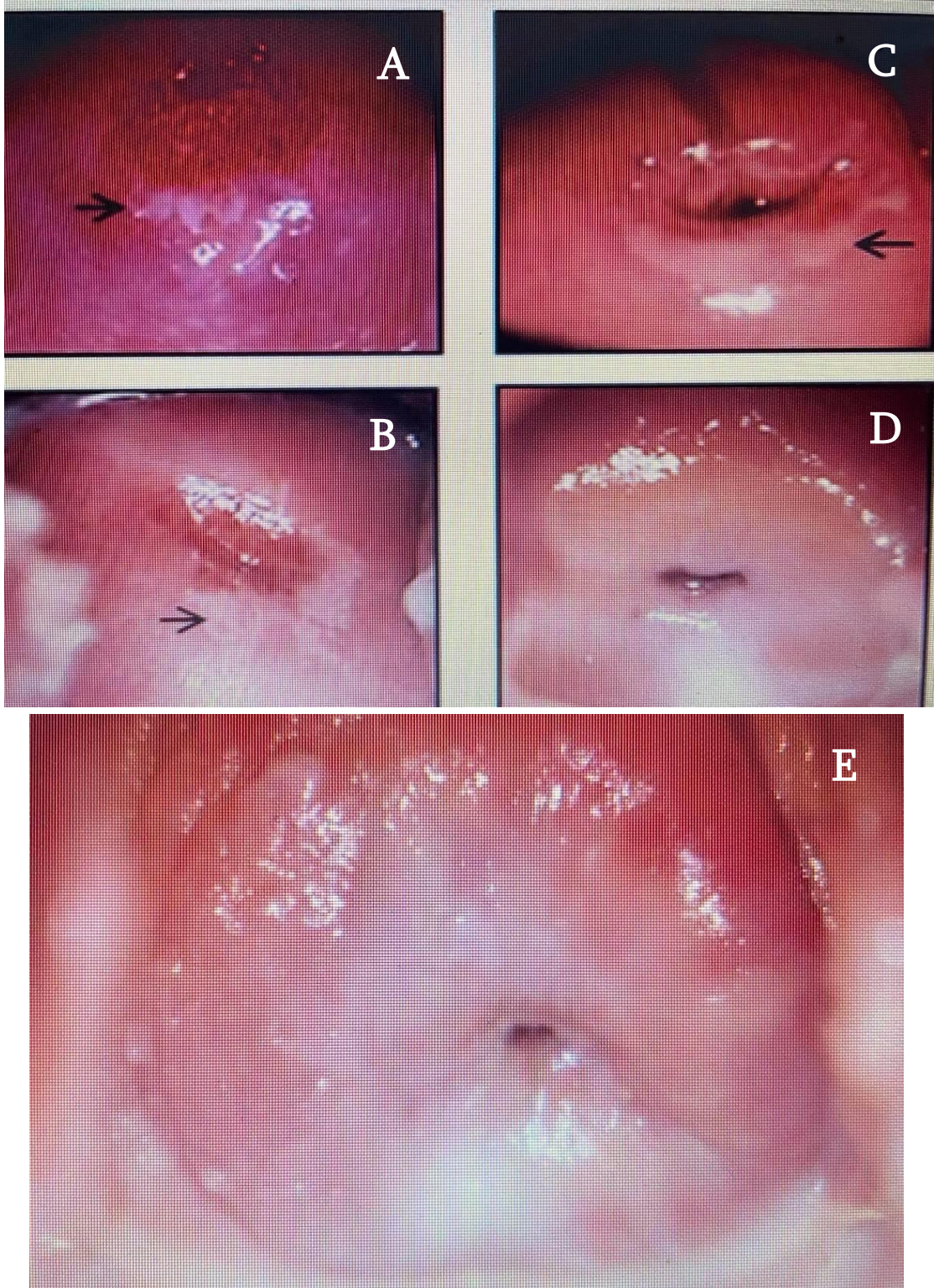
დაგეგმილი კლინიკური კვლევების სქემის მიხედვით, I ჯგუფის 5 პაციენტიდან თითოეულ პაციენტს ყოველდღე ერთჯერადად, ადგილობრივად (ვაგინალურად) უკეთდებოდა 25 მლ მიკროსუსპენზია (რომელიც შეიცავდა 250 მგ წამალს) 10 დღის განმავლობაში და II ჯგუფის 10 პაციენტიდან თითოეულ პაციენტს დღეგამოშვებით, ადგილობრივად (ვაგინალურად) – 25 მლ მიკროსუსპენზია (რომელიც ასევე შეიცავდა 250 მგ წამალს) 10 დღის განმავლობაში. პაციენტებისთვის „მეტრომერის“ ადგილობრივ (ვაგინალურ) მიწოდებას ვახორციელებდით სპეციალური აპლიკატორის მეშვეობით (იხ. სურათი 6). ვაგინალური ღრუს ვათვალისწინებით გინეკოლოგიური სარკეების მეშვეობით და ვაკვირდებოდით მკურნალობის ეფექტურობას. პაციენტების საკონტროლო (შესადარებელ) ჯგუფში მიკროსუსპენზიის ნაცვლად მკურნალობა ტარდებოდა მეტრონიდაზოლის ტრადიციული ვაგინალური ფორმების გამოყენებით.



სურათი 6. უელირებადი პოლიმერილი ბიოკომპოზიტური პრეპარატის „მეტრომერის“ ვაგინალურ ღრუში აღმინისტრირების ტექნიკა

I და II ჯგუფში განკურნების ეფექტი დადგა 10 დღის შემდეგ, ანუ პრაქტიკულად „მეტრომერის“ ყოველდღიური ადმინისტრირების საჭიროების აუცილებლობა არ გამოიკვეთა. დოზირების რეჟიმის შემცირების მიზნები არის ის გარემოება, რომ პოლიმერული ბიოკომპოზიტური უელირებადი სუსპენზია, მასში დეპონირებული მეტრონიდაზოლით, მთლიანად ამოეფინება საშოს ლორწოვანს, მისი დეფექტის ჩათვლით, მჭიდროდ მიეკვრება საშოს ლორწოვანის ზედაპირს, რასაც პარალელურად ახლავს წამლის კონტროლირებადი გამოთავისუფლება, რაც გამორიცხავს წამლის ყოველდღიური ადმინისტრირების საჭიროებას. ეს ამცირებს როგორც წამლის ხარჯს, ისე მის ტოქსიკურ გავლენას ორგანიზმზე.

დაკვირვების შედეგად დადგინდა, რომ ტრიქომონადული ცერვიციტის თერაპიის პროცესში „მეტრომერმა“, თავისი უნიკალური შედგენილობის წყალობით, აჩვენა დადებითი ეფექტი სხვა მეტრონიდაზოლის შემცველ ვაგინალურ ფორმებთან შედარებით (იხ. სურათი 7). ასევე მნიშვნელოვანია ის გარემოება, რომ „მეტრომერის“ ლოკალური მიწოდების დროს, ყოველდღიური მიწოდებისა და დღეგამოშვებით ადმინისტრირების პირობებში, 10-დღიანი მკურნალობის ფონზე ხდება ენდოცერვიციტის კერის სრული რეგენერაცია. წამლის ბიოშელწევადობის მაჩვენებლის გაზრდა და ეფექტური დოზირებია წამლის მიწოდების თანამედროვე სისტემების მთავარი დანიშნულებაა. ჩვენ მიერ შემოთავაზებული წამლის ინტრავაგინალური მიწოდების სისტემა - მეტრონიდაზოლით დატვირთული ფსევდოპროტეინული მკ აღნიშნულ ფუნქციას უთუოდ ასრულებენ. კვლევის შედეგად დადასტურდა, რომ პრეპარატ „მეტრომერს“, მოსალოდნელ ანტიტრიქომონადულ აქტივობასთან ერთად, ახასიათებს მაღალი რეგენერაციული ეფექტი, სხვა მეტრონიდაზოლის შემცველობის ვაგინალურ პრეპარატებთან შედარებით, რაც დაკავშირებულია ფსევდოპროტეინის უნიკალურ ბიოაქტივობასთან.



სურათი 7. საშვილოსნოს ყელის ფოტოსურათები „მეტრომერთ“ მკურნალობის სხვადასხვა ეტაპებზე

შენიშვნა: A, B - დაზიანებული (ცერვიციტი), მკურნალობის დაწყებამდე  
 C, D - გამოჯანმრთელებული, „მეტრომერთ“ მკურნალობის შემდეგ  
 E - პრეპარატი „მეტრომერთის“ ადმინისტრირებიდან მე-2 დღეს

განსაკუთრებულ ყურადღებას იპყრობს ის ფაქტი, რომ მეტრომერს ახასიათებს პროლონგაციური ეფექტი – მკ-ში დეპონირებული მეტრონიდაზოლის სრული გამოთავისუფლება გრძელდება რამდენიმე დღის განმავლობაში, რაც საგრძნობლად ამცირებს წამლის ხარჯს და მის ტოქსიკურ გავლენას ორგანიზმზე. ბიოკომპოზიტური ფარმაკოლოგიური პრეპარატ „მეტრომერის“ კლინიკურმა კვლევამ აჩვენა უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის მაღალი ხარისხი ტრიქომონადული ცერევიციტების მკურნალობაში. გვერდითი ეფექტებისა და რეაქციების გამომჟღავნებას საკვლევ ჯგუფებში ადგილი არ ჰქონია.



## დასკვნა

1. მიღებულია ახალი ბიოკომპოზიტური პრეპარატი - მეტრონიდაზოლით დატვირთული ფსევდოპროტეინული მიკროკაფსულების (მკ) უელირეზანტი სუსპენზია. მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ მიღებულია გამსხნელის აორთქლების მეთოდით (ე.წ. წყალი/ცხიმი/წყალი ორმაგი ემულსიის მეთოდით).
2. კვლევის შესაბამისი ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდების გამოყენებით დადგენილია მიღებული წამლით დატვირთული მკ-ის ძირითადი პარამეტრები: საშუალო დიამეტრი, დისპერსიულობა, დიამეტრის ქვედა ზღვარი, დიამეტრის ზედა ზღვარი და შესწავლილია მიღებული მკ-ის მორფოლოგია ოპტიკური მიკროსკოპის გამოყენებით. ნაჩვენებია, რომ მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ სფერული ფორმისაა და გააჩნია ოპტიმალური ზომები წამლის ინტრავაგინალური მიწოდებისათვის.
3. შესწავლილია სხვადასხვა ფიზიკურ-ქიმიური პარამეტრების გავლენა მკ-ის ფორმირებაზე (მათ ძირითად პარამეტრებზე, როგორებიცაა საშუალო დიამეტრი, დისპერსიულობა, და სხვ.) და დადგენილია მკ-ის მიღების ოპტიმალური პირობები.
4. შესწავლილია მიღებული პრეპარატის - წამლით დატვირთული მკ-ის სუსპენზიის სტაბილურობა შენახვისას დაბალ ტემპერატურაზე. მრავალჯერადი და პერიოდული გაზომვების შედეგად ნაჩვენებია, რომ მკ-ის ძირითადი პარამეტრები არ იცვლება შენახვისას, რაც მეტყველებს მიღებული პრეპარატის მაღალ მდგრადობაზე.
5. შესწავლილია მკ-ებში წამლის ინკაფსულირების ეფექტურობა უისპექტრომეტრული მეთოდის გამოყენებით. დადგენილია ინკაფსულირების ეფექტურობის მაჩვენებელი ორი მნიშვნელოვანი პარამეტრი - ინკაფსულირების ეფექტურობა პროცენტებში (EE%) და წამლის ფაქტობრივი დატვირთვა პროცენტებში (DL%). კვლევების შედეგად

დადგინდა, რომ საშუალო EE% შეადგენს 18,2%-ს, ხოლო DL% - 8,1%-ს, რაც ოპტიმალური მაჩვენებლებია და მიუთითებს წამლის წარმატებით ჩართვაზე (ინკაფსულირებაზე) პოლიმერულ მკ-ებში.

6. შესწავლილია წამლით დატვირთული მკ-დან მეტრონიდაზოლის *in vitro* გამოთავისუფლების კინეტიკა დიალიზის მეთოდით ფოსფატურ ბუფერში. ნაჩვენებია, რომ წამლის გამოთავისუფლების სიჩქარე ხასიათდება ორი ფაზით: (i) სანყისი მყისიერი გამოთავისუფლებით და (ii) შემდგომი ნელი/გახანგრძლივებული გამოთავისუფლებით. კვლევებში ნაჩვენებია, რომ მყისიერი გამოთავისუფლების ფაზაში (პირველი 24 სთ-ის გამნავლობაში) მკ-დან გამოიყოფა სულ 22,3% მეტრონიდაზოლი, ხოლო შემდგომ (მე-2 დღიდან დაწყებული) წამლის გამოთავისუფლება ხდება ნელი და პრაქტიკულად უცვლელი სიჩქარით - დაახლოებით 1% /დღეში.
7. შესწავლილია მიღებული ახალი ბიოკომპოზიტური პრეპარატის უსაფრთხოების საკითხი პრეპარატის მწვავე ტოქსიკური მოქმედებისა და ადგილობრივი გამაღიზიანებლობის შეფასებით. პრეპარატის უსაფრთხოების კვლევები ჩატარებულია ექსპერიმენტულ ცხოველებზე (თაგვები) „ფარმაკოლოგიური საშუალებების უსაფრთხოების წინაკლინიკური შეფასების წესების“ მიხედვით. ექსპერიმენტებმა ცხადყო, რომ ახალ ბიოკომპოზიტურ პრეპარატს მწვავე ტოქსიკურობა, ადგილობრივი გამაღიზიანებლობა და მაალერგიზებელი მოქმედება არ ახასიათებს.
8. ჩატარებულია მიღებული ბიოკომპოზიტური პრეპარატის შემლუღული კლინიკური კვლევა/გამოცდა მოხალისეებზე. კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ მიღებულ პრეპარატს, მოსალოდნელ ანტიტრიქომონადულ აქტივობასთან ერთად, ახასიათებს მაღალი რეგენერაციული ეფექტი, სხვა მეტრონიდაზოლის შემცველობის ვაგინალურ პრეპარატებთან შედარებით. ნაჩვენებია, რომ ახალ პრეპარატს ახასიათებს

პროლონგაციური ეფექტი – მკ-ებში დეპონირებული მეტრონიდაზოლის სრული გამოთავისუფლება გრძელდება რამდენიმე დღის განმავლობაში, რაც საგრძნობლად ამცირებს წამლის ხარჯს და მის ტოქსიკურ გავლენას ორგანიზმზე. აღსანიშნავია, რომ გვერდითი ეფექტების გამომჟღავნებას საკვლევ ჯგუფებში ადგილი არ ჰქონია. თუმცა ვერ გამოვრიცხავთ იმას, რომ მეტრომერის მრავალკომპონენტიანი ბუნების გათვალისწინებით შესაძლოა ჰიპერსენსიბილიზაციის განვითარება სუსპენზიაში შემავალი რომელიმე კომპონენტის მიმართ ინდივიდუალური ჰიპერმგრძობელობის შემთხვევაში.

9. მიღებული წამლით (მეტრონიდაზოლი) დატვირთული ფსევდოპროტეინული მკ-ის უეღირებადი სუსპენზია პერსპექტიულია, როგორც ახალი, მაღალეფექტური ბიოკომპოზიტური პრეპარატი ტრიქომონადული ცერვიციტის მკურნალობისათვის.

## გამოყენებული ლიტერატურა

1. Prashant P., Pragati B., Ravindranath B.S. Intravaginal drug delivery system: comprehensive approach to vaginal formulations. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2019, 9, 5, 171-174.
2. Ortiz-de la Tabla V., Gutiérrez F. Cervicitis: Etiology, diagnosis and treatment. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica (English Edition)*, 2019, 37, 10, 661-667.
3. Marrazzo J. M., Wiesenfeld H. C., Murray P. J., Busse B., Meyn L., Krohn M., Hillier S. L. Risk factors for cervicitis among women with bacterial vaginosis. *The Journal of Infectious Diseases*, 2006, 193, 617-624.
4. Kumar L., Verma S., Vaidya B., Gupta V. Bioadhesive polymers for targeted drug delivery. In: *Nanotechnology-Based Approaches for Targeting and Delivery of Drugs and Genes*. USA: Elsevier Ltd., 2017, 322-362.
5. El-Hammadia José M., Ariasbcd L. Nanomedicine for vaginal drug delivery. In: *Theory and Applications of Nonparenteral Nanomedicines*. USA: Elsevier Ltd., 2021, 235-257.
6. Cai L., C. Guopu, Wang Y., Zhao C., Shang L., Zhao Y. Boston Ivy-inspired disc-like adhesive microparticles for drug delivery. *Research*, 2021, Article ID 9895674, 1-11.
7. Han F.Y., Thurecht K.J., Whittaker A.K. Smith M.T. Bioerodable PLGA-based microparticles for producing sustained-release drug formulations and strategies for improving drug loading. *Frontiers in Pharmacology*, 2016, 7, 185.
8. Chew S.A., Hinojosa V.A., Arriaga M.A. Bioresorbable polymer microparticles in the medical and pharmaceutical fields. In: *Bioresorbable Polymers for Biomedical Applications*. USA: Elsevier Ltd., 2017, 229-264.
9. Miroshkina A.M., Krechetov S.P., Solovieva N.L., Krasnyuk I.I. Development of polymeric microparticles with radachlorine and estimation of the prospects of their use in photodynamic therapy. *Russian Journal of Biotherapy*, 2021, 20, 3, 47-56.
10. Jusu S.M., Obayemi J.D., Salifu A.A., Nwazojie C.C., Uzonwanne V., Odusanya O.S., Soboyejo W.O. Drug-encapsulated blend of PLGA-PEG microspheres: in vitro and in vivo study of the effects of localized/targeted drug delivery on the treatment of triple-negative breast cancer. *Scientific Reports*, 2020, 10, 1, 14188.

11. Cam M.E., Zhang Y., Edirisinghe M. Electrospayed microparticles: a novel drug delivery method. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2019, 16, 9, 895-901.
12. Shams T., Illangakoon U.E., Parhizkar M., Harker A.H., Edirisinghe S., Orlu M., Edirisinghe M. Electrospayed microparticles for intestinal delivery of prednisolone. *Interface*, 2018, 15, 20180491.
13. Vilos C., Velasquez L.A. Therapeutic Strategies Based on Polymeric Microparticles. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012, Article ID 672760, 1-9.
14. Irache J.M., Merodio M., Arnedo A., Camapanero M.A., Mirshahi M., Espuelas S. Albumin nanoparticles for the intravitreal delivery of anticytomegaloviral drugs. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2005, 5, 293-305.
15. Pignatello R., Bucolo C., Spedalieri G., Maltese A., Puqlisi G. Flurbiprofen-loaded acrylate polymer nanosuspensions for ophthalmic application. *Biomaterials*, 2002, 23, 15, 3247-3255.
16. Kawashima Y., Niwa T., Handa T., Taceuchi H., Iwamoto T., Itoh K. Preparation of controlled-release microspheres of ibuprofen with acrylic polymers by a novel quasi-emulsion solvent diffusion method. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1989, 78, 1, 68-72.
17. Bucolo C., Maltese A., Maugeri F., Busa B., Puglisi G., Pignatello R. Eudragit RL100 nanoparticle system for the ophthalmic delivery of cloricromene. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2004, 56, 7, 841-846.
18. Sakurai E., Ozeki H., Kunou N., Ogura Y. Effect of particle size of polymeric nanospheres on intravitreal kinetics. *Ophthalmic Research*, 2001, 33, 1, 31-36.
19. Li V.H., Wood R.W., Kreuter J., Harmia T., Robinson J.R. Ocular drug delivery of progesterone using nanoparticles. *Journal of Microencapsulation*, 1986, 3, 3, 213-218.
20. Calvo P., Vila-Jato J.L., Alonso M.J. Evaluation of cationic polymer-coated nanocapsules as ocular drug carriers. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, 153, 1, 41-50.
21. Campos A.M., Sánchez A., Gref R., Calvo P., Alonso M.J. The effect of a PEG versus a chitosan coating on the interaction of drug colloidal carriers with the ocular mucosa. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2003, 20, 1, 73-81.

22. Giannavola C., Bucolo C., Maltese A., Paolino D., Puglisi G., Lee V.H., Fresta M. Influence of preparation conditions on acyclovir-loaded poly-d,l-lactic acid nanospheres and effect of peg coating on ocular drug bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 2003, 20, 4, 584-590.
23. Vidmar V., Pepeljnjak S., Jalseniak J. The in vivo evaluation of poly(lactic acid) microcapsules of pilocarpine hydrochloride. *Journal of Microencapsulation*, 1985, 2, 4, 289-292.
24. Lengyel M., Kállai-Szabó N., Antal V., Laki A.J., Antal I. Microparticles, microspheres, and microcapsules for advanced drug delivery. *Scientia Pharmaceutica*, 2019, 87, 20.
25. Kim S.M., Patel M., Patel R. PLGA core-shell nano/microparticle delivery system for biomedical application. *Polymers*, 2021, 13, 3471.
26. Su Y., Zhang B., Sun R., Liu W., Zhu Q., Zhang X., Wang R., Chen C. PLGA-based biodegradable microspheres in drug delivery: recent advances in research and application. *Drug Delivery*, 2021, 28, 1, 1397-1418.
27. Karina A., Benzina A., Tazhibayeva S., Fan H., Koole L.H. Polymer microparticles with a cavity designed for transarterial chemo-embolization with crystalline drug formulations. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2021, 109, 3, 401-409.
28. Saralidze K., Koole L.H., Knetsch M.L.W. Polymeric microspheres for medical applications. *Materials*, 2010, 3, 3537-3564.
29. Tasci M.E., Dede B., Tabak E., Gur A., Sulutas R.B., Cesur S., Ilhan E., Lin C.-C., Paik P., Fikai D., Fikai A., Gunduz O. Production, optimization and characterization of polylactic acid microparticles using electrospray with porous structure. *Applied Sciences*, 2021, 11, 11, 5090.
30. Sung Y.K., Kim S.W. Recent advances in polymeric drug delivery systems. *Biomaterials Research*, 2020, 24, 1-12.
31. Rainer A., Bodmeier R. Encapsulation of water-soluble drugs by a modified solvent evaporation method. 1. Effect of process and formulation variables on drug entrapment. *Journal of Microencapsulations*, 1990, 7, 3, 347-355.
32. Jung K.E., Hang Ch.S., Hong Y.S. Polymeric microspheres composed of pH/temperature-sensitive polymer complex. *Biomaterials*, 2001, 22, 18, 2495-2499.

33. Slomkowski S. Polyacrolein containing microspheres: Synthesis, properties and possible medical applications. *Progress in Polymer Science*, 1998, 23, 5, 815-74.
34. Chai Z., Zheng X., Sun X. Preparation of polymer microspheres from solutions. *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*, 2002, 41, 2, 159-165.
35. Zhang M., Yang Z., Chow L.L., Wang C.H. Simulation of drug release from biodegradable polymeric microspheres with bulk and surface erosions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2003, 92, 10, 2040-2056.
36. Bodmeier R., McGinity J.W.. Polylactic acid microspheres containing quinidine base and quinidine sulphate prepared by the solvent evaporation technique. 1. Methods and morphology. *Journal of microencapsulation*, 1987, 4, 4, 279-288.
37. Bodmeier R., McGinity J.W. Solvent selection in the preparation of poly(D,L-lactide) microspheres prepared by the solvent evaporation method. *International Journal of Pharmaceutics*, 1998, 43, 179-186.
38. Jovanovic I., Jordovic B., Petkovic M., Ignjatovic N., Uskokovic D. Preparation of smallest microparticles of poly-D,L-lactide by modified precipitation method: Influence of the process parameters. *Microscopy Research and Technique*, 2007, 71, 2, 86-92.
39. Dorati R., Genta I., Colonna C., Modena T., Pavanetto F., Perugini P., Conti B. Investigation of the degradation behavior of poly(ethylene glycol-co-D, L-lactide) copolymer. *Polymer degradation and stability*, 2007, 92, 9, 1660-1668.
40. Puapermpoonsiri U., Spencer J., Van der Walle C.F. A freeze-dried formulation of bacteriophage encapsulated in biodegradable microspheres. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2009, 72, 1, 26-33.
41. Vera M., Puiggali J., Coudane J. Microspheres from new biodegradable poly(ester amide)s with different ratios of L- and D-alanine for controlled drug delivery. *Journal of microencapsulation*, 2006, 23, 6, 683-697.
42. Andres-Guerrero V., Zong M., Ramsay E., Rojas B., Sarkhel S., Gallego B., Hoz R., Ramiresz A.I., Salazar J.J., Trivino A., Ramirez J.M., Amo E.M., Cameron N., de-las Heras B., Urtti A., Mihov G., Dias A., Herrero-Vanrell R. Novel biodegradable polyesteramide microspheres for controlled drug delivery in Ophthalmology. *Journal of Controlled Release*, 2015, 211, 105-117.
43. Katsarava R., Beridze Z., Arabuli N., Kharadze D., Chu C.C., Won C.Y. Amino acid-based bioanalogues polymers. Synthesis, and study of regular poly(ester

- amide)s based on bis( $\alpha$ -amino acid)  $\alpha$ ,  $\omega$ -alkyne diesters, and aliphatic dicarboxylic acid. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 1999, 37, 391-407.
44. Memanishvili T., Kupatadze N., Tugushi D., Katsarava R., Wattananit S., Hara N., Tornero D., Kokaia Z. Generation of cortical neurons from human induced-pluripotetnt stem cells by biodegradable polymeric microspheres loaded with priming factors. *Biomedical Materials*, 2016, 11, 2, 025011.
  45. Katsarava R., Gomurashvili Z. Biodegradable Polymers Composed of Naturally Occurring  $\alpha$ -Amino Acids. In *Handbook of Biodegradable Polymers - Isolation, Synthesis, Characterization and Applications*, Ed. A. Lendlein and A. Sisson, Weinheim, Germany: Wiley-VCH: Verlag GmbH & Co. KgaA, 2011, 107-131.
  46. Bonifácio B.V., Bento da Silva P., Aparecido dos M., Ramos S., Silveria Negri K., Bauab T.M., Chorilli M.. Nanoteqnoogy-based drug delivery system and herbal medicines: a review. *International Journal of Nanomedicine*, 2014, 9, 1, 1-15.
  47. Bader H., Ringsdorf H., Schmit B. Watersoluble polymers in medicine. *Makromolekular Materials and Engineering*, 1984, 123, 1, 457-485.
  48. Harmia-pulkkiner T., Tuomi A., Kristoffersson E. Manufacture of polyalkyl-cyanoacrylate nanoparticles with pilocarpine and timolol by micelle polymerization: factors influencing particle formation. *Journal of Microencapsulation*, 1989, 6, 1, 87-93.
  49. Mishra N.C., Mitra S. Polymeric Nanofibers in Regenerative Medicine. In *Nanomedicine for Drug Delivery and Therapeutics*, Ed. A. K. Mishra. USA: Scrivener Publishing, 2013, 311-336.
  50. Lakkakula J., Krause R.W. Cyclodextrin-based Nanoengineered Ddrug Delivery System. In *Nanomedicine for Drug Delivery and Therapeutics*, Ed. A. K. Mishra. USA: Scrivener Publishing, 2013, 311-336.
  51. Fery A., Weinkamer R. Mechanical properties of micro and nanocapsules: Single-capsule measurements. *Polymer*, 2007, 48, 25, 7221-7235.
  52. Puiggali J., Katsarava R. Bionanocomposites. In *Clay-Polymer Nanocomposites*, Ed. K. Jlassi, M.M. Chehimi, S. Thomas. USA: Elsevier, 2017, 239-273.
  53. Wu J., Zhao J., Zhang B., Qian Y., Gao H., Yu Y., Wei Y., Yang Z., Jiang X., Pang Z. Polyethylene glycol-poly(lactic acid) nanoparticles modified with



cystein-arginine-glutamic acid-lysine-alanine fibrin-homing peptide for glioblastoma therapy by enhanced retention effect. *International Journal of Nanomedicine*, 2014, 9, 5261-5271.

54. Yao W., Xu P., Pang Z., Zhao J., Chai Z., Li X., Li H., Jiang M., Cheng H., Zhang B., Cheng N. Local delivery of minocycline-loaded PEG-PLA nanoparticles for the enhanced treatment of periodontitis in dogs. *International Journal of Nanomedicine*, 2014, 9, 3963-3970.
55. Shi L., Wang X., Zhao F., Luan H., Tu Q., Z. Huang, Wang Hao., Wang Hon. In vitro evaluation of 5-aminolevulinic acid (ALA) loaded PLGA nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*, 2013, 8, 2669-2676.
56. Gonnissen D., Qu Y., Langer K., Öztürk C., Zhao Y., Chen C., Seebohm G., Düfer M., Fuchs H., Galla H.J., Riehemann K. Comparison of cellular effects of starch-coated SPIONs and poly(lactice-co-glycolic acid) matrix nanoparticles on human monocytes. *International Journal of Nanomedicine*, 2016, 11, 5221-5236.
57. Davis S.S., Illum L., Moghimi S.M., Davies M.C., Porter C.J.H., Muir I.S., Brindley A., Christy N.M., Norman M.E., Williams P., Dunn S.E. Microspheres for targeting drugs to specific body sites. *Journal of Controlled Release*, 1993, 24, 157-163.
58. კობაური ს. ახალი, ბიოდეგრადირებადი პოლიესტერამიდები და პოლი(ამიდ-ესტერამიდები) ბის-აზლაქტონების საფუძველზე. სადოქტორო დისერტაცია, საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი, 2011.
59. Yokoyama M., Miyauchi M., Yamada N., Okano T., Sakurai Y., Kataoka K., Inoue S. Polymer micelles as novel drug carrier: Adriamycin-conjugated poly(ethylene glycol)-poly(aspartic acid) block copolymer. *Journal of Controlled Release*, 1990, 11, 269-278.
60. Yokoyama M., Okano T., Sakurai Y., Ekimoto H., Shibasaki C., Kataoka T. Toxicity and antitumor activity against solid tumors of micelle-forming polymeric anticancer drug and its extremely long circulation in blood. *Cancer Research*, 1991, 51, 12, 3229-3236.
61. Trubetskoy V.S., Torchilin V.P. Use of polyoxyethylene-lipid conjugates as long circulating carriers for delivery of therapeutic and diagnostic agents. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1995, 16, 2, 311-320.

62. Lukyanov A.N., Hartner W.C., Torchilin V.P. Increased accumulation of PEG-PE micelles in the area of experimental myocardial infarction in rabbits. *Journal of Controlled Release*, 2004, 94, 1, 187-193.
63. Hruby M., Konak C., Ulbrich K. Polymeric micellar pH-sensitive drug delivery system for doxorubicin. *Journal of Controlled Release*, 2005, 103, 1, 137-148.
64. Meng F., Engbers G.H.M., Feijin J. Biodegradable polymersomes as basis for artificial cells: encapsulation, release and targeting. *Journal of Controlled Release*, 2005, 101, 1, 187-198.
65. Israelachvili J.N., Mitchell D.J., Ninham B.W. Theory of self-assembly of hydrocarbon amphiphiles into micelles and bilayers. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 2: Molecular and Chemical Physics*, 1976, 72, 1525-1568.
66. Gregoriadis G., Buckland R.A. Enzyme-containing Liposomes alleviate a Model for Storage Disease. *Nature*, 1973, 244, 170-172.
67. Gregoriadis G.A. Drug carriers in biology and medicine. London: Academic Press, 1979, 363 p.
68. Bonventre P., Gregoriadis G. Killing of Intraphagocytic *Staphylococcus aureus* by Dihydrostreptomycin Entrapped Within Liposomes. *Antimicrobial Agents and chemotherapy*, 1978, 13, 6, 1049-1051.
69. Jummaat F., Yahya E.B., Khalil H.P.S., Adnan A.S., Alqadhi A.M., Abdullah C.K., Atty Sofea A.K., Olaiya N.G., Abdat M. The role of biopolymer-based materials in obstetrics and gynecology applications: a review. *Polymers*, 2021, 13, 633.
70. Romero M., Macchione M.A., Mattea F., Strumia M. The role of polymers in analytical medical applications. A review. *Microchemical Journal*, 2020, 159, 105366.
71. Rizal S., Lai T.K., Muksin U., Olaiya N.G., Abdullah C.K., Ikramullah Yahya E.B., Chong E.W.N., Khalil H.P.S.A. Properties of macroalgae biopolymer films reinforcement with polysaccharide microfibre. *Polymers*, 2020, 12, 2554.
72. Menjoge A.R., Rinderknecht A.L., Navath R.S., Faridnia M., Kim C.J., Romero R., Miller R.K., Kannan R.M. Transfer of PAMAM dendrimers across human placenta: Prospects of its use as drug carrier during pregnancy. *Journal of Controlled Release*, 2011, 150, 326-338.

73. Kolev I.N., Ivanova N., Alexieva G., Tsutsumanova G.G., Strashilov V.L. Diltiazem-loaded Eudragit RS 100 microparticles for drug delivery: The challenge of viscosity. *Scripta Scientifica Pharmaceutica*, 2018, 5, 20–24.
74. Pan W., Zhang W., Li X., Ye T., Chen F., Yu S., Chen J., Yang X., Yang N., Zhang J. Nanostructured lipid carrier surface modified with Eudragit RS 100 and its potential ophthalmic functions. *International Journal of Nanomedicine*, 2014, 9, 4305–4315.
75. El-Nahas A.E., Allam A.N., Abdelmonsif D.A., El-Kamel A.H. Silymarin-loaded eudragit nanoparticles: formulation, characterization, and hepatoprotective and toxicity evaluation. *AAPS PharmSciTech*, 2017, 18, 3076–3086.
76. Almashgab A.M., Yahya E.B., Banu A. The cytotoxicity effects of outer membrane vesicles isolated from hospital and laboratory strains of pseudomonas aeruginosa on human keratinocyte cell line. *Malaysian Journal of Science*, 2020, 39, 45–53.
77. Wu J., Xie X., Zheng Z., Li G., Wang X., Wang Y. Effect of pH on polyethylene glycol (PEG)-induced silk microsphere formation for drug delivery. *Materials Science and Engineering C*, 2017, 80, 549–557.
78. Fruijtier-Pölloth C. Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. *Toxicology*, 2005, 214, 1–38.
79. Smyth H.F.J., Carpenter C.P., Weil C.S. The toxicology of the polyethylene glycols. *Journal of the American Pharmacists Association*, 1950, 39, 349–354.
80. Lee D.-H., Kwon T.-Y., Kim K.-H., Kwon S.-T., Cho D.-H., Jang S.H., Son J.S., Lee K.-B. Anti-inflammatory drug releasing absorbable surgical sutures using poly(lactic-co-glycolic acid) particle carriers. *Polymer Bulletin*, 2014, 71, 1933–1946.
81. Ceonzo K., Gaynor A., Shaffer L., Kojima K., Vacanti C.A., Stahl G.L. Polyglycolic acid-induced inflammation: Role of hydrolysis and resulting complement activation. *Tissue Engineering*, 2006, 12, 301–308.
82. Al-Mubarak L., Al-Haddab M. Cutaneous wound closure materials: An overview and update. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 2013, 6, 178–188.
83. Tan R.H.H., Bell R.J.W., Dowling B.A., Dart A.J. Suture materials: Composition and applications in veterinary wound repair. *Australian Veterinary Journal*, 2003, 81, 140–145.

84. Shi Q., Xie Y., Wang Y., Li S. Vitrification versus slow freezing for human ovarian tissue cryopreservation: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 2017, 7, 1–9.
85. Larman M.G., Minasi M.G., Rienzi L., Gardner D.K. Maintenance of the meiotic spindle during vitrification in human and mouse oocytes. *Reproductive Biomedicine Online*, 2007, 15, 692–700.
86. Bari J., Islam M.N., Alam M.H., Khatun A., Hashem M.A., Moniruzzaman M. Effect of polyvinylpyrrolidone on vitrification of buffalo (*bubalus bubalis*) oocytes. *Journal of Buffalo Science*, 2020, 9, 152–158.
87. Kokotsaki M., Mairhofer M., Schneeberger C., Marschalek J., Pietrowski D. Impact of vitrification on granulosa cell survival and gene expression. *Cryobiology*, 2018, 85, 73–78.
88. Nuryawan A., Abdullah C.K., Hazwan C.M., Olaiya N.G., Yahya E.B., Risnasari I., Masruchin N., Baharudin M.S., Khalid H., Khalil H.P.S.A. Enhancement of oil palm waste nanoparticles on the properties and characterization of hybrid plywood biocomposites. *Polymers*, 2020, 12, 1007.
89. Khalil H.P.S.A., Jummaat F., Yahya E.B., Olaiya N.G., Adnan A.S., Abdat M., Nasir N.A.M., Halim A.S., Kumar U.S.U., Bairwan R. A Review on Micro- to Nanocellulose Biopolymer Scaffold Forming for Tissue Engineering Applications. *Polymers*, 2020, 12, 2043.
90. Abogmaza A.F., Keer K.F., Takrizzah A.A., Yahya E.B. A review on the medicinal and aromatic plants growing in libya and their therapeutic properties. *International Research Journal of Science and Technology*, 2020, 327–334.
91. Teo A.J., Mishra A., Park I., Kim Y.-J., Park W.-T., Yoon Y.-J. Polymeric biomaterials for medical implants and devices. *ACS Biomaterials Science and Engineering*, 2016, 2, 454–472.
92. Peterson D.R. *Biomaterials: Principles and Practices*. Boca Raton, FL, USA: CRC Press, 2012, 288 p.
93. Rowley J., Hoorn S.V., Korenromp E., Low N., Unemo M., Abu-Raddad L.J., Chico R.M., Smolak A., Newman L., Gottlieb S. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: Global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bulletin of the World Health Organization*, 2019, 97, 548–562.

94. Kozłowska J., Stachowiak N., Sionkowska A. Collagen/gelatin/hydroxyethyl cellulose composites containing microspheres based on collagen and gelatin: design and evaluation. *Polymers*, 2018, 10, 456.
95. Pacheco-Quito E.-M., Ruiz-Caro R., Rubio J., Tamayo A., Veiga M.-D. Carrageenan-based acyclovir mucoadhesive vaginal tablets for prevention of genital herpes. *Marine Drugs*, 2020, 18, 249.
96. Brigham C. Chitin and chitosan: sustainable, medically relevant biomaterials. *International Journal of Biotechnology for Wellness Industries*, 2017, 6, 41–47.
97. Yan C., Pochan D.J. Rheological properties of peptide-based hydrogels for biomedical and other applications. *Chemical Society Reviews*, 2010, 39, 3528–3540.
98. Zhu Z., Ling S., Yeo J., Zhao S., Tozzi L., Buehler M.J., Omenetto F., Li C., Kaplan D.L. High-strength, durable all-silk fibroin hydrogels with versatile processability toward multifunctional applications. *Advanced Functional Materials*, 2018, 28, 10, 1704757.
99. Tugcu-Demiröz F. Development of in situ poloxamer-chitosan hydrogels for vaginal drug delivery of benzydamine hydrochloride: Textural, mucoadhesive and in vitro release properties. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 2017, 21, 762–770.
100. Ostovan A., Ghaedi M., Arabi M., Yang Q., Li J., Chen L. Hydrophilic multitemplate molecularly imprinted biopolymers based on a green synthesis strategy for determination of B-family vitamins. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2018, 10, 4140–4150.
101. Pattanashetti N.A., Heggannavar G.B., Kariduraganavar M.Y. Smart biopolymers and their biomedical applications. *Procedia manufacturing*, 2017, 12, 263–279.
102. Knight D. K., Gillies E. R., Mequanint K. Strategies in functional poly(ester amide) syntheses to study human coronary artery smooth muscle cell interactions. *Biomacromolecules*, 2011, 12, 2475–2487.
103. Shalaby S.W., Johnson R.A. Synthetic absorbable polyesters. In *Biomedical Polymers: Designed-to Degrade Systems*, Ed. S.W. Shalaby,. New York, USA: Hanser Publishers, 1994, pp 1-34.
104. Katsarava R. Active polycondensation: from peptide chemistry to amino acid based biodegradable polymers. *Macromolecular Symposia*, 2003, 199, 419-429.

105. Defife K., Grako K., Cruz-Aranda G., Price S., Chantung R., Macpherson K., Khoshabeh R., Gopalan S., Turnell W.G. Poly(ester amide) co-polymers promote blood and tissue compatibility. *Journal of Biomaterials Science*, 2009, 20, 11, 1495–1511.
106. Sun H., Meng F., Dias A. A., Hendriks M., Feijen J., Zhong Z.  $\alpha$ -Amino acid containing degradable polymers as functional biomaterials: rational design, synthetic pathway, and biomedical applications. *Biomacromolecules*, 2011, 12, 1937–1955.
107. Katsarava R., Kulikova N., Puiggali J. Amino Acid Based Biodegradable Polymers - Promising materials for the applications in regenerative medicine. *Jacobs Journal of Regenerative Medicine*, 2016, 1, 3, 012.
108. Kantaria Tem., Kantaria Teng., Kobauri S., Ksovreli M., Kachlishvili T., Kulikova N., Tugushi D., Katsarava R. Biodegradable nanoparticles made of amino acid based ester polymers: preparation, characterization, and in vitro biocompatibility study. *Applied Science*, 2016, 6, 444, doi:10.3390/app6120444.
109. Katsarava R., Beridze V., Arabuli N., Kharadze D., Chu C.C., Won C.Y. Amino acid-based bioanalogous polymers. Synthesis, and study of regular poly(ester amide)s based on bis( $\alpha$ -amino acid)  $\alpha,\omega$ -alkylene diesters, and aliphatic dicarboxylic acids. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 1999, 37, 391–407.
110. Jokhadze G., Machaidze M., Panosyan H., Chu C.C., Katsarava R. Synthesis and characterization of functional elastomeric poly(ester amide) co-polymers. *Journal of Biomaterial Science, Polymer Edition*, 2007, 18, 4, 411–438.
111. Chronopoulou L., Amalfitano A., Palocci C., Nocca G., Callá C., Arcovito A. Dexamethasone-loaded biopolymeric nanoparticles promote gingival fibroblasts differentiation. *Biotechnology Progress*, 2015, 31, 5, 1381-1387.
112. Krishnan V., Xu X., Barwe S. P., Yang X., Czymmek K., Waldman S. A., Mason R. W., Lia X., Rajasekaran A. K. Dexamethasone-loaded block copolymer nanoparticles induce leukemia cell death and enhance therapeutic efficacy: A novel application in pediatric nanomedicine. *Molecular Pharmaceutics*, 2013, 10, 6, 2199-2210.
113. Lee J. V., Gardella Jr J. A., Hicks Jr W., Hard R., Bright F. V. Analysis of the initial burst of drug release coupled with polymer surface degradation. *Pharmaceutical Research*, 2003, 20, 2, 149–152.
114. Харкевич Д.А. Фармакология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013, 750 ст.

115. Kukes V.G. Clinical pharmacology. Moscow: GEOTAR-MED, 2006, 938 p.
116. Varde N.K., Pack D.W. Microspheres for controlled release drug delivery. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2004, 4,1, 35-51.
117. ბაძგარაძე ს., ჯოგლიძე ნ., კუციავა ნ. ქაცარავა რ. საშვილოსნოს ყელის მკურნალობა ბიოდეგრადირებად პოლიმერში დეპონირებული მიტომიცინით: პოლიმერული პრეპარატის უსაფრთხოების შესწავლა. *საქართველოს საინჟინრო სიახლენი*, 2015, 1, 120-123.
118. კუბლაშვილი ნ., ჯოგლიძე ნ., კუციავა ნ., ქაცარავა რ. კანის მკურნალობა პოლიმერში დეპონირებული 5-ფთორურაცილით: პოლიმერული პრეპარატის უსაფრთხოების შესწავლა. *კერამიკა*, 2015, 17, 1, 32-35.
119. Zavrashvili N., Puiggali J., Katsarava R. Artificial polymers made of  $\alpha$ -amino acids – Poly(Amino Acid)s, Pseudo-Poly(Amino Acid)s, Poly (depsipeptide)s, and Pseudo-Proteins. *Current Pharmaceutical Design*, 2020, 26, 566-593.
120. Katsarava R., Puiggali J. Leucine Based Polymers: Synthesis and Applications. Book chapter in: Leucine: Biology, Consumption and Benefits. Biochemistry Research Trends, S.R. Newman, Ed., New York: NOVA Science Publishers, Inc., 2015, pp 17-76.
121. Markoishvili K., Tsitlanadze G., Katsarava R., Glenn J., Morris Jr M.D., Sulakvelidze A. A novel sustained release matrix based on biodegradable poly(ester amide)s and impregnated with bacteriophages and an antibiotic shows promise in management of infected venous stasis ulcers and other poorly healing wounds. *International journal of dermatology*, 2002, 41, 7, 453-458.
122. Jikia D., Chkhaidze N., Imedashvili E., Mgaloblishvili I., Tsitlanadze G., Katsarava R., Glenn Morris Jr J., Sulakvelidze A. The use of a novel biodegradable preparation capable of the sustained release of bacteriophages and ciprofloxacin, in the complex treatment of multidrug-resistant Staphylococcus aureus infected local radiation injuries caused by exposure to Sr90. *Clinical and Experimental Dermatology: Clinical dermatology*, 2005, 30, 1, 23-26.
123. Lee S.H., Szinai I., Carpenter K., Katsarava R., Jokhadze G., Chu C.C., Huang Y., Verbeken E., Bramwell O., DeScheerder I., Hong M.K. In-vivo biocompatibility evaluation of stents coated with a new biodegradable elastomeric and functional polymer. *Coronary artery disease*, 2002, 13, 4, 237-241.

124. Kropp M., Morawa K.M., Mihov G., Salz A., Harmening N., Franken A., Kemp A., Dias A., Thies J., Johnen S., Thumann G. Biocompatibility of poly (ester amide) (PEA) microfibrils in ocular tissues. *Polymers*, 2014, 6, 1, 243-260.
125. Andrés-Guerrero V., Zong M., Ramsay E., Rojas B., Sarkhel S., Gallego B., de Hoz R., Ramírez A.I., Salazar J.J., Triviño A., Ramírez J.M. Novel biodegradable polyesteramide microspheres for controlled drug delivery in ophthalmology. *Journal of controlled release*, 2015, 211, 105-17.
126. Dumortier G., Grossiord J.L., Angely F., Chaumeil J.C. A review of Poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. *Pharmaceutical Research*, 2006, 23, 2709-2728.