

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი

დოქტორანტურის საგანმანათლებლო პროგრამა - ქიმია

რუსუდან ჩალაძე

**თვითაგრეგირებადი სისტემების გამოყენება თხევად ქრომატოგრაფიულ
და წამლების მიკროემულსიებიდან გამოთავისუფლების პროცესებში**

ქიმიის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი
დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:

მარინა რუხაძე
ქიმ. მეცნ. დოქტორი, თსუ ასოც. პროფესორი

თბილისი

2022 წელი

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University

Faculty of Exact and Natural Sciences

Doctoral Program - Chemistry

Rusudan Chaladze

**Use of Self-assembly Systems in Liquid Chromatographic and Microemulsion
Drug Release Processes**

The thesis work is performed to obtain a PhD academic degree in Chemistry

Scientific Supervisor:

Marina Rukhadze

Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor

Tbilisi

2022

აბსტრაქტი

ანიონური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების ნატრიუმის ბის (2-ეთილჰექსილ) სულფოსუქცინატის (AOT) საფუძველზე მომზადებული შებრუნებული მიცელური ხსნარები გამოიყენებოდა, როგორც მოძრავი ფაზები მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში. მოდელური ნაერთების ქრომატოგრაფიული ქცევა შესწავლილი იყო შებრუნებული მიკროემულსიური მოძრავი ფაზების გამოყენებით წყლის სტრუქტურის შემქმნელი და სტრუქტურის დამრღვევი იონების თანაობისას და მათ გარეშე. წყლის სტრუქტურის შემქმნელი და სტრუქტურის დამრღვევი არაიონური დანამატების გავლენა, როგორებიცაა: ქლორალჰიდრატი, გლუკოზა და სხვ. აისახა ბიოსამედიცინო მნიშვნელობის ნაერთების ქრომატოგრაფიულ შეკავების მნიშვნელობაზე.

შებრუნებული შერეული მიცელური მოძრავი ფაზები AOT-ის და პოლიოქსიეთილენის (4) ლაურილის ეთერის (Brij-30) საფუძველზე გამოყენებული იქნა, როგორც მოძრავი ფაზები სითხურ ქრომატოგრაფიულ სისტემაში. მოდელური ნაერთების ქრომატოგრაფიული შეკავების ფაქტორი შესწავლილი იყო მარილების დანამატებით მოდიფიცირებული მიცელური მოძრავი ფაზებით (AOT+Brij-30). ნიმუშების შეკავების ფაქტორის ცვლილება ძირითადად განპირობებულია კოსმოტროპული და ქაოტროპული იონური და არაიონური დანამატების განსხვავებული ზემოქმედებით შებრუნებული მიცელების წყლის წვეთის სტრუქტურაზე.

შერეული შებრუნებული მიკროემულსიები, მომზადებული ანიონური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების AOT-სა და კათიონური ზედაპირულად აქტიური ბუნების პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდით (PMT) შესწავლილი იყო, როგორც მოძრავი ფაზები (AOT+PMT) სითხურ ქრომატოგრაფიულ სისტემაში. AOT-ის უარყოფითად დამუხტული სულფოჯგუფების ურთიერთქმედება PMT-ის დადებითად დამუხტულ ბოლოებთან გამოვლინდება ანიონური და ნეიტრალური ნიმუშების ქრომატოგრაფიული შეკავების ფაქტორების შემცირებაში და ზრდაში შესაბამისად. ზოგიერთი ნიმუშის შეკავების დრო ემორჩილება ცნობილ წესს

წყალი/ზეთში მოძრავი ფაზებით ელუირებისას, ანუ შეკავების დრო ნიმუშის $\log P$ მნიშვნელობის უკუპროპორციულია.

შესწავლილი იყო PMT-ის გამოთავისუფლების პროფილი არაიონური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების და მათი ნარეგების საფუძველზე მომზადებული მიკროემულსიებიდან. პოლიმერული ბუნების ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებებს Tyloxapol-ის და Pluronic-ის მიკროემულსიები გამოყენებულია ასევე PMT გამოთავისუფლების პროცესის შესასწავლად ცელულოზის სადიალიზე პარკების გამოყენებით. აღმოჩნდა, რომ PMT-ის მიკროემულსიური სისტემებიდან გამოთავისუფლების პროცესი, ძირითადად არ ემორჩილება ფიკის დიფუზიის კანონს ($n > 0.5$) და, შესაბამისად, PMT-ს გამოთავისუფლება მიკროემულსიებიდან მიმდინარეობს არაფიკისეული ანუ ანომალური დიფუზიით.

Abstract

Reverse micellar solutions based on sodium bis(2-ethylhexyl) sulfosuccinate (AOT) were used as mobile phases in high-performance liquid chromatography. The chromatographic behavior of the model compounds was studied on the basis of reverse micellar mobile phases in the presence or absence of water structure-making and structure-breaking ions. The influence of water structure-making and structure-breaking nonionic additives, viz. urea, glucose, etc. on the chromatographic retention of compounds of biomedical significance was revealed.

Reverse mixed micellar mobile phases on the basis of AOT and polyoxyethylene (4) lauryl ether (Brij-30) were applied as mobile phases in liquid chromatographic system. Chromatographic retention factor of the solutes was studied by reverse mixed micellar mobile phases (AOT+Brij-30), modified by additives of salts. Changes in retention factor of solutes are stipulated with the different influence of kosmotropic and chaotropic ionic and nonionic additives on water droplets structure of reverse micelles.

The mixed reverse microemulsions based on the anionic surfactant AOT and the cationic surface active drug promethazine hydrochloride (PMT) were studied as mobile phases (AOT+PMT) in liquid chromatographic system. The interaction of negatively charged head sulfo groups of AOT with positively charged ends of PMT is reflected in a decrease and increase in the chromatographic retention factors of anionic and neutral samples, respectively. Retention time of some solutes obeys the known rule by elution with water-in-oil mobile phases i.e. retention time is inversely proportional to the logP value of the solutes.

The release profile of PMT from microemulsions on the basis of both non-ionic surfactants and their mixtures was studied using cellulose dialysis bags. Surfactants of polymeric nature Tyloxapol and Pluronic were also applied for drug release. The release process of PMT from the studied microemulsions systems mainly does not obey Fick's law of diffusion ($n > 0.5$), and hence the release of PMT from microemulsions is based on non-Fickian or anomalous diffusion.

სარჩევი

<i>აბსტრაქტი</i>	<i>i</i>
<i>გამოყენებული შემოკლებები</i>	<i>6</i>
<i>შესავალი</i>	<i>8</i>
1. ლიტერატურის მიმოხილვა	14
1.1 მიკროემულსიების ზოგადი მიმოხილვა	14
1.2. ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები	18
1.2.1. არაიონური, ანიონური, კათიონური და ცვიტერიონური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები.....	20
1.2.2. ამფიფილური მოლეკულების თვითაგრეგაცია და აგრეგაციაზე მოქმედი ფაქტორები.....	22
1.2.3. ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების შერჩევა მიკროემულსიის ფორმირებისათვის.....	28
1.2.4. თანაზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები.....	31
1.3. მიკროემულსიების ფორმირების მექანიზმები	31
1.3.1. მიკროემულსიის მიღების მეთოდები.....	35
1.3.2. ფაზური დიაგრამები.....	35
1.4. მიკროემულსიების გამოყენების სფეროები	46
1.5. მიკროემულსიები, როგორც მოძრავი ფაზები სითხურ ქრომატოგრაფიაში	48
1.5.1. დაყოფის მექანიზმები მიკროემულსიურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში.....	51
1.6. მიკროემულსიები, როგორც ორგანიზმში წამლის გადამტანი სისტემები	59
1.6.1 ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების ბიოთავსებადობა.....	59
1.6.2. მიკროემულსიები და წამლების ბიომემთვისებლობა.....	60
1.6.3. მიკროემულსიებში წამლების სოლუბილიზაციის კანონზომიერებები.....	63
1.6.4. მიკროემულსიების გამოყენება წამლების ორგანიზმში გადატანის პროცესებში.....	65
1.7. წამლის გამოთავისუფლების კინეტიკური მოდელირება	71
2. ექსპერიმენტული ნაწილი	77
2.1. გამოყენებული ნივთიერებები	77
2.2. აპარატურა და ექსპერიმენტების პირობები	79
2.3. ქრომატოგრაფიული მახასიათებლების გამოსათვლელი ფორმულები	80
2.4. წამლის გამოთავისუფლების კინეტიკური პარამეტრების გამოთვლა	81
3. შედეგები და განსჯა	82
3.1. AOT-ის საფუძველზე მომზადებული მიკროემულსიური მოძრავი ფაზებით ელუირება, იონური დანამატების თანაობისას	82
3.2. AOT-ის საფუძველზე მომზადებული მიკროემულსიური მოძრავი ფაზებით ელუირება, არაიონური დანამატების თანაობისას	91
3.3. AOT/Brij 30-ის საფუძველზე მომზადებული შერეული მიკროემულსიური მოძრავი ფაზებით ელუირების შესწავლა იონური დანამატების პირობებში	95
3.4. AOT-ის და პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდის საფუძველზე მომზადებული შერეული შებრუნებული მიკროემულსიური მოძრავი ფაზებით ელუირება	99

3.5. რეცეპტორულ ბუფერულ ხსნარში პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდის განსაზღვრის ოპტიმალური პირობების დადგენა	104
3.6. მიკროემულსიური სისტემებიდან პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდის გამოთავისუფლების პროცესის შესწავლა	108
<i>დასკვნები</i>	<i>131</i>
<i>გამოყენებული ლიტერატურა</i>	<i>135</i>

გამოყენებული შემოკლებები

ზან - ზედაპირულად აქტიური ნივთიერება

თანა-ზან - თანა-ზედაპირულად აქტიური ნივთიერება

Brij 30 - პოლიოქსიეთილენ (4) ლაურილის ეთერი

Brij 35- პოლიოქსიეთილენ(23) ლაურილის ეთერი

Brij 58 - პოლიოქსიეთილენ(20) ცეტილის ეთერი

Span-80- სორბიტანის მონოლეატი

AOT - ნატრიუმის დიეთილჰექსილ სულფოსუცინატი

PMT - პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდი

Pluronic - 31R1- პოლი(პროპილენ გლიკოლ)-ბლოკ-პოლი(ეთილენ გლიკოლ)-ბლოკ-პოლი(პროპილენ გლიკოლი)

DOSS - ნატრიუმის დიოქსილსულფოსუცინატი

CTAB - ჰექსადეცილტრიმეთილამონიუმის ბრომიდი

DDAB - დიდოდეცილამონიუმის ბრომიდი

მ.წ.კ.კ. - მიცელაწარმოქმნის კრიტიკული კონცენტრაცია

ზ/წ - ზეთი/წყალში მიკროემულსია

წ/ზ - წყალი/ზეთში მიკროემულსია

HLB - ჰიდროფილურ - ლიპოფილური ბალანსი

NMR- ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსული სპექტროსკოპია

CPP - ჩალაგების კრიტიკული პარამეტრი

PIT - ფაზის ინვერსიული ტემპერატურა

IPP - იზოპენტენილ პიროფოსფატი

HPLC- მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია

RPLC- შებრუნებულფაზიანი სითხური ქრომატოგრაფია

MELC- მიკროემულსიური სითხური ქრომატოგრაფია

MLC- მიცელური სითხური ქრომატოგრაფია

SDS - ნატრიუმის დოდეცილსულფატი

HTAB - ჰექსადეცილ ტრიმეთილ ამონიუმის ბრომიდი

Tween-21 - პოლიოქსიეთილენ (20) სორბიტანის მონოლაურატი

Tween-80- პოლიოქსიეთილენ (20) სორბიტანის მონოლეატი

Tween- 85 - პოლიოქსიეთილენ სორბიტანის ტრიოლეატი

Genapol-80 - პოლიეთილენ გლიკოლ მონოალკილის ეთერი

Carbopol-940 - პოლიმერი, კარბოქსიპოლიმეთილენი

Triton-X-100 - 2-[4-(2,4,4-ტრიმეთილპენტან-2-ილ)ფენოქსი] ეთანოლი

Tyloxapol - ტილოქსაპოლი, არაიონური პოლიმერული ზედაპირულად აქტიური ნივთიერება

NB - ნემბუტალი

BB - ბენზობამილი

BZ - ბენზონალი

BR - ბარბიტალი

PB - ფენობარბიტალი

CBZ - კარბამაზეპინი

RC - რეზორცინი

Caff - კოფეინი

Th - თეოფილინი

HQ - ჰიდროქინონი

PL - პიროგალოლი

BA - ბენზილის სპირტი

N - ნანოემულსია

NG - ნანოგელი

E - ემულსია

EG - ემულგელი

შესავალი

კვლევის აქტუალობა. შებრუნებული მიკროემულსიები მიეკუთვნება თვითაგრეგირებად სისტემებს. აგრეგაცია კი სიცოცხლის საფუძველია. ამრიგად, შებრუნებული მიკროემულსიები ან შებრუნებული მიცელები, რომლებიც წარმოადგენენ იზოლირებულ, ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებით შემოსაზღვრულ წყლის წვეთებს, წარმოადგენს ბიოლოგიურ სისტემებში ჩაჭერილი წყლის მოდელირების საუკეთესო ალტერნატივას. წყლის წვეთების სტრუქტურის მსგავსება ბიოლოგიურ უჯრედებში არსებულ ბიოლოგიურ წყალთან, სავარაუდოდ, განაპირობებს იმას, რომ შებრუნებული მიცელურ სისტემაში მიმდინარე ბიოლოგიური პროცესები ახდენს მემბრანული გარემოს იმიტირებას. წყლის სტრუქტურა განსაკუთრებით რთულდება, როდესაც ის ჩაჭერილია ნანომეტრის ზომის ღრუებში.

შებრუნებული მიკროემულსიების მომზადებისას, რომლებიც შედგება ზეთის, ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებისა და წყლისგან, იონური დანამატების შეტანა მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს წყლის წვეთების სტრუქტურაზე. იონები კლასიფიცირდება, როგორც კოსმოტროპები (სტრუქტურის მომაწესრიგებელი) და ქაოტროპები (სტრუქტურის დამრღვევი) მათი ფარდობითი უნარის მიხედვით გავლენა იქონიონ წყლის სტრუქტურაზე. შებრუნებული მიცელის წყლის ჯიბეებში, იონური კოსმოტროპები და ქაოტროპები იონი - წყალი ურთიერთქმედების გამო, წყლის სტრუქტურაზე ახდენს გავლენას. არაიონური კოსმოტროპები (ტრეჰალოზა, გლუკოზა და ა.შ.) ძლიერ ხსნადი, კარგად ჰიდრატირებული მოლეკულებია, არ გააჩნიათ ჯამური მუხტი და აძლიერებენ წყალბადურ ბმებს. არაიონური ქაოტროპები, (მაგ. შარდოვანა) კი პირიქით, ზრდის დარღვეული სტრუქტურის მქონე წყლის წილს წყალში და ამცირებს წყალბადური ბმების რაოდენობას.

პირდაპირი და შებრუნებული მიკროემულსიები, გამოიყენება მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში, მემბრანის სტრუქტურის მოდელირებისთვის. ბიოსამედიცინო მნიშვნელობის მქონე ნაერთების ჰიდროფობურობის შესაფასებლად, განსაკუთრებით ხშირად გამოიყენება ზეთი/წყალში მიკროემულსიები, ხოლო

წყალი/ზეთში მიკროემულსიების გამოყენება, როგორც მოძრავი ფაზები იშვიათია, მიუხედავად მათი საინტერესო სტრუქტურისა.

შებრუნებული მიცელური ხსნარები შეიძლება წარმატებით იქნას გამოყენებული, როგორც მოძრავი ფაზები წყალი/ზეთში მიკროემულსიურ თხევად ქრომატოგრაფიაში (MELC), რადგან ისინი ავლენენ ჰიდროფილური და ჰიდროფობური ნაერთების სოლუბილიზაციის მაღალ უნარს და შესაძლებელია მოგვეცეს სასარგებლო ინფორმაცია შებრუნებული მიცელების ნანოჯიბებში არსებულ წყალზე, წყლის წვეთებში ჰიდროფილური და ჰიდროფობური ნაერთების ხსნადობის შესახებ ქრომატოგრაფიული შეკავების ფაქტორის (k) მნიშვნელობის საფუძველზე.

მიკროემულსიები წამლების ორგანიზმში გადატანის ეფექტური სისტემებია, მათი ბიომემთვისებლობის გაუმჯობესების მიზნით. ორგანიზმში წამლების მიწოდება მიკროემულსიების გამოყენებით, დაკავშირებულია წამლის ხსნადობის მნიშვნელოვან გაუმჯობესებასთან. მიკროემულსიურ სისტემებს აქვთ დიდი რაოდენობით წამლების სოლუბილიზაციის და წამლების გამოთავისუფლების მაღალი უნარი, რის გამოც ბიომემთვისებლობა შეიძლება მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდეს. წამლების ეფექტურობა ძირითადად განისაზღვრება მიკროემულსიებიდან წამლების გამოთავისუფლების სიჩქარით. ამიტომ აუცილებელია წამლის გამოთავისუფლების პროფილის შესწავლა, რათა დადგინდეს წამლის გამოთავისუფლებული ფრაქციის დროზე დამოკიდებულება. წამლის გამოთავისუფლებული კონცენტრაციის დროზე დამოკიდებულების შესწავლა საშუალებას იძლევა განისაზღვროს, არის თუ არა წამლის გამოთავისუფლება კონტროლირებადი და სტაბილური პროცესი და ემორჩილება თუ არა ის ფიკის დიფუზიის კანონს ან სხვა კანონებს. ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების ბუნება (ანიონური, კატიონური, არაიონური), მათი ჰიდროფილურ-ლიპოფილური ბალანსი (HLB) და სხვა ფაქტორები დიდ გავლენას ახდენენ წამლის გამოთავისუფლების კინეტიკაზე. განსაკუთრებით საინტერესო ბუნებას ავლენს მიკროემულსიები, რომლებიც დაფუძნებულია სხვადასხვა ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების ნარევიან შერეულ მიკროემულსიებზე.

შერეულ მიკროემულსიებს ახასიათებს შუალედური თვისებები, ცალკეული მიკროემულსიის თვისებებისგან განსხვავებით, ე.ი. ხასიათდება ჰიდროფილურობის საშუალო ხარისხით. გარდა ამისა, ორი განსხვავებული ზედაპირულად აქტიური

ნივთიერების შერევამ შეიძლება გამოიწვიოს ახალი ნაერთის წარმოქმნა, რომლის თვისებები მნიშვნელოვნად განსხვავდება ცალკეული საწყისი ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების თვისებებისგან, ზოგიერთი ანტაგონისტური და სინერგიული ურთიერთქმედების გამო. ყველა ზემოთაღნიშნული თავისებურებების გამო შერეული მიკროემულსიების გამოყენება წამლის გამოთავისუფლების პროცესის კონტროლისთვის კვლევის აქტუალურ მიმართულებას წარმოადგენს.

სამეცნიერო სიახლე. გამოვლენილია ჰოფმაისტერის სერიის იონების გავლენა ქრომატოგრაფიული შეკავების ფაქტორზე ბიოსამედიცინო მნიშვნელობის ნაერთებისთვის. წყლის სტრუქტურის მომწესრიგებელი ანუ კოსმოტროპული ანიონები უპირატესად განლაგდებიან შებრუნებული მიცელის წყლის წვეთების ცენტრში ანუ თავისუფალი წყლის უბანში, ხოლო ქაოტროპული ანიონები კი პერიფერიულ წყალში ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების თავურ ჯგუფებთან. ჩვენმა კვლევებმა ექსპერიმენტულად დაადასტურა ლიტერატურაში არსებული მოლეკულური სიმულაციის მეთოდით მიღებული კვლევის შედეგების მონაცემები [1].

წყლის სტრუქტურის მომწესრიგებელი არაიონური ბუნების კოსმოტროპების და ქაოტროპების უპირატესი ლოკალიზაციის ადგილებად მიჩნეულია თავისუფალი წყალი და ზან-ის ფენაში გასული წყლის ფრაქცია ქრომატოგრაფიულ ექსპერიმენტებზე და წყლის წვეთებში თავისუფალი, ბმული და ზან-ის ფენაში გასული წყლის მონაცემებზე დაყრდნობით და ლიტერატურაში არსებული მონაცემების თანახმად [2].

შესწავლილია შერეული მიკროემულსიებიდან ანტიჰისტამინური მოქმედების წამლის პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდის გამოთავისუფლების პროფილი და დადგენილია არაიონური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების წყვილების ოპტიმალური შედგენილობა მიკროემულსიებიდან წამლის გამოთავისუფლებისთვის.

თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა. წინამდებარე სამეცნიერო კვლევა ფუნდამენტური ხასითისაა, რადგანაც ეხება ნანოლრმულებში ჩაჭერილი წყლის სტრუქტურაზე ჰოფმაისტერის სერიის იონების, (წყლის სტრუქტურა-მომწესრიგებელი და სტრუქტურის დამრღვევი) მოქმედების გამოვლენას

ბიოსამედიცინო მნიშვნელობის მქონე ნივთიერებათა ქრომატოგრაფიული შეკავების ფაქტორზე მიკროემულსიური სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდით.

წამლის ორგანიზმში მიკროემულსიური გადატანის და მიკროემულსიებიდან წამლის გამოთავისუფლების პროცესის შესწავლა წინამდებარე სადისერტაციო ნაშრომის პრაქტიკულ ღირებულებას მიეკუთვნება იმდენად, რამდენადაც წამლების მიკროემულსიური გადატანა ორგანიზმში წამლების ბიოშემთვისებლობის გაუმჯობესების რეალურ მეთოდს წარმოადგენს.

სამუშაოს მიზნები:

1. კოსმოტროპული და ქაოტროპული იონური დანამატების ზემოქმედების შესწავლა ნატრიუმის ბის (2-ეთილჰექსილ) სულფოსუქცინატის (AOT) შებრუნებული მიცელების წყლის ნანოლრმულელებში, წყალი/ზეთში მიკროემულსიური ქრომატოგრაფიის გამოყენებით;
2. ბიოსამედიცინო მნიშვნელობის ნაერთების ქრომატოგრაფიული შეკავების გამოკვლევა სტრუქტურის მომწესრიგებელი და სტრუქტურის მრღვეველი არაიონური დანამატების თანდასწრებით ნატრიუმის ბის (2-ეთილჰექსილ) სულფოსუქცინატის (AOT) საფუძველზე მომზადებულ, შებრუნებულ მიკროემულსიის მოძრავ ფაზებში;
3. AOT-ზე დაფუძნებული შერეული მიკროემულსიების შესწავლა, არაიონური ზანის, Brij-30-ის და კათიონური ზანის, პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდის (PMT) დანამატებით, როგორც შერეული მოძრავი ფაზები, წყალი/ზეთში მიკროემულსიურ ქრომატოგრაფიაში.
4. ანტიჰისტამინური პრეპარატის პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდის გამოთავისუფლების პროფილის გამოკვლევა არაიონური მიკროემულსიური სისტემებიდან.
5. შერეული არაიონური მიკროემულსიების გავლენის შესწავლა დიალიზის პარკებიდან PMT-ის გამოთავისუფლების კინეტიკაზე; გამოთავისუფლებული წამლის წონითი %-ის, დიფუზიური ექსპონენტისა და მიკროემულსიური ნარევიებიდან PMT-ის გამოთავისუფლებული პროცესის, კინეტიკური მუდმივას დასადგენად.

დისერტაციის მასალები წარმოდგენილი იყო შემდეგ კონფერენციებზე:

1. 7th International Caucasian Symposium on Polymers & Advanced Materials თბილისი, საქართველო 2021, 27-30 ივლისი, აბსტრაქტი 86. გვ.
"Study of Process of Drug Release from Microemulsions Prepared on the Basis of Nonionic Surfactants." <https://icsp7.tsu.ge>
2. 27-th ECIS conference, Sofia, Bulgaria, 1-6 September, 2013
"Investigation of Nonionic Additives on the Structural Changes of Water Droplets Encapsulated in the AOT Reverse Micelles"
3. IACIS 2012 (International Association of Colloid and Interface Scientists) Conference, Sendai, Japan, 13-18 May, 2012 "Reverse Microemulsion Chromatography on the Basis of Mixed Micellar Mobile Phases." <https://www.iacis.net/index.php/conferences/>
4. 25-th ECIS conference, Berlin, Germany, 2011, 4-9 September. "Chromatographic Behavior of Some Organic Compounds via Reverse Microemulsion Liquid Chromatography"
5. UK colloids 2011, An International Colloid and Surface Science Symposium. London, UK, 2011, 4-6 July. "Water-in-Oil Microemulsions in HPLC".
<http://iyc2011.iupac.org/participate/activities/show?id=638>
6. Republic Conference of Young Scientists "Chemistry Today" 26 /02/2011 წელი, თბილისი, საქართველო.
"Chromatographic Behavior of Risperidone in Ionic Interaction and microemulsion Chromatographic Systems: Study of Pharmacokinetics of Risperidone"
<http://chemistry.ge/conferences/rcys2011/index.php>
7. Republic Conference of Young Scientists "Chemistry Today" 26 /02/2011 წელი, თბილისი, საქართველო
"Water-in Oil Microemulsion Liquid Chromatography: Comparison of Mobile Phases on The Basis of Brij-30 and AOT". <http://chemistry.ge/conferences/rcys2011/index.php>

სადისერტაციო ნაშრომის მასალები გამოქვეყნებულია 3 სამეცნიერო ნაშრომის სახით, ამასთან 2 შრომა იმპაქტ-ფაქტორიან ჟურნალში:

1. Manoni Kurtanidze, Tinatin Butkhuzi, Irma Tikanadze, **Rusudan Chaladze**, Manuchar Gvaramia , Ketevan Nanobashvili, Maka Alexishvili , Polina Toidze and Marina Rukhadze "Interaction of Surface Active Drug Promethazine Hydrochloride with Surfactants: Drug Release from Microemulsions", *Tenside Surfactants Detergents* 58, 2021
2. T. Butkhuzi, **R. Chaladze**, N. Lominadze, M. Rukhadze, M. Gvaramia, M. Kurtanidze, G. Bezarashvili, K. Sigua; "Study of influence of ionic additives to AOT reverse microemulsions"

by liquid chromatography, IR and UV–visible spectroscopy " *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 442 (2014) 98–104

3. **R.Chaladze**, N. Papuashvili, K. Nanobashvili, T. Butkhuzi, M. Kurtanidze, M. Rukhadze "Spectrophotometric determination of promethazine hydrochloride with sodium persulphate in drug release experiment *in vitro*"; *Journal of the Georgian Chemistry Society*, 2022. https://chemistry.ge/publication/jgcs/vol/2022_2_1_Rukhadze1.pdf

ნაშრომი მოცემულია 147 ნაბეჭდ გვერდზე, მოიცავს 39 ნახაზს, 10 სურათს, და 8 ცხრილს. გამოყენებულია 160 დასახელების ლიტერატურული წყარო.

1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1 მიკროემულსიების ზოგადი მიმოხილვა

მიკროემულსიები არის გამჭვირვალე, სტაბილური, იზოტროპული თხევადი ნარევები, რომლებიც წარმოიქმნება: ზეთის, წყლისა და ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების (ზან), ხშირად თანა-ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების (თანა-ზან) შერევით. წყლის ფაზა შეიძლება შეიცავდეს მარილს ან/და სხვა კომპონენტებს, ხოლო „ზეთი“ შეიძლება იყოს სხვადასხვა ნახშირწყალბადებისა და ოლეფინების რთული ნარევი. სხვა სიტყვებით, ზეთი არის ნებისმიერი სითხე, რომელსაც აქვს პოლარობის დაბალი მნიშვნელობა და ძალიან მცირედ ერევა წყალს. ასეთი ფაზის მაგალითებია: ტოლუოლი, ციკლოჰექსანი, მინერალური ზეთი და მცენარეული ზეთი [3]. ჩვეულებრივი ემულსიებისგან განსხვავებით, მიკროემულსიები წარმოიქმნება კომპონენტების მარტივი შერევით და არ საჭიროებს რაიმე განსაკუთრებულ შერევის პირობებს [4, 5, 6].

ზეთისა და წყლის კომპონენტები სრულიად შეუთავსებელია მათ შორის ზედაპირული დაჭიმულობების სხვაობის მაღალი მნიშვნელობის გამო და ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების გარეშე, სწრაფად ხდება ორი შეურევადი ფაზის ფორმირება. ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების თანაობისას კი მიიღება ორგანიზებული, მაკროსკოპულად ერთგვაროვანი და თერმოდინამიკურად სტაბილური თხევადი სისტემები ზედაპირულად აქტიური ნივთიერება უზრუნველყოფს მიკროემულსიის მიკროსტრუქტურას ზეთისა და წყლის ფაზებს შორის განსაზღვრული საზღვრით [7, 8].

მიკროემულსიები წარმატებით გამოიყენება, როგორც სამკურნალწამლო საშუალებების ორგანიზმში გადატანის სისტემები. ამასთან მიკროემულსიები უზრუნველყოფენ წამლის შენელებულ ანუ კონტროლირებად გამოთავისუფლებას ორგანიზმში წამლების ყველა სახით შეტანისას, იქნება ეს პერორალური, ნასალური, პარენტერალური, ტრანსდერმული, ოკულარული თუ სხვა. მიკროემულსიების უპირატესობებს წარმოადგენს, მათი სპონტანური წარმოქმნა, წარმოების სიმარტივე და მასშტაბურობა, თერმოდინამიკური მდგრადობა და ჰიდროფობური წამლების სოლუბილიზაციის და ბიომემულწევადობის გაუმჯობესება. ფარმაცევტულად მისაღები

დოზის და ფორმის მომზადება მოითხოვს: მიკროემულსიის სტრუქტურის, ფაზური ქცევის, თერმოდინამიკური სტაბილურობის გამომწვევი ფაქტორების ზედმიწევნით ცოდნას, ამასთან, მიკროემულსიური სისტემის პოტენციური გამოყენების, აგრეთვე იმ შეზღუდვების გათვალისწინება, რომლებიც თან ახლავს მათ გამოყენებას. მიკროემულსიური სისტემის სრულყოფილი დახასიათებისათვის აუცილებელია მათი კვლევა კომპლექსურად ანუ სხვადასხვა მეთოდებით.

წყლისა და ზეთის კომბინაცია ერთფაზიან სისტემად მესამე კომპონენტის (ზან-ის) დახმარებით, დაპატენტდა 1930-იან წლებში [9] . თუმცა, მხოლოდ 1943 წელს ჩატარდა პირველი აკადემიური კვლევები ჰოარის და შულმანის მიერ [10] . ამ კვლევებმა აჩვენა, რომ ძლიერი ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების დახმარებით შესაძლებელია სპონტანური ემულსიფიკაციის გამოწვევა. ამ პროცესის შედეგად წარმოიქმნება მიკროემულსია ფაზათაშორისი ზედაპირული დაჭიმულობის შემცირების შედეგად, რასაც განაპირობებს ზედაპირულად აქტიური ნივთიერება. რამდენიმე წლის შემდეგ, ვინსორმა შეისწავლა წყალი/ზეთი/ზან ნარევების ფაზური ქცევა სხვადასხვა დანამატების თანხლებით და მოგვაწოდა ფაზური წონასწორობის ოთხი ძირითადი ტიპის აღწერა [11] :

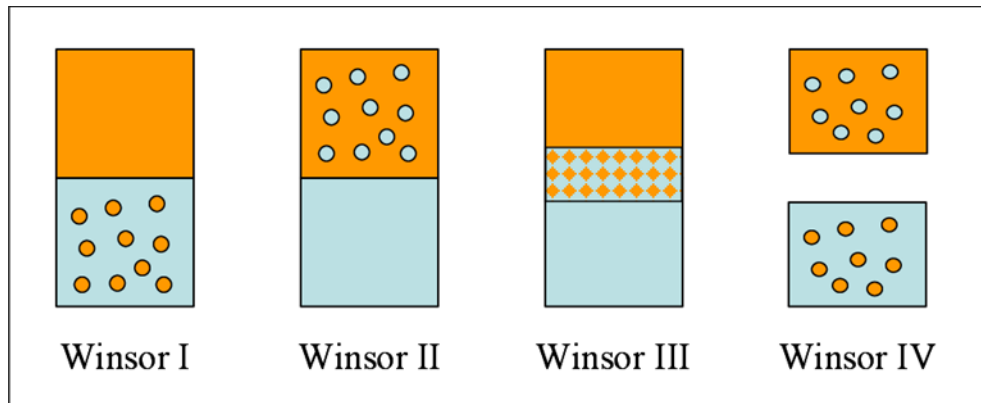
ტიპი I : ზან უპირატესად ხსნადია წყალში და ზეთი-წყალში (ზ/წყ) მიკროემულსია წარმოიქმნება (ვინსორ I). ზან-ით მდიდარი წყლის ფაზა თანაარსებობს ზეთის ფაზასთან, რომელშიც ზან არსებობს მხოლოდ მონომერების სახით მცირე კონცენტრაციაზე.

ტიპი II: ზან ძირითადად იმყოფება ზეთის ფაზაში და წყალი-ზეთში (წყ/ზ) მიკროემულსია წარმოიქმნება. ზან-ით მდიდარი ზეთის ფაზა თანაარსებობს ზან-ით ღარიბ წყლის ფაზასთან (ვინსორ II)

ტიპი III: სამფაზიანი სისტემა, სადაც ზან-ით მდიდარი შუა ფაზა თანაარსებობს როგორც წყლით მდიდარ (ქვედა), ასევე ზეთის (ზედა) ზან-ით ღარიბ ფაზებთან (ვინსორ III ანუ შუა ფაზური მიკროემულსია) (სურათი 1) (

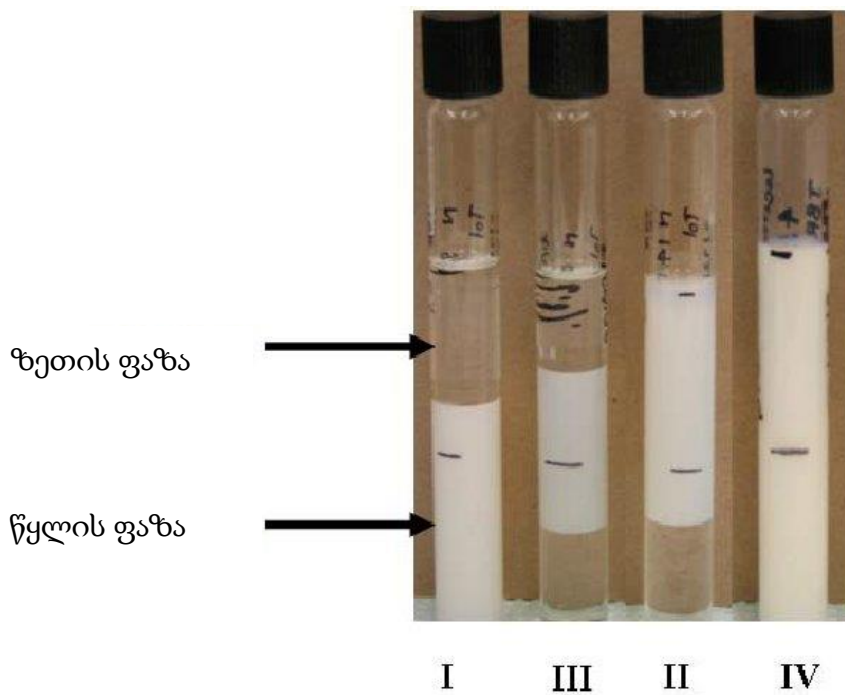
სურათი 2).

ტიპი IV: ერთფაზიანი (იზოტროპული) მიცელური ხსნარი, რომელიც წარმოიქმნება ამფიფილის (ზან + სპირტი) საკმაო რაოდენობით დამატებისას



სურათი 1. ვინსორის მიკროემულსიების ტიპები

მიკროემულსიები თერმოდინამიკულად მდგრადია, თუმცა ისინი ფორმირდება მხოლოდ მკაცრად განსაზღვრულ პირობებში. სამი ტიპის მიკროემულსიას გამოყოფენ იმის მიხედვით, თუ როგორი სახითაა წარმოდგენილი დომენი, წვეთის თუ უწყვეტი სახით [12, 3, 13]. გამომდინარე აქედან, არსებობს სამი სახის მიკროემულსია: ზეთი/წყალში (ზ/წყ) მიკროემულსია (ცნობილია, როგორც L1 ფაზა), წყალი/ზეთში (წყ/ზ) მიკროემულსია (ცნობილია როგორც L2 ფაზა) და უწყვეტი ფაზა ღრუბლის მსგავსი სტრუქტურით, რომელიც შეიცავს ორი სითხის ნარევის (ურთიერთუწყვეტი მიკროემულსია) [14, 15].

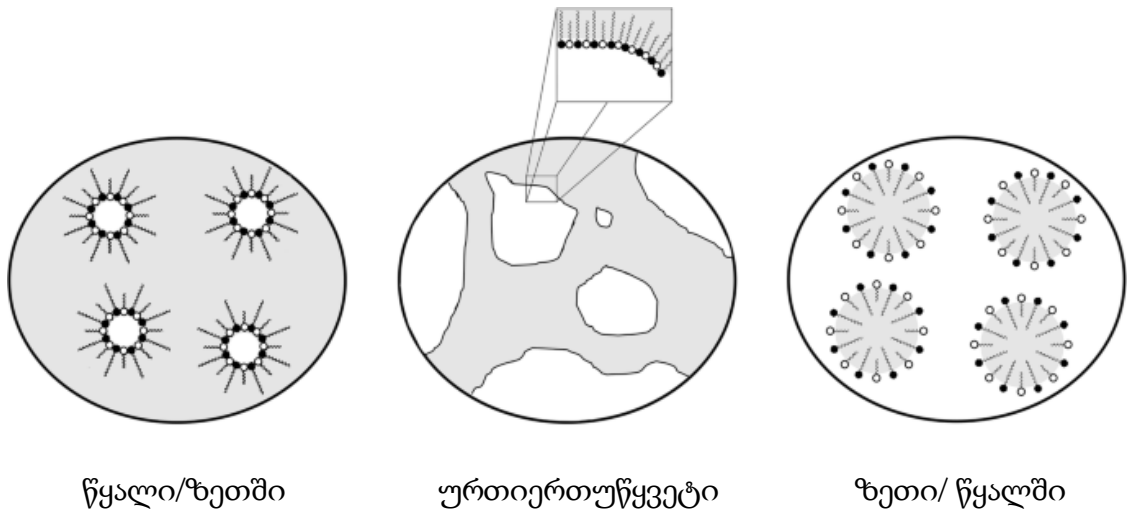


სურათი 2. ვინსორის ფაზური წონასწორობის ოთხი ძირითადი ტიპი

ზეთი-წყალში მიკროემულსია არის ზეთის წვეთები, რომლებიც გარშემორტყმულია ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების აფსკით (შესაძლებელია თანა-ზან-ითაც), რაც წარმოადგენს შიგა ფაზას, განაწილებულს წყალში, რომელიც წარმოადგენს უწყვეტ ფაზას (ნახაზი 1). ასეთი ტიპის მიკროემულსიას ძირითადად აქვს უფრო დიდი ურთიერთქმედების მოცულობა, ვიდრე წყალი-ზეთში მიკროემულსიებს. ზან-ის პოლარული ჯგუფები მიმართულია წყლის უწყვეტი ფაზისკენ და ლიპოფილური კუდები მიმართულია ზეთის წვეთებისკენ.

წყალი-ზეთში მიკროემულსიები შედგება წყლის წვეთებისგან, რომლებიც გარშემორტყმულია ზეთის უწყვეტი ფაზით. ასეთი ტიპის მიკროემულსიები ზოგადად ცნობილია, როგორც "შებრუნებული მიცელები", რომლებშიც ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების პოლარული ჯგუფები მიმართულია წყლის წვეთებისკენ, ცხიმოვანი მჯავას კუდები კი ზეთის ფაზისკენ. წყალი/ზეთში მიკროემულსიის გამოყენებისას ორალურად ან პარენტერალურად, მიკროემულსიამ შეიძლება განიცადოს დესტაბილიზაცია წყლიანი ბიოლოგიური სისტემების მიერ. ბიოლოგიური სისტემები ზრდის შიგა ფაზის მოცულობას, რაც საბოლოოდ იწვევს „პერკოლაციის ფენომენს“, რაც ნიშნავს, რომ ხდება ფაზების დაყოფა ან ფაზის ინვერსია.

როდესაც წყლისა და ზეთის რაოდენობა ერთნაირია, ადგილი აქვს ურთიერთუწყვეტი მიკროემულსიური სისტემის წარმოქმნას. ასეთ შემთხვევაში ორივე წყალი და ზეთი არსებობს, როგორც უწყვეტი ფაზა. ზეთისა და წყლის არარეგულარული არხები ერთმანეთშია გადახლართული, შედეგად წარმოიქმნება "ღრუბლისებური ფაზა". ზეთი/წყალში მიკროემულსიიდან გადასვლა წყალი-ზეთში მიკროემულსიაზე შეიძლება მიმდინარეობდეს ამ ურთიერთუწყვეტი მდგომარეობის გავლით. ურთიერთუწყვეტმა მიკროემულსიამ შეიძლება გამოავლინოს არანიუტონისეული დინება და პლასტიკურობა. ეს თვისებები განსაკუთრებით სასარგებლოს ხდის მათ წამლების ორგანიზმში გადატანისას ან ინტრავენურად შეყვანისას, როდესაც ურთიერთუწყვეტი მიკროემულსია ბიოლოგიურ სითხეებში განზავებისას გარდაიქმნება ზეთი/წყალში მიკროემულსიად [12, 3, 13].



ნახაზი 1. მიკროემულსიების ტიპები

1.2. ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები

ზედაპირულად აქტიური ნივთიერება (ზან) ნივთიერებაა, რომელსაც ახასიათებს ზედაპირული ან ფაზათაშორისი აქტიურობა და გამოიყენება ზედაპირული ან ფაზათაშორისი დაჭიმულობის შესამცირებლად. ეს ქმნის შთაბეჭდილებას თითქოს ზედაპირული აქტიურობა ზედაპირული დაჭიმულობის შემცირების ეკვივალენტურია. ძირითად შემთხვევაში ეს სიმართლეს შეესაბამება, თუმცა არ წარმოადგენს აბსოლუტურ ჭეშმარიტებას. ზან-ებს გაააჩნიათ სწრაფვა პოლარული და არაპოლარული გამხსნელების მიმართ. ზან-ები მოლეკულებია,

რომლებიც როგორც წესი, შეიცავს პოლარულ თავურ ჯგუფებს და არაპოლარულ ანუ ჰიდროფობურ კუდს. ზან-ის მოლეკულები თვით-ასოცირდება სხვადასხვა მოლეკულათშორისი და შიგამოლეკულური ძალების, ასევე ენტროპიის გათვალისწინებით. ყველა ეს პროცესი მიმართულია თავისუფალი ენერჯიის ოპტიმიზაციისაკენ. მაგ., როდესაც ზანი შერეულია ზეთსა და წყალში, ისინი გროვდება ზეთი/წყალი გამყოფ ზედაპირზე, რადგან ეს თერმოდინამიკურად ხელსაყრელია. ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები წარმოქმნიან სხვადასხვა ფორმის თვითაგრეგირებულ სისტემებს წყალხსნარში.

ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები ჩვეულებრივ ამფიფილური მოლეკულებია ნახშირწყალბადური გრძელი კუდით და პოლარული თავური ჯგუფით. პოლარული თავური ჯგუფი შეიძლება იყოს ანიონური, კათიონური ან არანიონური და შედეგად არსებობს ანიონური, კათიონური ან არანიონური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები. ზოგიერთი ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების ამფიფილური მოლეკულები შეიცავს როგორც ანიონურ, ისე კათიონურ ცენტრებს თავურ ჯგუფში. მათ ცვითერონურ ზედაპირულად აქტიურ ნივთიერებებს უწოდებენ. ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებებს შეიძლება ჰქონდეთ ორი ნახშირწყალბადური ჯაჭვი, რომლებიც მიმაგრებულია პოლარულ თავზე და მათ ორმაგ-ჯაჭვიან ზედაპირულად აქტიურ ნივთიერებებს უწოდებენ. ასევე, არსებობს ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები, რომლებიც შეიცავს ორ ჰიდროფობურ და ორ ჰიდროფილურ ჯგუფს, მათ „ტყუპებს“ უწოდებენ. ტყუპი ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები შეიძლება განიხილებოდეს, როგორც ორმაგი ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები, რომლებიც შედგება ორი ტიპური ზედაპირულად აქტიური მოლეკულისგან, რომლებიც ქიმიურად არის დაკავშირებული თავურ ჯგუფთან ან მის ახლოს.

ამფიფილის მოლეკულას შეიძლება ჰქონდეს ორი თავური ჯგუფი (ორივე ანიონური, ორივე კათიონური ან ერთი ანიონური და მეორე კათიონური), შეერთებულები ჰიდროფობური გამყოფით. ამ ტიპის მოლეკულებს უწოდებენ "ბოლა-ამფიფილებს", რომლებიც ჩვეულებრივ ცნობილია როგორც "ბოლაფორმები" (ნახაზი 2). ამ მოლეკულების ზედაპირული აქტიურობა დამოკიდებულია, როგორც

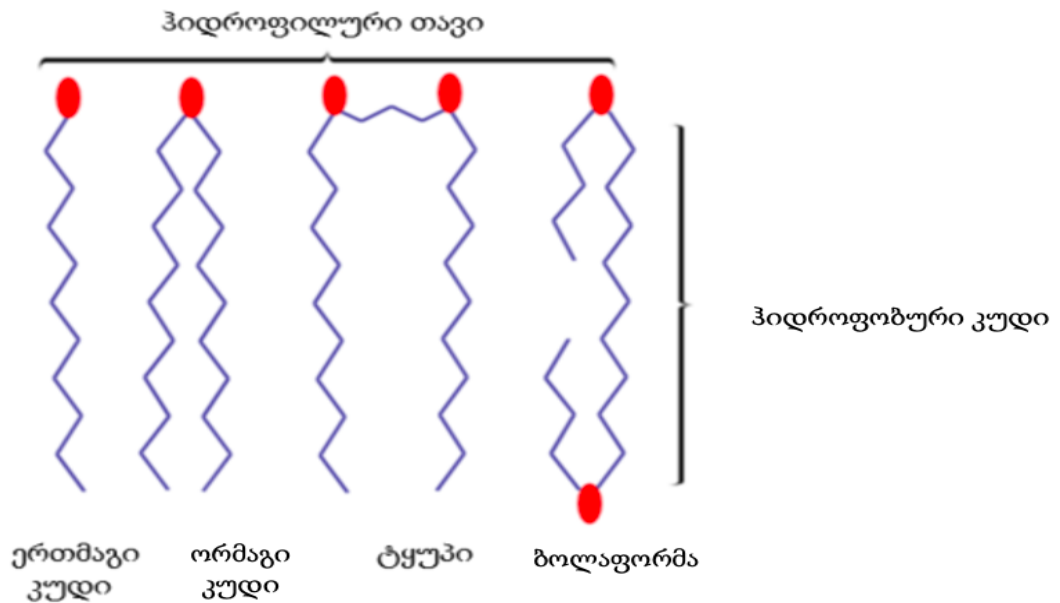
ნახშირწყალბადური ჯაჭვის სიგრძეზე, ასევე თავური ჯგუფების ბუნებაზე. გრძელი ნახშირწყალბადური ჯაჭვის მქონე ამფიფილები ზედაპირულად უფრო აქტიურია, ვიდრე უფრო მოკლე ნახშირწყალბადური კუდით. დაკვირვებების თანახმად, ფტორნახშირწყალბადური ჯაჭვის მქონე ამფიფილები ზედაპირულად უფრო აქტიურია, ვიდრე მხოლოდ ნახშირწყალბადური ჯაჭვით. ეს განპირობებული იმით, რომ ფტორნახშირწყალბადური ჯაჭვი უფრო ჰიდროფობურია, ვიდრე ჩვეულებრივი ნახშირწყალბადური ჯაჭვი [16].

1.2.1. არაიონური, ანიონური, კათიონური და ცვიტერიონური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები

არაიონური ზან-ები მთლიანი სამრეწველო წარმოების დაახლოებით 45% -ით, მეორე ადგილზეა. ისინი არ იონიზირდება წყალხსნარში, რადგან მათი ჰიდროფილური ჯგუფი არადისოცირებადი ტიპისაა, როგორცაა სპირტები, ფენოლი, ეთერი, ესტერი ან ამიდი. არაიონური ზედაპირული ნივთიერებების დიდი ნაწილი ჰიდროფილური ხდება პოლიეთილენგლიკოლური ჯაჭვის არსებობით, რომლებიც მიიღება ეთილენის ოქსიდის პოლიკონდენსაციით. მათ პოლიეთოქსილირებულ არაიონურ ზან-ებსაც უწოდებენ, მაგ. პოლიოქსიეთილენური Brij 35 ან Span-80. [12, 3].

ანიონური ზან-ები დისოცირდება წყალში ამფიფილურ ანიონად და კათიონად, რომელიც ძირითადად ტუტე ლითონებია (Na, K) ან მეოთხეული ამონიუმის იონი. ასეთი ტიპის ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები ყველაზე ფართოდ გამოიყენება. ანიონური ზან-ები მსოფლიო წარმოების დაახლოებით 50% -ს შეადგენს. ტუტე ალკანოატები ანუ საპნები, ყველაზე გავრცელებული ანიონური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებებია. ასეთი ტიპის ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების ანიონურ მუხტს განაპირობებს იონიზირებული კარბოქსილის ჯგუფები. ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების ეს ტიპი სტრუქტურისა და ფუნქციის მიხედვით ყველაზე ადვილად გასაგებიცაა. ნატრიუმის დიოქტილსულფოსუქცინატი (DOSS) არის ყველაზე ფართოდ შესწავლილი ანიონური ზან. ანიონული ზანების სხვა მნიშვნელოვან კლასები მოიცავს ალკილ სულფატებს, ალკილ ეთერულ სულფატებს, ალკილ სულფონატებს, არილ სულფონატებს, მეთილ ესტერული სულფონატებს და ალკილსუქცინატების სულფონატები. სამი ყველაზე

მნიშვნელოვანი ანიონური ჯგუფი არის კარბოქსილის, სულფატის და სულფონატის ჯგუფები [17, 18].



ნახაზი 2. სხვადასხვა ტიპის ამფიფილების სტრუქტურა

კათიონური ზან-ები დისოცირდება წყალში ამფიფილურ კატიონად და ყველაზე ხშირად ჰალოგენური ტიპის ანიონად. ამ კლასის ზან-ების ძალიან დიდი ნაწილი შეესაბამება აზოტის ნაერთებს, როგორცაა ცხიმოვანი ამინური მარილები და მეოთხეული ამონიუმი, ალკილის ტიპის ერთი ან რამდენიმე გრძელი ჯაჭვით, რომელიც ხშირად ბუნებრივი ცხიმოვანი მჟავებიდან მიიღება. ალკილამონიუმის ჰალოგენიდები და ტეტრა-ალკილამონიუმის ჰალოგენიდები ყველაზე მრავალრიცხოვანია ამ კლასში. ალკილამონიუმის ჰალოგენიდები წყალბადური ბმის შესანიშნავი დონორია და ძლიერ ურთიერთქმედებს წყალთან. კათიონური ზან-ების კლასიდან ყველაზე კარგად ცნობილია ჰექსადეცილტრიმეთილამონიუმის ბრომიდი (CTAB) და დიდოდეცილამონიუმის ბრომიდი (DDAB). აღნიშნული ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები ზოგადად უფრო ძვირია, ვიდრე ანიონური ზანები, მაღალი წნევის გამო, რომელიც საჭიროა ჰიდრირების რეაქციის ჩასატარებლად, კათიონური ზან-ების სინთეზის დროს [19, 20].

ცვიტერიონური ზანები, რომლებიც შეიცავს როგორც უარყოფითად, ასევე დადებითად დამუხტულ ჯგუფებს, წარმოქმნიან მიკროემულსიებს თანა-ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების დამატებისას. ფოსფოლიპიდები,

მაგალითად, ლეციტინი, რომლებიც ბუნებრივად მიიღება სოიოს მარცვლებისგან ან კვერცხისგან, ჩვეულებრივი ცვიტერიონური ზედაპირული აქტიური ნივთიერებებია. იონური ზან-ებისგან განსხვავებით, რომლებიც გარკვეულწილად ტოქსიკურია, ლეციტინი, რომელიც შეიცავს დიაცილფოსფატიდილქოლინს, როგორც მთავარ კომპონენტს, ავლენს შესანიშნავ ბიოთავსებადობას. ცვიტერ-იონური ზან-ების კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი კლასია ბეტაინები, როგორცაა ალკილ-ბეტაინები, ამიდოალკილბეტაინები და ჰეტეროციკლური ბეტაინები. ასევე სხვა ცვეტიონური ზან-ების მაგალითებია ბუნებრივი ნივთიერებები, როგორცაა ამინომჟავები და ფოსფოლიპიდები [21, 22, 23].

1.2.2. ამფიფილური მოლეკულების თვითაგრეგაცია და აგრეგაციაზე მოქმედი ფაქტორები

წყალხსნარებში შესაძლებელია მოხდეს სხვადასხვა ტიპის აგრეგირების პროცესები. წყლის გარემოში აგრეგირება ყველაზე ხშირად მიცელის წარმოქმნასთანაა დაკავშირებული, რომელიც სპონტანურად ყალიბდება დინამიურ სისტემებში და რომელთა სიცოცხლის ხანგრძლივობა მილიწამებს ითვლის. მონომერები განუწყვეტლივ იცვლებიან გარემოში, მათი მიცელაში ყოფნის დრო მიკროწამების დონისაა [24]. პოლარული თავური ჯგუფები განლაგებულია მიცელის გარე მხარეს და სრულ კონტაქტშია გარემომცველ წყალთან. ალკილის კუდები კონცენტრირებულია მიცელაში და დაცულია პოლარული გარემოსგან. ისრაელაშვილის და მისი თანამშრომლების მოსაზრებით, ჰიდროფობური ეფექტი, რომელიც მოიცავს ჰიდროფობურ ჰიდრატაციას და ჰიდროფობურ ურთიერთქმედებას, წარმოადგენს სპონტანური მიცელიზაციის მამოძრავებელ ძალას [25]. ამ ჯგუფმა ასევე მოგვაწოდა მოლეკულური ჩალაგების პარამეტრის კონცეფცია და ის, თუ როგორ შეიძლება წონასწორობის დროს აგრეგატის ზომისა და ფორმის პროგნოზირება მოლეკულური ჩალაგების გათვალისწინებით. ხსნარში მონომერული ზედაპირული ნივთიერებების შემთხვევაში ხდება ჰიდროფობური კუდების ჰიდრატაცია, რაც ხელს უწყობს წყალბადური ბმების ურთიერთქმედების ზრდას და წყლის მოლეკულების ჰიდრატაციისთვის თავისუფლების ხარისხის დაკარგვას, მოცულობით წყალთან

შედარებით. მიცელიზაციის დროს ჰიდროფობურ კუდებს შორის ვან-დერ-ვაალსის ურთიერთქმედებაა, რაც ჰიდროფობურ ჰიდრატაციას მნიშვნელოვნად ამცირებს. ენტროპიის ეს ხელსაყრელი ეფექტი ასევე აკომპენსირებს ორ მცირე ეფექტს: ენტროპიის დაკარგვას თვით კუდებისთვის და ენტალპიის ზრდას თავური ჯგუფების განზიდვის გამო, განსაკუთრებით იონური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების შემთხვევაში. თუმცა, საწინააღმდეგო იონების შეკავშირება ასევე ასუსტებს ამ განზიდვას საერთო ზედაპირული მუხტის შემცირების შედეგად.

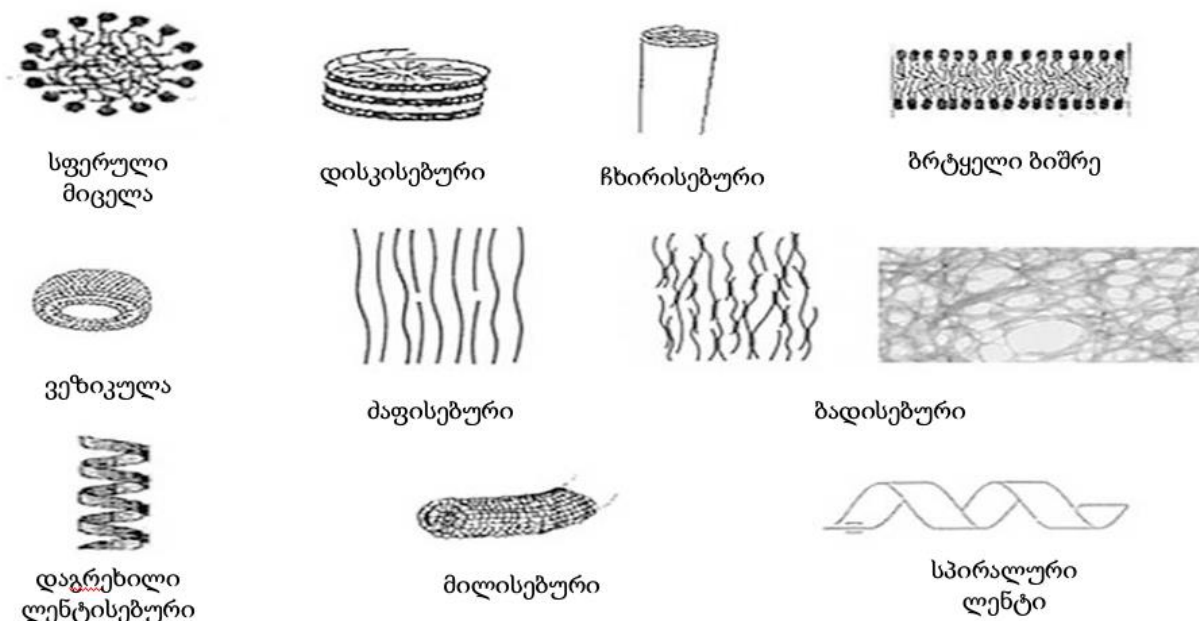
მიცელაწარმოქმნის კრიტიკულ კონცენტრაციაზე (მწკკ) წყალხსნარში მოქმედი ფაქტორებია: ა) ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების სტრუქტურა, ბ) ხსნარში დამატებული ელექტროლიტის არსებობა (იონური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების შემთხვევაში), გ) საპირისპირო იონების ხასიათი (იონური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებებისთვის), დ) ხსნარში სხვადასხვა ორგანული ნაერთის არსებობა, ე) ხსნარის ტემპერატურა.

აგრეგატის მორფოლოგიასა და ამფიფილურ სტრუქტურას შორის დამოკიდებულების გასაგებად, კუნიტაკეს და მისი თანამშრომლების მიერ ამფიფილური მოლეკულების სტრუქტურა კლასიფიცირდა ოთხ ნაწილად: მოქნილი კუდი, ხისტი სეგმენტი, სპეისერის (გამყოფი) ჯგუფი და ჰიდროფილური თავური ჯგუფი, რომელიც შეიძლება შეიცვალოს სხვა ნაწილებისგან დამოუკიდებლად სინთეზის გზით. ზოგიერთ სტრუქტურაში მათ დამატებს სხვა ურთიერთქმედების ჯგუფი, მაგალითად, ესტერული ან ამიდური ჯგუფი მოქნილ კუდში, წყალბადური ბმების დამატებითი შესაძლებლობების უზრუნველსაყოფად [26].

მათ შეისწავლეს 60-ზე მეტი ამფიფილა და გამოავლინეს აგრეგატების მთელი რიგი შესაძლო მორფოლოგიები, მათ შორის გლობულები, ბუშტუკები, ლამელები, ჩხირები, მილები და დისკები. აგრეგატის სტრუქტურა შეიძლება იცვლებოდეს - ეს ეხება კუდის სიგრძეს ან მოქნილ შემაკავშირებელს ან ორივეს ერთად. მათ დაადგინეს, რომ მოქნილი კუდი, ხისტი სეგმენტი და ჰიდროფილური თავური ჯგუფი წარმოადგენს აუცილებელ ელემენტებს სტაბილური თვითაგრეგირებისთვის. აღმოჩნდა, რომ მოლუნული ხისტი სეგმენტები აძლიერებს ზედაპირის გამრუდებას. ერთი თავური იონური ჯგუფის მქონე ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების საპირისპირო იონის მიცელასთან შეკავშირების ხარისხი მოლეკულაში დამოკიდებულია საპირისპირო იონის ჰიდრატირებულ რადიუსზე. რაც უფრო

დიდია ჰიდრატირებული იონის რადიუსი, უფრო სუსტია შეკავშირების ხარისხი. შედეგად ხდება ზედაპირის ფართობის ზრდა თითოეულ თავურ ჯგუფზე. ელექტროლიტების არსებობა ხსნარში უფრო მეტად ცვლის მიცელის კრიტიკული კონცენტრაციის მნიშვნელობებს იონური და ამფოტერული, ვიდრე არაიონური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების შემთხვევაში; მიცელაწარმოქმნის კრიტიკული კონცენტრაციის მნიშვნელობის შემცირება ძირითად გამოიხატება დამატებითი ელექტროლიტის არსებობისას იონური თავური ჯგუფის გარემომცველი იონური ატმოსფეროს სისქის შემცირებით, რასაც მოსდევს მიცელაში თავურ ჯგუფებს შორის ელექტრული განზიდვის შემცირება. მცირე რაოდენობით ორგანული ნივთიერებების თანაობა წყლის გარემოში ხშირად დაკავშირებულია მიცელაწარმოქმნის კრიტიკული კონცენტრაციის მნიშვნელობის არსებით ცვლილებებთან. ორგანული ნივთიერებების ორი კლასი მნიშვნელოვნად მოქმედებს წყალხსნარში ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების მიცელაწარმოქმნის კრიტიკულ კონცენტრაციაზე. ამათგან ზოგიერთი შედის მიცელაში და ზოგიერთი ცვლის გამხსნელი-მიცელა ურთიერთქმედებას. წყლის გარემოში ტემპერატურის გავლენა ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების მიცელაწარმოქმნის კრიტიკულ კონცენტრაციაზე რთული ხასიათისაა: ტემპერატურის მატების საწყის ეტაპზე მწკვ მინიმუმამდე მცირდება და შემდეგ იზრდება ტემპერატურის მატების შესაბამისად. ტემპერატურის მატება იწვევს ჰიდროფილური ჯგუფების ჰიდრატაციის შემცირებას, რაც ხელს უწყობს მიცელიზაციას და ასევე იწვევს ჰიდროფობური ჯგუფების გარშემო არსებული სტრუქტურირებული წყლის დაშლას, რაც ხელს უშლის მიცელიზაციის პროცესს. აღნიშნული ორი საპირისპირო ეფექტის ფარდობითი სიდიდე განსაზღვრავს მიცელაწარმოქმნის კრიტიკული კონცენტრაციის ზრდას ან შემცირებას [27, 28, 29, 29].

ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების გეომეტრიიდან გამომდინარე, შეიძლება წარმოიქმნას სხვადასხვა ტიპის აგრეგატები. წყალში წარმოქმნილი აგრეგატების ტიპები ნაჩვენებია ნახაზი 3-ზე.



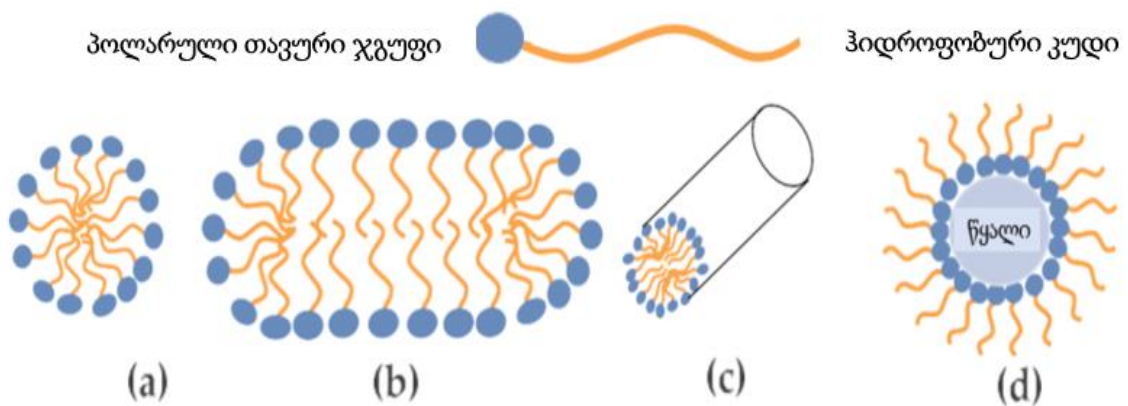
ნახაზი 3. ამფიფილების მიერ წარმოქმნილი თვითაგრეგირებადი სისტემების ფორმები წყალში.

აგრეგატების უმარტივესი ტიპია სფერული მიცელა. ეს არის სფეროს ფორმის აგრეგატი, რომლის აგრეგირების რიცხვია 50–100 (ე.ი. მოლეკულების რაოდენობა, რომლებიც მონაწილეობენ მიცელაში). სფერული მიცელების წარმოქმნელ ზედაპირულად აქტიურ ნივთიერებებს აქვთ ჰიდრატირებული თავური ჯგუფის განივი კვეთის დიდი ფართობი, რომელიც აჭარბებს კუდის დიამეტრს და ითვლება კონუსისებურად, რასაც მოსდევს სფეროს ფორმის აგრეგატის წარმოქმნა საშუალო დიამეტრით 5-10 ნმ.(ნახაზი 4).

აგრეგატების სხვა ტიპია ჭისებრი ან ცილინდრული მიცელა, რომელიც შეიძლება წარმოიქმნას მკაცრად შეჭიდული საპირისპირო იონების დამატებით, რაც ამცირებს თავური ჯგუფის ეფექტურ ფართობს. ჭისებრი ან ცილინდრული მიცელა შეიძლება წარმოიქმნას იონ-წყვილური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებებისგან, მაგ., ერთი ალკილური კუდის მქონე კათიონური და ანიონური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების ნარევიში. საპირისპიროდ დამუხტულ თავურ ჯგუფებს შორის მიზიდულობა ამცირებს თავური ჯგუფის ეფექტურ ფართობს და ხელს უწყობს

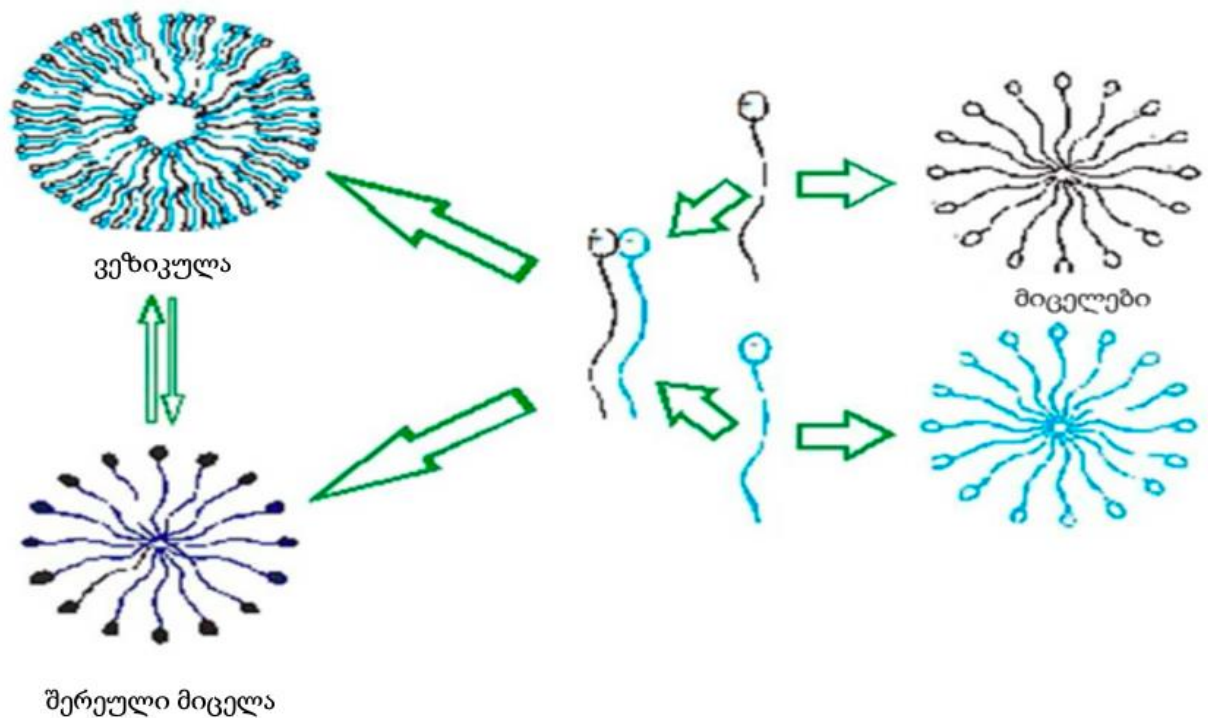
მონომერების მჭიდრო ჩალაგებას [30]. ჭისებრი მიცელების არსებობა ხშირად იწვევს ხსნარის სიბლანტის გაზრდას.

მესამე ტიპის აგრეგატი, რომელიც წარმოიქმნება წყალში, არის ბიშრე, რომელიც დაკავშირებულია ღრუბთან (ფორებთან). აქ ორი მოლეკულა პირისპირ დგას არაპოლარული ნაწილებით და ამ წყვილებიდან უამრავი ერთმანეთზეა განლაგებული. რადგანაც თავური ჯგუფები განლაგებულია გარეთ, ფენის ორივე მხარე პოლარულია, ხოლო შიგა მხარე არაპოლარულია. ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები, რომლებსაც გააჩნიათ ერთი თავური ჯგუფი და ორი ჰიდროფობური კუდი, ქმნიან ამ ტიპის სტრუქტურას.



ნახაზი 4. ამფიფილის და მიცელის რამდენიმე ფორმა: (a) სფერული, (b) დისკისებური, (c) ჩხირისებური და (d) შებრუნებული

თავური ჯგუფის ფართობი თითქმის ორი კუდის განივი კვეთის ტოლია და ცილინდრის ფორმის მოლეკულებს შეუძლიათ შექმნან ბრტყელი ბიშრე. ღრუ ანუ ფორი შეიძლება განვიხილოთ როგორც ბიშრე მცირე გამრუდებით, რომელიც ბოლოებში დახურულია. ისინი იშვიათად წარმოიქმნებიან სპონტანურად, მონომერების შეზღუდული ხსნადობის გამო. მაგრამ ის შეიძლება მომზადდეს ულტრაბგერითი გზით, მიკროფილტრაციით ან თხელი აფსკით [30]. ღრუ (ფოროვანი) მიცელები შეიძლება იყოს ერთი ან მულტილამელური, რომელთა დიამეტრი 10 ნმ-დან იწყება (ნახაზი 5).



ნახაზი 5. კატიონურ-ანიონური ნარევის სქემა, სადაც ვეზიკულების წარმოქმნა შეიძლება მოხდეს ორი საპირისპიროდ დამუხტული ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების დამატებით და არა მიცელების ფორმირებით. შავი ფერის მონომერები შეესაბამება კატიონურ ზან-ს, ლურჯი ფერით ანიონური ზან-ია აღნიშნული.

ლიპიდური ბიშრე არ არის ერთადერთი თვითაგრეგირებადი სტრუქტურა, რომელიც შეიძლება ჩამოყალიბდეს ფოსფოლიპიდებით. განსაკუთრებით იმ ლიპიდურ ნარევებში, სადაც სხვადასხვა ფორმის მოლეკულებია, შესაძლებელია იყოს სხვადასხვა მორფოლოგიების სიმრავლე. ერთ-ერთი ასეთია ბიცელა (= ბიშრიანი), დისკის მსგავსი აგრეგირებული სისტემა, რომლის სისქეა რამდენიმე ნანომეტრი და დიამეტრი, როგორც წესი, 30–200 ნმ.

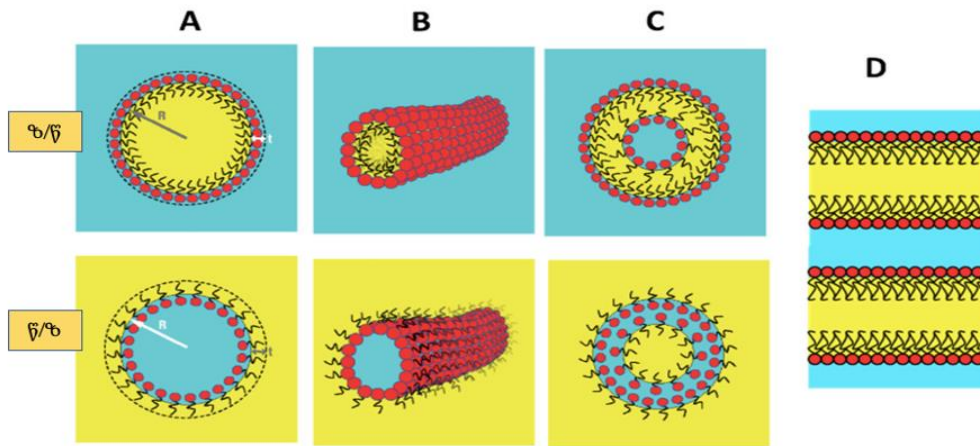
სხვადასხვა პირობებში წარმოქმნილი ბიცელების სტრუქტურას და ქიმიური შედგენილობას ყველაზე ხშირად ახასიათებენ NMR-ით და ისინი წარმოდგენილია, როგორც მემბრანული სისტემების სასარგებლო მოდელები, რომელთაც ძალუძთ ხელი შეუწყონ და შეუნარჩუნონ ფუნქციები აღდგენილ და მემბრანასთან ასოცირებულ ცილებს. როგორც შუალედური სტრუქტურა კლასიკურ შერეულ მიცელებსა და ლიპიდურ დრუებს (ფორებს) შორის, ბიცელები აერთიანებს როგორც მიცელების (ოპტიკურად გამჭვირვალე), ასევე დრუების (შედგება ლიპიდებისგან და თავიდან იცილებს დეტერგენტების მიერ შექმნილ შესაძლო არტეფაქტებს)

მიმზიდველ თვისებებს, ამიტომ ისინი წარმოადგენენ პრაქტიკულ ინსტრუმენტს მემბრანასთან ასოცირებული ცილების სტრუქტურისა და ფუნქციის შესასწავლად როგორც ხსნარის, ასევე მყარი მდგომარეობის ბმრ–ს მიერ [31]. ბიცელების შესახებ ადრე არსებულ ლიტერატურაში აღნიშნულია მათი სხვადასხვა გამოყენება, როგორცაა ფაზის გამოყოფის პრევენცია, ლიპიდური მემბრანების და ცილის სტრუქტურის სტრუქტურული ბმრ კვლევები [32, 33, 34].

1.2.3. ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების შერჩევა მიკროემულსიის ფორმირებისათვის

ზან შეიცავს ორ ჯგუფს ჰიდროფილურ და ჰიდროფობურ ჯგუფებს. ჰიდროფილური ერთჯაჭვიანი ზან-ები როგორცაა მაგ. ცეტილთილამონიუმის ბრომიდი, დისოცირდება მთლიანად განზავებულ ხსნარში და მიდრეკილია წარმოქმნას ზეთი/წყალში მიკროემულსიები. როცა გამოიყენება ზან-ის მაღალი კონცენტრაციები ან ზან მარილის თანაობისას ხსნარში, პოლარული ჯგუფების დისოციაციის ხარისხი მცირდება და სისტემა შეიძლება უკვე იყოს წყალი/ზეთში.

სასურველი ტიპის მიკროემულსიის ფორმირებისთვის ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების შერჩევა, ხდება ჰიდროფილურ - ლიპოფილური ბალანსის (HLB) და ჩალაგების კრიტიკული პარამეტრის (CPP) მეთოდების გამოყენებით. ჰიდროფილურ-ლიპოფილური ბალანსი შესაძლოა გამოყენებულ იქნას, როგორც ზან-ის შერჩევის საწყისი წერტილი მიკროემულსიის წარმოსაქმნელად. ზოგადად მიჩნეულია, რომ ზან-ები, რომლის ჰიდროფილურ-ლიპოფილური ბალანსი მერყეობს 3-6 ზღვრებში, წარმოქმნის წყალი/ზეთში მიკროემულსიებს (წ/ზ). რაც შეეხება ზანებს ჰიდროფილურ-ლიპოფილური ბალანსით 8-18 ახდენენ ზეთი/წყალში (ზ/წ) მიკროემულსიების ფორმირებას [12, 3] (სურათი 3).



სურათი 3. თვითაგრეგადირებადი ზან-ების სტრუქტურები მიკროემულსიებში. ზედა რიგი ზეთი/წყალში, ხოლო ქვედა რიგი წყალი/ზეთში. (A) სფერული მიცელა (B) ცილინდრული მიცელა, (C) ვეზიკულა, (D) ურთიერთუწყვეტი ბრტყელი ზედაპირი [35].

ჩალაგების კრიტიკული პარამეტრის (CPP) ზან-ის სასურველი გეომეტრიის საზომია და მისი გამოყენებით შესაძლებელია მიცელების სტრუქტურის ტიპის პროგნოზირება. CPP გამოანგარიშება შეიძლება ზან-ის ჰიდროფობური ნაწილის მოლური მოცულობის გაყოფით ზან-ის თავური ჯგუფის ოპტიმალური ფართობისა და ზან-ის ჰიდროფობური კუდის სიგრძის ნამრავლზე. თუ CPP-ის მნიშვნელობები ახლოსაა ერთთან, მაშინ უპირატესად წარმოიქმნება ჭისებური მიცელებისა ან ლამელური სტრუქტურები. CPP-ის ერთზე მეტი მნიშვნელობები მიუთითებს, რომ თავური ჯგუფები გაცილებით დიდია, რაც იწვევს წყალი/ზეთში მიკროემულსიური სისტემების წარმოქმნას. მაშინ როცა CPP-ის მნიშვნელობები ერთზე ნაკლებია, წარმოიქმნება ზეთი/წყალში მიკროემულსიები. CPP-ის ერთთან ახლო მნიშვნელობები მიუთითებს ლამელური ფაზების შესაძლო ფორმირებაზე. (სურათი 4)

ზან-ის საჭირო რაოდენობა შეიძლება შეფასდეს წვეთების ზედაპირის ფართობიდან და ზან-ის მოლეკულების განივი კვეთის ფართობიდან. [36, 19, 20]

ზან-ის HLB განსაზღვრავს მიკროემულსიის ტიპს ახდენს რა გავლენას ჩალაგებაზე და აფსკის სიმრუდეზე. ჩალაგების კრიტიკული პარამეტრი მოცემულია გამოსახულებით: [20, 18]

$$CPP = V/a \cdot l \quad (1)$$

სადაც V = ზან-ის მოლეკულის მოცულობა

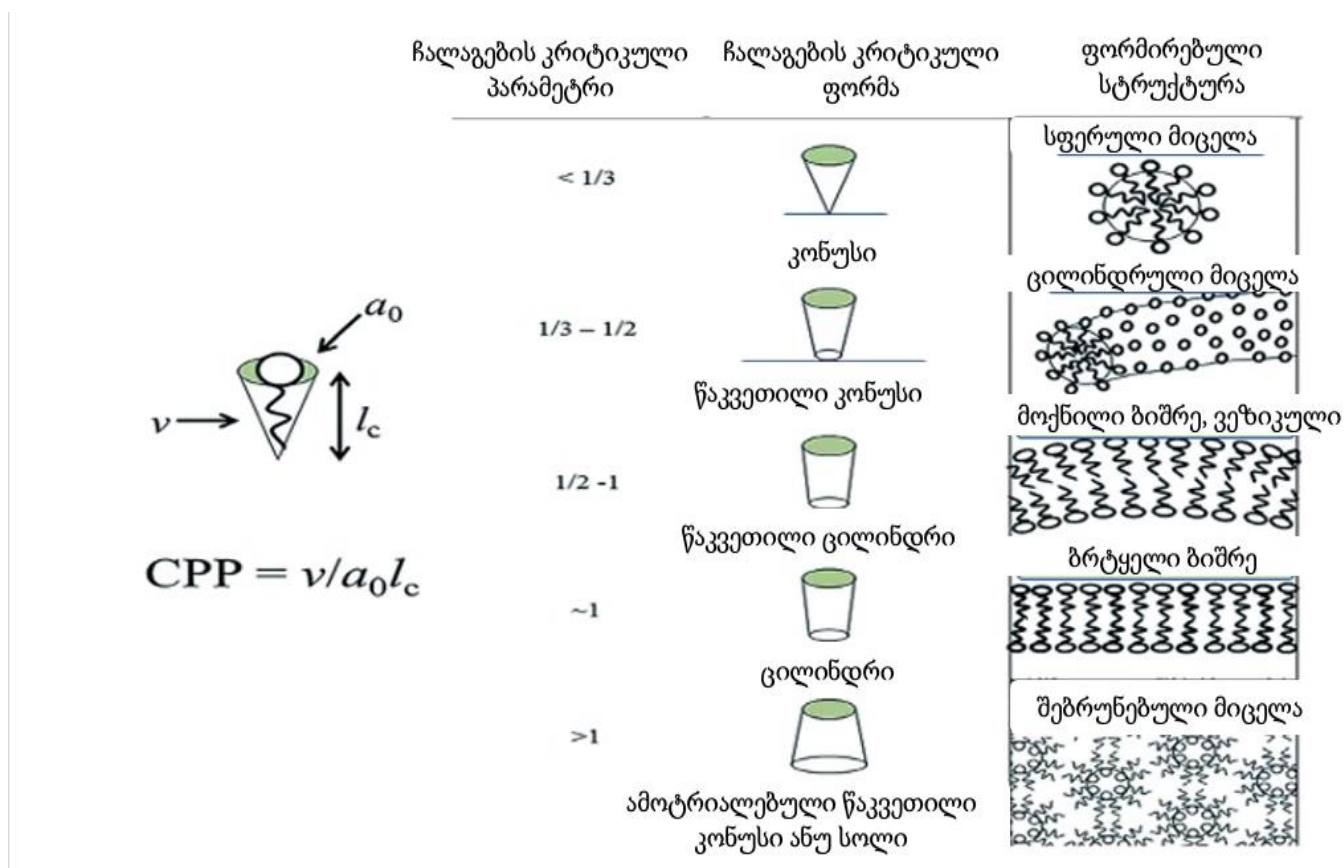
a = თავური ჯგუფების ზედაპირის ფართობი

l = კუდის სიგრძე

თუ CPP არის 0-1 შორის, ფაზათაგამყოფი ზედაპირი გამრუდებულია წყლისკენ (დადებითი)

თუ CPP 1-ზე მეტია, ფაზათაგამყოფი ზედაპირი გამრუდებულია ზეთისკენ (უარყოფითი)

თუ CPP უდრის 1-ს, მაშინ მივიღებთ ურთიერთუწყვეტ ან ლამელურ სტრუქტურას.



სურათი 4: ზან-ისა და ლიპიდების მოლეკულური ფორმები და ჩალაგების კრიტიკული პარამეტრი (CPP) და წარმოქმნილი სტრუქტურები (აქ, v არის ნახშირწყალბადური ბირთვის მოცულობის $1/4$, a_0 ევექტური თავური ჯგუფის $1/4$ ფართობი, l_c ნახშირწყალბადის ჯაჭვის $1/4$ სიგრძე) [37].

1.2.4. თანაზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები

მხოლოდ ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები, მიუხედავად, იმისა არაიონურია თუ იონურია, არ არის საკმარისი ბალანსირებული მიკროემულსიის წარმოსაქმნელად, თუ მას არ დაემატება კიდევ ერთი კომპონენტი თანა-ზედაპირულად აქტიური ნივთიერება (თანა-ზანი). ეს დანამატები საჭიროა, რადგან იონური ზან-ების ხელმძღვანელი ჯგუფი ძირითადად უფრო ჰიდროფილურია, ვიდრე პოლი (ეთილენოქსიდური) ნაწილები. მარილების ან თანა-ზან-ების დამატებას კი, გადააქვთ საერთო ჰიდროფილურ-ლიპოფილური ბალანსი, მიკროემულსიის სისტემის წარმოქმნის ოპტიმალურ დიაპაზონში. მიკროემულსიის ოპტიმალური ფორმირებისთვის საჭიროა ზან-ების და ზოგჯერ თანა-ზან-ების კომბინაცია. ტერმინი "თანა-ზან" შეიძლება აღნიშნავდეს მეორე ზედაპირულად აქტიურ ნივთიერებას, რომელიც შეიძლება გამოყენებულ იქნას მიკროემულსიის ფორმირებისათვის, თუმცა შეიძლება ეს ტერმინი ეხებოდეს დაბალი მოლეკულური წონის ამფიფილებს, მაგ. სპირტებს. მოკლე და საშუალო ჯაჭვის სპირტები: როგორცაა ბუტანოლი, პენტანოლი, ეთანოლი, იზოპროპანოლი ან პროპილენგლიკოლი, ჩვეულებრივ გამოიყენება, როგორც "თანა-ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები". ეს თანა-ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები ხელს უწყობენ ზედაპირული დაჭიმულობის შემდგომ შემცირებას და ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების აფსკის გათხევადებას, რაც იწვევს სისტემის ენტროპიის ზრდას, შედეგად სისტემა თერმოდინამიკურ სტაბილურობას იძენს. საშუალო ჯაჭვის სპირტების გამოყენებამ როგორც თანა-ზან, შეიძლება გამოიწვიოს სხვა პრობლემები, როგორცაა: ბიოლოგიური სისტემების გაღიზიანება, განსაკუთრებით ქრონიკული მოხმარებისას. [17].

1.3. მიკროემულსიების ფორმირების მექანიზმები

მიკროემულსიების ფორმირების, სტაბილურობისა და ფაზური ქცევის ასახსნელად შემოთავაზებულია არაერთი თეორია. თერმოდინამიკური თეორიის მიხედვით, მარტივი თერმოდინამიკური დასაბუთების საფუძველზე,

მიკროემულსიის წარმოქმნის თავისუფალი ენერგია შეიძლება ჩაითვალოს, რომ დამოკიდებულია იმაზე, თუ რამდენად აქვეითებს ზედაპირულად აქტიური ნივთიერება ზედაპირულ დაჭიმულობას ზეთი-წყალი გამყოფ საზღვარზე და სისტემის ენტროპიის ცვლილებას ისე, რომ:

$$\Delta G_f = \gamma \Delta A - T \Delta S \quad (2)$$

სადაც: ΔG_f - მიკროემულსიის წარმოქმნის თავისუფალი ენერგიაა, γ - ზედაპირული დაჭიმულობა ზეთი/წყალი გამყოფ ზედაპირზე, ΔA - ფაზათაგამყოფი ზედაპირის ფართობის ცვლილება მიკროემულსიის წარმოქმნისას, ΔS - სისტემის ენტროპიის ცვლილებაა, რაც არის ფაქტიურად დისპერსიულობის ენტროპია, T ტემპერატურაა.

უნდა აღინიშნოს, რომ მიკროემულსიის წარმოქმნისას ΔA -ს ცვლილება ძალიან დიდია, რადგან ადგილი აქვს ძალიან მცირე ზომის წვეთების დიდი რიცხვის წარმოქმნას. ამასთან, უნდა აღინიშნოს, რომ მიუხედავად იმისა, რომ γ -ს მნიშვნელობა ყოველთვის დადებითია, ის ძალიან მცირეა (მილინიუტონი/მეტრი რიგისა) და კომპენსირდება ენტროპიული მდგენელით. დომინანტური ხელსაყრელი ენტროპიული წვლილი არის დისპერგირების ენტროპიის ძალიან დიდი მნიშვნელობა, რომელიც წარმოიქმნება ერთი ფაზის შერევით მეორეში დიდი რაოდენობით მცირე წვეთების წარმოქმნისას. ამასთან, ხელსაყრელი ენტროპიული წვლილი, ასევე წარმოიშობა სხვა დინამიური პროცესებისგან, როგორცაა ზან-ის დიფუზია გამყოფ ზედაპირულ ფენაში და ზან-ის მიმოცვლა მონომერსა და მიცელას შორის. ამრიგად, მიკროემულსიის ფორმირების უარყოფითი თავისუფალი ენერგია მიიღწევა, როდესაც ზედაპირული დაჭიმულობის ძლიერ შემცირებას თან ახლავს მნიშვნელოვანი ხელსაყრელი ენტროპიული ცვლილება. ასეთ შემთხვევებში მიკროემულსიფიკაცია სპონტანურია და შედეგად დისპერსია თერმოდინამიკურად სტაბილურია [3, 19].

გარდა ამისა, არსებობს თეორია, რომელიც დაკავშირებულია, ორი ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების შერწყმასთან. ცალკეული ზან-ები ამცირებენ ზედაპირულ დაჭიმულობას γ -ს, მაგრამ უმეტეს შემთხვევაში მიცელა წარმოქმნის კრიტიკული კონცენტრაცია (მ.წ.კ.კ.) მიიღწევა მანამდე, სანამ γ -ს მნიშვნელობა

გახდება ნულის ტოლი. აქედან გამომდინარე, მეორე განსხვავებული ხასიათის ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების დამატება, თანა-ზანი (უპირატესად ზეთში ხსნადი, მაგალითად, ალკოჰოლი), ამცირებს γ -ს და შეიძლება მიაღწიოს ძალიან მცირე, თუნდაც გარდამავალ უარყოფით მნიშვნელობებს. ამავე დროს ორივე ზან-ის მოლეკულა ერთდროულად უნდა ადსორბირდებოდეს და მათ ურთიერთქმედება არ უნდა ჰქონდეთ ერთმანეთთან, წინააღმდეგ შემთხვევაში ისინი ამცირებენ თავიანთ (ერთმანეთის) შესაბამის აქტივობას. ამრიგად, ზან-ის და თანა-ზან-ის მოლეკულებს უნდა ჰქონდეთ განსხვავებული ბუნება, ერთი უპირატესად წყალში ხსნადი (როგორცაა, ანიონური ზანი) და მეორე, ძირითადად, ხსნადი ზეთში (როგორცაა, საშუალო ჯაჭვის სპირტი). ზოგიერთ შემთხვევაში ერთი ზან შეიძლება იყოს საკმარისი იმისათვის, რომ შეამციროს γ საკმარისად, რომ მიკროემულსიის წარმოქმნა გახდეს შესაძლებელი, მაგ. AOT (ნატრიუმის დიეთილჰექსილ სულფოსუცინატი) და მრავალი არაიონური ზედაპირული აქტიური ნივთიერება [18].

შულმანმა შეადგინა ფაზათაგამყოფი ზედაპირის შერეული აფსკების თეორია, ანუ უარყოფითი ფაზათაგამყოფი ზედაპირული დაჭიმულობის თეორია, თეორიაში ნათქვამია, რომ მიკროემულსიას შეუძლია სპონტანურად და მყისიერად წარმოქმნას უარყოფითი დაჭიმულობა ზანისა და თანაზანის ურთიერთმოქმედების შედეგად. ფენა, რომელიც შეიძლება შედგებოდეს ზან-ისა და თანა-ზან-ის მოლეკულებისგან, ითვლება როგორც თხევად "ორგანზომილებიან" მესამე ფაზად, რომელიც წონასწორობაშია როგორც ზეთთან, ასევე წყალთან. ასეთი მონო ფენა შეიძლება იყოს დუბლექსური ტიპის, ე.ი იძლევა განსხვავებულ თვისებებს წყლის და ზეთის ფაზების მხარეს. ამ დუბლექსური ტიპის ბრტელ აფსკებს, სხვადასხვა დაჭიმულობა გააჩნიათ ზეთისა და წყლის მხარეს. ეს გამოწვეულია ჰიდროფობური და ჰიდროფილური ჯგუფების განსხვავებული ჩალაგებით.

დუბლექსური აფსკის თეორიის თანახმად, ფაზათაგამყოფი ზედაპირული დაჭიმულობა γ_T დამახულობა მოცემულია შემდეგი გამოსახულებით :

$$\gamma_T = \gamma(O/W) - \pi \quad (3)$$

სადაც :

π არის ზედაპირული წნევა, $\gamma(O/W)$ (ზ/წ) ფაზათაშორისი ზედაპირული დაჭიმულობა (შემცირებული სპირტის არსებობით). $\gamma(O/W)$ (ზ / წ) მნიშვნელოვნად დაბალია, ვიდრე $\gamma(W/O)$ (ზ / წ) ალკოჰოლის არარსებობის შემთხვევაში; მაგ., ნახშირწყალბადები / წყალი γ (ზ / წ) შემცირებულია 50 – დან 15–20 მილინიუტონი/მ, საშუალო ჯაჭვის მქონე სპირტის მნიშვნელოვანი რაოდენობით დამატებისას, როგორცაა, პენტანოლი ან ჰექსანოლი. ითვლება, რომ π – ში შეტანილი წვლილი გამოწვეულია ზან-ისა და თანა-ზან-ის მოლეკულების დაგროვებით (სიმჭიდროვით) და ზეთის ფაზის შეღწევით, ფაზათაგამყოფი ზედაპირის ნახშირწყალბადურ ჯაჭვებში.

ზემოთ მოცემული (3) განტოლების თანახმად: თუ $\pi > \gamma$ (ზ / წ), γT ხდება უარყოფითი და ეს იწვევს ფაზათაგამყოფი ზედაპირის გაფართოებას, მანამ, სანამ γT მიაღწევს მცირე დადებით მნიშვნელობას. რადგან γ (ზ / წ) არის 15–20 მილინიუტონი/მ – ის რიგის, ამ რიგის ზედაპირული წნევა საჭიროა γT -ს ნულამდე მიახლოებისთვის. თეორია მიკროემულსიის ფორმირებას და სტაბილურობის შესახებ გონივრულია, თუმცა ამგვარი უარყოფითი ზედაპირული დაჭიმულობის განსაზღვრა რთულია, ასევე ფაქტია, რომ ორმაგი ჯაჭვის მქონე იონური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები, როგორცაა AOT და იონური ზან-ები, ქმნიან მიკროემულსიებს თანაზანების გარეშე, შესამაბისად, ამ თეორიას, გააჩნია გარკვეული შეზღუდვები [19, 20].

სოლუბილიზაციის თეორიის მიხედვით მიკროემულსიები ითვლება წყალში გაჯირჯვებული (წყალი/ზეთში) და ზეთში გაჯირჯვებული (ზეთი/წყალში) სფერული მიცელების თერმოდინამიკურად სტაბილურ მონოფაზურ ხსნარებად. შებრუნებულ მიცელებსა და ზ/წ მიკროემულსიებს შორის დამოკიდებულება შეიძლება ფაზური დიაგრამებით შევისწავლოთ. სოლუბილიზაციის თეორიის თანახმად, მიკროემულსიის ფორმირება ხდება ზეთში ხსნადი ფაზის და წყლის ფაზის მიცელებად ან შებრუნებულ მიცელებად გარდაქმნით, რომლებიც თანდათან იზრდება და გარკვეულ ზომის დიაპაზონში იჯირჯვება [20].

1.3.1. მიკროემულსიის მიღების მეთოდები

ტიტრაციის მეთოდი. მიკროემულსიის წარმოქმნის მიზნით, მიმართავენ ტიტრაციის მეთოდს: ცხიმოვანი მჟავისა და ზეთის ნარევი ემატება ტუტის ხსნარს, რომელიც შემდეგ იტიტრება თანა-ზან-ით (სპირტით), იქამდე, სანამ სისტემა არ გახდება გამჭვირვალე. აღმოჩნდა, რომ ზან-ის ჯაჭვის სიგრძის მომატებასთან ერთად, ხილული სპექტრის მნიშვნელოვანი გატარების მქონე მიკროემულსიები შეიძლება ჩამოყალიბდეს გრძელი ჯაჭვის სიგრძის ზეთებით. ასევე აღმოჩენილია, რომ სხვადასხვა სპირტი გავლენას ახდენს მიკროემულსიების ფორმირებაზე სხვადასხვა გზით. საუკეთესო შედეგები, გამტარობის პროცენტული კოეფიციენტის თვალსაზრისით, ზეთის (დისპერგირებული წყალში) ფართო კონცენტრაციების დიაპაზონში, მიიღწევა მოკლე ან განშტოებული სპირტებიდან.

ნჯღრევის მეთოდი. მეორე ძირითადი მეთოდი, მიკროემულსიის ფორმირებისათვის არის ნჯღრევის მეთოდი. ამ დროს წამალი გახსნილია მიკროემულსიის ლიპოფილურ ნაწილში, ე.ი. ზეთში. ზეთის და წყლის ფაზები შეერთებულია ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებით, ხოლო ამის შემდეგ უნდა დაემატოს თანა-ზან, ნელ-ნელა თანდათანობითი მორევით, სანამ სისტემა გამჭვირვალე არ გახდება. ზან-ისა და თანა-ზან-ის რაოდენობა, ასევე პროცენტული რაოდენობა ზეთის ფაზის უნდა განისაზღვროს ფსევდო-სამფაზიანი ფაზური დიაგრამის დახმარებით. საბოლოოდ, შესაძლებელია ულტრაბგერითი აპარატის გამოყენება, დისპერსიული გლობულების სასურველი ზომის დიაპაზონის მისაღწევად [20, 13].

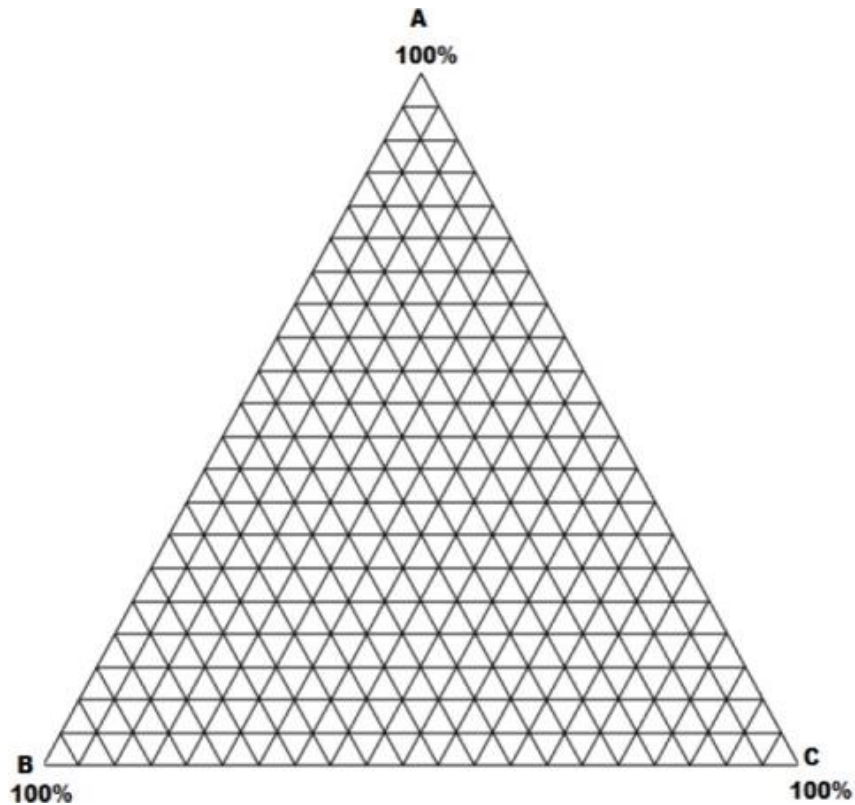
1.3.2. ფაზური დიაგრამები

სხვადასხვა ფარმაცევტული ფორმულაციები, როგორცაა ემულსია, მიკროემულსიები და გელები, ძირითადად შედგება ლიპიდში ხსნადი კომპონენტისგან, წყალში ხსნადი კომპონენტისგან, ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებისგან და თანაზედაპირულად აქტიური ნივთიერებებისგან. ფაზური

დიაგრამა გრაფიკული გამოსახულებაა ყველა სახის ფორმულაციების შესასწავლად, რომლებიც შეიძლება ჩამოყალიბდეს წყლის, ზეთისა და ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების შერევით. ფაზური დიაგრამა წარმოადგენს მნიშვნელოვან ინსტრუმენტს, ასეთი ფორმულაციების კომპონენტების სკრინინგისთვის. იგი გამოიყენება ერთი ან რამდენიმე კომპონენტისგან შემდგარი კონკრეტული სისტემის აღსაწერად და გვამღებს მონაცემებს სხვადასხვა კომპონენტების კონცენტრაციის, ტემპერატურისა და წნევის შესახებ, რომელთა გარკვეულ მნიშვნელობებზე წარმოიქმნება თერმოდინამიკულად განსხვავებული ფაზები. ეს ფაზები გადადიან ერთმანეთში და თანაარსებობენ წონასწორობის მდგომარეობაში.

სამფაზიანი დიაგრამა არის სამკუთხა პრიზმა, რომლის ფუძეს წარმოადგენს ტოლგვერდა სამკუთხედი (შედგენილობის სამკუთხედი). მას ასევე უწოდებენ გიბსის ფაზურ სამკუთხედს, სამკუთხა გრაფიკს, მესამეულ გრაფიკს, სიმპლექსურ გრაფიკს, გიბსის სამკუთხედს ან დე ფინეტის დიაგრამას. მესამეული სისტემა შეიცავს სამ კომპონენტს. ჩვენ შეგვიძლია დამოუკიდებლად შევცვალოთ წნევა, ტემპერატურა და სისტემის შემადგენლობის ორი დამოუკიდებელი ცვლადი მთლიანად სისტემისთვის. [38, 39].

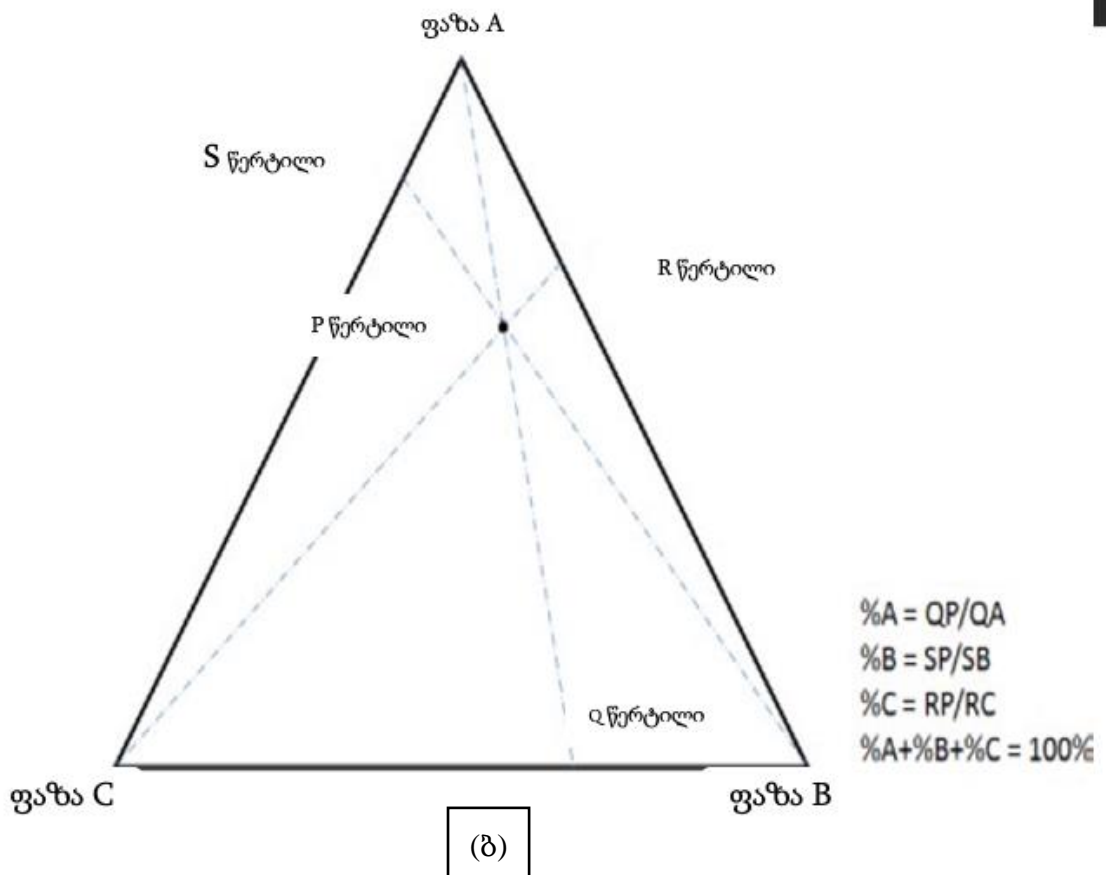
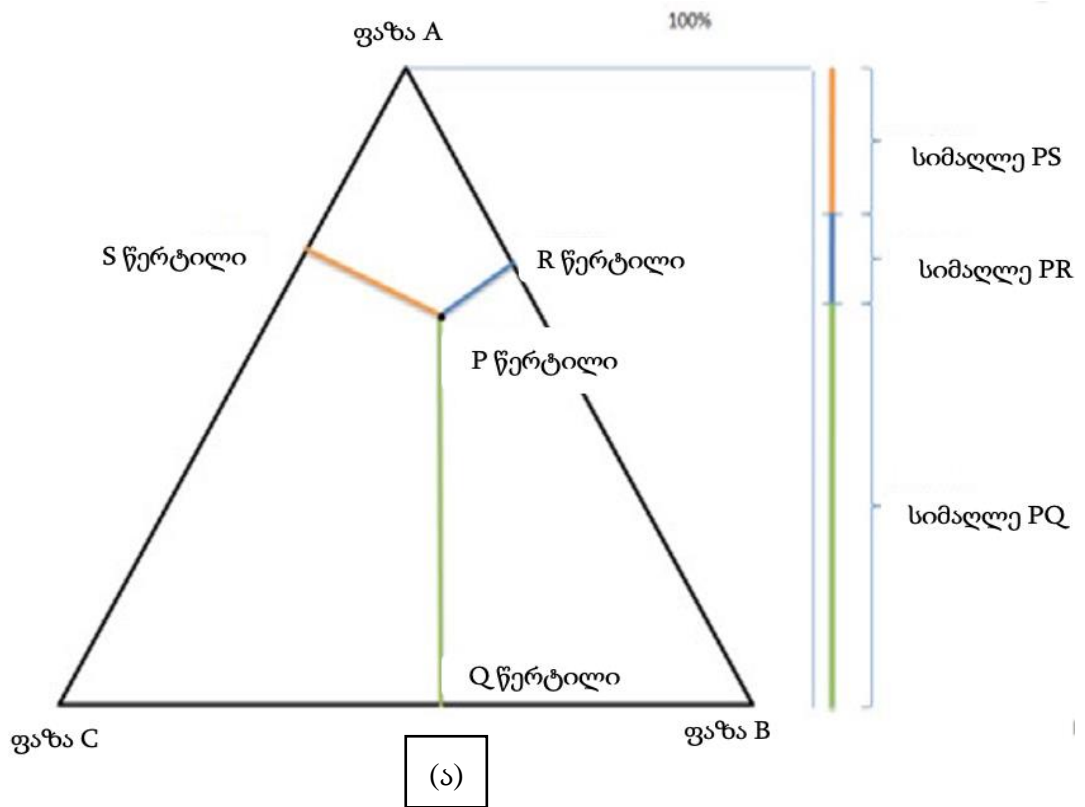
ნახაზი 6-ზე სამკუთხედის თითოეული წვერო შეესაბამება A, B ან C ერთ-ერთ სუფთა კომპონენტს. წერტილი, რომელიც მდებარეობს სამკუთხედის ფერდზე, წვეროს მოპირდაპირე მხარეს, წარმოადგენს ორ კომპონენტთან სისტემას ან ბინარულ სისტემას. ხოლო წერტილი, რომელიც იმყოფება სამკუთხედის შიგა არეში, წარმოადგენს სამკომპონენტთან სისტემას. ასეთ სისტემაში უნდა შეიზღუდოს ორი კომპონენტის რაოდენობა. ამისათვის ვცვლით ორ ღერძს, ხოლო მესამე კომპონენტის მნიშვნელობას მივიღებთ ამ ორის მნიშვნელობის გამოკლებით 100-დან, რაც ნიშნავს, რომ სამივე კომპონენტი A, B და C წარმოადგენს 100%-ს ანუ სამივე კომპონენტის მნიშვნელობათა ჯამია 100. მთელი სივრცე დაყოფილია პატარა ტოლგვერდა სამკუთხედების ერთობლიობად, რომლებიც შემდგომში შეიძლება კიდევ უფრო მცირედადაც დაიყოს. მცირე დანაყოფები იძლევა კომპოზიციების სწორ და ზუსტ მდებარეობას [40, 39].



ნახაზი 6. სამფაზიანი დიაგრამა

არსებობს სამი ძირითადი მეთოდი, რომლებიც გამოიყენება სამფაზიანი დიაგრამის შესასწავლად.

მოწინავე მეთოდს წარმოადგენს მიახლოება, რომელიც დაფუძნებულია "ფაზური დიაგრამის ბადეზე". სამკუთხედი დაყოფილია წვრილ ბადეებად, რომელიც დაფუძნებულია კომპონენტების ზუსტ გაზომვებზე. მეორე მეთოდი არის „სიმაღლის მეთოდი (ნახაზი 7 ა), რომელიც გამოიყენება მაშინ, როდესაც ფაზურ დიაგრამებს არ გააჩნიათ ბადის ხაზები, სამივე კომპონენტის შედგენილობის განსასაზღვრავად. სამკუთხედის სიმაღლე დაყენებულია 100%-ზე და უმოკლესი მანძილი განისაზღვრება ინტერესის წერტილიდან სამკუთხედის სამივე გვერდამდე ანუ კიდემდე. თითოეული კომპონენტის შემცველობა შეიძლება შეფასდეს გამოთვლილი მანძილის საფუძველზე. მესამე მეთოდი არის „გადაკვეთის მეთოდი“ (ნახაზი 7 ბ), რომელიც დაფუძნებულია გაზომვების უფრო დიდ რაოდენობაზე.



ნახაზი 7: (ა) სიმაღლის მეთოდი და (ბ) გადაკვეთის მეთოდი, [38]

მეთოდი არ საჭიროებს პერპენდიკულარული წრფეების გატარებას, სწორი ხაზები გაივლება თითოეული წვეროდან ანუ კუთხიდან სამკუთხედის მოპირდაპირე გვერდამდე ისე, რომ გაიაროს ჩვენთვის საინტერესო წერტილში. ამ ხაზების სიგრძე და მონაკვეთების სიგრძე წერტილსა და შესაბამის გვერდებს შორის იზომება ინდივიდუალურად და შემდეგ ისაზღვრება A, B და C კომპონენტების თანაფარდობები ამ მონაკვეთების სიგრძეების გაყოფით მთელ შესაბამის წრფეზე [38, 39, 41].

ძალიან მნიშვნელოვანია სამკუთხე კოორდინატების გამოყენებასთან დაკავშირებული გარკვეული წესების გაგება. კომპონენტების კონცენტრაციას სამფაზიან სისტემებში გამოსახვენ წონაზე გადაანგარიშებით [41].

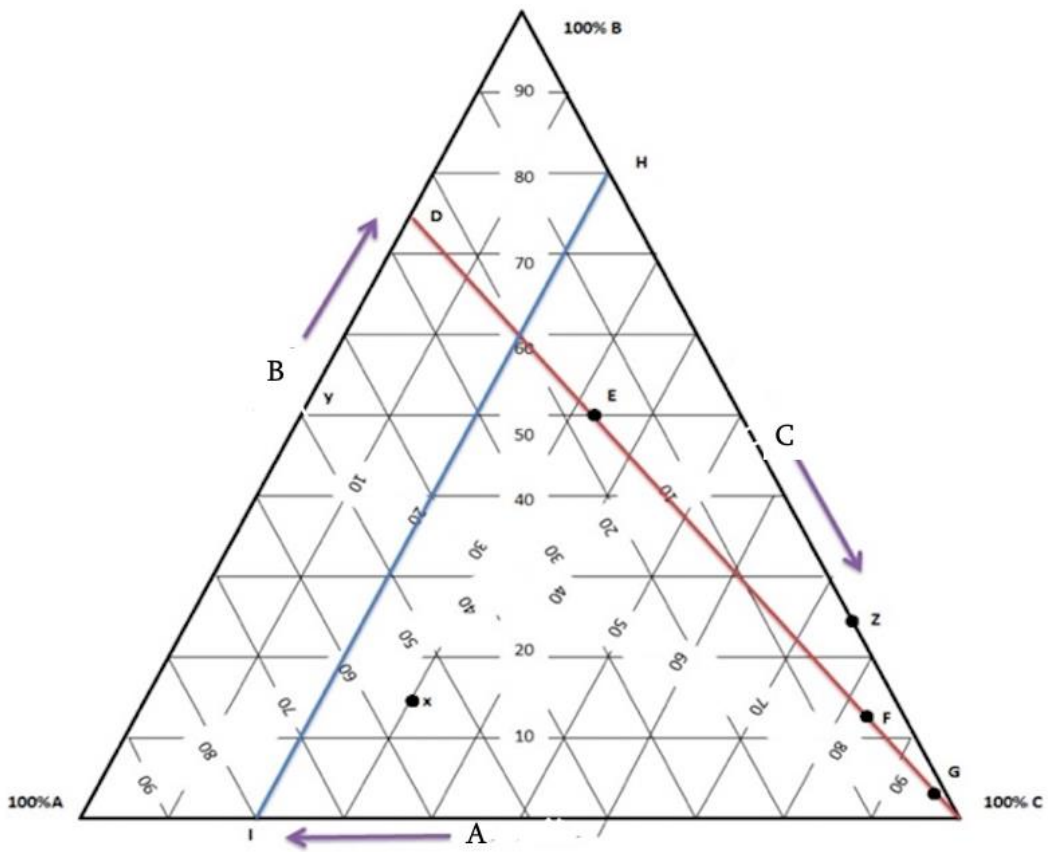
გასათვალისწინებელია შემდეგი წესები:

ტოლგვერდა სამკუთხედის თითოეული წვერო, წარმოადგენს ერთი კომპონენტის წონის 100%-ს და დანარჩენი ორი კომპონენტის 0%-ს (ნახაზი 8).

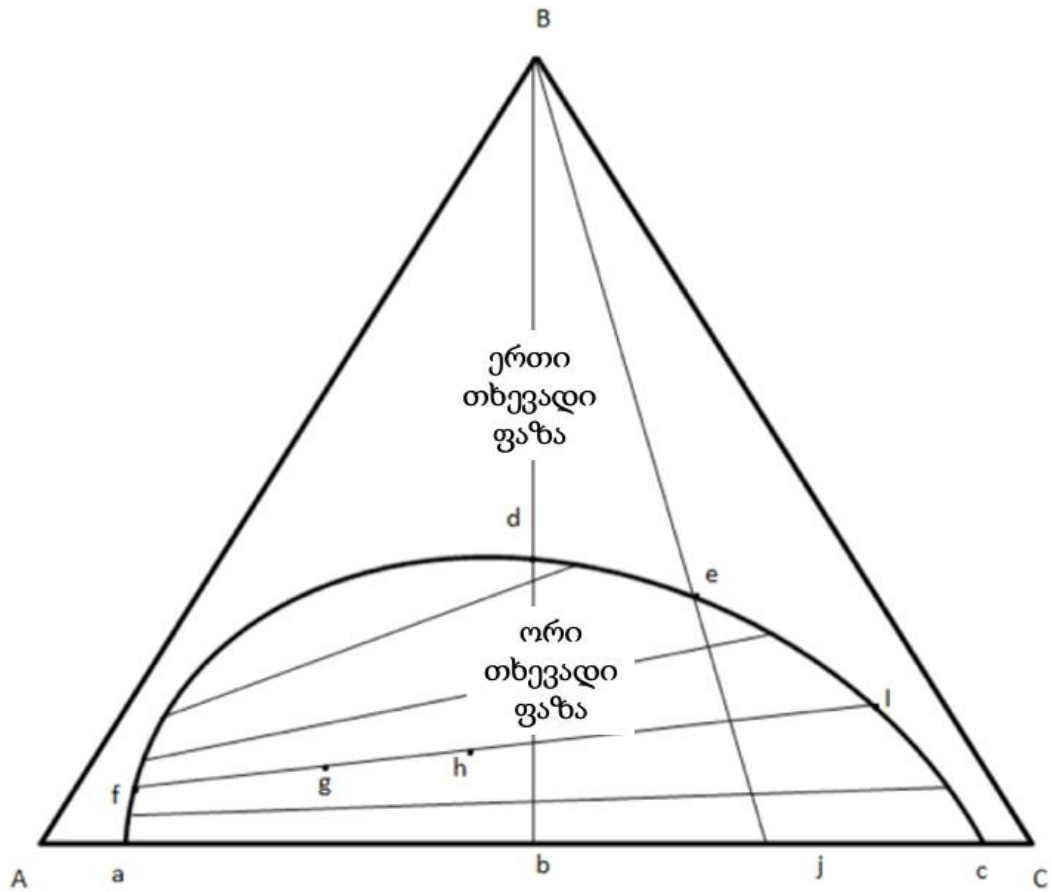
1. სამი წრფე (AB, BC, CA), რომელიც აერთებს წვეროების წერტილებს, წარმოადგენს A, B და C კომბინაციას, ისინი წარმოადგენენ ორ კომპონენტთან ანუ ბინარულ ნარევს. ახლა თითოეული მონაკვეთის 100 თანაბარ სეგმენტად დაყოფის შედეგად, ხაზზე არსებული წერტილის მდებარეობა შეიძლება პირდაპირ იყოს დაკავშირებული ბინარულ სისტემაში ერთი კომპონენტის % კონცენტრაციასთან.
2. სამკუთხედის გვერდის გასწვრივ გავლით ბინარულ სისტემაში კონცენტრაციების განსაზღვრისთვის მნიშვნელობა არ აქვს საათის ისრის მიმართულებით მივდივართ თუ საათის ისრის საწინააღმდეგო მიმართულებით, მაგ., AB გვერდის შემთხვევაში, თუ ჩვენ B- ს მიმართულებით მივდივართ, ეს ნიშნავს A და B ბინარული სისტემას, სადაც იზრდება B-ს კონცენტრაცია და შესაბამისად A-ს კონცენტრაცია მცირდება. ანალოგიურადაა BC და CA-სთვის.
3. სამკუთხედის შიგნით არსებული არე ასახავს A, B და C-ის ყველა შესაძლო კომბინაციას, რათა მივიღოთ სამკომპონენტთან ნარევი ანუ სამმაგი ნარევი. მაგალითად, დავადგინოთ A, B და C-ს შემცველობა სამკუთხედის "x"-წერტილში. AC სამკუთხედის B წვეროს საპირისპირო გვერდი წარმოადგენს A და C-სგან შემდგარ

ბინარულ სისტემას, რომელშიც B კომპონენტის კონცენტრაცია ნულის ტოლია. AC გვერდის პარალელურად გავლებული ხაზები წარმოადგენს B-ს მზარდ კონცენტრაციას 0-დან 100%-მდე და წრფე, რომელიც კვეთს 'x'-წერტილს შეესაბამება B-ს 15%-ს და A+C-ის 80%-ს. ანალოგიურად AB-ს გასწვრივ $C=0$. AB-ის პარალელურად გავლებული წრფეები გვიჩვენებს C-ს კონცენტრაციის ზრდას 0-დან 100%-მდე. AB-ის პარალელური წრფე, რომელიც კვეთს 'x'-წერტილს, C-ს 30%-ის ეკვივალენტურია. ამრიგად, A-ს კონცენტრაცია შეიძლება გამოითვალოს როგორც $100-(B+C) = 100-(15+30) = 55\%$.

4. დავუშვათ, სამკუთხედის რომელიმე კუთხიდან, წრფე გაავლეს მოპირდაპირე გვერდზე მდებარე წერტილამდე, მაშინ მოცემულ მონაკვეთზე არსებულ ყველა სისტემას ექნება ორი კომპონენტის შემადგენლობის ერთნაირი თანაფარდობა (მაგ. ამ შემთხვევაში A და B). C-ს შემდგომი ჩართვა A და B ნარევიში მოგვცემს სისტემებს, რომლებიც თანდათან უფრო ახლოს არიან C წვეროსთან (C-ს 100%).
5. ნებისმიერი წრფე, რომელიც პარალელურია სამკუთხედის ნებისმიერი გვერდის, წრფე (HI) წარმოადგენს სამმაგ სისტემას, რომელშიც რომელიმე ერთი კომპონენტი მუდმივია. მაგ., (HI) -წრფის შემთხვევაში C არის მუდმივი, ხოლო A და B-ს შედგენილობა იცვლება (ნახაზი 8).



ნახაზი 8: ფაზური დიაგრამა სამკომპონენტური სისტემებისათვის. [41]

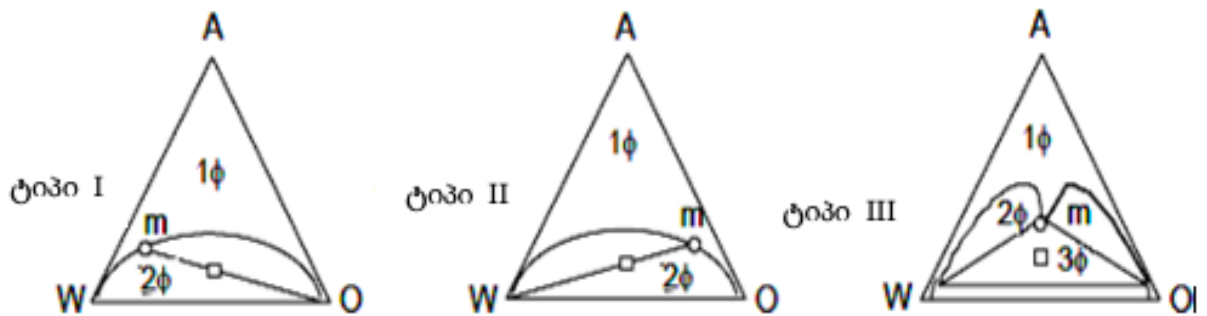


ნახაზი 9: სამკომპონენტური სისტემა, რომლის ერთი წყვილი ნაწილობრივ შერეულია [41]

ბენზოლი და წყალი მცირედ ერევა ერთმანეთს და წარმოქმნიან ბინარულ სისტემას. ხოლო, სპირტი მთლიანად ერევა ორივე გამხსნელს. მოსალოდნელია, რომ საკმარისი რაოდენობა სპირტის დამატება ორფაზიან სისტემაში, გამოიწვევს ერთფაზიან სისტემაში გადასვლას. სპირტის დამატება იწვევს, ორი გამხსნელის სრულ შერევას, რაც მიიღწევა გამხსნელის ეფექტით. ე.ი. მივიღეთ ერთგვაროვანი, გამჭვირვალე ხსნარი. წყალი უაღრესად პოლარულია, ხოლო ბენზოლი არაპოლარული, სპირტი არის შუალედური პოლარული გამხსნელი, რომელიც უზრუნველყოფს ელექტრონულ წონასწორობას და სოლვატაციას. ერთგვაროვანი, გამჭვირვალე ხსნარის წარმოქმნას [42].

დავუშვათ, A, B და C არის სამკუთხედის სამი კუთხე, რომელიც წარმოადგენს წყალის, სპირტის და ბენზოლის ნარევს (ნახაზი 9). მონაკვეთი AC წარმოადგენს A და C ბინარულ ნარევს. C-ს ხსნადობის საზღვრები A-ში და A-ს ხსნადობა C-ში, აღინიშნება a და c-ით, გამოყენებულ სპეციფიკურ ტემპერატურაზე. მრუდი (afdeic)

აღნიშნავს ორფაზიანი სისტემის არეს, ხოლო დარჩენილი სამკუთხედი შეიცავს ერთფაზიან სითხეს. მრუდის შიგნით მაკავშირებელი ხაზის მიმართულება დამოკიდებულია მესამე კომპონენტის ფარდობით ხსნადობაზე დანარჩენ ორ კომპონენტში. სისტემები g და h , რომლებიც არსებობს მაკავშირებელ fi მონაკვეთზე, წარმოშობს ორ ფაზას, რომელთა შემადგენლობა აღინიშნება f და i წერტილებით. მაგალითად, წერტილი g წონასწორობის მიღების შემდეგ, გაიყოფა ორ ფაზად f და i და მისი თანაფარდობა მასის მიხედვით იქნება gi/fi . ანალოგიურად h ნარევისთვის [41]. B კომპონენტის შეტანა A და C კომპონენტების 50:50 ნარევი წარმოქმნის ერთფაზიან სისტემას d წერტილში. ანალოგიურად A და C ნარევი თანაფარდობით 25:75 ნაჩვენებია j წერტილში და B-ის დამატება იწვევს ფაზის ცვლილებას e წერტილში [41].



ნახაზი 10. ვინსორის სამი ტიპის სამფაზიანი დიაგრამა

დავუშვათ, გაუსის სამკუთხედი მიიღება სამი კომპონენტის (წყლის, ზეთის და ზან-ის) შერწყმით (ნახაზი 10), იგი შეიცავს ერთფაზიან უბანს, რომელსაც ეწოდება შერევადობის უბანი და ორფაზიან უბანს, რომელსაც შეურევადობის უბანი ეწოდება. ერთფაზიანი შეიცავს წყალი/ ზეთში ან ზეთი/წყალში მიცელებს და ერთგვაროვანია მიკრომეტრებში ან ოპტიკური დიაპაზონში. ორ-ფაზიანი შეიცავს წყლისა და ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების ფაზას და სხვა ფაზა კი ძირითადად არის ზეთი დაბალ ტემპერატურაზე. ცვლილება ერთფაზიანიდან ორფაზიანში ხელს უწყობს ფაზების გაყოფას, რომელიც მიემართება მაკავშირებელი ხაზებით.

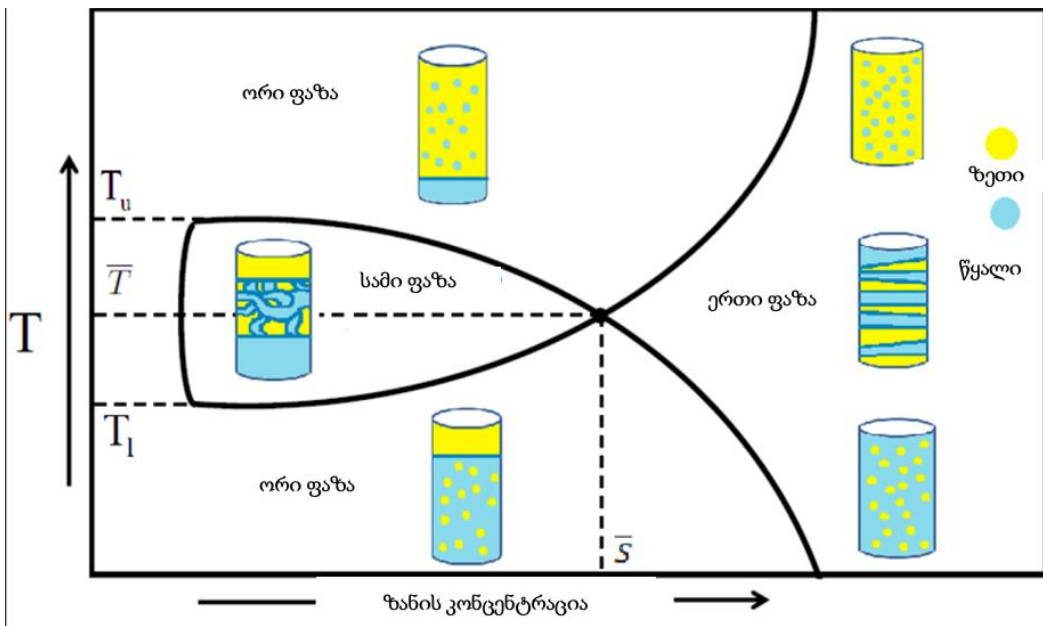
სამფაზიანი ნარევის კრიტიკულ მდგომარეობას უწოდებენ წნულის წერტილს, რომელიც უტოლდება კრიტიკულ წერტილს ბინარულ ნარევიში, ხოლო წრფეს წნულის

წრფეს უწოდებენ. როცა სისტემის წერტილი აღწევს წნულის წერტილამდე ან კრიტიკულ წერტილამდე ორფაზიან უბანში, მაკავშირებელი წრფის სიგრძე, რომელიც სისტემის წერტილში გადის, უახლოვდება ნულს, შერევადობის ბარიერი ქრება და ორი თხევადი ფაზის შემადგენლობა განურჩეველი ხდება. ეს სამართლიანია დაბალ ტემპერატურაზე. [43, 44]. ტემპერატურის მატებასთან ერთად იგი მიაღწევს არეს ჩაკეტილი კონტურით, რომელიც ფაზურ დიაგრამას ამატებს ორ ორფაზიან უბანს (ერთი ზეთით მდიდარი და მეორე წყლით მდიდარი) და ორ წნულის წერტილს ანუ ორ კრიტიკულ წერტილს. იცვლება მაკავშირებელი ხაზების დახრილობაც. ასეთი ფაზური დიაგრამა ხასიათდება სამფაზიანი უბნებით სამკუთხედის სახით სამკუთხედს შიგნით, რომელიც გადაკვეთს ორ ორფაზიან უბანს. სამფაზიანი არეს წარმოქმნის მიზეზი არის ტემპერატურული ცვლადი [43, 44].

არაიონური მიკროემულსიის შემთხვევაში, ფაზური ქცევა დამოკიდებულია ტემპერატურაზე. არსებობს კონკრეტული ფაზის ინვერსიული ტემპერატურა (PIT). დაბალ ტემპერატურაზე ანუ, როცა ტემპერატურა $T < \text{PIT}$ - ზე, გვაქვს ორი ფაზა, რომელიც შედგება ზეთის ფაზისა და წყალი/ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების ფაზისგან (ვინსორ I). ტემპერატურის მატებასთან ერთად $T = \text{PIT}$ - მდე, ზან თანაბრად ნაწილდება წყალსა და ზეთის ფაზას შორის, რომელიც მიეკუთვნება ვინსორ III ტიპს. ტემპერატურის შემდგომი ზრდა ანუ როცა $T > \text{PIT}$ - ის დროს, ორი ფაზის ნარევი ხდება წყლის ფაზა და ზეთი-ზანი ფაზა, რომელიც უკვე მიეკუთვნება ვინსორ II ტიპს [45, 46, 43].

თევზისებური ფაზური დიაგრამა.

თევზისებური ფაზური დიაგრამა (სახელი გულისხმობს თევზის დამახასიათებელ ფორმას) შეიძლება მიღებულ იქნეს სამფაზიანი დიაგრამის გადაკვეთით იზოპლეტური ხაზის გასწვრივ (ნაჩვენებია ნახაზი 11-ზე).



ნახაზი 11. თევზისებური ფაზური დიაგრამა

ეს ჭრილი კორელაციაშია ერთი კომპონენტის ტემპერატურისა და შემცველობის ცვლილებასთან, მაგრამ დარჩენილი ორი კომპონენტის თანაფარდობა რჩება ფიქსირებული. ამრიგად, გიბსის ფაზური დიაგრამის კვეთას წყლისა და ზეთის მუდმივ თანაფარდობაზე და ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების კონცენტრაციის ცვლილების პირობებში, ეწოდება თევზისებური ჭრილის ფაზური დიაგრამა [46, 43]. ამ ფაზურ დიაგრამაზე, თევზის თავი აჩვენებს სამფაზიან არეს, ხოლო თევზის კუდი აჩვენებს ერთ ფაზიან არეს. სამფაზიანი არე ვრცელდება T_l -დან T_u -მდე, სადაც T_u და T_l არის ყველაზე მაღალი და ყველაზე დაბალი ტემპერატურა, სადაც არსებობს სამფაზიანი არე. ტემპერატურა, რომლის დროსაც თევზის სხეული კვეთს თევზის კუდს, ცნობილია როგორც ფაზების ინვერსიული ტემპერატურა (PIT), ასევე უწოდებენ ტრიკრიტიკულ წერტილს, რომელიც დამოკიდებულია ემულსიის კომპონენტებზე და ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების კონცენტრაციაზე. ფაზის ინვერსიული ტემპერატურა ანუ ტრიკრიტიკული ტემპერატურა წარმოადგენს ზან-ის ეფექტურობას ანუ ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების მინიმალურ რაოდენობას, რომელიც საჭიროა ზეთისა და წყლის სრული ემულგირებისთვის. T_u -ს ზემოთ და T_l -ს ქვემოთ არის ორფაზიანი არეები [43, 46].

1.4. მიკროემულსიების გამოყენების სფეროები

ნავთობის მოპოვების გაუმჯობესების მიზნით ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებებისა და მიკროემულსიების გამოყენება მიუწვდომელი, მიწისქვეშა ნავთობის მოპოვების საშუალებას იძლევა. თუ ნედლ ნავთობსა და რეზერვუარის მარილწყალს შორის ზედაპირული დაჭიმულობა შეიძლება შემცირდეს დაახლოებით 10-3 მილინიუტონი/მ-მდე, შესაძლებელია ფოროვან ნაწილებში ჩაჭერილი ნარჩენი ნავთობის მნიშვნელოვანი ნაწილის მობილიზება [19, 21]. სისტემის ფაზათაშორისი სიბლანტის დაბალი მნიშვნელობა ასევე მიკროემულსიების დადებით მხარედ შეიძლება ჩაითვალოს.

მიკროემულსიაზე დაფუძნებული საწვავის, საინტერესო მახასიათებელია ბენზინის ოქტანური რიცხვის და დიზელის ზეთების შესაბამისი ცეტანური რიცხვის გაზრდის შესაძლებლობები. ოქტანური რიცხვის გამაუმჯობესებელია ფორმამიდი, გლიკოლები, შარდოვანა და ა.შ. დიზელის საწვავში წვის მაღალი ტემპერატურის გამო შეიძლება ზოგიერთი პრობლემის გვერდის ავლა. დიზელის მიკროემულსიები შეიცავს წყალში ხსნად ცეტანური რიცხვის გამაუმჯობესებლებს. მიკროემულსიები საწვავში აუმჯობესებენ ჰაერი/საწვავი კონტაქტს და ზრდიან საწვავის აალების წერტილს [47, 48].

რამდენიმე ათწლეულის განმავლობაში მიკროემულსიები გამოიყენება როგორც საპოხი მასალები, საჭრელი ზეთები და კოროზიის ინჰიბიტორები. მიკროემულსიაში ზან-ის არსებობა იწვევს კოროზიის დათრგუნვას და წყლის შემცველობის გაზრდილი მნიშვნელობა სუფთა ზეთთან შედარებით, განაპირობებს შედარებით მაღალ სითბოტევადობას. კოროზიული აგენტები მიკროემულსიაში ხსნადობის გამო ვედარ რეაგირებენ ლითონის ზედაპირთან, ამიტომ ლითონის ზედაპირი დაცულია ადსორბირებული ჰიდროფობური ზან-ის აფსკით (ფენით). მიკროემულსიებში, წყალი გაცილებით მაღალი სითბოგამტარობით აძლევს სისტემას უფრო მეტ სითბოტევადობას. ასეთი მიკროემულსიური სისტემები შეიძლება გამოყენებულ იქნას საჭრელი ზეთებში; ზეთი პოხავს საჭრელ ზედაპირს და წყალი ხელს უწყობს ჭრის პროცესში წარმოქმნილი ხახუნის სითბოს მოშორებას.

მიკროემულსიები, მათი დამახასიათებელი თვისებების გამო, პერსპექტიული სისტემებია სარეცხ საშუალებებში ტრადიციულად გამოყენებულ ორგანულ გამხსნელებთან შედარებით, რადგან მათ შეუძლიათ როგორც პოლარული (მაგ. მარილი, პიგმენტი, ცილა), ასევე ნიადაგის არაპოლარული კომპონენტების (მაგ., ცხიმი, ზეთი) გახსნა. სხვადასხვა დანამატები, როგორცაა სინთეზური ცეოლითები, აუმჯობესებს ისეთ თვისებებს, როგორცაა სიბლანტე და მეორადი რეცხვის ეფექტურობა. შუალედური ფაზის მიკროემულსია უკეთესი საშუალებაა რეცხვითი მოქმედებისთვის. მიკროემულსიები ეფექტურია ტექსტილის ქსოვილებიდან ნიადაგის მოცილების, მატყლის გაწმენდისა და კანის გასუფთავების პროცესებში [49].

დაბალი ღირებულება, უსაფრთხოება, სათანადო კომპონენტების დიდი არჩევანი მიკროემულსიური სისტემების უპირატესობებია, რაც განაპირობებს მათ ფართე გამოყენებას კოსმეტიკის სფეროში (თმის და კანის მოვლის საშუალებები), და დიდ პერსპექტივებს სამომავლოდ. ცნობილია, რომ მიკროემულსიური ფორმულაციები ხელს უწყობს კანში სამიზნე ნივთიერებების (სამკურნალო საშუალებების) უკეთეს შეღწევადობას.

ვინსორ I (ზ/ წ) და ვინსორ II (წ/ ზ) ტიპის მიკროემულსიები წარმატებით გამოიყენება როგორც თხევადი მემბრანა, რომელსაც შეუძლია გაადვილოს გახსნილი ნიმუშების გადატანა მემბრანის გავლით, ჩაიჭერს რა მიკროწვეთებში ნიმუშებს მათი უკეთესი შთანთქმისა და შემდგომი გამოთავისუფლებისთვის.

მრავალფეროვანი შედგენილობისა და მიკროსტრუქტურის გამო, მიკროემულსიები განიხილება, როგორც სასარგებლო სარეაქციო არე სხვადასხვა ქიმიური რეაქციების ჩასატარებლად. აღნიშნული ქიმიური რეაქციები მოიცავს ნანონაწილაკების სინთეზს, პოლიმერიზაციის, ფოტოქიმიურ, ელექტროქიმიურ და ელექტროკატალიზურ რეაქციებს, ასევე მრავალ ორგანულ რეაქციებს [50].

1.5. მიკროემულსიები, როგორც მოძრავი ფაზები სითხურ ქრომატოგრაფიაში

მიკროემულსიების მოძრავ ფაზებად გამოყენებას თხევად ქრომატოგრაფიულ დაყოფებში განაპირობებს მათი გამორჩეული თვისებები, რომლებიც ანიჭებს მათ რიგ უპირატესობებს, როგორცაა: თერმოდინამიკული სტაბილურობა, იზოტროპულად წმინდა ხსნარები, შემცირებული ზედაპირული დაჭიმულობა, კომპლექსური ნიმუშების მიღებისთვის მცირე დრო, როგორც ჰიდროფობური, ასევე ჰიდროფილური ნაერთების გახსნის უნარი.

ფარმაცევტულ ფორმულაციებში და წამლების მინარევევებისგან განცალკევებისთვის, მიკროემულსიური ქრომატოგრაფიული მეთოდი აღმოცენდა, როგორც ახალი ანალიზური ქრომატოგრაფიული ტექნიკა და გამოქვეყნდა მრავალი კვლევა ამ საინტერესო მეთოდის ირგვლივ ბიოლოგიური თუ არაბიოლოგიური სითხეებიდან წამლების განცალკევების მიზნით [51].

მიკროემულსიურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში მოძრავ ფაზად გამოიყენება, როგორც წ/ზ-ში, ასევე ზ/წ-ში მიკროემულსიები. წ/ზ მიკროემულსია შესაფერისია ნორმალური ფაზიანი HPLC-სთვის, მასში მაღალი ზეთის შემცველობის გამო, ხოლო ზ/წ მიკროემულსია სასარგებლო ელუენტია, შებრუნებული ფაზიანი HPLC-სთვის, მასში წყლის მაღალი შემცველობის გამო [52].

წ/ზ მიკროემულსია პირველად გამოიყენეს ელუენტად 1986 წელს ჰერნანდეს-ტორესმა და მისმა თანამშრომლებმა. მათ გამოაქვეყნეს მონაცემები შებრუნებული მიცელური მოძრავი ფაზის გამოყენების შესახებ ნორმალური ფაზიანი ქრომატოგრაფიისთვის [51]. მოძრავი ფაზა შედგებოდა ნატრიუმის ბის (2-ეთილჰექსილ) სულფოსუქცინატის (AOT) შებრუნებული მიცელებისგან და წყლისგან, რომლებიც განაწილებულია ჰექსანში. AOT და ჰექსანის შემცველი მიკროემულსიების გამოყენების შესახებ დეტალური სამუშაოები მიმდინარეობდა სილიკაგელის სვეტის გამოყენებით [53]. წ/ზ მიკროემულსიები, მიჩნეულია უფრო შესაფერისად წყალში უხსნადი ნაერთების განსაზღვრისთვის [54].

ზეთი/წყალში მიკროემულსიები, ელუენტებად პირველად გამოყენებულ იქნა 1992 წელს ბერტოდისა და კარვალომის მიერ, შებრუნებულფაზიან თხევად ქრომატოგრაფიაში (RPLC) C_{18} სვეტზე. ელუენტი მომზადებული იყო, მცირე რაოდენობით ჰექსანის დამატებით ნატრიუმის დოდეცილსულფატის, პენტანოლ-1 და წყლის მიცელურ ნარევიში [55]. ძირითადად, ზ/წ მიკროემულსიები გამოიყენება როგორც ელუენტები, შებრუნებულფაზიან სითხურ ქრომატოგრაფიაში ჰიდროფობური ნაერთების ანალიზისთვის. ამ მიკროემულსიების უნიკალური ხსნადი ძალა ჰიდროფობური ნაერთებისთვის, განპირობებულია დიდი წვეთების ჰიდროფობური ინტერიერით და 90%-იანი წყლის შემცველობით, რომელიც ხსნის ჰიდროფილურ ნაერთებს და ასევე, მათ აქვთ შესანიშნავი თავსებადობა შებრუნებულფაზიან სითხურ ქრომატოგრაფიულ სვეტებთან. ელუირების რიგითობის თვალსაზრისით, წყალში ხსნადი ნივთიერებები პირველ რიგში ელუირდება.

მარშამ და სხვებმა 2004-2005 წლებში შეიმუშავეს ეფექტური და ახალი ზეთი/წყალში მიკროემულსიური თხევად ქრომატოგრაფიული (MELC) მეთოდიკა ხსნადი ნივთიერებების ნარევის დასაყოფად იზოკრატიული ელუირებით [56].

მიკროჰეტეროგენულ სისტემებში განაწილება და ფაზათაშორისი ადსორბციაა პასუხისმგებელი დაყოფაზე მიკროემულსიურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში (MELC). მიკროემულსიური მოძრავი ფაზები მიიჩნევა, როგორც უფრო სრულყოფილი ელუენტები, ვიდრე მათი ანალოგი წყლიანი მოძრავი ფაზები ტრადიციულ RPLC-ში (შებრუნებულფაზიანი მაღალეფექტური თხევადი ქრომატოგრაფია), რადგანაც ისინი გვთავაზობენ სამ ერთდროულ სისტემურ განაწილებას (განაწილების სამფაზიანი მოდელი). პირველი განაწილება მიკროემულსიის წვეთსა და ელუენტის მასას შორის, მეორე განაწილება ხდება მიკროემულსიასა და სტაციონარულ ფაზას შორის, მესამე განაწილება კი ელუენტის ძირითად მასასა და სტაციონარულ ფაზას შორის [57].

მიკროემულსიების გამოყენება მოძრავ ფაზებად განპირობებულია მაღალი ხსნადობის უნარიანობით, როგორც პოლარული, ისე არაპოლარული ნაერთებისთვის, ზედაპირული დაჭიმულობის დაბალი მნიშვნელობით, შესანიშნავი მიკროსტრუქტურით და სპონტანური ფორმირებით. ტრადიციულ მაღალ ეფექტურ

სითხურ ქრომატოგრაფისთან შედარებით, მიკროემულსიების გამოყენება სითხურ ქრომატოგრაფიაში (MELC) საშუალებას იძლევა, მიღწეულ იქნას ანალიზის მეტი სისწრაფე და ეფექტურობა. მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში (HPLC) მოძრავ ფაზად ძირითადად გამოიყენება ორგანული გამხსნელები მაღალი მოცულობითი %-ით, აღნიშნული ზრდის ორგანულ გამხსნელების დანახარჯებს, რაც თავის მხრივ იწვევს გარემოს დაბინძურებას და რთული ხდება ნარჩენების განკარგვა. რაც შეეხება MELC-ს, ის არის იაფი, ამცირებს ორგანული გამხსნელების ნარჩენებით გარემოს დატვირთვას. მიკროემულსიები, სოლუბილიზაციის მაღალი უნარის გამო, პირდაპირ ხსნიან ჰიდროფობურ ნიმუშებს და მატრიცებს, შედეგად ამცირებენ ექსტრაქციის გრძელ საფეხურებს [14]. ეს დროის დაზოგვის ტექნიკაა, რადგან ზან-ები მიკროემულსიებში ხსნიან (უკავშირდებიან) ცილას, რაც ამცირებს ნიმუშების წინასწარ დამუშავების საჭიროებას ისეთი ბიოლოგიური სითხეების ანალიზისთვის, როგორცაა პლაზმა და შარდი [51]. მოკლე ტალღის სიგრძის გამოყენება ანალიზში, როგორცაა 190 ნმ, გამომდინარე იქიდან, რომ მიკროემულსიის კომპონენტებს (ზეთი და წყალი) აქვთ ულტრაიისფერ უბანში აბსორბციის დაბალი დონე ასევე წარმოადგენს ერთ-ერთ მნიშვნელოვან უპირატესობას HPLC-ის ტექნიკასთან შედარებით, სადაც ნიმუში ლიმიტირებული ქრომოფორებით, შეიძლება საჭიროებდეს დერივატიზაციას, ლიპოფილური ნიმუშების შეკავების მცირე დრო და ბიოლოგიური სითხეების ნიმუშების პირდაპირი შეყვანა სვეტზე, ასევე უპირატესობას წარმოადგენს, რომელიც დაკავშირებულია ამ მეთოდთან [14].

მიკროემულსიების, როგორც მოძრავი ფაზების გამოყენებით შესაძლებელია ნაერთების რთული ნარევების ანალიზი პოლარობის ფართო დიაპაზონში (ჰიდროფილურიდან-ჰიდროფობურამდე). მაგ., აქტიური წამლის ოქსიბენზაზოლის ანალიზი, რომელიც გაცილებით ნაკლებ ხსნადია წყალში, ვიდრე პარაბენის კონსერვანტები, რომლებითაც იგი ფორმირდება [56]. მიკროემულსიების ორმაგი ბუნება (ჰიდროფილური და ჰიდროფობური ნივთიერებების გახსნის უნარი) იძლევა მათი დაყოფის საშუალებას, იზოკრატული პირობების გამოყენებით. ეს წარმოადგენს უპირატესობას ჩვეულებრივი შებრუნებულ-ფაზიან თხევად ქრომატოგრაფიულ რეჟიმთან შედარებით, რომელიც მოითხოვს ორგანული გამხსნელის გრადიენტს, ასეთი ტიპის ნარევების წარმატებული ანალიზისთვის.

სითხური ქრომატოგრაფიის გამოყენება საინტერესოა წყალში ხსნადი წამლების ნიმუშების ანალიზისთვის, რომლებიც გვხვდება არაპოლარულ ფარმაცევტულ მატრიცებში, როგორცაა კრემები, მალამოები ან სუპოზიტორები, რომლებიც შესაძლებელია გამოეყოს ნიმუშის ძირითად კომპონენტს ნიმუშის უშუალო ინჟექტირების საშუალებით [58, 59, 60]. ჩვეულებრივ, არაპოლარული მატრიცები უნდა დამუშავებულიყო შესაბამისი გამხსნელებით, აქტიური ნაერთების ექსტრაქციისთვის, სანამ შესაძლებელი გახდება მისი შებრუნებულფაზიანი სითხურ ქრომატოგრაფიული ანალიზი.

1.5.1. დაყოფის მექანიზმები მიკროემულსიურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში

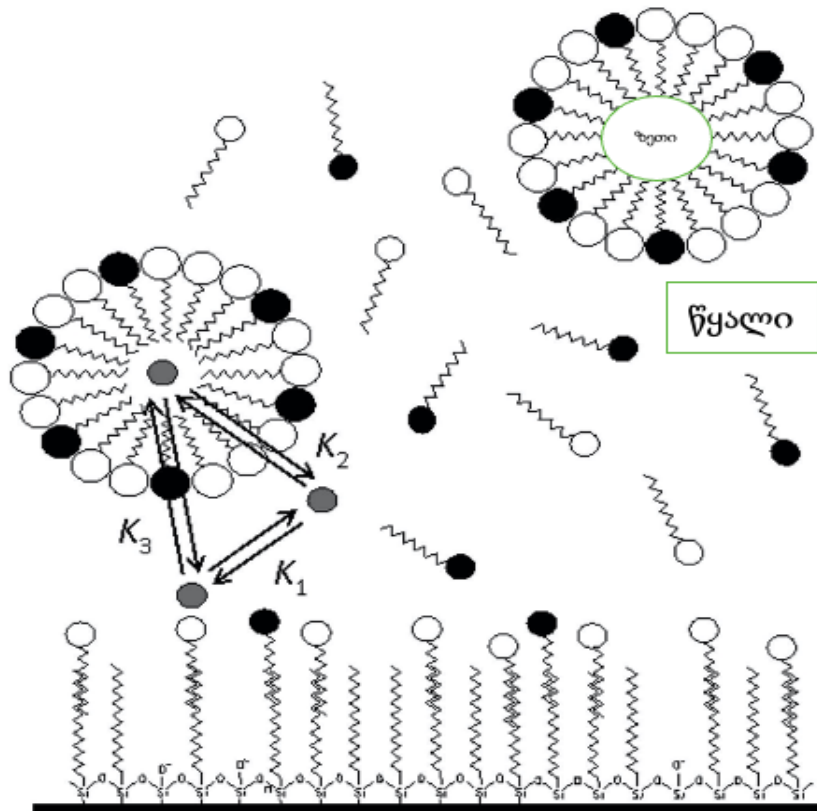
შებრუნებულ ფაზიან სითხურ ქრომატოგრაფიაში (RPLC) სტაციონარული ფაზა არის არაპოლარული, ხოლო მოძრავი ფაზა შედარებით პოლარული. ტრადიციულ რეჟიმში წყალი-ორგანული ნარევი, ბუფერით ან მის გარეშე, დაყოფა რეგულირდება ნიმუშების ურთიერთქმედებით როგორც სტაციონარულ, ისე უწყვეტ მოძრავ ფაზებთან [61]. ნიმუშები, რომლებიც უფრო ძლიერად ურთიერთქმედებენ ნაკლებად პოლარულ სტაციონარულ ფაზასთან, უფრო ხანგრძლივ შეკავდებიან იმ ნივთიერებებთან შედარებით, რომლებიც უკეთესად იხსნება უფრო პოლარულ მოძრავ ფაზაში. შეკავებაზე მნიშვნელოვნად იმოქმედებს მოძრავი ფაზის და სტაციონარული ფაზის პოლარობებს შორის სხვაობა და შემცირდება მეტი ორგანული გამხსნელის დამატებისას, რადგან ის აახლოებს მოძრავი ფაზის და სტაციონარული ფაზის პოლარობებს. ისეთი რეაგენტების არსებობა, რომლებიც ცვლის ერთი ან ორივე ფაზის ბუნებას, ასევე მნიშვნელოვან გავლენას მოახდენს ნიმუშების ქრომატოგრაფიულ ქცევაზე, ელუირებად ნაერთებთან დამატებითი ურთიერთქმედების გამო [62]. საანალიზო ნივთიერებების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები, როგორცაა პოლარობა, იონ-წყვილური ურთიერთქმედების შესაძლებლობა, წყალბადური ბმები ან ელექტროსტატიკური ურთიერთქმედება როგორც მოძრავ, ასევე სტაციონარულ ფაზასთან, ასევე იმოქმედებს შეკავებაზე. იონიზირებადი ნიმუშების შეკავებაზე ძლიერ გავლენას ახდენს მობილური ფაზის pH და იონური ძალა.

წყლის მაღალი შემცველობა, მიკროემულსიურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში, ზ/წ მიკროემულსიების გამოყენებით, ზრდის საერთო პოლარობას და ძალიან თავსებადს ხდის შებრუნებულ ფაზიან სითხურ ქრომატოგრაფიულ სვეტებთან. თუმცა, მოძრავ ფაზაში ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების, თანა-ზანის და ზეთის არსებობა, გავლენას ახდენს ნიმუშების განაწილების პროცესზე და შესაბამისად, დაყოფის ქცევაზე. ზ/წ მიკროემულსიურ ქრომატოგრაფიაში, ორივე მოძრავი და სტაციონარული ფაზების მახასიათებლები განიცდის მნიშვნელოვან ცვლილებებს, ჩვეულებრივ წყალ-ორგანულ შებრუნებულფაზიან სითხურ ქრომატოგრაფიულ სისტემასთან შედარებით. მიცელურ თხევად ქრომატოგრაფიაში ჩატარებულმა სამუშაოებმა აჩვენა, რომ მოძრავ ფაზაში მყოფი ზან-ის მონომერებს აქვთ სტაციონარული ფაზის ზედაპირზე ადსორბციის დიდი უნარი [63, 64]. ადსორბირებული ზან-ის მონომერები ავსებენ სილიკაგელში ფორების მოცულობას. ეს იწვევს ცვლილებებს სტაციონარული ფაზის პოლარობაში, ზედაპირის ფართობსა და სისქეში, რაც მკვეთრად მოქმედებს ნიმუშების სტაციონარულ ფაზაში განაწილების თერმოდინამიკასა და კინეტიკაზე, რაც აისახება შეკავების, სელექტიურობისა და ეფექტურობის ცვლილებებზე.

ნატრიუმის დოდეცილსულფატისთვის, ფართოდ ცნობილ ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებისთვის, როგორც MLC-ში, ასევე MELC-ში, მონომერების გრძელი ჰიდროფობური ჯაჭვი ასოცირდება ქრომატოგრაფიულ სვეტში არსებულ ალკილურ ჯაჭვებთან, სულფატური ჯგუფი კი ორიენტირებულია ზედაპირიდან გარეთ მოძრავი ფაზისკენ [65]. ეს ქმნის სტაციონარული ფაზის უარყოფით მუხტს, რომელსაც შეუძლია მიიზიდოს კათიონური ნივთიერებები, რაც ზრდის მათ შეკავებას. სტაციონარული ფაზის პოლარობის მოდიფიცირება აისახება ნივთიერებების შეკავების ფაქტორზე. სტაციონარულ ფაზაზე ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების ფენის სისქე დამოკიდებულია ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების კონცენტრაციაზე მოძრავ ფაზაში. სქელი ფენა იძლევა ცუდ ეფექტურობას, განსაკუთრებით დაბალი პოლარობის ნივთიერებებისთვის. თანა-ზანებს (როგორც წესი, საშუალო ჯაჭვის სპირტებს) ამატებენ, რათა კონკურენცია გაუწიოს ზედაპირულად აქტიურ ნივთიერებებს ადსორბციის ადგილების დაკავებაში. ეს ამცირებს ზედაპირული ფენის სისქეს და, შესაბამისად, პიკების ეფექტურობა

უმჯობესდება. ჰიდროფობური ორგანული გამხსნელი, რომელიც გამოიყენება ზეთის წვეთების შესაქმნელად MELC-ში, შესაძლოა გარკვეულწილად განაწილდეს სტაციონარული ფაზის ზედაპირზე. ეს იწვევს სტაციონარული ფაზის რაოდენობის ზრდას, რაც ასევე გავლენას ახდენს ნიმუშის სელექტიურობასა და შეკავებაზე [66]. იმავდროულად, MELC-ში, ზანით დაფარული ზეთის წვეთები მოქმედებს, როგორც ფსევდო-სტაციონარული ფაზა, უზრუნველყოფს რა განაწილების მეორად მექანიზმს, როგორც მოდიფიცირებულ სტაციონარულ ფაზასთან, ასევე მოძრავ ფაზასთან. ამრიგად, განაწილების სამი ერთდროული წონასწორობა მყარდება: (ა) მიკროემულსიის წვეთებსა და გამხსნელს, (ბ) მიკროემულსიის წვეთებს და სტაციონარულ ფაზას და (გ) გამხსნელს და სტაციონარულ ფაზას შორის. (სურათი 5.)

რამოდენიმე რთული ურთიერთქმედება, როგორცაა ჰიდროფობური, ელექტროსტატიკური, სტერიული და წყალბადური ბმის, მოსალოდნელია ნიმუშებსა და მიკროემულსიურ მოძრავ ფაზასა და მოდიფიცირებულ სტაციონარულ ფაზას შორის. განაწილების წონასწორობაზე მოქმედი მრავალი ფაქტორი ერთობლიობაში განაპირობებს MELC-ის მეთოდის პოტენციური დაყოფის უნარიანობას. გამომდინარე, აღნიშნულ მეთოდში შეკავების და სელექტიურობის ოპტიმიზაცია საკმაოდ რთულია.



სურათი 5. ნიმუშის განაწილება MELC-ში. განაწილების წონასწორობის მუდმივები მოძრავ ფაზასა და სტაციონარულ ფაზას (K_1), წყლის ფაზასა და ზეთის წვეთებს (K_2) და სტაციონარულ ფაზასა და ზეთის წვეთებს (K_3) შორის. თეთრი SDS-ის პოლარული თავური ჯგუფებია, შავი თანა-ზანის პოლარული თავური ჯგუფი, ნაცრისფერი კი ნიმუში. [67]

ზ/წ მიკროემულსიებში, საანალიზო ნივთიერებების სოლუბილიზაციის ხარისხი გავლენას ახდენს მათ ქრომატოგრაფიულ ქცევაზე. წყალში უხსნადი ანუ ლიპოფილური ნაერთები განთავსდებიან ზეთის ჰიდროფობური წვეთების ბირთვში, ხოლო წყალში ხსნადი ნაერთები უპირატესად ურთიერთქმედებენ წყლის უწყვეტ ფაზასთან. ამიტომ შედარებით უფრო ლიპოფილური ნიმუშების შეკავება ძირითადად რეგულირდება მიკროემულსიის წვეთებში მათი განაწილებით. მოლეკულურ-თერმოდინამიკური მიდგომა და მესრული სითხის თვითშეთანხმებადი ველის თეორია გამოყენებულია მიკროემულსიური მოძრავი ფაზების ზოგიერთი მახასიათებლის შესაფასებლად სიმვასტინის და მისი ექვსი მინარევის დაყოფისთვის. მიკროემულსიების ფუნდამენტური ფაზათმორისი თვისებები გათვლილია სუფთა

კომპონენტების ზან-ის, თანა-ზან-ის და ზეთის თვისებების მიხედვით. საუკეთესო გარჩევითობა მიღწეულია მიკროემულსით, რომელიც შეიცავს მცირე წვეთების დიდ რიცხვს ფაზათაშორისი აფსკის უმცირესი სისქით და ფაზათაშორისი დამაბულობით.

შებრუნებულფაზიანი თხევადი ქრომატოგრაფიისთვის ფუნდამენტური მნიშვნელობისაა მეთილენური ანუ ჰიდროფობური სელექტიურობა, რომელიც გამოიყენება ქრომატოგრაფიული სისტემის მიერ ჰომოლოგების დაყოფის უნარის დასახასიათებლად. მიზეზი კი მდგომარეობს იმაში, რომ სწორედ ალკილის ჯაჭვები წარმოადგენს სტაციონარული ფაზის ძირითად ზედაპირულად აქტიურ ფუნქციურ ჯგუფებს. მეთილენის სელექტიურობა გამოითვლება ორი ჰომოლოგის შეკავების ფაქტორებიდან [68], რომლებიც ერთმანეთისგან განსხვავდება მხოლოდ ერთი მეთილენის ჯგუფით (ნაერთი A = R – R1) და (ნაერთი B = R – CH2 – R1), რადგანაც

$$\alpha(\text{CH}_2) = k(\text{B}) / k(\text{A}) \quad (4)$$

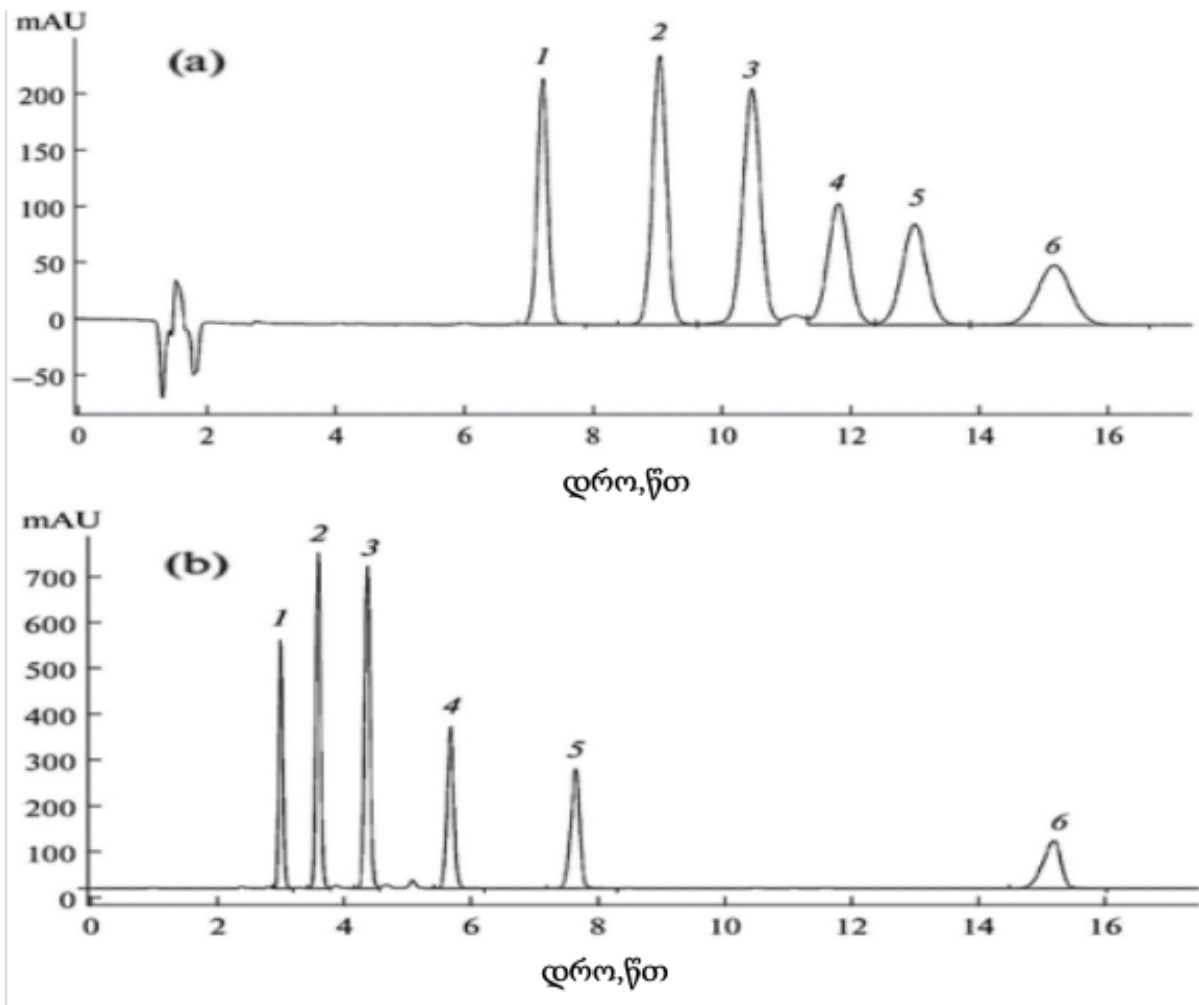
წყალი/ორგანული მოძრავი ფაზების გამოყენებისას შებრუნებულფაზიან თხევად ქრომატოგრაფიაში, $\log \alpha(\text{CH}_2)$ წრფივად არის დაკავშირებული ნახშირბადის ატომების რაოდენობასთან ჰომოლოგების ნორმალურ ჯაჭვში n_C , და აღიწერება განტოლებით:

$$\log k = \log \alpha(\text{CH}_2) n_C + \log \beta \quad (5)$$

სადაც $\log \beta$ სიდიდე ზომავს სპეციფიკურ ურთიერთქმედებებს ჰომოლოგების ფუნქციურ ჯგუფებს შორის, როგორც მოძრავ ფაზაში, ასევე სტაციონარულ ფაზასთან. განტოლება (5) გვიჩვენებს, რომ ჰომოლოგების შეკავება მნიშვნელოვნად იზრდება მეთილენის ჯგუფების რაოდენობის მატებასთან ერთად ალკილბენზოლებში.

ლიტერატურაში არსებობს ინფორმაცია ჰომოლოგების შეკავების მექანიზმში განსხვავებების შესახებ ჩვეულებრივ შებრუნებულფაზიან სითხურ ქრომატოგრაფიასა და მიკროემულსიურ სითხურ ქრომატოგრაფიას შორის [68, 69]. სოკოლოვამ და სხვებმა ჩაატარეს დეტალური შედარებითი კვლევა რამდენიმე ალკილბენზოლზე ჩვეულებრივ RPLC-სა და MELC-ს შორის [70]. $\log k$ -ის დამოკიდებულება n_C -ზე MELC-ისთვის აღმოჩნდა ამოხსნილი (ნაცვლად წრფივისა) ბენზოლიდან

ჰექსილბენზოლზე გადასვლისას. ეს ამოწმებული დამოკიდებულება აღინიშნა სხვადასხვა ტიპის ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებებისთვის, რაც გულისხმობს, რომ ნაერთების უფრო დიდი რიცხვი ელუირდება დროის ერთეულზე (ნახაზი 12). ავტორების აზრით, მიკროემულსიის წვეთებსა და სტაციონარულ ფაზას შორის ურთიერთქმედება წარმოადგენს ასეთი ქრომატოგრაფიული ქცევის მთავარ მიზეზს.



ნახაზი 12. ალკილბენზოლების სატესტო ნარევის ქრომატოგრამები: (a) MELC-ში: 3,3% SDS + 8% 1-ბუტანოლი + 0,8% ჰექტანი და (b) ჩვეულებრივი RPLC-ში 60% აცეტონიტრილი+ 40% წყალი. ქრომატოგრაფიული სვეტი Grace Smart C18 (150 × 4.6 მმ; 5 μm ნაწილაკების ზომა), მოძრავი ფაზის სიჩქარე 1 მლ/წთ, დეტექტირების ტალღის სიგრძე 254 ნმ. ნიმუშები: ბენზოლი (1), ტოლუოლი (2), ეთილბენზოლი (3), პროპილბენზოლი (4), ბუტილბენზოლი (5) და ჰექსილბენზოლი (6) [70]

ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები პასუხისმგებელია, როგორც მიკროემულსიების სტაბილურობაზე, ასევე მიკროემულსიურ თხევად ქრომატოგრაფიაში დაყოფის ხარისხზე. ნიმუშის განაწილება მოძრავ ფაზასა და

სტაციონარულ ფაზას შორის დამოკიდებულია ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების ბუნებაზე. ასევე, სტაციონარული ფაზის ზედაპირზე ადსორბირებული ზანის მონომერების ფენა ზრდის მის სისქეს და მნიშვნელოვნად ცვლის ნიმუშის შეკავებას, სელექციურობას და პიკების ეფექტურობას. ზან ალკილის კუდის მეშვეობით ურთიერთქმედებს ჩვეულებრივი სტაციონარული ფაზების ბმულ ალკილის ჯგუფებთან. ეს ახდენს თავური ჯგუფების ორიენტირებას სტაციონარული ფაზის ზედაპირიდან მოშორებით, რითიც იქმნება ჰიდროფილური ფენა მიკროემულსიურ მოძრავ ფაზასთან მიმართებაში (სურათი 5).

კატიონური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების თავური ჯგუფები ასევე შეიძლება ურთიერთქმედებდეს ნარჩენ სილანოლურ ჯგუფებთან და ამგვარად, ჩაერთონ ბმულ ფაზაში. ეს ტოვებს ზან-ების ალკილის კუდებს ზედაპირიდან მოშორებით, რითაც უნარჩუნებს სტაციონარულ ფაზას ჰიდროფობურობას.

წვეთების ზომა, აგრეთვე სტაციონარული ფაზისა და წვეთების მუხტი დამოკიდებულია ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების ტიპზე. შესაბამისად ზანის ერთი მოლეკულის ჩანაცვლება სხვა ზან-ის მოლეკულით, სხვა თავური ჯგუფით, ან სხვა ჯაჭვის სიგრძით, გავლენას მოახდენს დაყოფაზე, შეცვლის რა განაწილებას ნიმუშსა და მიკროემულსიის წვეთებს და ზან-ით მოდიფიცირებულ სტაციონარულ ფაზას შორის [67]. 2018 წელს ესტერ-პერის გარსიასა და სხვების მიერ გამოკვლეული იქნა მიკროემულსიურ თხევად ქრომატოგრაფიაში ანიონური, კატიონური და არანიონური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების გავლენა სხვადასხვა სიგრძის ნახშირწყალბადური ჯაჭვებით (ჯაჭვი 12-დან 16-მდე ნახშირბადის ატომით) დამუხტული ნიმუშები ურთიერთქმედებს ელექტროსტატიკურად (მიიზიდებიან ან განიზიდებიან) მიკროემულსიის დამუხტულ წვეთებთან და სტაციონარულ ფაზასთან იონური ზან-ით წარმოქმნილ მიკროემულსიურ სისტემაში. მუხტის ცვლილებით, ნიმუშების ასოციაცია ორივე ფაზასთან მნიშვნელოვნად შეიცვლება.

MELC-ის მეთოდიკების უმეტესობაში გამოიყენება ანიონური მიკროემულსიები, ძირითადად ნატრიუმის დოდეცილსულფატის (SDS) საფუძველზე. ამას ნაწილობრივ განაპირობებს მისი კომერციული ხელმისაწვდომობა, მაღალი სისუფთავე და შედარებით დაბალი ღირებულება. SDS-ის საინტერესო

მახასიათებელია ის, რომ ის ეფექტურად ხსნის ცილებს, რაც ფიზიოლოგიური ნიმუშების პირდაპირი ინჯექტირების საშუალებას იძლევა ქრომატოგრაფიულ სისტემაში სხვა დამუშავების გარეშე, ფილტრაციის გარდა [71]. როგორც ჩანს უკეთესი ანიონური ზან-ის პოვნა ძნელია, ვიდრე SDS-ია, როგორც მიცელურ თხევად ქრომატოგრაფიაში, ასევე მიკროემულსიურ თხევად ქრომატოგრაფიაში. თუმცა, ანალოგიურ თვისებებს ავლენს ნატრიუმის ტეტრა-დეცილ სულფატი.

კათიონური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები არ არის სასარგებლო ფიზიოლოგიური ნიმუშების პირდაპირი ინჯექტირებისთვის, მაგრამ ჰექსადეცილ ტრიმეთილამონიუმის ბრომიდის (HTAB) ზოგიერთი უპირატესობა იქნა ნაპოვნი სუპოზიტორების ანალიზში [59], რადგან მან გამოავლინა სოლუბილიზაციის მეტი ხარისხი, ვიდრე SDS-მა (ხუთჯერ მეტი ნიმუშის გახსნა გახდა შესაძლებელი) და წარმოქმნილი მიკროემულსიები უფრო სტაბილური იყო, კათიონური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების უფრო გრძელი ალკილური ჯაჭვის გამო. მიკროემულსიურ თხევად ქრომატოგრაფიულ სისტემებში ანიონური SDS-ით ვერ ხდებოდა ძალიან მსგავსი ქიმიური თვისებების მქონე, ძლიერ ჰიდროფილური ნაერთების დაყოფა, რის გამოც SDS-ის მაგივრად დაიწყეს არაიონური ზან-ების გამოყენება [72, 73]. ზოგიერთი კარბოქსილის მჟავას შეკავების ფაქტორი გაიზარდა ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების Tween-ის გამოყენებით, თუმცა შემცირდა ნაერთების განაწილება მიკროემულსიის წვეთებში და/ან ადგილი ქონდა უფრო ძლიერ ურთიერთქმედებას სტაციონარულ ფაზასთან. შემდგომში გამოიყენეს არაიონური Genapol X-080 და მიიღეს კარგი შედეგები ფლავონოიდების [74] და ფენილეთანოიდური გლიკოზიდების დაყოფებში [75]. SDS ასევე შეიცვალა ნარევებით SDS-ის და ანიონური ზან AOT-ის, ან არაიონური ზან Brij-35, Tween-21 და Tween-80-ის ნარევებით. SDS-ისა და Brij-35-ის, ან SDS-ისა და Tween-21-ის ნარევემა ვერ გამოავლინა რაიმე გაუმჯობესება სიმვასტატინის [76], ასევე პარაცეტამოლის და მისი მინარევების დაყოფებში [59]; ყველა საანალიზო ნივთიერებისთვის შეინიშნებოდა შემცირებული შეკავება და პიკის ფორმის გაუარესება. SDS-ისა და AOT-ის ნარევემა გაზარდა ნატრიუმის ფოზინოპრილის და ფოზინოპრილატის შეკავება, ხოლო Brij-35 და Tween-21-ის თანაობისას არ წარმოიქმნება მიკროემულსიები, აღნიშნული ზან-ების გამოყენებულ კონცენტრაციებში [77]. პრამიპექსოლისა და მისი მინარევების

დაყოფისას, SDS/Brij-35 ნარევი იწვევდა ყველა საანალიზო ნივთიერების შეკავების დროის მცირე ზრდას, რაც ხელსაყრელი იყო მკვდარი დროის ახლოს ელუირების თავიდან ასაცილებლად და ზოგიერთი მინარევების დაყოფის უკეთესი გარჩევითობისთვის [73].

1.6. მიკროემულსიები, როგორც ორგანიზმში წამლის გადამტანი სისტემები

1.6.1 ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების ბიოთავსებადობა

ანიონური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები ფართოდ გამოიყენება კოსმეტიკური და ჰიგიენური პროდუქტებისთვის, როგორცაა შხაპის გელი და თმის შამპუნები. დღეს, ანიონური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების მოთხოვნადი თვისებები არამარტო მრეცხავი და აქაფების უნარია, არამედ სირბილე და ბიოდეგრადაციის უნარი. სინამდვილეში, ბიოთავსებადი ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები სულ უფრო მნიშვნელოვანია მათი ბიოლოგიური და ბიოქიმიური გამოყენების კუთხით. შესაბამისად, სინთეზირებულია ახალი ნაერთები, ბუნებრივი პროდუქტების ანალოგები და შესწავლილია მათი ფიზიკური, ქიმიური და ბიოლოგიური თვისებები [78, 24, 79]. ალკილ-გლუკოზიდები ბიოდეგრადირებადია და მათ ხშირად იყენებენ ანიონურ ზედაპირულად აქტიურ ნივთიერებებთან ერთად მრავალი სარეცხი საშუალების შექმნისას. ასეთი ნაერთების ფაზური ქცევა ფართოდ არის გამოკვლეული [80]. აცილგლუკოზამინები არის ბიოთავსებადი ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების კიდევ ერთი კლასი, ისინი გამოიყენება კომერციული მიზნებისთვის [81]. კერძოდ, ამინომჟავებისგან მიღებული ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები ცნობილია, როგორც რბილი, ადამიანის კანისთვის არაგამღიზიანებელი და ძლიერ ბიოდეგრადირებადი, ამიტომ მათ ამჟამად იყენებენ სარეცხ საშუალებებად, ქაფ- წარმომქმნელებად და შამპუნებად. ლიპო-ამინომჟავების ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების მოლეკულები, რომლებიც შეიცავს ამინომჟავას, როგორც ჰიდროფილურ ნაწილს, და ნახშირწყალბადურ გრძელ ჯაჭვს,

როგორც ჰიდროფობურ ნაწილს, წარმოადგენს ბიოთავსებადი ნაერთების საინტერესო კლასს. ცნობილია, რომ პეპტიდები ასევე აგრეგირდებიან წყალში, როგორც მიცელები.

რამდენიმე სამეცნიერო ჯგუფმა შეისწავლა წყალში იონური [82] და არაიონური პეპტიდების აგრეგირება. ნაღვლის მჟავების მარილები ბიოლოგიურად მნიშვნელოვანი ნაერთებია და ისინი ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების სპეციალურ კლასად მიიჩნევა, რადგან მათ აქვთ დამახასიათებელი სტრუქტურული მახასიათებლები, რომლებიც მოიცავს ჰიდროფობურ და ჰიდროფილურ თვისებებს, აგრეთვე მრეცხავ თვისებებს [83].

1.6.2. მიკროემულსიები და წამლების ბიოშემთვისებლობა

ფარმაცევტული მიზნებისათვის, როგორც ზეთი/წყალში, ისე წყალი/ზეთში მიკროემულსიები შეიძლება გამოყენებულ იქნას ორგანიზმში წამლების სხვადასხვა ხერხით შეტანის მიზნით. უამრავი დეტალური ინფორმაცია არსებობს მიკროემულსიური სისტემების შესახებ, რომელთაგან ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების ტოქსიკურობის გამო, მხოლოდ გარკვეული ნაწილი, შეიძლება გამოყენებულ იქნას ორგანიზმში პარენტერალური ხერხით გადატანისთვის. მიკროემულსიურ შედგენილობას გააჩნია უპირატესობა ჩვეულებრივ პერორალურ ფორმულაციებთან შედარებით, კერძოდ, მათ შორისაა გაზრდილი აბსორბციის უნარი, კლინიკური პოტენციის გაუმჯობესება და წამლის ტოქსიკურობის შემცირება. მიკროემულსია წარმოადგენს იდეალურ სისტემას წამლების მიწოდებისათვის, როგორცაა სტეროიდები, ჰორმონები, შარდმდენები და ანტიბიოტიკები. მიკროემულსიების, როგორც წამლის გადამტანების გამოყენება, ღვიძლის პრესისტემული მეტაბოლიზმის თავიდან აცილების საშუალებას იძლევა, ასევე შეიძლება გამოყენებულ იქნას კანის ან თვალის დაზარალებულ უბანზე პრეპარატის მიზანმიმართული მოქმედებისათვის. არსებობს ლეციტინის /IPP / წყლის მიკროემულსიის გამოყენების მონაცემები ინდომეტაცინისა და დიკლოფენაკის ტრანსდერმული ტრანსპორტირებისთვის. ლიტერატურაში მოცემულია ზ/წ მიკროემულსიები, ოფთალმოლოგიური (ოკულარული) გამოყენებისთვის, მცირედ

ხსნადი პრეპარატების ხსნადობის გასაუმჯობესებლად, აბსორბციის გასაზრდელად და წამლის გამოთავისუფლების პროფილის გახანგრძლივების მიზნით. მიკროემულსიებს შეუძლიათ ბიოკატალიზატორების ინაქტივაცია ან დენატურაცია. ამ ბოლო დროს მიკროემულსიების მიმართ დაინტერესება ხდება ბიოტექნოლოგიაში, კერძოდ ენზიმური რეაქციების, ცილების იმობილიზაციის და ბიოდაყოფების მიმართულებით [12, 3, 20].

მიკროემულსიური კომპოზიციების უპირატესობად შეიძლება ჩაითვალოს მათ მიერ წამლის ხსნადობის გაუმჯობესება, ხანგრძლივი შენახვის შესაძლებლობა, მომზადების სიმარტივე, წამლის გამოთავისუფლების მახასიათებლების მოდიფიცირების შესაძლებლობა, ბიოშედწევადობის გაუმჯობესება. მიკროემულსია, მათი შიგა სტრუქტურიდან გამომდინარე საშუალებას იძლევა დავტვირთოთ როგორც ჰიდროფილური, ასევე ლიპოფილური ნაერთებით. მიკროემულსიური აგრეგატები აღწერილია, როგორც რეზერვუარული სისტემები, რომლებიც წამლების ნელი გამოთავისუფლების საშუალებას იძლევა, რაც უზრუნველყოფს ხანგრძლივ ეფექტს და ეწინააღმდეგება სისხლში წამლის მაღალ კონცენტრაციას. მიკროემულსია, რომელიც ფორმირებულია ზან/სპირტი და ფარმაცევტული დანიშნულების ზეთების დაბალანსებული კონცენტრაციით, შეიძლება გამოყენებულ იქნას თერაპიულ სისტემაში წამლის ორგანიზმში ადგილობრივი შეტანისთვის. ვინაიდან მიკროემულსია შეიცავს ზედაპირულად აქტიურ ნივთიერებებს, მისი კანის ზედაპირზე გამოყენება, ჩვეულებრივ იწვევს მემბრანის გამტარობის ზრდას, რაც აადვილებს ტრანსდერმულ ტრანსპორტირებას [84].

იმის გამო, რომ ზეთი/წყალში მიკროემულსიებს შეუძლიათ ლიპოფილური ნივთიერებების გახსნა, მათი გამოყენება შესაძლებელია წყალში უხსნადი პრეპარატების მიღების გასაადვილებლად. ცნობილია, რომ მიკროემულსიებში გამოყენებული ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები აუმჯობესებს წამლის ბიოშედწევადობას სხვადასხვა მექანიზმით, მათ შორის [85]: (ა) წამლის ხსნადობის გაუმჯობესება; (ბ) ნაწლავის ეპითელიუმის გამტარიანობის გაზრდა; (გ) მყარი ნაერთების გამტარიანობის გაზრდა; (დ) p-გლიკოპროტეინის გამოყოფის დათრგუნვა.

მიკროემულსიებში ჩართული წამალი ნაწილდება ჰიდროფილურ და ჰიდროფობურ ფაზას შორის, მისი ლიპოფილურობის მიხედვით. პრეპარატის განაწილების კოეფიციენტის ვარგისიანობა მისი გამოთავისუფლების მახასიათებლთან მიმართებაში აღნიშნულია ტროტასა და სხვების მიერ [86]. შესწავლილია სხვადასხვა ლიპოფილურობის ხუთი წამლის გამოთავისუფლება ზ/წ მიკროემულსიებიდან, რომლებიც შედგებოდა იზოპროპილ მირისტატის, ბუტანოლის, AOT და ბუფერისგან (pH=7). ასევე შესწავლილია წამლების მასის გადატანის კონსტანტები ჰიდროფილური მემბრანის შიგნით, რომელიც ყოფს მიკროემულსიას მიმღები წყლის ფაზისგან. აღინიშნა წრფივი კავშირი წამლის გამოთავისუფლების სიჩქარესა და მის იზოპროპილ მირისტატი/წყალი ნარევაში განაწილების კოეფიციენტს შორის. წამლის გამოთავისუფლების სიჩქარე მიკროემულსიფიცირებული წამლის მიწოდების სისტემიდან, არეგულირებდნენ ფაზის სტრუქტურის ბუნებით [87], წამალსა და ზანს შორის ურთიერთქმედებით [88, 89] და თანაზანის კონცენტრაციით [90]. პროპრანოლოლის გახანგრძლივებული გამოთავისუფლება მიღწეული იქნა გასკოსა და სხვების მიერ ოქტანის მჟავას გამოყენებით დისპერსიულ ზეთოვან ფაზაში [91]. შედეგად, ჰიდროფილური მემბრანის მეშვეობით გამოთავისუფლების სიჩქარე შემცირდა მისი შემცირებული კონცენტრაციის გამო უწყვეტ ფაზაში, რაც უზრუნველყოფს პრეპარატის ხანგრძლივ გამოყოფას.

მიკროემულსიებში პიროქსიკამ-β-ციკლოდექსტრინის კომპლექსის გამოთავისუფლება შეიძლება შეიცვალოს Carbopol-940-ის ჩართვით, როგორც მოხსენებულია დალმორას და სხვების მიერ [92]. ინერტული პოლიმერული მატრიცის ჩართვა თვითმიკროემულსიფიკაციის სისტემაში, იწვევს ქმნის მიკროემულსიის წარმოქმნას ფიზიოლოგიურ სითხესთან კონტაქტისას, და გელიანი მატრიციდან მიკროემულგირებული აქტიური ნივთიერებების გამოყოფა მიმდინარეობს თანდათან, უწყვეტად და ერთგვაროვანად [93].

1.6.3. მიკროემულსიებში წამლების სოლუბილიზაციის კანონზომიერებები

მიკროემულსიურ სისტემებში სოლუბილიზირებული წამლის ლოკალიზება დამოკიდებულია გახსნილი ნივთიერების ჰიდროფობურობასა და სტრუქტურაზე. ჩვეულებრივ, მიკროემულსიურ და მიცელურ სისტემებში წამლის სოლუბილიზაცია მიიღწევა ფაზათა გამყოფ ზედაპირზე ლოკალიზაციით. ფაზათაშორის გამყოფ ზედაპირთან შეკავშირებულმა გახსნილმა ნივთიერებამ თავის მხრივ, შეიძლება გავლენა იქონიოს მიკროემულსიის წვეთების ზომასა და ფორმაზე. ჰიდროფობური ამინომჟავების სოლუბილიზაცია, ნატრიუმის ბის (2-ეთილჰექსილ) სულფოსუცინატის (AOT) შებრუნებულ მიცელებში და წყალი/ზეთში მიკროემულსიებში იწვევს მათ ასოციაციას ფაზათაშორის გამყოფ ზედაპირზე და ამინომჟავებმა, შესაძლებელია გამოავლინონ თანაზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების მსგავსი ქცევა. AOT/წყალი/იზოოქტანის მიკროემულსიაში, სოლუბილიზირებული გლიცინის, L-ჰისტიდინის და L-ფენილალანინის შედარებამ აჩვენა, რომ პირველად ჰიდროფილური ამინომჟავა გლიცინი იქნა სოლუბილიზირებული დისპერსიულ წყლიან ფაზაში მაშინ, როცა ჰიდროფობური ამინომჟავები, L-ჰისტიდინი და L-ფენილალანინი, მიგრირდა AOT ფაზათაშორის გამყოფ ზედაპირულ ფენაში [94]. მსგავსი შედეგები მიიღეს ასპარკამის გახსნილ AOT /წყალი/იზოოქტანის მიკროემულსიებში. ასპარკამი სოლუბილიზირდა ფაზათაშორის გამყოფ ზედაპირზე და შედეგად მოხდა ზედაპირული დაჭიმულობის მკვეთრი შემცირება ასპარკამის კონცენტრაციაზე დამოკიდებულებით, რაც მიანიშნებს მის, როგორც თანაზედაპირულად აქტიური ნივთიერების როლზე [95].

ჰიდროფობური წამლის მაქსიმალური სოლუბილიზაცია დამოკიდებულია ფაზათაშორის ზედაპირის გამრუდებაზე. თუ სპონტანური გამრუდება რეალურ გამრუდებაზე დაბალია, ფაზათაშორის გამყოფ ზედაპირზე წამლის მოლეკულების ჩაჭერა გაადვილებულია, რაც იწვევს წამლის დატვირთვის უფრო მაღალ უნარს. უფრო მაღალი სპონტანური გამრუდება, მეორეს მხრივ, იწვევს წამლის დატვირთვის შესაძლებლობის შემცირებას ზედაპირზე. წამლების განაწილება ზედაპირზე რაოდენობრივად შეფასდა ზედაპირული განაწილების კოეფიციენტით AOT-ის

შებრუნებულ მიცელებში ამინომჟავების ხსნადობის ფაზური წონასწორობის ანალიზის გამოყენებით [96]. ავტორებმა აჩვენეს, რომ გახსნილი ნივთიერების ზედაპირული განაწილების კოეფიციენტი სუსტად იყო დამოკიდებული ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების კონცენტრაციაზე და არ იყო დამოკიდებული ხსნარის კონცენტრაციაზე და აგრეგატის გეომეტრიაზე. იგი ძლიერ იყო დამოკიდებული ფაქტორებზე, რომლებიც გავლენას ახდენენ ზედაპირულ წნევაზე ან ზედაპირული აფსკის გამრუდების მომენტზე, მაგალითად: გამხსნელის ტიპზე და ელექტროლიტის ტიპზე და კონცენტრაციაზე [96]. ასევე, ნაჩვენებია წრფივი დამოკიდებულება ინდუცირებული მრუდის ცვალებადობასა და ჰიდროფობური გახსნილი ნივთიერების ზედაპირულ აფსკში შემცველობას შორის არაიონური ზან-ების მიკროემულსიების გამოყენებისას [97].

აღნიშნული კვლევები მიუთითებს, რომ ჰიდროფობური ნივთიერებები სოლუბილიზირდება შებრუნებულ მიცელაში მიკროემულსიური სისტემების ზედაპირზე და მათ ხსნადობაზე გავლენას ახდენს სისტემის ის ცვლადები, რომლებიც გავლენას ახდენენ ფაზათაშორისი ზედაპირული აფსკის გამრუდებაზე. უფრო მეტიც, თავად გახსნილი ნივთიერების არსებობა გავლენას ახდენს სისტემაზე, რაც დამოკიდებულია გახსნილი ნივთიერებისა და ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების ბუნებაზე. ფაზათაშორის ზედაპირზე წამლის ხსნადობა გავლენას ახდენს არა მხოლოდ წამლით დატვირთვის შესაძლებლობებზე, არამედ განზავებისას წამლის გამოლექვაზე. მაგ. წამლისთვის, რომლის ხსნადობის უნარი ფაზათაშორის ზედაპირზე გაიზარდა თანაზანის გამოყენებით, განზავება წყლის ფაზით გამოიწვევს თანაზედაპირულად აქტიური ნივთიერების მიგრაციას ფაზათა გამყოფი ზედაპირიდან შორს, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს წამლით დატვირთვის უნარის ძლიერი შემცირება და მეტიც, გამოიწვიოს წამლის გამოლექვა.

1.6.4. მიკროემულსიების გამოყენება წამლების ორგანიზმში გადატანის პროცესებში

წამლის პერორალური მიკროემულსიური გადატანა. წამლის ორგანიზმში გადატანის ყველაზე საინტერესო გამოყენება მდგომარეობს პეპტიდური და ცილოვანი პრეპარატების პერორალურ მიღებაში. პეპტიდური წამლის გადატანაში მრავალი პერსპექტიული მახასიათებლის მიუხედავად, ბევრი მათგანის პერორალურად შეყვანა ძნელია, მათი აქტიურობის დაკარგვის გარეშე, რადგან ისინი იშლება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მკაცრ მჟავე გარემოში. ჩვეულებრივი (არამიკროემულსიური ფორმულაცია) ფორმულაციებით ორგანიზმში შეყვანისას ორალური ბიოშემთვისებლობით 10%-მდე, ისინი არ ამჟღავნებენ თერაპიულ აქტიურობას პერორალური მიღებისას [98]. მათი დაბალი პერორალური ბიოშემთვისებლობის გამო, ცილოვანი პრეპარატების უმეტესობა ხელმისაწვდომია მხოლოდ პარენტერალური ფორმულაციების სახით. თუმცა პეპტიდურ პრეპარატებს აქვთ უკიდურესად მოკლე ბიოლოგიური ნახევარგამოყოფის პერიოდი პარენტერალურად მიღებისას, ამიტომ საჭიროებს მრავალჯერად დოზირებას.

პერორალურად შეყვანილი პეპტიდების ზოგადი დაბალი ბიოშემთვისებლობა ნიშნავს, რომ სუბიექტების ინტრა- და ინტერ- ვარიაბელურობა ძლიერდება და პერორალური პეპტიდური ბიოშემთვისებლობის მაქსიმიზაციის მთავარი მიზეზი არის წამლის *in vivo* კონცენტრაციის კონტროლის უნარი თერმოდინამიკური სტაბილურობის გათვალისწინებით, რაც იწვევს ცილოვანი და პეპტიდური წამლების შესანიშნავ გრძელვადიან შენახვას [99]. ამრიგად, მიკროემულსიები, როგორც ცნობილია, იდეალურია ისეთი წამლების გადატანაში, როგორცაა სტეროიდები, ჰორმონები, შარდმდენები და ანტიბიოტიკები, რადგან ისინი უზრუნველყოფენ წამლის კონტროლირებად გამოყოფას და ამით ხელს უწყობენ დოზირების სიხშირის შემცირებას [100].

მიკროემულსიას აქვს არა მხოლოდ პეპტიდური პრეპარატების ბიოშემთვისებლობის გაუმჯობესების პოტენციალი, არამედ აქვს პოტენციალი, უზრუნველყოს პერორალური გადატანა დაბალი ბიოშემთვისებლობის მქონე მცირედ ხსნადი ლიპოფილური პრეპარატების, ისევე როგორც კუჭში არსებულ პირობებში

არასტაბილური მედიკამენტებისთვის. მაგალითად, ნიველიმ და სხვებმა გამოიყენეს მიკროემულსია WR 2721-ის პრეპარატისთვის, რომელიც გამოიყენება სიმსივნის რადიო და ქიმიოთერაპიაში და უნდა იყოს დაცული კუჭში მჟავა ჰიდროლიზისგან, რათა შენარჩუნდეს წამლის ბიოლოგიური აქტიურობა. წ/ზ მიკროემულსიის გამოყენებით, რომელიც მომზადებულია CTAB-ის, იზოოქტანისა და ბუტანოლისგან, ჰიდროლიზი მნიშვნელოვნად შენედა, წყალხსნართან შედარებით [101].

ბოლო წლებში ლიპიდურმა მიკროემულსიებმა, რომლებიც შეიცავს საშუალო ჯაჭვის გლიცერიდებს, დიდი ინტერესი მიიპყრო, როგორც პერორალური დოზირების ფორმებმა, წამლის დაშლისა და/ან ნაწლავში შეწოვის გასაუმჯობესებლად [102], რადგან ისინი სტაბილური საკვები პროდუქტებია და ზოგადად აღიარებულია აშშ-ს მიერ, როგორც საკვებად უსაფრთხო. მიკროემულსიები, რომლებიც შეიცავს ამ ნივთიერებებს, შეიძლება წარმოიქმნას ოთახის ტემპერატურაზე შედგენილობის ფართო დიაპაზონში, ასევე ადრეულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ საშუალო ჯაჭვის გლიცერიდები და ცხიმოვანი მჟავები აუმჯობესებენ წამლის მოლეკულების ნაწლავში შეწოვას [102]. წვრილ ნაწლავში ისინი ჰიდროლიზდება ნაწლავის ლიპაზებად, რათა გამოიმუშაონ მონოგლიცერიდები და თავისუფალი ცხიმოვანი მჟავები, რომლებიც პირდაპირ შეიწოვება პორტალური ტრექტის გზით და ხვდება პლაზმაში. ცნობილია, რომ AOT აძლიერებს მრავალი წამლის ნაწლავში შეწოვას [103, 104].

წამლის პარენტერალური მიკროემულსიური გადატანა. შეზღუდული ხსნადობის მქონე წამლების პარენტერალური (კუჭ-ნაწლავის ტრექტის გაუვლელად) შეყვანა ორგანიზმში (განსაკუთრებით ინტრავენური გზით) ერთ-ერთი მთავარი პრობლემაა ფარმაცევტულ მრეწველობაში წამლის იმ უკიდურესად დაბალი რაოდენობის გამო, რომელიც რეალურად მიეწოდება სამიზნე ადგილზე [100]. მიკროემულსიურ ფორმულაციებს აქვს მკაფიო უპირატესობა მაკროემულსიურ სისტემებთან შედარებით პარენტერალური გადატანისას. წვრილი ნაწილაკების გამო მიკროემულსიიდან წამალი უფრო ნელა გამოთავისუფლდება, ვიდრე უხეში ნაწილაკების შემცველი ემულსიიდან და შესაბამისად, გააჩნია სხეულში დაყოვნების მეტი დრო. ორივე, როგორც ზეთი/წყალში, ასევე წყალი/ზეთში მიკროემულსიის გამოყენება შესაძლებელია წამლის პარენტერალური მიწოდებისთვის [100]. პეპტიდური და ცილოვანი წამლები, მათი ფიზიოლოგიური ფუნქციებით ძალზე

ძლიერი და სპეციფიკურია და რთულია მათი პერორალურად მიღება. ცილოვანი პრეპარატების დაბალი ბიოშელწევადობის გამო უპირატესობა ენიჭება მათი პარენტერალური ფორმულაციის სახით მიწოდებას [105].

ზეთი/წყალში მიკროემულსიები სასარგებლოა მცირედ ხსნადი პრეპარატების პარენტერალურად მიწოდებისას, სადაც სუსპენზიის შეყვანა არ არის საჭირო. ისინი უზრუნველყოფენ წამლის შედარებით მაღალი კონცენტრაციით შეყვანას ორგანიზმში, რაც მნიშვნელოვანია ისეთი წამლებისთვის, რომლებიც ჩვეულებრივ საჭიროებს ხშირ მიწოდებას. სხვა უპირატესობებია ის, რომ ისინი იჩენენ მაღალ ფიზიკურ სტაბილურობას პლაზმაში, ვიდრე ლიპოსომა ან სხვა სატრანსპორტო საშუალებები და ზეთის ფაზა უფრო მდგრადია წამლის გამორეცხვის მიმართ. რამდენიმე მცირედ ხსნადი წამალი მომზადდა ზ/წ მიკროემულსიის გამოყენებით პარენტერალური მიწოდებისთვის. ალტერნატიული მიდგომა იქნა მიღებული ფონ კორსევანტისა და თორენის მიერ, რომელშიც C₃-C₄ სპირტები შეიცვალა პარენტერალურად მისაღები თანაზედაპირულად აქტიური ნივთიერებით, პოლიეთილენ გლიკოლით (400)/პოლიეთილენ გლიკოლით (660) 12-ჰიდროქსისტერატი/ეთანოლი ნარევით, რათა შენარჩუნებულიყო მოქნილი ზედაპირულად აქტიური ფენა და სპონტანური გამრუდება ნულის მახლობლად, დაბალანსებული საშუალო ფაზის მიკროემულსიის მისაღებად [106].

წამლის ადგილობრივი (ტრანსდერმალური) მიკროემულსიური გადატანა. წამლის ტრანსდერმული მიწოდების სისტემას აქვს რამდენიმე უპირატესობა სხვა გზებთან შედარებით განსაკუთრებით პერორალური გზით მიწოდებასთან შედარებით, სისტემური გვერდითი ეფექტების თავიდან აცილების გამო. თუმცა, ამ ტიპის მიწოდების სისტემის მთავარი შემზღვეველი ფაქტორია წამლის შეღწევა რქოვანას შრეში, კანის ყველაზე გარე ფენაში, რომელიც შეიცავს კერატინით მდიდარ მკვდარ უჯრედებს ჩაშენებულ ლიპიდურ მატრიცაში. მიკროემულსიის სოლუბილიზაციის მაღალი ტევადობის გამო, მოსალოდნელია, რომ ეს მნიშვნელოვნად იმოქმედებს რქოვანა შრის ლიპიდური თვითაგრეგაციის სტრუქტურაზე, რასაც წამლის შეღწევის გაუმჯობესება მოჰყვება. მაგ., ლეციტინი, რომელიც შეიცავდა სკოპოლამინისა და ბროქსტეროლის წყალი/ზეთში მიკროემულსიას, გამოიყენეს ტრანსდერმული შეყვანისთვის და აღმოჩნდა, რომ

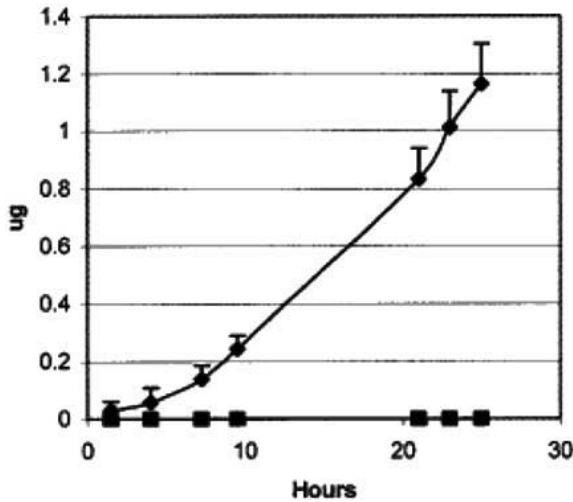
ლეციტინის მიკროემულსიის გელებით წამლის გადატანის მიღებული სიჩქარე გაცილებით მაღალი იყო, ვიდრე იმავე კონცენტრაციის წყალხსნარით [107].

ქანთარიამ და სხვებმა, წამლის ტრანსდერმული გადატანისთვის დაამზადეს ჟელატინშემცველ მიკროემულსიაზე დაფუძნებული გელები, ფარმაცევტულად მისაღები ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებებისა და ზეთების გამოყენებით, როგორცაა Tween 85 და იზოპროპილ მირისტატი. ეს ჟელატინშემცველ მიკროემულსიაზე დაფუძნებული გელები, ელექტროგამტარია და წარმატებით იქნა გამოყენებული მოდელოური წამლის (ნატრიუმის სალიცილატი) იონოფორეზული გადატანისთვის. იონოფორეზი, აღნიშნული მიკროემულსიების გამოყენებით იძლეოდა ნატრიუმის სალიცილატის არსებითად უფრო მაღალ გამოთავისუფლების სიჩქარეს პასიურ დიფუზიასთან შედარებით, და ნაკადები წამლით დატვირთვის და დენის სიმკვრივის პროპორციული იყო. ჟელატინშემცველ მიკროემულსიაზე დაფუძნებული გელები, უზრუნველყოფს წამლის იმობილიზაციის ხელსაყრელ პირობებს და რეოლოგიურად მათი ჰიდროგელის ანალოგის მსგავსია ჟელატინის სათანადო კონცენტრაციით. როგორც ჩანს, ასეთ გელებს ახასიათებთ გაუმჯობესებული წინააღმდეგობა მიკრობების მიმართ წყალხსნარებთან და ჰიდრო გელებთან შედარებით [108].

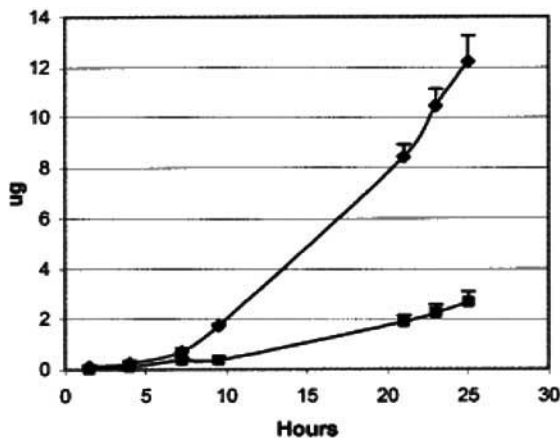
გლიცერინის ტრინიტრატის ტრანსდერმული შეღწევა თავის კანში აღმოჩნდა ათჯერ გაძლიერებული, წამლის სოლუბილიზაციით, როგორც AOT-ის მიცელებში და შებრუნებულ მიცელებში, ასევე წ/ზ მიკროემულსიებში. კანის გაღიზიანების შესწავლამ აჩვენა, რომ AOT-ის შებრუნებული მიცელური ხსნარები არ იწვევენ გაღიზიანებას ან იწვევენ მცირედ, მაშინ როდესაც ნორმალური მიცელა იწვევდა ზომიერ გაღიზიანებას [109]. ლეციტინის, იზოპროპილ მირისტატის და წყლის მიკროემულსიები გამოყენებულია ინდომეტაცინის და დიკლოფენაკის ტრანსდერმული გადატანისთვის [110]

მიკროემულსიური სისტემის გავლენა, როგორც ჰიდროფობურ, ასევე ჰიდროფილურ წამლებზე ექსპერიმენტულად გამოსცადეს ფილიპ ჯ. ლიმ და სხვებმა [111]. ჰიდროფობური სტეროიდი ესტრადიოლი მნიშვნელოვნად უკეთ გადაიტანება ზ/წ მიკროემულსიიდან, ვიდრე იზოპროპილ მირისტატის ხსნარიდან (ნახაზი 13). ჰიდროფილური დილთიაზემის ჰიდროქლორიდი ინ-ვიტრო ტრანსდერმული გადატანა აჩვენებს მსგავს გაუმჯობესებას (ნახაზი 14). მათ ასევე აჩვენეს, რომ ზ/წ

მიკროემულსიას ჰქონდა უფრო დიდი აბსორბცია (5.27-ჯერ და 6.5-ჯერ მეტი), ვიდრე წ/წ მიკროემულსიას შესაბამისად ესტრადიოლისა და დილთიაზემის ჰიდროქლორიდისთვის [111].



ნახაზი 13: წ/წ მიკროემულსიით ფორმირებული ესტრადიოლის ტრანსპორტირება ადამიანის გამიშვლებულ კანში. ჰიდროფობიური წამლის ესტრადიოლის ინ-ვიტრო ტრანსპორტირება ადამიანის კანზე (5 მმ დიამეტრი) ზეთი/წყალში მიკროემულსიიდან (0.4% წამალი წ/წ,) და იზოპროპილ მირისტატის ხსნარიდან (გაჯერებული წამალი, n =3) [112].



ნახაზი 14. მიკროემულსიით ფორმირებული დილთიაზემის HCl ტრანსპორტირება ადამიანის ამოჭრილ კანზე. ჰიდროფილური წამლის დილთიაზემი HCl-ის ტრანსპორტირება ადამიანის კანში (5 მმ დიამეტრი) ზეთი/წყალში მიკროემულსიიდან (2% წამალი წ/წ, n) და წყალი (2% წამალი წ/წ,). n = 3 [112].

წამლის ოკულარული მიკროემულსიური გადატანა. ოკულარული გზით წამლის გადატანა, მიკროემულსიური ტექნიკის გამოყენების ერთ-ერთი პერსპექტიული გზაა. მიკროემულსიური ფორმულაციების გამჭვირვალობა მნიშვნელოვანწილად განაპირობებს მათ გამოყენებას წამლების ოკულარულ გადატანაში [113].

თვალის წვეთები არის ყველაზე ხშირად გამოყენებული დოზირების ფორმა მიუხედავად მათი დაბალი ბიომემთვისებლობისა. ფიალკოს და სხვების მიერ, შემუშავებულია დექსამეტაზონის ოკულარული გადატანის ახალი მიკროემულსიური ფორმულაცია [114]. მათი განსაკუთრებული მახასიათებლებისა და მრავალი

უპირატესობის გამო, მიკროემულსიები პერსპექტიული სისტემებია ადგილობრივად, თვალის წამლების ოკულარული გადატანისთვის. მიკროემულსიებს შეუძლია გაზარდოს წამლის წყალში ხსნადობა და გააძლიეროს წამლის შეწოვა თვალში. მიკროემულსიურმა სისტემამ აჩვენა მისაღები ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები და კარგი სტაბილურობა სამი თვის განმავლობაში.

თვალის გაღიზიანების ტესტმა აჩვენა, რომ მიკროემულსია არ ახდენს მნიშვნელოვანი გავლენას თვალის ქუთუთოების, კონიუნქტივის, რქოვანას და ფერადი გარსის უბნებში. აღნიშნული მიკროემულსიური ფორმულაცია აჩვენებდა დექსამეტაზონის უფრო მეტ შეღწევადობას თვალის წინა სეგმენტში და ასევე პრეპარატის უფრო ხანგრძლივად გამოთავისუფლებას, ჩვეულებრივ პრეპარატთან შედარებით. მიკროემულსიაზე დაფუძნებული დექსამეტაზონის თვალის წვეთები ხელსაყრელია ოფთალმოლოგიური გამოყენებისთვის, რადგან ის კარგად თავსებადია თვალისთვის და, როგორც ჩანს, უზრუნველყოფს ბიოშემთვისებლობის უფრო მაღალ ხარისხს. შემუშავებული სისტემა აჩვენებს უფრო უკეთეს შეღწევადობას თვალში, რაც იძლევა დღიურად თვალის წვეთების გამოყენების რაოდენობის შემცირების შესაძლებლობას.

წამლის ნასალური მიკროემულსიური გადატანა. წამლის შეწოვის გასაძლიერებლად, მიკროემულსიებს სწავლობენ, როგორც ნასალური გადატანის სისტემას (ცხვირის ლორწოს მეშვეობით). წამლების ნასალური გადატანისთვის მიმართავენ მუკოადაპტიური პოლიმერების გამოყენებას, რომლებიც ხელს უწყობს ლორწოვანზე პრეპარატის დაყოვნების გახანგრძლივებას. ლიანლიმ და სხვებმა, გამოიკვლიეს დიაზეჰამის გავლენა ეპილეფსიის სტატუსის გადაუდებელ მკურნალობაზე და შექმნეს მიკროემულსიური სისტემა ეთილლაურატის (ზან), Tween 80-ის (ზან), პროპილენგლიკოლის და ეთანოლის (თანა-ზან) საფუძველზე. მათ აღმოაჩინეს, რომ დიაზეჰამის ცხვირიდან აბსორბცია საკმაოდ სწრაფია 2 მგ/კგ დოზირებისას და პრეპარატის მაქსიმალური კონცენტრაცია პლაზმაში მიიღწევა 2-3 წუთში და ბიოშემთვისებლობა (0-2 საათი) ნასალური შეფრქვევის შემდეგ ინტრავენური ინექციასთან შედარებადია 50%-ის ფარგლებში [115].

1.7. წამლის გამოთავისუფლების კინეტიკური მოდელირება

წამლის შეწოვა მყარი ფორმებიდან პერორალური მიღების შემდეგ, ეფუძნება წამლის ნივთიერების გათავისუფლებას წამლის პროდუქტიდან, პრეპარატის გახსნას ან სოლუბილიზაციას ფიზიოლოგიურ პირობებში და მის გამტარიანობის უნარს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში. ამ პირველი ორი საფეხურის რთული ბუნების გამო, ინ ვიტრო გახსნა შეიძლება გამოყენებულ იქნას in vivo გახსნის დასახასიათებლად. გახსნა ფარმაცევტულ მეცნიერებაში ერთ-ერთი დიდი პრობლემაა, რადგანაც, იგი ზღუდავს წამლის ბიოშემთვისებლობის სიჩქარეს. გარდა ამისა, კონტროლირებადი გამოთავისუფლების სისტემის შემუშავებისას, განსაკუთრებით პერორალური გამოყენებისთვის, აუცილებელია ინ-ვიტრო გამოთავისუფლების ფიზიოლოგიური მდგომარეობის შენარჩუნება. გამოთავისუფლების სქემები, შეიძლება დაიყოს ისეთებად, რომლებიც ათავისუფლებენ წამალს ნელი ნულოვანი ან პირველი რიგის სიჩქარით და ისეთებად, რომლებიც უზრუნველყოფენ საწყის სწრაფ დოზას, რასაც მოჰყვება მდგრადი კომპონენტის ნელი ნულოვანი ან პირველი რიგის გამოთავისუფლება [116].

კონტროლირებადი გამოთავისუფლების, ახალი წამლის ფორმების შემუშავების მთავარი მიზანია ადამიანის პლაზმაში, პრეპარატის კონცენტრაციის პროგნოზირებადი გადატანა. ფართო სპექტრის ბიოშემთვისებლობის მოდელის გამოყენება ხელს უწყობს წამლის პოტენციური სისტემების სკრინინგს კონტროლირებადი გამოთავისუფლებისთვის, ფორმულაციების ოპტიმიზაციას და ბიოშემთვისებლობის მონაცემების ინტერპრეტაციას [117].

სამედიცინო მეცნიერებების სფეროში, კონტროლირებადი გამოთავისუფლების ფორმულაციების გამოყენების ფართო შესაძლებლობის გათვალისწინებით, ისინი გარდაუვალი საშუალებებია თერაპიული მკურნალობის თანამედროვე კონცეფციის გამოყენებისთვის, რომლის მიზანია გაზარდოს წამლების ეფექტურობა და პაციენტებისთვის შეამციროს წამლის მიღების სიხშირე და გვერდითი მოვლენები, რომლებიც დაკავშირებულია დოზირებასთან. სხვათაშორის კონტროლირებადი გამოთავისუფლების ფორმულაციები ინჟინრებსა და ფარმაცევტებს საშუალებას

ამლევს, რომ ერთად იმუშაონ უფრო და უფრო ეფექტური პროდუქტების რეალიზაციის მიზნით. [118].

ამ მიზნით, მათემატიკური მოდელირების გამოყენება ძალიან სასარგებლო აღმოჩნდება, რადგან ეს მიდგომა, გამოთავისუფლების კინეტიკის პროგნოზირების საშუალებას იძლევა გამოთავისუფლების სისტემების მიღებამდე. უფრო ხშირად, შესაძლებელია გაიზომოს რამდენიმე მნიშვნელოვანი ფიზიკური პარამეტრი, როგორც არის წამლების დიფუზიის კოეფიციენტი და გამოთავისუფლების ექსპერიმენტულ მონაცემებზე დაყრდნობით გამოყენებული იქნას შესაფერისი მოდელი.

შესაბამისი მათემატიკური მოდელის არჩევა დიდწილად დამოკიდებულია წამლის კლასზე, გამოყენებული პრეპარატის და დამხმარე ნივთიერებების კონცენტრაციაზე, მიწოდების სახეობაზე და მის გეომეტრიაზე. [119].

რამდენიმე თეორია/კინეტიკური მოდელი განიხილება ზემოაღნიშნული ფაქტორების აღსაწერად პრეპარატის გახსნის შესახებ და ასევე სხვადასხვა ფორმებიდან გამოთავისუფლების დოზირების შესახებ. ამ თეორიებზე დაყრდნობით, არსებობს წამლის გახსნის პროფილის წარმოდგენის სხვადასხვა მოდელები, სადაც ფარმაცევტული დოზირების სისტემიდან გამოთავისუფლებული წამლის რაოდენობა წარმოდგენილია როგორც დროის ფუნქცია.

მოდელზე დამოკიდებული მეთოდები ეფუძნება სხვადასხვა მათემატიკურ ფუნქციებს, რომლებიც აღწერს წამლის გახსნის პროფილს. ისინი მოიცავს ნულოვანი რიგის, პირველი რიგის, ჰიგუჩის (Higuchi), ჰიქსონ-კროუელის (Hixson-Crowell), კორსმეიერ-პეპასის (Korsmeyer-Peppas), ბეიკერ-ლონსდეილის (Baker-Lonsdale), ვეიბულის (Weibull), ჰოპფენბერგის (Hopfenberg), გომპერტისა (Gompertz) და რეგრესიის მოდელებს [120, 121].

ნულოვანი რიგის მოდელი. წამლის გამოხსნა დოზირების ფორმებიდან, რომელიც არ გამოყოფს და არ ათავისუფლებს წამალს ნელ-ნელა, შეიძლება განისაზღვროს განტოლებით:

$$Q_0 - Q_t = K_0 t \quad (6)$$

განტოლება (6)-ის გადაჯგუფებით მიიღება:

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (7)$$

სადაც, Q_t არის t დროში გახსნილი წამლის რაოდენობა, Q_0 არის წამლის საწყისი რაოდენობა ხსნარში (უმეტესად, $Q_0 = 0$), K_0 არის ნულოვანი რიგის გამოთავისუფლების მუდმივა, რომელიც გამოსახულია კონცენტრაცია/ დრო ერთეულებში.

ეს დამოკიდებულება შეიძლება გამოყენებულ იქნას ფარმაცევტული დოზირების მოდიფიცირებული გამოთავისუფლების ფორმებიდან წამლის გახსნის რამდენიმე ტიპის აღწერისთვის, ისევე როგორც ზოგიერთი ტრანსდერმალური (კანში შეღწევა) სისტემის შემთხვევაში, აგრეთვე დაბალი ხსნადობის წამლების მატრიცის აბებისთვის, რომლებიც დაფარულია გარსით, ასევე ოსმოსური სისტემებისთვის და ა.შ. [122].

პირველი რიგის მოდელი. ზოგიერთი წამლის ადსორბცია/ელემინაციის მიზნით გამოყენება პირველი რიგის მოდელი. წამლის გამოთავისუფლება, რომელიც მოჰყვება პირველი რიგის კინეტიკას, შეიძლება წარმოდგენილ იქნას განტოლებით:

$$dC/dt = -Kc \quad (8)$$

სადაც, K არის პირველი რიგის სიჩქარის მუდმივა, რომელიც გამოხატულია დრო⁻¹ ერთეულებში.

განტოლება (8) შეიძლება გამოისახოს შემდეგნაირად:

$$\log C = \log C_0 - Kt / 2.303 \quad (9)$$

სადაც, C_0 არის წამლის საწყისი კონცენტრაცია, K არის პირველი რიგის სიჩქარის მუდმივა, t არის დრო .

მიღებულ მონაცემებზე აგებულია გრაფიკი დარჩენილი წამლის კუმულაციური პროცენტის ლოგარითმის დამოკიდებულება დროზე, რომელიც იძლევა წრფეს მიიღება წრფივი დახრით $-K / 2.303$.

ეს დამოკიდებულება შეიძლება გამოყენებულ იქნას წამლის გახსნის პროცესის აღსაწერად ფარმაცევტულ დოზირების ფორმებში, მაგ. წყალში ხსნადი წამლებისთვის, რომლებსაც შეიცავს ფოროვანი მატრიცა [123, 124].

კორსმეიერ-პეპასის (Korsmeyer-Peppas) მოდელი. კორსმეიერის მიერ თანაავტორებთან ერთად (1983) მიღებულია მარტივი დამოკიდებულება, რომელიც აღწერს წამლის გამოთავისუფლებას პოლიმერული სისტემიდან [125].

წამლის გამოთავისუფლების მექანიზმის გასარკვევად, წამლის გამოთავისუფლების მონაცემების პირველი 60% მოერგო კორსმაიერ-პეპასის მოდელს [126].

$$M_t / M_\infty = Kt^n \dots\dots\dots (10)$$

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

n -ის მნიშვნელობა გამოიყენება ცილინდრული ფორმის მატრიცებისთვის სხვადასხვა გამოთავისუფლების დახასიათებლად.

ამ მოდელში, n -ის მნიშვნელობა ახასიათებს წამლის გამოთავისუფლების მექანიზმს, როგორც ეს აღწერილია ცხრილი I-ში.

ცილინდრული აბების შემთხვევაში, $0.45 \leq n$ შეესაბამება ფიკისეულ (Fickian) დიფუზიურ მექანიზმს; $0.45 < n < 0.89$ – არა ფიკისეულ (non-Fickian) გადატანა; $n = 0.89$ – დან შემთხვევა II –მდე (რელაქსაციური) გადატანა, ხოლო $n > 0.89$ – სუპერ შემთხვევა II გადატანა. n ექსპონენტს საპოვნელად გამოთავისუფლების მრუდის ის ნაწილი გამოიყენება, სადაც $M_t/M_\infty < 0.6$. გამოთავისუფლების კინეტიკის შესასწავლად, ინ ვიტრო წამლების გამოთავისუფლების კვლევებიდან მიღებული მონაცემებით აიგება გრაფიკი, წამლების კუმულაციური პროცენტული გამოთავისუფლების ლოგარითმის დამოკიდებულება დროზე [127, 128].

ცხრილი 1. დიფუზური გამოთავისუფლების მექანიზმების ინტერპრეტაცია პოლიმერული აფსკებისაგან. [129].

გამოთავისუფლების ექსპონენტი (n)	წამლის გადატანის მექანიზმი	სიჩქარე, როგორც დროის ფუნქცია
0.5	ფიკსიული დიფუზია	$t^{-0.5}$
$0.45 < n < 0.89$	არაფიკსიული გადატანა	t^{n-1}
0.89	შემთხვევა II-ისეული (რელაქსაციური) გადატანა	ნულოვანი რიგის გამოთავისუფლება
0.89-ზე მეტი	სუპერ შემთხვევა II-ისეული გადატანა	t^{n-1}

ჰიგუჩის მოდელი. მათემატიკური მოდელი პირველი მაგალითი, რომელიც მიზნად ისახავდა მატრიცული სისტემიდან წამლის გამოთავისუფლების აღწერას, შემოთავაზებული იქნა ჰიგუჩის მიერ 1961 წელს [130]. ეს მოდელი ეფუძნება ჰიპოთეზებს, რომ: ა) წამლის საწყისი კონცენტრაცია მატრიცაში გაცილებით მაღალია, ვიდრე წამლის ხსნადობა; ბ) წამლის დიფუზია ხდება მხოლოდ ერთ განზომილებაში (განაპირა ეფექტი უნდა იყოს უმნიშვნელო); გ) წამლის ნაწილაკები გაცილებით მცირეა, ვიდრე სისტემის სისქე; დ) მატრიცის გაჯირჯება და გახსნა უმნიშვნელოა; ე) წამლის დიფუზია მუდმივია; და (ვ) ჩაძირვის იდეალური პირობები ყოველთვის მიიღწევა გამოთავისუფლების გარემოში. შესაბამისად, მოდელის გამოსახულება მოცემულია განტოლებით:

$$f_t = Q = A \sqrt{D(2C - C_s) C_s t} \quad (11).$$

სადაც Q არის წამლის გამოთავისუფლებული რაოდენობა t დროში A ერთეულ ფართობზე, C არის წამლის საწყისი კონცენტრაცია, C_s არის წამლის ხსნადობა მატრიცის არეში და D არის წამლის მოლეკულების დიფუზიურობა (დიფუზიის

კოეფიციენტი) მატრიცის ნივთიერებაში. ეს ურთიერთკავშირი ძალაშია მთელი დროის განმავლობაში, გარდა იმ შემთხვევისა, როდესაც თერაპიულ სისტემაში მიღწეულია წამლით სრული გადარიბება. ბრტყელი ჰეტეროგენული მატრიცული სისტემიდან გამოთავისუფლების შესასწავლად, სადაც წამლის კონცენტრაცია მატრიცაში მის ხსნადობაზე დაბალია და გამოყოფა ხდება მატრიცის ფორების მეშვეობით, გამოისახება განტოლებით:

$$f_t = Q = \sqrt{\frac{D\delta}{\tau} (2C - \delta C_s) C_s t} \quad (12)$$

სადაც D არის წამლის მოლეკულის დიფუზიის კოეფიციენტი გამხსნელში, δ არის მატრიცის ფორიანობა, τ არის მატრიცის სიმრუდე და Q, A, C_s და t სიდიდეებ აქვს ზემოთ აღნიშნული მნიშვნელობები. გამრუდება განისაზღვრება, როგორც მატრიცის ფორებისა და არხების რადიუსის და განშტოების ზომები. ზოგადად, შესაძლებელია ჰიგუჩის მოდელის [130] გამარტივება, ცნობილია ჰიგუჩის გამარტივებული მოდელის სახელით:

$$f_t = Q = K_H \times t^{1/2} \dots\dots\dots (13)$$

სადაც K_H არის ჰიგუჩის ხსნადობის მუდმივა [131]. მიღებული მონაცემებით იგება წამლის კუმულაციური პროცენტული გამოთავისუფლების დროის კვადრატულ ფესვზე დამოკიდებულება [132]. აღნიშნული ურთიერთკავშირი შეიძლება გამოყენებულ იქნას წამლის გახსნის აღსაწერად რამდენიმე სახის მოდიფიცირებული ფარმაცევტული დოზირების ფორმებიდან გამოთავისუფლებისას, როგორც ზოგიერთი ტრანსდერმული სისტემის და წყალში ხსნადი წამლების მატრიცული ტაბლეტების შემთხვევაში [130, 133, 134].

2. ექსპერიმენტული ნაწილი

2.1. გამოყენებული ნივთიერებები

გამოყენებული ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები:

Brij-30 - პოლიოქსიეთილენ (4) ლაურილის ეთერი, $C_{20}H_{42}O_5$, Mr-362.54, მწარმოებელი: Sigma-Aldrich, USA

Brij-35 -პოლიოქსიეთილენ(23) ლაურილის ეთერი, $C_{58}H_{118}O_{24}$, Mr-1199.56, მწარმოებელი: Sigma-Aldrich, USA

Brij 58 -პოლიოქსიეთილენ(20) ცეტილის ეთერი, $C_{16}H_{33}(OCH_2CH_2)_{20}-OH$, Mr-1124, მწარმოებელი: Fein, BioChemica, Heidelberg

AOT - ნატრიუმის დიეთილჰექსილ სულფოსუცინატი, $C_{20}H_{37}NaO_7S$, Mr-444.56, მწარმოებელი: Sigma-Aldrich, USA

Tween-80, პოლიოქსიეთილენ (20) სორბიტანის მონოლეატი, $C_{24}H_{44}O_6$, Mr-428.6, მწარმოებელი:Sigma-Aldrich, USA

Triton-X-100 - 2-[4-(2,4,4-ტრიმეთილპენტან-2-ილ) ფენოქსი] ეთანოლი, $C_{18}H_{28}O_5$, Mr- 324.41, მწარმოებელი: Ferak, Berlin

Tyloxapol -ტილოქსაპოლი არაიონური თხევადი პოლიმერული ზანი, $C_{17}H_{28}O_3$, Mr-280.4; მწარმოებელი: Sigma- Aldrich, USA

Pluronic - 31R1- პოლი(პროპილენ გლიკოლ)-ბლოკ-პოლი(ეთილენ გლიკოლ)-ბლოკ-პოლი(პროპილენ გლიკოლი), $H(OCHCH_3CH_2)_x(OCH_2CH_2)_y(OCHCH_3CH_2)_zOH$, Mr-3300, მწარმოებელი: Sigma- Aldrich, Germany.

მოდელურ ნივთიერებებად გამოყენებული ნივთიერებები

პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდი - N,N-დიმეთილ-1-(10-ფენოთიაზინ-10-ილ)პროპან-2-ამინის ჰიდროქლორიდი, $C_{17}H_{21}ClN_2S$, Mr- 320.9.

ნემბუტალი- 5-ეთილ-5-(2-ამილ) ბარბიტურის მჟავას ნატრიუმის მარილი, $C_{11}H_{18}N_2O_3$, Mr-226,27

ბენზონალი - 1-ბენზოილ-5-ეთილ-5-ფენილ ბარბიტურის მჟავა, $C_{19}H_{16}N_2O_4$, Mr-336

ბარბიტალი - 5,5-დიეთილ ბარბიტურის მჟავა, $C_8H_{12}N_2O_3$, Mr-184

ფენობარბიტალი-5-ეთილ-5-ფენილბარბიტურის მჟავა, $C_{12}H_{12}N_2O_3$, Mr-232

ბენზობამილი-1-ბენზოილ-5-ეთილ-5-იზობამილ ბარბიტურის მჟავა, $C_{18}H_{26}N_2O_4$, Mr-334

კარბამაზეპინი - 5H-დიბენზო[b,f]აზეპინ-5-კარბოქსამიდი, $C_{15}H_{12}N_2O$, Mr-236

რეზორცინი - 1,3 დიოლ-ბენზოლი, $C_6H_6O_2$, Mr-110.1

კოფეინი - 1,3,7-ტრიმეთილპურინი-2,6-დიონი, $C_8H_{10}N_4O_2$, Mr-194

თეოფილინი- 1,3 დიმეთილქსანტინი, $C_7H_8O_2$, Mr-180.2 1

ჰიდროქინონი -1,4 დიოლ-ბენზოლი, $C_6H_6O_2$, Mr-110,1

პიროგალოლი- 1,2,3 ტრიჰიდროქსიბენზოლი, $C_6H_6O_3$, Mr-126.1

ბენზილის სპირტი- $C_6H_5CH_2OH$, Mr-108.14

გამოყენებული გამხსნელები:

ჰექსანი- C_6H_{14} , Mr-86, მწარმოებელი: Roth, German

ბუტანოლი, $C_4H_{10}O$, Mr-74, მწარმოებელი: Aldrich, Germany

დეკანი - $C_{10}H_{22}$, Mr-142, მწარმოებელი: Aldrich, Germany

იზოპროპილ მირისტატი - $C_{17}H_{34}O_2$, Mr-270, მწარმოებელი: Aldrich, Germany

გამოყენებული დამჟანგავი ნივთიერებები

ნატრიუმის პერსულფატი- $Na_2S_2O_8$, Mr-238.03

კალიუმის პერსულფატი- $K_2S_2O_8$, Mr-270.32

ამონიუმის პერსულფატი- $NH_4S_2O_8$, Mr-228.18

2.2. აპარატურა და ექსპერიმენტების პირობები

სითხური ქრომატოგრაფიული (HPLC) ანალიზები ჩატარდა მიკროსვეტებიან სითხური ქრომატოგრაფზე “მილიქრომი-4”-ის გამოყენებით (ნაუჩპრიბორი, ორიოლი, რუსეთი), რომელიც აღჭურვილია იყო იზოკრატიული ტუმბოთი და დიოდური ტიპის ულტრაიისფერი (UV) დეტექტორით. ნაერთების დეტექტირება ტარდებოდა ოთახის ტემპურაზე. დეტექტირების ტალღის სიგრძე 250 და 280 ნმ. ქრომატოგრაფიული სვეტი: Silasorb C₂ (5µm, ლაჰმა, ბრნო, ჩეხეთი), ნაწილაკების ზომით 5მკმ.

გამოთავისუფლებული წამლის პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდის კონცენტრაციის გასაზომად გამოიყენებოდა ანალიზის ფოტომეტრული მეთოდი, ფოტოელექტროკოლორიმეტრი KΦK-2 (ოპტიკურ-მექანიკური ქარხანა, ზაგორსკი, რუსეთი) ტალღის სიგრძის დიაპაზონი 315-980 მნ. ოპტიკური სიმკვრივე ნიმუშების იზომებოდა ოთახის ტემპურაზე ($t = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) 490 ნმ ტალღის სიგრძეზე, Optizen POP 1 სმ სისქის კვარცის კიუვეტებში.

მიკროემულსიიდან წამლის გამოთავისუფლება მიმდინარეობდა, ცელულოზის სადიალიზე პარკების გამოყენებით, მწარმოებელი Aldon Corporation, USA, დაცული იყო მუდმივი მორვეის პირობა, მაგნიტური სარეველა, IntLLAb -ის გამოყენებით.

2.3. ქრომატოგრაფიული მახასიათებლების გამოსათვლელი ფორმულები

მოდელური ნივთიერების შეკავების ფაქტორი გამოითვლებოდა შემდეგი ფორმულით:

$$k=(t_R-t_0)/t_0 \quad (14)$$

სადაც,

t_R არის საანალიზო ნივთიერების შეკავების დრო, t_0 - არაადსორბირებადი კომპონენტის შეკავების დრო.

ორი მეზობელი პიკის დაყოფის სელექტიურობა გამოითვლებოდა შემდეგი ფორმულით: $\alpha= k_2/ k_1$, სადაც $k_2>k_1$.

გარჩევითობა გამოითვლებოდა:

$$R_s=2(t_{R2}-t_{R1})/(W_1+ W_2), \quad (15)$$

სადაც t_{R2} და t_{R1} ნივთიერებათა შეკავების დროებია, ხოლო W_1 და W_2 პიკების სიგანეა ფუძესთან.

ქრომატოგრაფიული სვეტის ეფექტურობის შეფასება ხდებოდა თეორიული თეფშების რიცხვის გამოთვლით შემდეგი ფორმულის მიხედვით:

$$N=5.54(t_R /W_{1/2})^2 \quad (16)$$

სადაც $W_{1/2}$ არის პიკის სიგანე სიმაღლის ნახევარზე.

თეორიული თეფშის ეკვივალენტური სიმაღლე კი გამოითვლებოდა შემდეგი ფორმულით:

$$H=L/N \quad (17)$$

სადაც L ქრომატოგრაფიული სვეტის სიგრძე.

2.4. წამლის გამოთავისუფლების კინეტიკური პარამეტრების გამოთვლა

წამლის გამოთავისუფლების კინეტიკის შესაფასებლად, მიღებულ შედეგებს ვამუშავებდით კორსმაიერ-ჰეპასის მოდელის საფუძველზე, განტოლებით:

$$\frac{M_t}{M} = kt^n \quad (18)$$

სადაც $\frac{M_t}{M}$ არის t დროში წამლის გამოთავისუფლებული ფრაქცია;

M - სადიალიზზე პარკში შეტანილი წამლის რაოდენობა;

M_t - t დროში გამოთავისუფლებული წამლის რაოდენობა;

k - კინეტიკური კონსტანტა;

n - დიფუზიური ექსპონენტა. რომლის მნიშვნელობა დამოკიდებულია წამლის გამოთავისუფლების მექანიზმზე.

თუ $n=0.5$ ადგილი აქვს ფიკისეულ დიფუზიას; ხოლო, თუ $0.5 < n < 1$ ესაა ანომალური (არა-ფიკისეული) დიფუზია.

t დროში წამლის გამოთავისუფლებული ფრაქცია $\frac{M_t}{M}$ გადაგვყავს %-ში. ამისათვის,

$$\frac{M_t}{M} = kt^n \quad \text{განტოლების ორივე მხარეს ვამრავლებთ 100-ზე და წრფის განტოლების}$$

მისაღებად ვალოგარიტმებთ:

$$\ln\left(\frac{M_t}{M}, \%\right) = \ln 100k + n \ln t \quad (19)$$

ვაგებთ $\ln\left(\frac{M_t}{M}, \%\right)$ დამოკიდებულებას $\ln t$ -ზე.

n და $100k$ გამოითვლება x -ღერძის მიმართ წრფის დახრიდან და y -ღერძზე

მოკვეთილი მონაკვეთიდან.

3. შედეგები და განსჯა

3.1. AOT-ის საფუძველზე მომზადებული მიკროემულსიური მოძრავი ფაზებით ელუირება, იონური დანამატების თანაობისას

შებრუნებული მიცელური ხსნარები შეიძლება წარმატებით იქნას გამოყენებული როგორც მოძრავი ფაზები, წყალი/ზეთში მიკროემულსიურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში (MELC), რადგან ისინი ავლენენ ჰიდროფილური და ჰიდროფობური ნაერთების ხსნადობის მაღალ უნარს. სამწუხაროდ, ამ მეთოდმა ვერ ჰპოვა დიდი განვითარება პირველი სტატიების შემდეგ, მიუხედავად შებრუნებული მიცელების ძალიან საინტერესო სტრუქტურისა და ბოლო ათწლეულის განმავლობაში არსებობს მხოლოდ მწირი ლიტერატურული მონაცემები თხევადი ქრომატოგრაფიაში შებრუნებული მიკროემულსიების გამოყენების შესახებ [14, 55, 66]. ჩვენი ბოლო გამოკვლევები აჩვენებს, რომ ბევრი საინტერესო ინფორმაციის მიღება შესაძლებელია, სითხური ქრომატოგრაფიისა და ულტრაიისფერი ხილული სპექტროსკოპიის მონაცემების საფუძველზე [135].

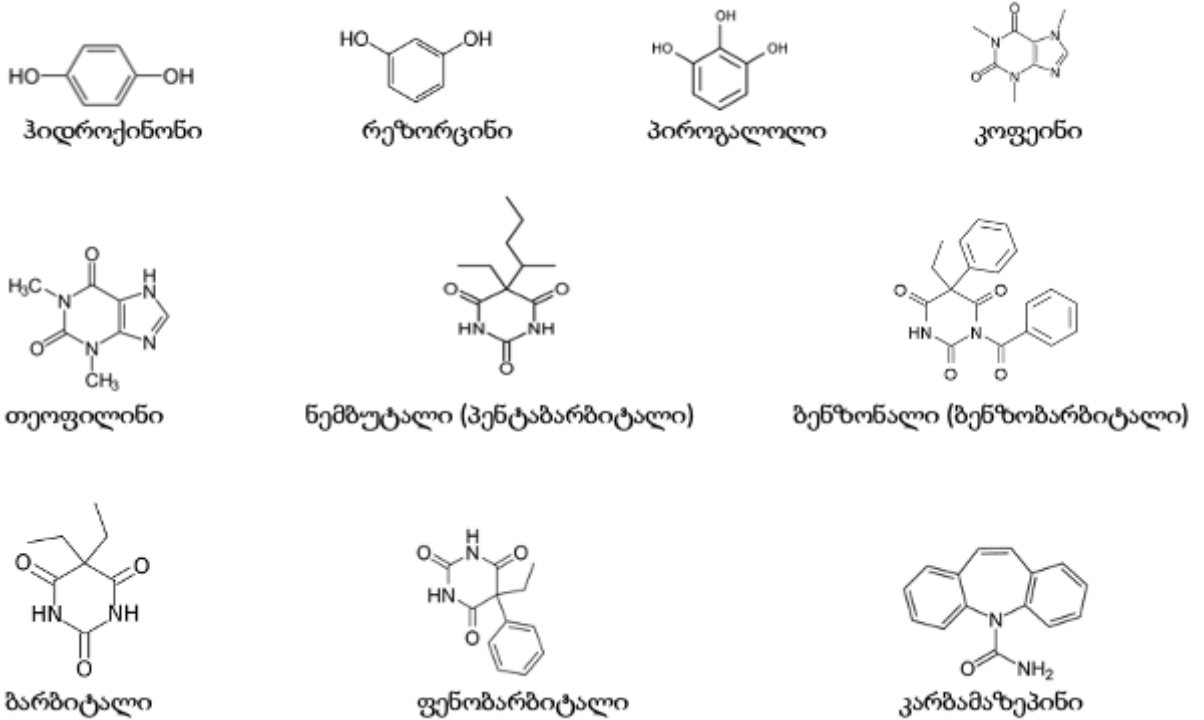
სამუშაოს მიზანი წარმოადგენდა სხვადასხვა იონური დანამატების ზეგავლენის შესწავლა, რომლებიც შეყვანილი იყო შებრუნებული მიცელების წყლის ნანოჯიბებში წყალი/ზეთში მიკროემულსიური ქრომატოგრაფიის გამოყენებით მოდელური ნივთიერებების ქრომატოგრაფიული შეკავების ფაქტორის ცვლილებების გამოსავლენად.

იონური დანამატები მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ მიცელის გულში წყლის სტრუქტურაზე, შებრუნებულ მიკროემულსიებში, რომლებიც მზადდება ზეთის, ზანისა და წყლისგან. იონები კლასიფიცირდება როგორც კოსმოტროპები (სტრუქტურის შემქმნელები) ან ქაოტროპები (სტრუქტურის მრღვეველი) მათი შესაბამისი შესაძლებლობებიდან გამომდინარე, გამოიწვიონ წყლის სტრუქტურირება. იონური კოსმოტროპებისა და ქაოტროპების დანამატები, იონ-წყლის ურთიერთქმედების გამო, გავლენას ახდენენ წყლის სტრუქტურაზე შებრუნებულ მიცელების წყლის გულში [136]. კოსმოტროპული იონები არის მცირე ან მრავალმუხტიანი იონები, მაღალი სიმკვრივის მუხტით. ისინი აკავშირებენ წყლის მოლეკულებს პირველ ჰიდრატირებულ ფენაში და ისინი ითვლება წყლის

სტრუქტურის შემქმნელებად. ქაოტროპული იონები არის დიდი, ერთმუხტიანი იონები, დაბალი სიმკვრივის მუხტით. ისინი სუსტად იკავებენ წყლის მოლეკულებს მეორე ჰიდრატირებულ ფენაში და შემთხვევითობის პრონციპით ახდენენ, თხევადი წყლის სტრუქტურირებას [137].

პირდაპირი და შებრუნებული მიკროემულსიები გამოიყენება მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში, მემბრანის სტრუქტურის მოდელირებისთვის. განსაკუთრებით ხშირად გამოიყენება ზეთი/წყალში მიკროემულსიები ბიოსამედიცინო მნიშვნელობის მქონე ნაერთების ჰიდროფობურობის შესაფასებლად. წყალი/ზეთში მიკროემულსიები იშვიათად გამოიყენება, მიუხედავად მათი საინტერესო სტრუქტურისა. წყალი/ზეთში მიკროემულსიების უნიკალური ორფაზიანი შემადგენლობის გამო, მათი, როგორც მოძრავი ფაზების, გამოყენებამ მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში, შეიძლება მოგვცეთ სასარგებლო ინფორმაცია ჰიდროფილური და ჰიდროფობური ნაერთების ხსნადობის შესახებ შებრუნებული მიცელების წყლის ნანოჯიბებში, ქრომატოგრაფიული შეკავების ფაქტორის საფუძველზე (k). ნატრიუმის ბის (2-ეთილჰექსილ) სულფოსუქცინატი (AOT) და ნატრიუმის დოდეცილსულფატი უფრო გავრცელებული ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებებია მიკროემულსიურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში მობილური ფაზების მოსამზადებლად [15, 138].

მოძრავი ფაზები მომზადდა წყლის, ჰექსანისა და AOT-ის (ნატრიუმის ბის(2-ეთილჰექსილ) სულფოსუქცინატის) საფუძველზე. ბუთანოლი შეირჩა როგორც თანაზედაპირულად აქტიური ნივთიერება. მოძრავი ფაზის დანამატებად გამოიყენებოდა მარილები ნატრიუმის აცეტატი და კალიუმის პერქლორატი. მოძრავი ფაზის ნაკადის სიჩქარე იყო 50 მკლ/წთ. მოდელურ ნაერთებად გამოყენებულია: ნემბუტალი (NB), ბენზონალი (BZ), ბარბიტალი (BR), ფენობარბიტალი (PB), კარბამაზეპინი (CBZ), რეზორცინი (RC), კოფეინი (Caff), თეოფილინი (Th), ჰიდროქინონი (HQ) და პიროგალილი (PL). ნიმუშების სტრუქტურა ილუსტრირებულია ნახაზი 15-ზე.

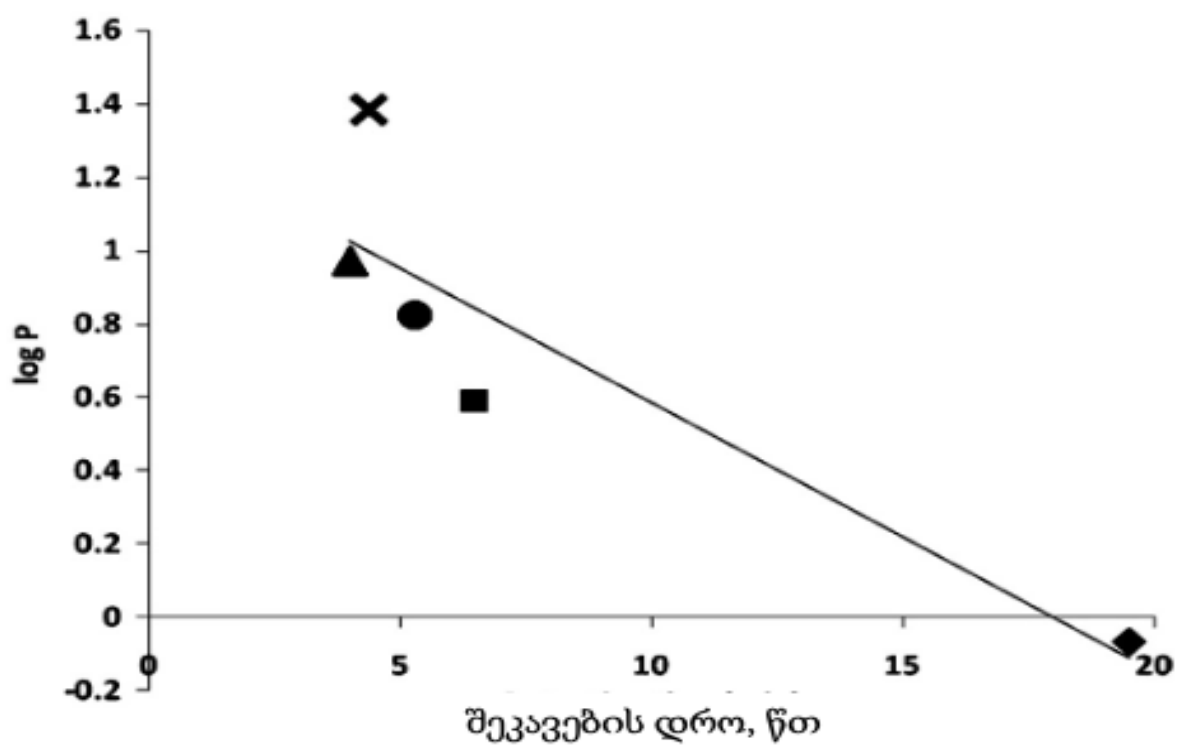


ნახაზი 15. მოდელოური ნაერთების სტრუქტურული ფორმულები.

მოდელოური ნივთიერებების ბუნება განსხვავებულია ანიონური ბარბიტურატებიდან დაწყებული მცირედ პოლარულ რეზორცინამდე და კათიონური ბუნების კოფეინით დამთავრებული. მიკროემულსიური მოძრავი ფაზების მაელურიბელი ძალა სიძლიერე გაუმჯობესებული იყო ნ-ბუთანოლის ფიქსირებული რაოდენობით, რათა ერთდროულად ელურიბულიყო სხვადასხვა პოლარობის მქონე ნიმუშები. მარილების შერჩევის პროცესში გათვალისწინებული იყო მარილების თავსებადობა ქრომატოგრაფიულ სისტემასთან. ამიტომ აცეტატი და პერქლორატი შეირჩა შესაბამისად კოსმოტროპული და ქაოტროპული ანიონებიდან. რაც შეეხება კათიონებს, აცეტატ-იონებთან მიმართებაში შერჩეულ იქნა კოსმოტროპული ნატრიუმის იონები, მაგრამ ქაოტროპული კალიუმის კათიონები შეირჩა პერქლორატ-იონებთან ერთობლიობაში, რათა უზრუნველყოფილიყო შერჩეული მარილების სრულად კოსმოტროპული ან მთლიანად ქაოტროპული ბუნება.

მოძრავ ფაზაში წყლის შემცველობის ზრდა ანუ W- მნიშვნელობის ზრდა, იწვევს მოდელოური ნაერთების შეკავების ფაქტორის შემცირებას (ცხრილი 2, სვეტი 1,2)

წყლის დანამატები სავარაუდოდ იხარჯება როგორც ნარჩენი სილანოლური ჯგუფების მოდიფიკაციაზე C_2 სტაციონარულ ფაზაზე, ასევე შებრუნებული მიცელების წყლის წვეთების ზომის გაზრდაზე. ამიტომ შეკავების ფაქტორის შემცირება მიცელურ მოძრავ ფაზაში წყლის შემცველობის გაზრდით, შეიძლება აიხსნას წყლის მოლეკულების კონკურენციით ნიმუშების მოლეკულებთან C_2 სტაციონარული ფაზის ზედაპირზე, ნარჩენი სილანოლური ჯგუფების დასაკავებლად. შესაბამისად მოდელოზური ნივთიერებების შეკავება მცირდება. ცნობილია, რომ ნიმუშების შეკავება წყალი/ზეთში მიკროემულსიურ თხევად ქრომატოგრაფიაში დამოკიდებულია მოდელოზური ნივთიერებების წყალში ხსნადობაზე, შეკავების დრო ნიმუშების $\log P$ მნიშვნელობის უკუპროპორციულია [54]. ზოგიერთი მოდელოზური ნაერთები ემორჩილება ამ წესს, როგორც ნაჩვენებია ნახაზი 16-ზე მოდელოზური ნივთიერებების ელუირების რიგი საპირისპიროა ზეთი-წყალში MELC-ით. ეს ნიშნავს, რომ წყალში კარგად ხსნადი ნივთიერებები ელუირდება ბოლოს, წყალი/ზეთში მიკროემულსიურ თხევად ქრომატოგრაფიაში [139]. ელუირება აღნიშნული კანონზომიერებით მიმდინარეობს ჩვენს ექსპერიმენტშიც: წყალში ხსნადი კოფეინი ელუირდება ბოლოს, ხოლო ბარბიტურატები პირველ რიგში ტოვებენ სვეტს.



ნახაზი 16. logP-ს დამოკიდებულება შეკავების დროზე მოდელური ნივთიერებებისთვის:

▲ - პიროგალოლი, x - ფენობარბიტალი, ● - რეზორცინი, ■ - ჰიდროქინონი, ◆ - კოფეინი

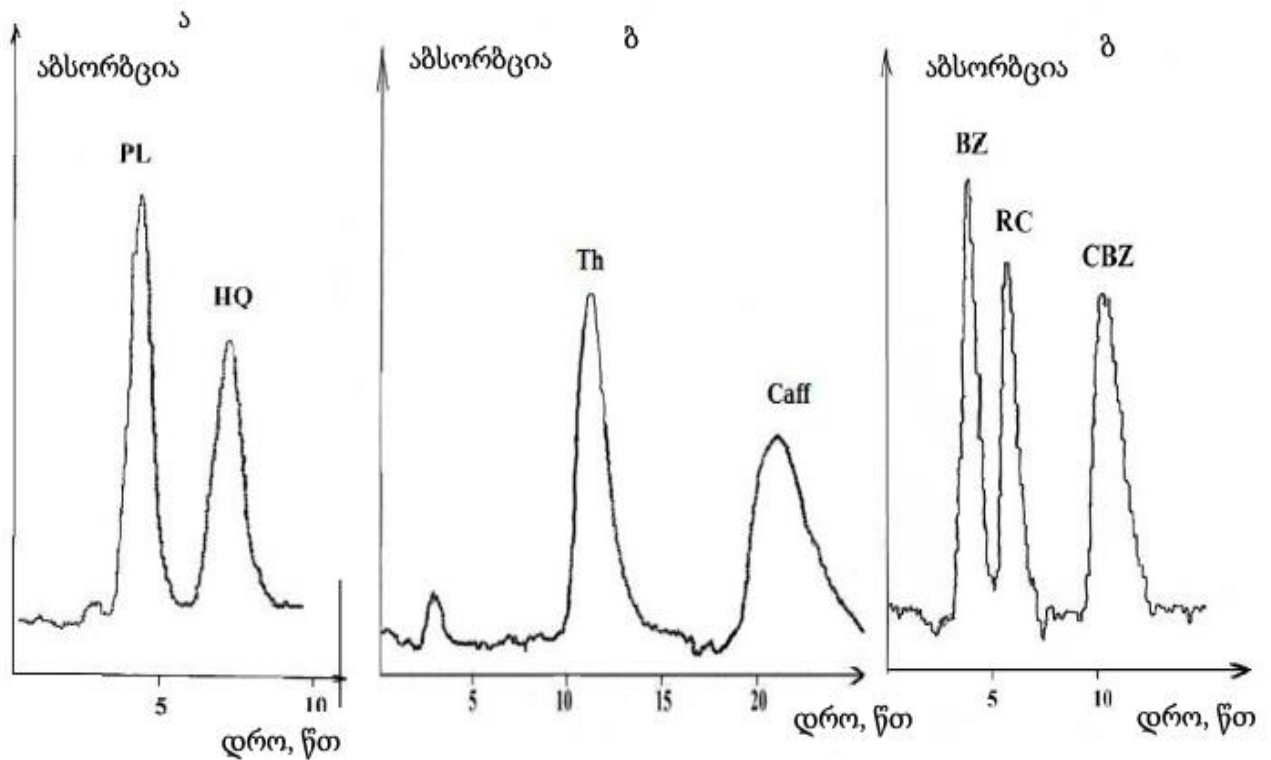
ცხრილი 2. ნიმუშების შეკავების ფაქტორები შებრუნებული მიკროემულსიური მოძრავი ფაზებით

მოდელური ნაერთები	ჰექსანი/AOT /ბუთანოლი /წყალი თანაფარდობა 93.0/1.6/4.8/0.6 (w/w %): W=9.3	ჰექსანი/AOT /ბუთანოლი /წყალი თანაფარდობა: 92.6/1.6/4.7/1.0 (w/w %) W=16.3	ჰექსანი/AOT /ბუთანოლი 0.05 M CH ₃ COONa თანაფარდობა: 93.0/1.6/4.8/0.6 (w/w %) W=9.3	ჰექსანი/AOT /ბუთანოლი 0.05 M KClO ₄ თანაფარდობა: 93.0/1.6/4.8/0.6 (w/w %) W=9.3
ნემბუტალი	0.79	0.63	0.55	0.89
ბენზონალი	0.73	0.67	0.73	0.92
ფენობარბიტალი	0.75	0.62	0.76	1.0
ბარბიტალი	0.79	0.72	0.65	1.02
კარბამაზეპინი	2.48	1.99	2.27	2.86
რეზორცინი	1.11	0.95	1.06	1.24
კოფეინი	6.80	6.47	6.46	6.78
თეოფილინი	3.13	3.05	3.0	3.26
ჰიდროქინონი	1.60	1.26	1.71	1.84
პიროგალოლი	0.65	0.50	0.80	0.88

ნახაზი 17-ში (ა,ბ,გ) წარმოდგენილი დაყოფები აჩვენებს, რომ AOT-ის საფუძველზე მომზადებული, შებრუნებული მიკროემულსიები შეიძლება გამოყენებულ იქნას კატიონური, ანიონური და ნეიტრალური ნაერთების ნარეგების დასაყოფად.

მოდელური ნივთიერების შეკავების ფაქტორები იზრდება, შებრუნებული მიკროემულსიის წყლის წვეთების მოდიფიცირებისას პერქლორატ-იონებით, ვიდრე სუფთა წყალზე მომზადებული შებრუნებული მიკროემულსიის შემთხვევაში (ცხრილი 2, სვეტები 1,4)

ამასთან, შეკავება სუსტად მცირდება წყლის წვეთებში კოსმოტროპული აცეტატის იონების შეყვანით სუფთა წყალთან შედარებით (ცხრილი 2, სვეტები 1,3) გარდა HQ და PL.



ნახაზი 17. მოდელური ნივთიერებების დაყოფა მოძრავი ფაზით: ჰექსანი / AOT / ბუტანოლი / 0.025 M CH₃COONa თანაფარდობით 93.0/1.6/4.8/0.6 (w/w %) W=9.3

ცნობილია, რომ მარილების დანამატებს, დიდი გავლენა აქვთ მიკროემულსიის სისტემების ხსნადობის უნარზე [140, 141]. ამრიგად, შეკავების ფაქტორების ზრდა შეიძლება განპირობებული იყოს წამლების ხსნადობის გაუმჯობესებით შებრუნებული მიცელის წყლის წვეთებში პერქლორატ-იონების თანაობისას. შებრუნებული მიცელების წყლის ჯიბეებში, მარილების შეტანა გავლენას ახდენს წყლის სტრუქტურაზე. ამ გზით ისინი ცვლიან მოდელური ნაერთების ხსნადობას და, შესაბამისად, გავლენას ახდენს მათი შეკავების ფაქტორის k-ს მნიშვნელობაზე.

მოდელური ნაერთების შეკავების ფაქტორების მნიშვნელობები უფრო მაღალია პერქლორატ-იონებით მოდიფიცირებული შებრუნებული მიკროემულსიის

გამოყენებით, ვიდრე აცეტატის იონებით მოდიფიცირებული მოძრავი ფაზით ელუირებისას ცხრილი 2, სვეტები 3,4). ეს მიუთითებს, რომ ჰოფმაისტერის იონის ეფექტების გამოვლენაზე ნივთიერებების ქრომატოგრაფიულ ქცევაში, ე.ი. ქაოტროპულ ანიონებს აქვთ დიდი რადიუსი, არიან ერთმუხტიანი იონები და გააჩნიათ მუხტის დაბალი სიმკვრივე. ისინი სუსტად აკავებენ წყლის მოლეკულებს მეორე ჰიდრატულ ფენაში და არღვევენ თხევადი წყლის სტრუქტურას. დიდი რადიუსის და სუსტი ჰიდრატირებული ფენის გამო, ქაოტროპული ანიონები შეიძლება მიუახლოვდნენ წყალი/ზან-ის ზედაპირს და შეაღწიონ ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების პოლარულ ფენაში.

ანალოგიური ვარაუდი იყო გამოთქმული, ანიონ-ლიპიდური ბიშრის ურთიერთქმედების გამოკვლევებში, მოლეკულური დინამიკის სიმულაციური მეთოდით [1]. სიმულაციებიდან გამოვლინდა, რომ დიდი ქაოტროპული ანიონები უფრო ღრმად აღწევენ ლიპიდური ორმაგი შრის ფაზათაგამყოფი ზედაპირის უბანში. რადგან უფრო დიდი იონები მეტად ჰიდროფობურია და ენერგეტიკულად სტაბილური ჰიდროფობურ გარემოში, ამიტომ ქაოტროპული ანიონები უპირატესად განლაგდებიან ბიშრის შიგა ფენაში.

აცეტატის იონები ვერ უახლოვდება წყალი/ზანის გამყოფ ზედაპირს ძლიერი ჰიდრატაციის გამო და სავარაუდოდ განლაგებულია შებრუნებული მიცელის წყლის ჯიბეების სიღრმეში და არა პერიფერიული წყლის ფენაში.

ჩვენი მოსაზრებები კოსმოტროპული და ქაოტროპული ანიონების სხვადასხვა ლოკალიზაციის უბნების შესახებ დასტურდება შებრუნებული მიცელური ხსნარების ინფრაწითელი (IR) და ულტრაიისფერი (UV) სპექტროსკოპიული გამოკვლევებით [142].

დასკვნები:

1. AOT-ის საფუძველზე მომზადებული წყალი/ზეთში მიკროემულსიური მოძრავი ფაზებით ელუირებისას კოფეინი ძლიერად შეკავდება ($k=6.8$) ეთილის ჯგუფებით მოდიფიცირებულ სილიკაგელის სტაციონარულ ფაზაზე, ხოლო ბარბიტურატები ელუირდებიან შეკავების ფაქტორის მცირე მნიშვნელობით ($k=0.8$), რაც თანხმობაშია ელუირების ზოგად კანონზომიერებასთან შებრუნებული მიკროემულსიებით

ელუირებისას, რომ ნიმუშების შეკავება წყალი/ზეთში მიკროემულსიურ თხევად ქრომატოგრაფიაში მოდელოური ნივთიერებების $\log P$ სიდიდის უკუპროპორციულია.

2. მოდელოური ნაერთების შეკავების ფაქტორების მნიშვნელობები ქაოტოპული პერქლორატ-იონებით მოდიფიცირებული შებრუნებული მიკროემულსიის გამოყენებით დაახლოებით 1.1-1.6 -ჯერ უფრო მაღალია, ვიდრე კოსმოტოპული აცეტატის იონების შემთხვევაში, რაც დაკავშირებულია ნივთიერებების ქრომატოგრაფიულ შეკავებაში ჰოფმანისტერის იონების წვლილთან.

3.2. AOT-ის საფუძველზე მომზადებული მიკროემულსიური მოძრავი ფაზებით ელუირება, არაიონური დანამატების თანაობისას

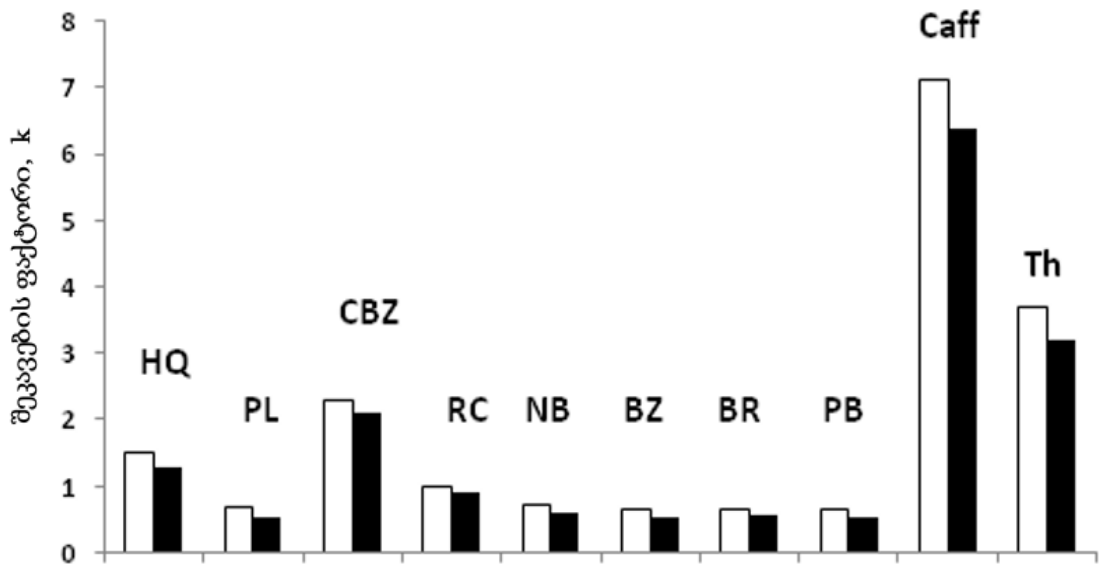
იონური და არაიონური კოსმოტროპების და ქაოტროპების დანამატები გავლენას ახდენენ წყლის სტრუქტურაზე შებრუნებული მიცელების წყლის ჯიბეებში. არაიონური კოსმოტროპები (ტრეჰალოზა, გლუკოზა და ა.შ.) არის ძლიერად ხსნადი, კარგად ჰიდრატირებული მოლეკულები, არ გააჩნიათ ჯამური მუხტი და აძლიერებენ წყალბადურ ბმებს. არაიონური ქაოტროპები, (მაგ. შარდოვანა) კი პირიქით, ამცირებს წყალში წყალბადური ბმების ქსელს, რითაც ზრდის ცალკეული წყლის პოპულაციას [143]. ასეთი ნივთიერებების ჰიდროფილური მოლეკულების შეყვანა შებრუნებული მიცელის ბირთვში ძალიან სასარგებლო იქნება წყლის და წყალხსნარების შემაკავებელი ეფექტის გამოვლენისათვის AOT შებრუნებულ მიცელებში. გარდა ამისა, შარდოვანა და გლუკოზა ბიოლოგიურად მნიშვნელოვანია, როგორც დენატურანტი და დამცავი ბიომოლეკულური სტაბილურობის დამცავი. შარდოვანა ასევე საინტერესოა, როგორც ცხოველთა და ადამიანთა მეტაბოლიზმის საბოლოო პროდუქტი [144, 145].

მოძრავი ფაზები მომზადდა წყლის, ჰექსანისა და AOT-ის საფუძველზე. ბუთანოლი შეირჩა როგორც თანა-ზედაპირულად აქტიური ნივთიერება. გლუკოზა და ქლორალჰიდრატი გამოიყენებოდა მოძრავი ფაზის არაიონურ დანამატებად. მოძრავი ფაზის ნაკადის სიჩქარე იყო 50 მკლ/წთ. ნემბუტალი (NB), ბენზონალი (BZ), ბარბიტალი (BR), ფენობარბიტალი (PB), კარბამაზეპინი (CBZ), რეზორცინი (RC), კოფეინი (Caff), თეოფილინი (Th), ჰიდროქინონი (HQ) და პიროგალოლი (PL) გამოყენებულ იქნა, როგორც მოდელური ნივთიერებები.

AOT-ის შებრუნებული მიკროემულსიების წყლის წვეთები მოდიფიცირებული იყო კოსმოტროპული ბუნების გლუკოზით და ქაოტროპული ბუნების ქლორალჰიდრატით. ჩვენი სურვილი იყო ქაოტროპული არაიონური ნივთიერების შარდოვანას დანამატის გავლენის შესწავლა, თუმცა შარდოვანას ქრომატოგრაფიულ სისტემასთან შეუთავსებლობის გამო გამოვიყენეთ ქლორალჰიდრატის დანამატი, როგორც ქაოტროპული არაიონური ნივთიერება. ქლორალჰიდრატს აქვს ანალოგიური ქაოტროპული მოქმედება. ეს დასტურდება ინფრაწითელი სპექტროსკოპიული მონაცემებით, რომლებიც მიუთითებენ, რომ შარდოვანა და

ქლორალჰიდრატი ავლენენ თავისუფალი, ბმული და ზან-ის ფენაში გასული წყლის ფრაქციების თანაფარდობის ერთნაირ მნიშვნელობებს AOT-ის შებრუნებული მიცელების წყლის ჯიბეებში მათი თანაობისას [146]. ამიტომ ეს ცვლილება დასაშვებია.

მოდელური ნივთიერებების შეკავების ფაქტორების მნიშვნელობები უფრო მაღალია მოძრავ ფაზაში კოსმოტროპული გლუკოზის თანაობისას, ვიდრე ქაოტროპული ქლორალჰიდრატით მოდიფიცირებული მოძრავი ფაზით ელუირებისას (ნახაზი 18). ეს შეიძლება ასე აიხსნას: გლუკოზის მოლეკულები ხელს უწყობენ მოდელური ნაერთების ხსნადობის გაუმჯობესებას შებრუნებული მიცელის წყლის ჯიბეებში. როგორც ცნობილია, რაც უფრო მეტია ნიმუშების წყალში ხსნადობა, მით მეტია მისი შეკავება წყალი/ზეთში მიკროემულსიურ თხევად ქრომატოგრაფიაში [139].



ნახაზი 18. მოდელოური ნივთიერებების შეკვების ფაქტორების დიაგრამა, მოძრავი ფაზებით: ჰექსანი/AOT/ბუთანოლი/1.0 M გლუკოზა (□) და ჰექსანი/AOT/ბუთანოლი/1.0 M ქლორალჰიდრატი (■) თანაფარდობით: 93.0/1.6/4.8/0.6 (w/w %) $W_0=9.3$

არაიონური კოსმოტროპებისა და ქაოტროპების დანამატების შეკვების ფაქტორზე გავლენის საპირისპიროდ, იონური ბუნების კოსმოტროპებისა და ქაოტროპების, კერძოდ ნატრიუმის აცეტატისა და კალიუმის პერქლორატის მარილებით AOT-ის შებრუნებული მიკროემულსიების წყლის წვეთების მოდიფიცირებისას და აღნიშნული მიკროემულსიებით ელუირებისას მოდელოურ ნივთიერებათა შეკვების ფაქტორების შედარებით მაღალი მნიშვნელობა მიიღება ქაოტროპული კალიუმის პერქლორატის შემთხვევაში.

ეს ნიშნავს, რომ მოდელოურ ნივთიერებათა ხსნადობა შებრუნებული მიკროემულსიის წყლის წვეთებში უმჯობესდება ქაოტროპული კალიუმის პერქლორატის და კოსმოტროპული გლუკოზის თანაობისას ანუ ერთ შემთხვევაში წყლის სტრუქტურის რღვევის, მეორე შემთხვევაში კი წყლის სტრუქტურის მოწესრიგების შემთხვევაში.

ლოკალიზაციის ადგილი ქაოტროპული კალიუმის პერქლორატის [142] და ასევე ქაოტროპული შარდოვანას [146, 145]. შემთხვევაში არის ზან-ის თავური ჯგუფები/წყალი გამყოფი ზედაპირი და ორივე წყალბადურ ბმებს არღვევს, თუმცა

მათი მოქმედება შეკავების ფაქტორზე განსხვავებულია. აღნიშნულის ასახვად ჩვენ მივმართეთ ინფრაწითელი სპექტროსკოპიული მეთოდით თავისუფალი, ბმული და ზან-ის ფენაში გასული წყლის თანაფარდობების შედარებას [142, 146]. აღმოჩნდა, რომ არსებობს საინტერესო კავშირი ზან-ის ფენაში გასული წყლის ფრაქციის გაზრდასა და მოდელური ნაერთების ხსნადობის გაუმჯობესებას შორის. ზან-ის ფენაში გასული წყლის ფრაქციის მაღალი მნიშვნელობა (54%) დაიკვირვება გლუკოზის დანამატების [146] თანაობისას. ასევე ზან-ის ფენაში გასული წყლის ფრაქციის მნიშვნელობა მაღალია (39%) ქაოტროპული კალიუმის პერქლორატის დანამატების შემთხვევაში [142].

ამრიგად, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ წყლის ბირთვის მოდიფიცირება კოსმოტროპული და ქაოტროპული დანამატებით გავლენას ახდენს თავისუფალი, ბმული და ზან-ის ფენაში გასული წყლის ფრაქციების თანაფარდობაზე და ამ გზით მოქმედებს ნივთიერებების ხსნადობაზე, რაც შესაბამისად აისახება მათ შეკავების ფაქტორზე.

დასკვნა:

მოდელურ ნივთიერებათა შეკავების ფაქტორების მნიშვნელობა კოსმოტროპული და ქაოტროპული დანამატების, როგორც იონური, ასევე არაიონური დანამატების შემთხვევაში, დამოკიდებულია ზან-ის ფენაში გასული წყლის ფრაქციის მნიშვნელობაზე,

კერძოდ, რაც მაღალია ზან-ის ფენაში გასული წყლის ფრაქციის მნიშვნელობა, მით უფრო მეტად აუმჯობესებს მოცემული კოსმოტროპული თუ ქაოტროპული დანამატი მოდელურ ნივთიერებათა ხსნადობას და მით მეტია ქრომატოგრაფიული შეკავების ფაქტორი. დაიკვირვება კოსმოტროპული გლუკოზის (55%) და ქაოტროპული კალიუმის პერქლორატის (39%) დანამატების თანაობისას.

3.3. AOT/Brij 30-ის საფუძველზე მომზადებული შერეული მიკროემულსიური მოძრავი ფაზებით ელუირების შესწავლა იონური დანამატების პირობებში

მოძრავი ფაზები მომზადდა წყლის, ჰექსანის, ნატრიუმის ბის (2-ეთილჰექსილ) სულფოსუქცინატის (AOT) და პოლიოქსიეთილენ (4) ლაურილ ეთერის (Brij 30) საფუძველზე. ბუთანოლი შეირჩა, როგორც თანაზედაპირულად აქტიური ნივთიერება. მოძრავი ფაზის დანამატებად გამოიყენებოდა ნატრიუმის აცეტატი და კალიუმის პერქლორატი. მობილური ფაზის ნაკადის სიჩქარე იყო 50 მკლ/წთ. ნემბუტალი (NB), ფენობარბიტალი (PB), კარბამაზეპინი (CBZ), რეზორცინი (RC), კოფეინი (Caff), ჰიდროქინონი (HQ) და პიროგალოლი (PL) შეირჩა, როგორც მოდელოური ნაერთები, როგორც მათი ბიოსამედიცინო მნიშვნელობის, ასევე განსხვავებული ბუნების გამო (NB და PB აქვთ ანიონური, CBZ, RC, HQ და PL ნეიტრალური და Caff კათიონური ხასიათი).

მიკროემულსიები მომზადდა Brij-30-ისა და AOT-ის საფუძველზე, თანაფარდობით 10:1 (w/w) %, ჰექსანი, წყალი, ნატრიუმის აცეტატის და კალიუმის პერქლორატის წყალხსნარებით.

Brij-30 მიცელების მოდიფიცირება AOT დანამატებით განპირობებულია პოლარული ჯგუფების შეყვანით წყალი/ზანის ზედაპირზე, რათა უფრო მეტი მსგავსება მივიღოთ უჯრედის მემბრანის მოდელოთან. ხსნარის შეკავება, შესწავლილია მიკროემულსიებით W-ის შემდეგი მნიშვნელობებით: 1) W=0; 2) W=2; 3) W=3; 4) W=5 (ცხრილი 3.) W=0 ნიშნავს, რომ სისტემაში წყალი არ არის დამატებული, მაგრამ არის ნარჩენი წყალი (W≈0.3) [147].

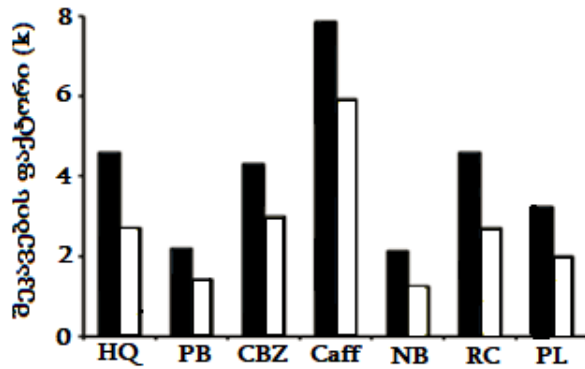
Brij-30/AOT/ჰექსანის მიკროემულსიაში წყლის პირველი ნაწილის შეყვანა იწვევს მოდელოური ნაერთების შეკავების ფაქტორების ზრდას, განსაკუთრებით ძლიერი ზრდა შეინიშნება უფრო პოლარული PB და NB, შემდეგ CBZ და Caff-ის შემთხვევაში. მობილურ ფაზაში წყლის შემცველობის შემდგომი ზრდა იწვევს შეკავების ფაქტორების შემცირებას (ცხრილი 3). წყლის პირველი ულუფა სავარაუდოდ მოიხმარება ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების პოლარული თავების ჰიდრატაციაზე, ანუ წარმოიქმნება მჭიდროდ შეკავშირებული წყალი, წყლის შემდეგი ულუფის დამატებისას, მიმდინარეობს კონკურენცია წყლის მოლეკულებსა

და ნიმუშის მოლეკულებს შორის ნარჩენი სილანოლური ჯგუფების დასაკავებლად, C₂ სტაციონარული ფაზის ზედაპირზე, ამიტომ ნიმუშების შეკავება მცირდება.

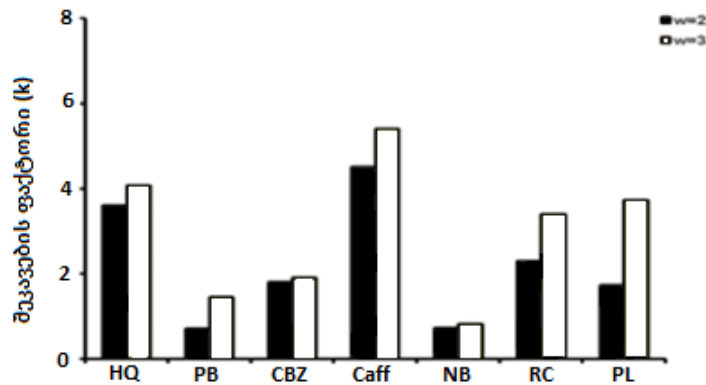
ცხრილი 3. მოდელოური ნაერთების შეკავების ფაქტორები, მოძრავი ფაზებით წყლის, Brij-30, ბუტანოლისა და ჰექსანის საფუძველზე (ყველა მოძრავი ფაზა არის 1.0 M AOT-ის მიმართ).

მოდელოური ნაერთები	წყალი/ Brij-30/ბუტანოლი/ჰექსანი (v/v %) 0.0/2.8/4.6/92.6	წყალი/ Brij-30/ბუტანოლი/ჰექსანი (v/v %) 0.3/2.8/4.6/92.3	წყალი/ Brij-30/ბუტანოლი/ჰექსანი (v/v %) 0.4/2.8/4.6/92.2	წყალი/ Brij-30/ბუტანოლი/ჰექსანი (v/v %) 0.7/2.8/4.6/91.9
რეზორცინი(RC)	2.8	3.6	3.1	1.6
ჰიდროქინონი (HQ)	4.4	5.0	3.5	1.6
პიროგალოლი (PL)	5.4	5.6	3.6	1.5
კარბამაზეპინი (CBZ)	2.4	3.7	3.6	3.5
ფენობარბიტალი (PB)	1.5	2.8	2.4	2.2
ნემბუტალი (NB)	0.9	2.7	1.6	1.5
კოფეინი (Caff)	5.0	7.5	6.8	6.7

ნატრიუმის აცეტატის თანაობისას მოძრავ ფაზაში წყლის შემცველობის მატებასთან ერთად მცირდება გახსნილი ნივთიერებების შეკავების ფაქტორი (ნახაზი 19). ეს ნიშნავს, რომ მოდელოური ნაერთების ხსნადობა მიცელებში წყლის შემცველობის გაზრდით მცირდება, აცეტატის იონების გავლენით. ამის საპირისპიროდ, გახსნილი ნივთიერებების შეკავების ფაქტორების ზრდა შეინიშნება წყალი/ზანის თანაფარდობის (W) მატებასთან ერთად კალიუმის პერქლორატის თანაობისას მოძრავ ფაზაში, ანუ ხსნადობა მიცელებში უმჯობესდება ქაოტროპული იონების გავლენით (ნახაზი 20).



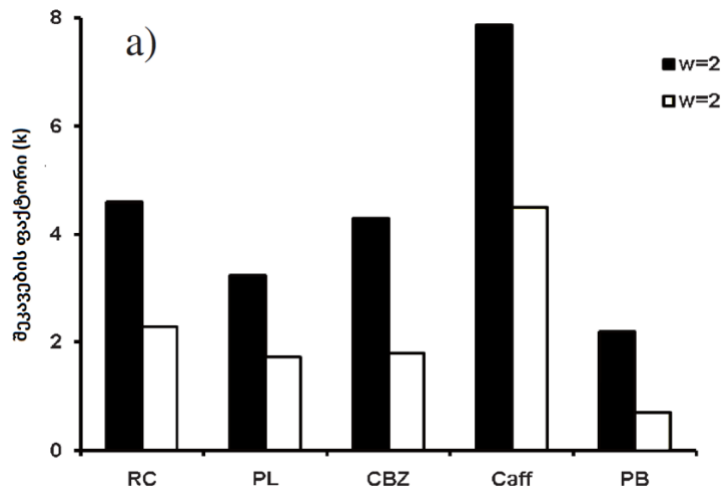
ნახაზი 19. ნიმუშების შეკავების ფაქტორების დიაგრამა, როდესაც $W=2$ (■) და $W=3$ (□) 0.025M ნატრიუმის აცეტატის თანაობისას.



ნახაზი 20. გახსნილი ნივთიერების შეკავების ფაქტორების დიაგრამა $W=2$ (■) და $W=3$ (□) 0.025M კალიუმის პერქლორატის თანაობისას.

მოძრავი ფაზების შედარება ერთი და იგივე $W=2$ მნიშვნელობით, გვიჩვენებს, რომ გახსნილი ნივთიერებების შეკავების ფაქტორები მცირეა პერქლორატის თანაობისას შებრუნებული მიკროემულსიის წყლის წვეთებში აცეტატის იონებით მოდიფიცირებულ მოძრავ ფაზებთან შედარებით (ნახაზი 21.) ეს ნიშნავს, რომ ხდება გახსნილი ნივთიერებების ხსნადობის ცვლილებები, რაც, სავარაუდოდ, განპირობებულია კოსმოტროპული და ქაოტროპული იონების განსხვავებული გავლენით წყლის სტრუქტურაზე შებრუნებული მიცელის გულში. სხვა სიტყვებით რომ ვთქვათ, შებრუნებული მიკროემულსიებით მომზადებული მოძრავი ფაზებით

ელუირებისას გახსნილი ნივთიერებების შეკავების ცვლილება დაკავშირებულია ჰოფმაისტერის რიგის კანონზომიერებებთან.



ნახაზი 21. გახსნილი ნივთიერებების შეკავების ფაქტორების დიაგრამა ნატრიუმის აცეტატის (■) და კალიუმის პერქლორატის (□) $W=2$ თანაობისას.

ყოველივე ზემოთაღნიშნულიდან გამომდინარეობს, რომ მოდელური ნაერთების ხსნადობა დაბალია შებრუნებული მიცელების წყლის წვეთებში ქაოტროპული პერქლორატ-იონების თანაობისას, კოსმოტროპულ აცეტატ-იონებთან შედარებით. ამის გამო, მოდელური ნაერთების შეკავების ფაქტორი უფრო მაღალია კოსმოტროპული აცეტატ-იონების თანაობისას შებრუნებული მიცელის წყლის ნანოჯიბებში, ვიდრე პერქლორატ-იონების შემთხვევაში.

დასკვნა:

1. ნატრიუმის ბის (2-ეთილჰექსილ) სულფოსუქცინატის და პოლიოქსიეთილენ (4) ლაურილის ეთერის საფუძველზე მომზადებულ შებრუნებულ მიკროემულსიაში წყალი და ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების მოლური კონცენტრაციების თანაფარდობის ($W=0, 2, 3$ და 4) ზრდა აისახება შეკავების ზრდაში მხოლოდ წყლის პირველი ულუფის შეტანის შემდეგ, W -ს შემდგომი ზრდით შეკავების ფაქტორები მცირდება.
2. შეკავების ფაქტორები W -ს ზრდით შებრუნებული მიცელების წყლის ჯიბებში 0.025 ნატრიუმის აცეტატის თანაობისას მცირდება, ხოლო 0.025 კალიუმის პერქლორატის

შემთხვევაში იზრდება, რაც მიუთითებს ნიმუშებია ხსნადობის გაუმჯობესებაზე ქაოტოპული პერქლორატ-იონების გავლენით.

3.4. AOT-ის და პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდის საფუძველზე მომზადებული შერეული შებრუნებული მიკროემულსიური მოძრავი ფაზებით ელუირება

მოძრავი ფაზები მზადდებოდა წყლის, ჰექსანის, AOT და პრომეტაზინის (PMT) საფუძველზე. AOT-ის გარკვეული რაოდენობა იხსნება ჰექსანში და შემდეგ ემატება წყალი ან PMT-ის წყალხსნარი. ბუთანოლი შეირჩა, როგორც თანა-ზედაპირულად აქტიური ნივთიერება. მოძრავი ფაზების შემადგენლობა იყო 1.67% AOT, 4.8% ბუთანოლი, 0.6% წყალი, 92.9% ჰექსანი (წონითი %). $W_0=8.9\approx 9$ აღნიშნული მოძრავი ფაზისთვის (შებრუნებული მიკროემულსია) PMT-ის დანამატების რაოდენობა იყო $1,49\cdot 10^{-4}\%$ PMT და $1,49\cdot 10^{-3}\%$ PMT. მოძრავი ფაზის ნაკადის სიჩქარე იყო 50 მკლ/წთ. დეტექტირების ტალღის სიგრძე 250 ნმ. ნემბუტალი (NB), ბარბიტალი (BR), ფენობარბიტალი (PB), ბენზონალი (BL) ბენზობამილი (BB), გალონალი (HL), კარბამაზეპინი (CBZ), რეზორცინი (RC), კოფეინი (Caff), თეოფილინი (TP), ჰიდროქინონი (HQ), ბენზილის სპირტი (BA) და პიროგალოლი (PL) შეირჩა მოდელოურ ნივთიერებებად. ნიმუშები იხსნებოდა მეთანოლში.

მოდელოური ნივთიერებები ქრომატოგრაფიული კვლევებისთვის შეირჩა მათი ბიოსამედიცინო მნიშვნელობის, ასევე განსხვავებული ბუნების (ანიონური, ნეიტრალური და კატიონური) გამო.

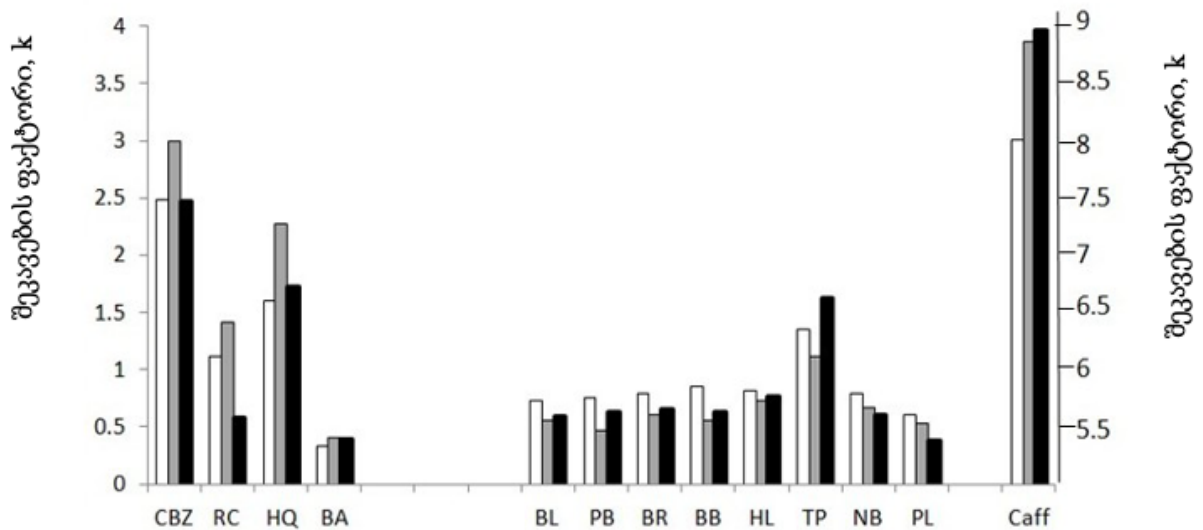
შედეგები წარმოდგენილია ნახაზი 22-ზე, სადაც მოდელოური ნივთიერებები იყოფა სამ ჯგუფად:

1) ნიმუშების შეკავების ფაქტორი, რომელიც მცირდება PMT-ის პირველი პორციის შეტანისას მოძრავ ფაზაში ($3\cdot 10^{-4}$ მმოლი). ესენია ბარბიტურატები და ასევე პიროგალოლი (PL). PMT-ის კონცენტრაციის შემდგომი ზრდა ($3\cdot 10^{-3}$ მმოლი) უკვე იწვევს შეკავების ფაქტორის უმნიშვნელო ზრდას. ნეიტრალური ნივთიერებებისთვის, როგორცაა კარბამაზეპინი (CBZ), რეზორცინი (RC), ჰიდროქინონი (HQ) და ბენზილის სპირტი (BA), შეკავება იზრდება PMT-ის პირველი პორციის შეტანისას მოძრავ ფაზაში

დამატებით. PMT-ის კონცენტრაციის შემდგომი ზრდით, შეკავება რჩება უცვლელი ან უმნიშვნელოდ მცირდება (ნახაზი 22).

2) კოფეინის (Caff) ქცევა განსხვავებულია, შეკავების ფაქტორი იზრდება ორივე შემთხვევაში, როგორც PMT-ის პირველი პორციის დამატების შემდეგ, ასევე PMT-ის კონცენტრაციის შემდგომი მატებით (მაგრამ არა მნიშვნელოვნად), კოფეინი მყარად ნარჩუნდება მობილურ ფაზაში, PMT დამატების გარეშე ან როდესაც სუფთა წყლით მოდიფიცირებული მიკროემულსია გამოიყენება მოძრავ ფაზად ($k = 8.0$) (ნახაზი 22).

3) გამონაკლისია თეოფილინი (TP) ძალიან სუსტი ფუძე თვისებებით, თითქმის ნეიტრალური, რომელიც განსხვავდება როგორც ნეიტრალური, ასევე ძირითადი ნივთიერებებისგან, მისი ქრომატოგრაფიული მახასიათებლებით. თეოფილინის (TP) ქცევა ანიონური ბარბიტურატების მსგავსია და რთული ასახსნელია (ნახაზი 22).



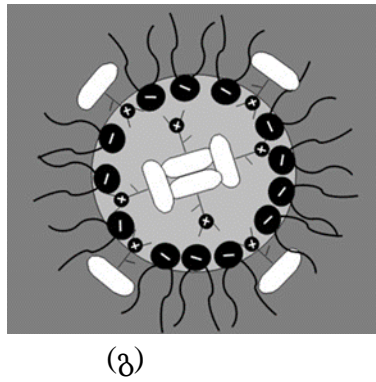
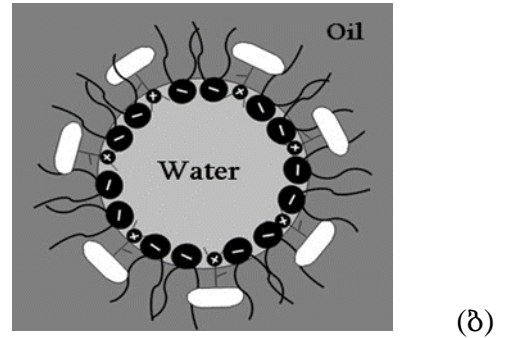
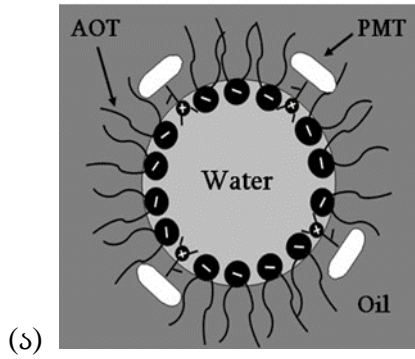
ნახაზი 22. მოდელური ნაერთების შეკავების ფაქტორების (k) დიაგრამა მობილურ ფაზებით: 1.67% AOT, 4.8% ბუტანოლი, 0.6% წყალი, 92.9% ჰექსანი (წონის %): □ PMT დანამატების გარეშე, ■ $1.49 \cdot 10^{-4}$ % PMT-ით, ▨ $1.49 \cdot 10^{-3}$ % PMT-ით. კოფეინის შეკავების ფაქტორი მითითებულია y-ღერძზე მარჯვნივ. $W_0 = 8.9 \sim 9$ აღნიშნული მოძრავი ფაზისთვის (შებრუნებული მიკროემულსია).

მიღებული შედეგები, შეიძლება აიხსნას წარმოდგენილი სქემების საფუძველზე: AOT-ის შებრუნებულ მიცელებში, შეტანილი პრომეტაზინი (PMT), იწვევს სულფოჯგუფების ბლოკირებას მისი დადებითად დამუხტული ჯგუფის მიერ (სქემა 1.ა) და ამცირებს მყავა ნიმუშების ზედაპირულ ადსორბციას მიცელის ზედაპირზე. გარდა ამისა, მცირდება სორბენტის ზედაპირის პოლარობა (პრომეტაზინის დადებითი იონების მიზიდვა ნარჩენი OH-ჯგუფებით,

სტაციონარული ფაზის სილიკაგელი-C₂), რაც იწვევს მჟავა ნიმუშების შეკავების შემცირებას. თუმცა, როგორც კი PMT კონცენტრაცია იზრდება (3×10^{-3} მმ), უფრო მეტი PMT-ის მონომერი თავსდება AOT-ის სულფოჯგუფებს შორის ზეთი/წყლის გამყოფ ზედაპირზე (სქემა 1.ბ) და დადებითად დამუხტული PMT-ს კუდები შედარებით უფრო ხელმისაწვდომი ხდება მჟავა ნიმუშებისთვის, და შეკავება თუმცა მცირედ, მაინც იზრდება. უნდა აღინიშნოს, რომ მოძრავ ფაზაში შეყვანილი PMT კონცენტრაცია გაცილებით დაბალია ვიდრე მისი მ.წ.კ.კ.; შესაბამისად, სქემა 1. ლოგიკურია.

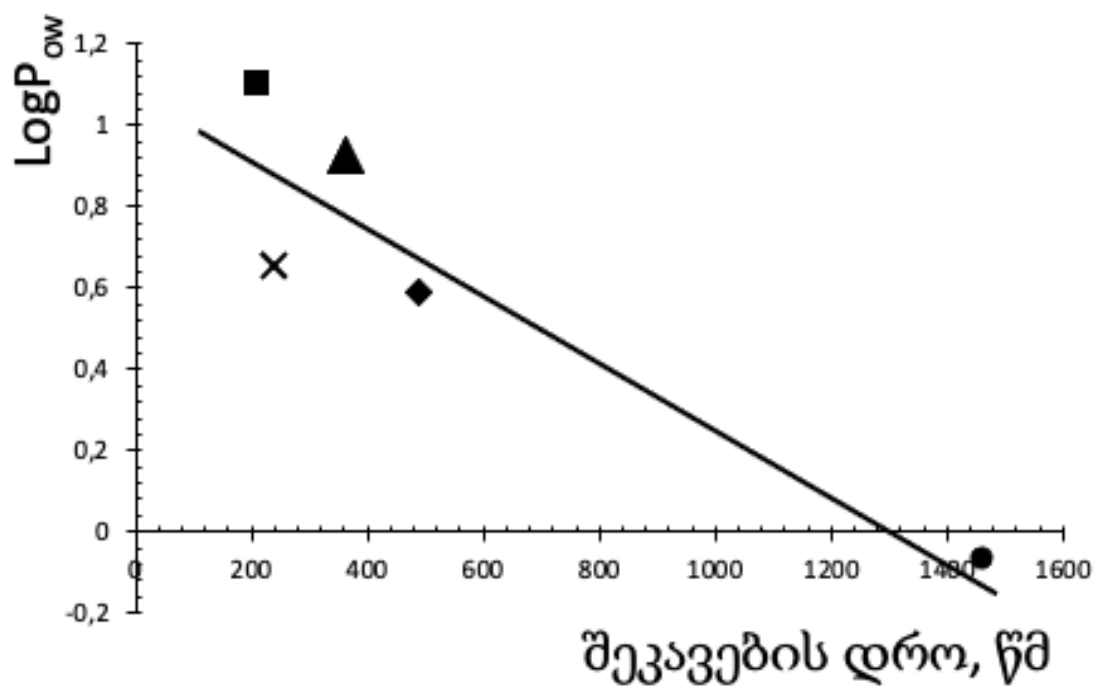
როგორც წესი, შეკავება წყალი/ზეთში შებრუნებულ მიკროემულსიურ თხევად ქრომატოგრაფიაში დამოკიდებულია ნიმუშების წყალში ხსნადობაზე. გარდა ამისა, ნიმუშის შეკავების დრო უკუპროპორციულია ხსნარის $\log P$ მნიშვნელობისა (P არის ოქტანოლი/წყალი განაწილების კოეფიციენტი) [54]. ზოგიერთი ნიმუშის ნაერთების შეკავება ემორჩილება ამ კანონზომიერებას (ნახაზი 23).

AOT-ის უარყოფითად დამუხტული სულფოჯგუფების ურთიერთქმედება PMT-ის დადებითად დამუხტულ ბოლოებთან აისახება ანიონური და ნეიტრალური ნიმუშების ქრომატოგრაფიული შეკავების ფაქტორების შემცირებაში და ზრდაში.



სქემა 1. AOT-ის შებრუნებული მიცელების წყლის წვეთების სქემა:

- ა) მოდიფიცირებულია PMT-ს ხსნარით მისი მწკვ-ზე გაცილებით დაბალი კონცენტრაციით,
- ბ) მოდიფიცირებულია PMT-ს ხსნარით, რომლის კონცენტრაცია მის მწკვ-ზე დაბალია
- გ) მოდიფიცირებულია PMT-ს ხსნარით, რომლის კონცენტრაცია აჭარბებს ბევრად მის მწკვ-ს.



ნახაზი 23. $\log P_{ow}$ -ის დამოკიდებულება მოდელური ნაერთების შეკავების დროზე: ■ - ბენზილის სპირტი; ▲ - რეზორცინოლი; X - ბარბიტალი; ◆ - ჰიდროქინონი; ● - კოფეინი. მობილური ფაზა: 1,67% AOT, 4,8% ბუტანოლი, 0,6% წყალი, 92,9% ჰექსანი მოდიფიცირებული $1,49 \cdot 10^{-4}$ % PMT. $W_0=8.9 \approx 9$.

3.5. რეცეპტორულ ბუფერულ ხსნარში პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდის განსაზღვრის ოპტიმალური პირობების დადგენა

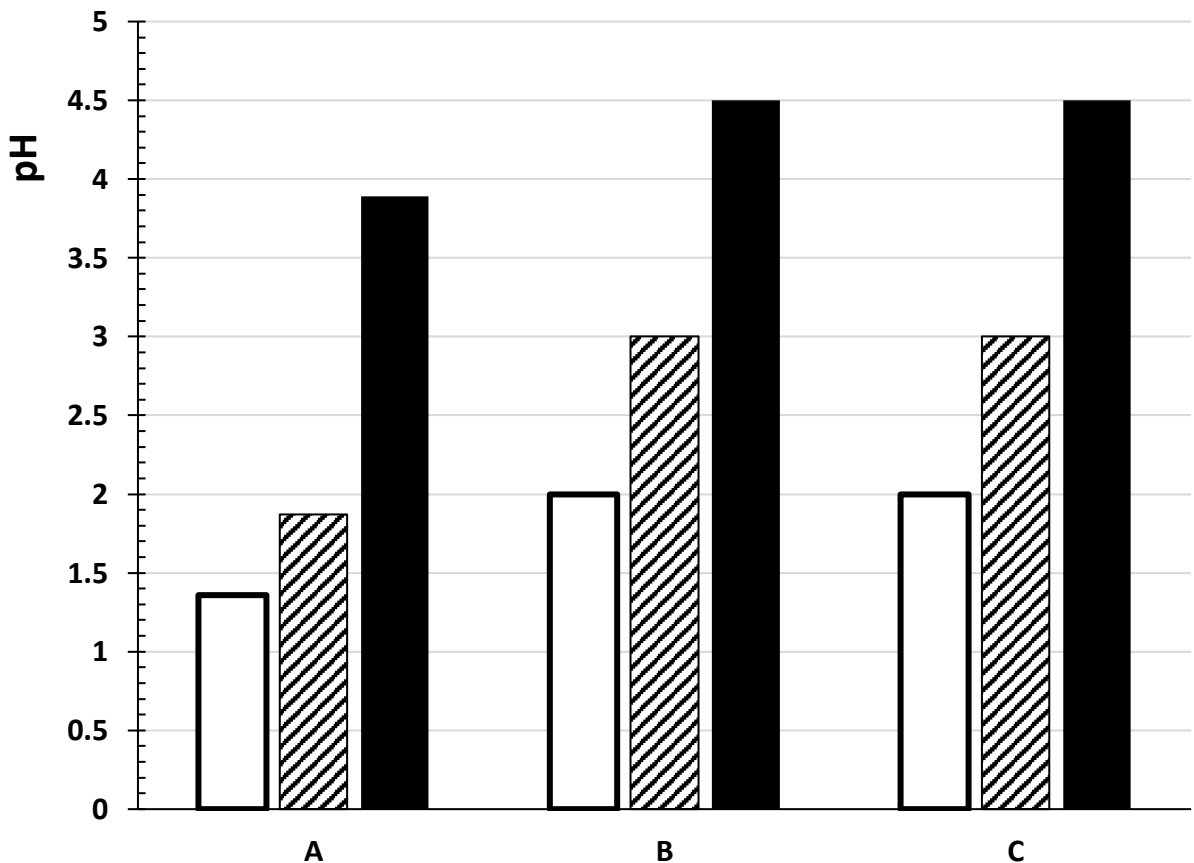
პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდი, 10-(2-(დიმეთილამინო) პროპილ) ფენოთიაზინის მონოქლორიდი (PMT) სამკურნალო საშუალებაა, რომელიც ფართოდ გამოიყენება ზოგიერთი ფსიქიკური აშლილობის სამკურნალოდ. მაგ., როგორცაა შიზოფრენია. წამალი საყოველთაოდ ცნობილია, როგორც ნეიროლეპტიკური ტრანკვილიზატორი და ხშირად გამოიყენება როგორც ანტიჰისტამინური, სედატიური, ღებინების საწინააღმდეგო, ტკივილგამაყუჩებელი და საანესთეზიო საშუალება. წამლის რაოდენობრივი განსაზღვრისთვის სუფთა ხსნარში და ფარმაცევტულ პრეპარატებში რუტინული ანალიზის ჩასატარებლად ძირითადად იყენებენ სპექტროფოტომეტრული მეთოდს [148, 149]. PMT-ის განსაზღვრა ფოსფატის ბუფერულ ხსნარში (pH 7.4) აღწერილია კვლევებში და შეიძლება გამოყენებულ იქნას სისხლძარღვებში შეღწევადი და გახსნილი PMT-ის რაოდენობის შესაფასებლად *in vitro* შეღწევადობის შესწავლის დროს [150].

წამლის შემცველი მიკროემულსია ან სუფთა წყალი თავსდება ცელულოზის სადიალიზე პარკში (6,4 მმ × 10 მმ), რომელსაც ჩაკიდავდნენ 50 მლ ფოსფატურ ბუფერში pH7,4-ით (0,0075 M Na₂HPO₄ და 0,0025 M NaH₂PO₄ ხსნარი წყალში). წამლის გამოთავისუფლება სადიალიზე პარკიდან მიმდინარეობდა მუდმივ ტემპერატურაზე 30°C. სისტემას ვურევდით მაგნიტური სარეველით. 1 მლ-იანი ულუფას ვიღებდით რეცეპტორული ბუფერული ხსნარიდან დროის 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180, 210, 240 წუთიანი ინტერვალებით. ყოველი ნიმუშის ამოღების შემდეგ ხსნარს ვავსებდით, იგივე რაოდენობის ახალი ფოსფატური ბუფერით, რათა შენარჩუნებულიყო რეცეპტორული ხსნარის მოცულობა. თითოეულ ულუფას (1 მლ) ემატებოდა 0.75 მლ 1% ნატრიუმის პერსულფატი და შემდეგ ვაყოვნებდით ნახევარი საათის განმავლობაში ხსნარის ფერის სტაბილიზაციისთვის. მიიღებოდა მუქი ვარდისფერიდან მოწითალო შეფერილობა პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდის კონცენტრაციის მიხედვით. მიღებულ ხსნარს ვაზავებდით 10 მლ-მდე გამოხდილი წყლით. ხსნარის ოპტიკური სიმკვრივე იზომებოდა 540 ნმ-ზე. იგებოდა საკალიბრო მრუდი პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდის კონცენტრაციულ ინტერვალში 5-100

მკგ/მლ. პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდის კონცენტრაციის დიაპაზონში 5-80 მკგ/მლ ოპტიკური სიმკვრივის დმოკიდებულება კონცენტრაციაზე ემორჩილება ბერის კანონს.

ბუფერულ ხსნარში (pH 7.4), შეფერილი პროდუქტის სწრაფი და რაოდენობრივი ფორმირების ოპტიმალური პირობების შესარჩევად, დაჟანგვის რეაქციისთვის გამოყენებული იქნა სხვადასხვა პერსულფატები.

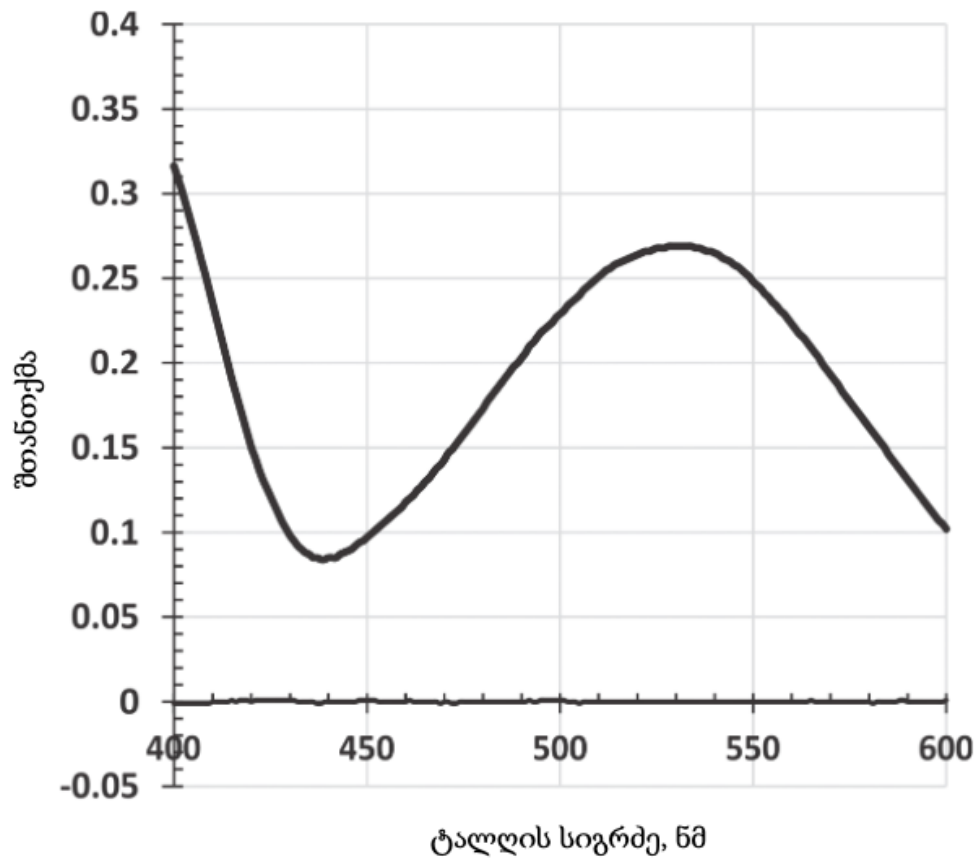
დადგენილია, რომ შეფერვის მაქსიმალური ინტენსივობა მიიღწევა ნატრიუმის პერსულფატით დამუშავებით, იმ დროს როცა ამონიუმის პერსულფატი არ იძლევა სტაბილურ შეფერილობას, ხოლო კალიუმის პერსულფატი საერთოდ არ ჟანგავს პრომეტაზინს. ამისათვის ჩვენ შევადარეთ ამონიუმის, ნატრიუმის და კალიუმის პერსულფატების ხსნარების pH-ის მნიშვნელობები წყალში, ბუფერში და ასევე პრომეტაზინის ბუფერულ ხსნარში. (ნახაზი 24.)



ნახაზი 24. ამონიუმის პერსულფატის (□), ნატრიუმის პერსულფატის (▨) და კალიუმის პერსულფატის (■) 1% ხსნარის pH დიაგრამა წყალში (A), ბუფერში (B) და პრომეტაზინი + ბუფერული ხსნარი (C) [151].

გამოვლინდა pH-ის მნიშვნელოვანი გავლენა შეფერვის ინტენსივობაზე. პერსულფატების დამატება ბუფერულ ხსნარში მეტად ზრდის რეაქციის pH-ის მნიშვნელობას (B, ნახაზი 24), ვიდრე წყალში (A, ნახაზი 24). პრომეტაზინის (C, სურათი 1) დამატება ბუფერში, არ უცვლის რეაქციის გარემოს pH-ს. როგორც ნახაზი 24-დან ჩანს, ოპტიმალური pH 3.0 მნიშვნელობა პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდის დაჟანგვისთვის, იქმნება მხოლოდ ფოსფატის ბუფერულ ხსნარში (pH 7.4). ნატრიუმის პერსულფატის 1% ხსნარის დამატების შემთხვევაში.

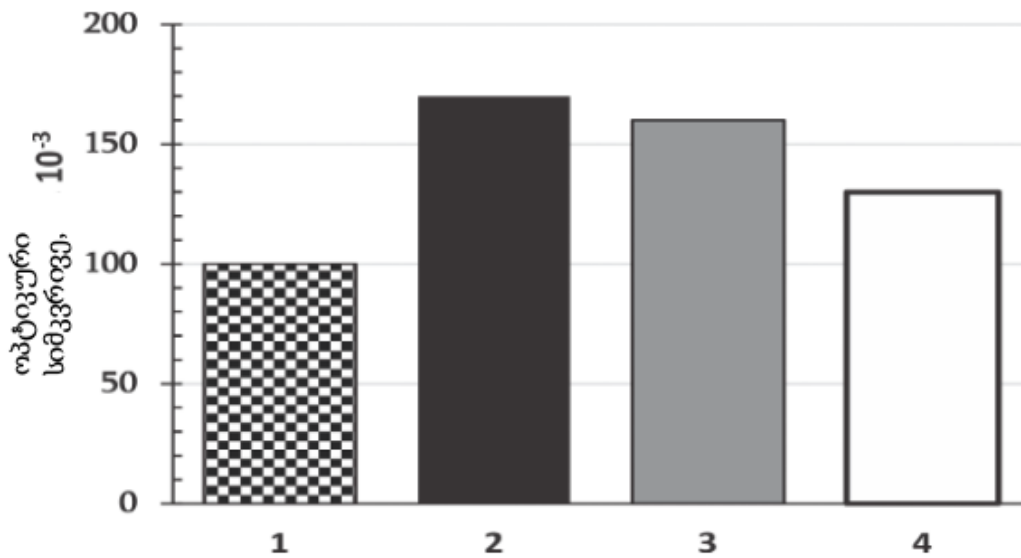
ნატრიუმის პერსულფატის 1%-იანი ხსნარით დაჟანგვის შემდეგ მიღებული შეფერილი ხსნარის შთანთქმის სპექტრი გვიჩვენებს, რომ მაქსიმალური შთანთქმას ადგილი აქვს 532 ნმ-ზე (ნახაზი 25).



ნახაზი 25. პრომეტაზინის დაჟანგული პროდუქტის შთანთქმის სპექტრი ($\lambda_{max}=532$ ნმ).

ნატრიუმის პერსულფატის კონცენტრაციის გავლენის შესწავლამ დაჟანგული ხსნარების ოპტიკურ სიმკვრივეზე აჩვენა, რომ პრომეთაზინის ჰიდროქლორიდის შეფერვა უფრო ინტენსიური იყო ნატრიუმის პერსულფატის 1%-იანი ხსნარით დამუშავებისას (ნახაზი 26.) ფერადი პროდუქტი სტაბილურია ანუ ინარჩუნებს ფერს 12 საათის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე.

საკალიბრო მრუდი წრფივია პრომეთაზინის ჰიდროქლორიდის კონცენტრაციის დიაპაზონში 5.0-80.0 მკგ/მლ. დეტექტირების ლიმიტი 2.0 მკგ/მლ.(ნახაზი 26).



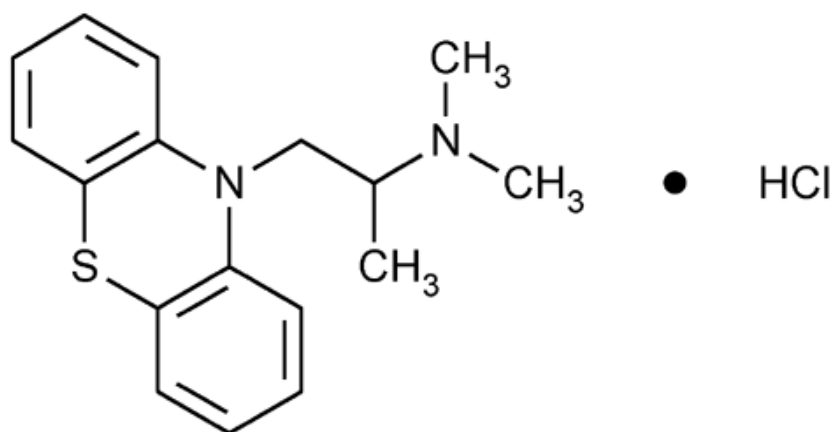
ნახაზი 26. ოპტიკური სიმკვრივის ნატრიუმის პერსულფატის კონცენტრაციაზე დამოკიდებულების დიაგრამა (1-0,5%, 2-1%, 3-1,5% და 4-2%).

3.6. მიკროემულსიური სისტემებიდან პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდის გამოთავისუფლების პროცესის შესწავლა

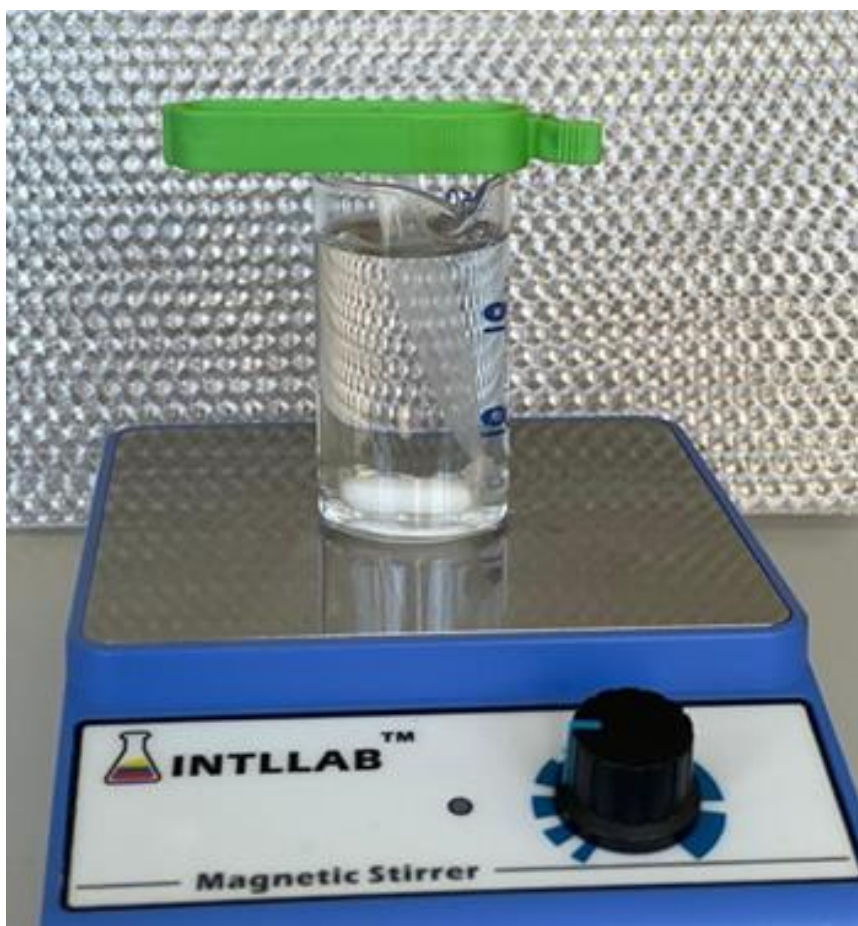
სამუშაოს მიზანი იყო მიკროემულსიებიდან ანტიჰისტამინური წამლის პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდის (PMT) გამოთავისუფლების პროცესის შესწავლა. პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდის სტრუქტურა მოცემულია ნახაზი 27-ზე.

მიკროემულსიები მზადდებოდა არაიონური ზან-ების საფუძველზე: პოლიოქსიეთილენ (20) ცეტილის ეთერი (Brij 58), პოლიოქსიეთილენ (4) ლაურილის ეთერი (Brij-30), პოლიოქსიეთილენ (23) ლაურილის ეთერი (Brij-35), არაიონური თხევადი პოლიმერული ბუნების ნივთიერება ტილოქსაპოლი (Tyloxapol) და პოლიოქსიეთილენ (20) სორბიტანის მონოლეატი (Tween-80). მათი სტრუქტურა წარმოდგენილია ცხრილი 4-ში.

ექსპერიმენტისთვის, წამლით დატვირთული 0.7 გ მიკროემულსია თავსდებოდა ცელულოზის სადიალიზე პარკში (64მმX10მმ), რომელიც შემდგომ ჩაიკიდებოდა 50 მლ ფოსფატურ ბუფერში (pH=7.4), ტემპერატურაზე T=30 C°, სისტემის მორევა მიმდინარეობდა უწყვეტად, მაგნიტური სარეველას დახმარებით. (სურათი 6). ნიმუშების აღება ხდებოდა 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 210 და 240 წუთის შემდეგ 1 მლ ოდენობით. ყოველი ამოღებული ულუფის შემდეგ სისტემა ივსებოდა იგივე რაოდენობა ფოსფატური ბუფერით, რათა შენარჩუნებული ყოფილიყო განზავების მოცულობა. ამოღებულ ნიმუშებს, დაჟანგვის მიზნით, ვამატებდით 0.75 მლ 0.5%-იან ნატრიუმის პერსულფატს, ვაცოვებდით 30 წუთის განმავლობაში, მოწითალო-მოვარდისფრო შეფერილობის ინტენსივობის სტაბილიზაციისთვის. ნიმუშების აბსორბცია იზომებოდა ფოტოკოლომეტრით, ტალღის სიგრძეზე 490 ნმ.

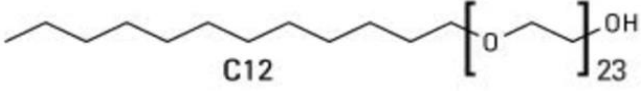
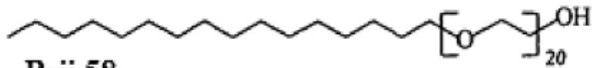
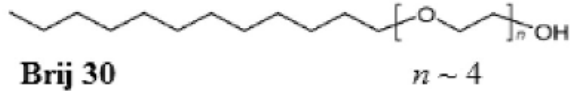
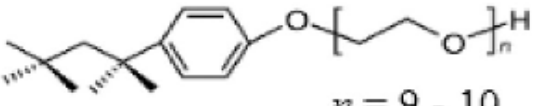
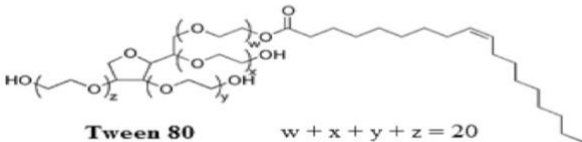
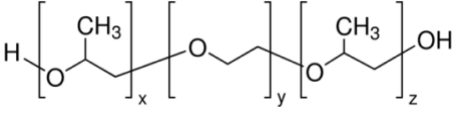
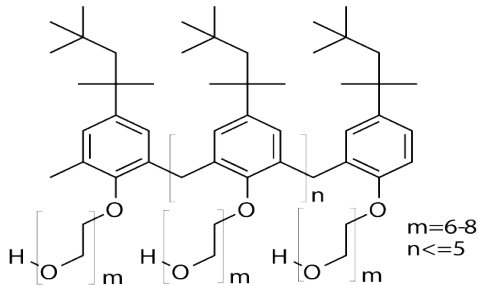


ნახაზი 27. პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდის (PMT) სტრუქტურა



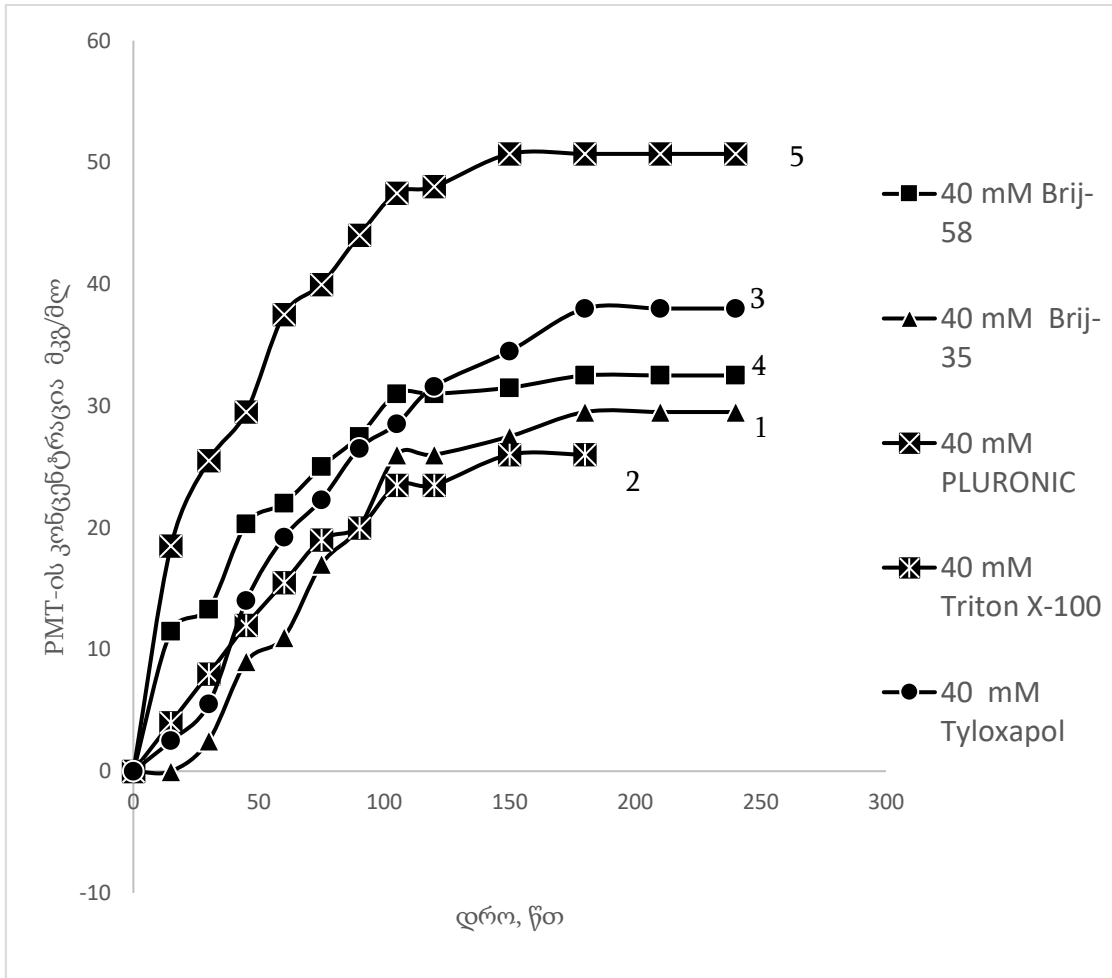
სურათი 6. დიალიზის პროცედურა

ცხრილი 4. ექსპერიმენტში გამოყენებული ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებები

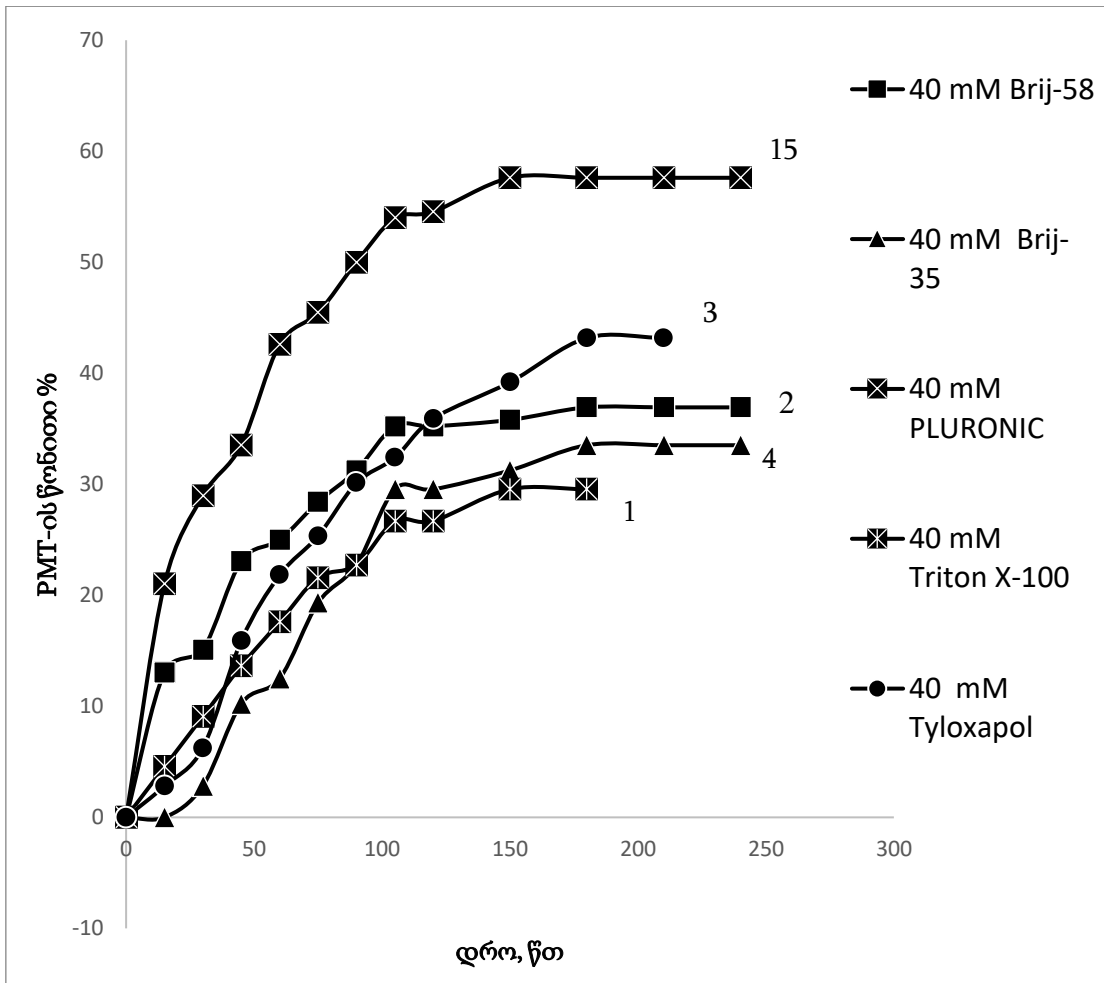
ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების დასახელება	გრაფიკული ფორმულები
პოლიოქსიეთილენის (23) ლაურილის ეთერი - Brij-35	 <p style="text-align: center;">C12 $\left[\text{O}-\text{CH}_2 \right]_{23} \text{OH}$</p>
პოლიოქსიეთილენ (20) ცეტილის ეთერი - Brij 58	 <p style="text-align: center;">Brij 58 $\left[\text{O}-\text{CH}_2 \right]_{20} \text{OH}$</p>
პოლიოქსიეთილენ (4) ლაურილის ეთერი - Brij-30	 <p style="text-align: center;">Brij 30 $\left[\text{O}-\text{CH}_2 \right]_n \text{OH}$ $n \sim 4$</p>
2-[4-(2,4,4-ტრიმეთილპენტან-2-ილ)ფენოქსი]ეთანოლი - Triton X-100	 <p style="text-align: center;">Triton X-100 $\left[\text{O}-\text{CH}_2 \right]_n \text{H}$ $n = 9 - 10$</p>
პოლიოქსიეთილენ (20) სორბიტანის მონოოლეფატი - Tween-80	 <p style="text-align: center;">Tween 80 $w + x + y + z = 20$</p>
პლურონიკი-არაიონური პოლიმერი- Pluronic	 <p style="text-align: center;">$\text{H} \left[\text{O}-\text{CH}_2 \right]_x \left[\text{O}-\text{CH}_2 \right]_y \left[\text{O}-\text{CH}_2 \right]_z \text{OH}$</p>
ტილოქსაპოლი არაიონური თხევადი პოლიმერული - Tyloxapol	 <p style="text-align: center;">$\text{H} \left[\text{O}-\text{CH}_2 \right]_m \text{H} \left[\text{O}-\text{CH}_2 \right]_m \text{H} \left[\text{O}-\text{CH}_2 \right]_m \text{H}$ $m=6-8$ $n \leq 5$</p>

ნახაზი 28-ზე წარმოდგენილია ერთნაირი კონცენტრაციის მქონე, სხვადასხვა ზან-ებით მომზადებული მიკროემულსიებიდან, გამოთავისუფლებული წამლის კონცენტრაციის დროზე დამოკიდებულების მრუდები. მრუდები აჩვენებს, რომ განსხვავებულია სხვადასხვა ზედაპირული აქტიური ნივთიერებისგან მომზადებული მიკროემულსიებიდან პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდის გამოთავისუფლების

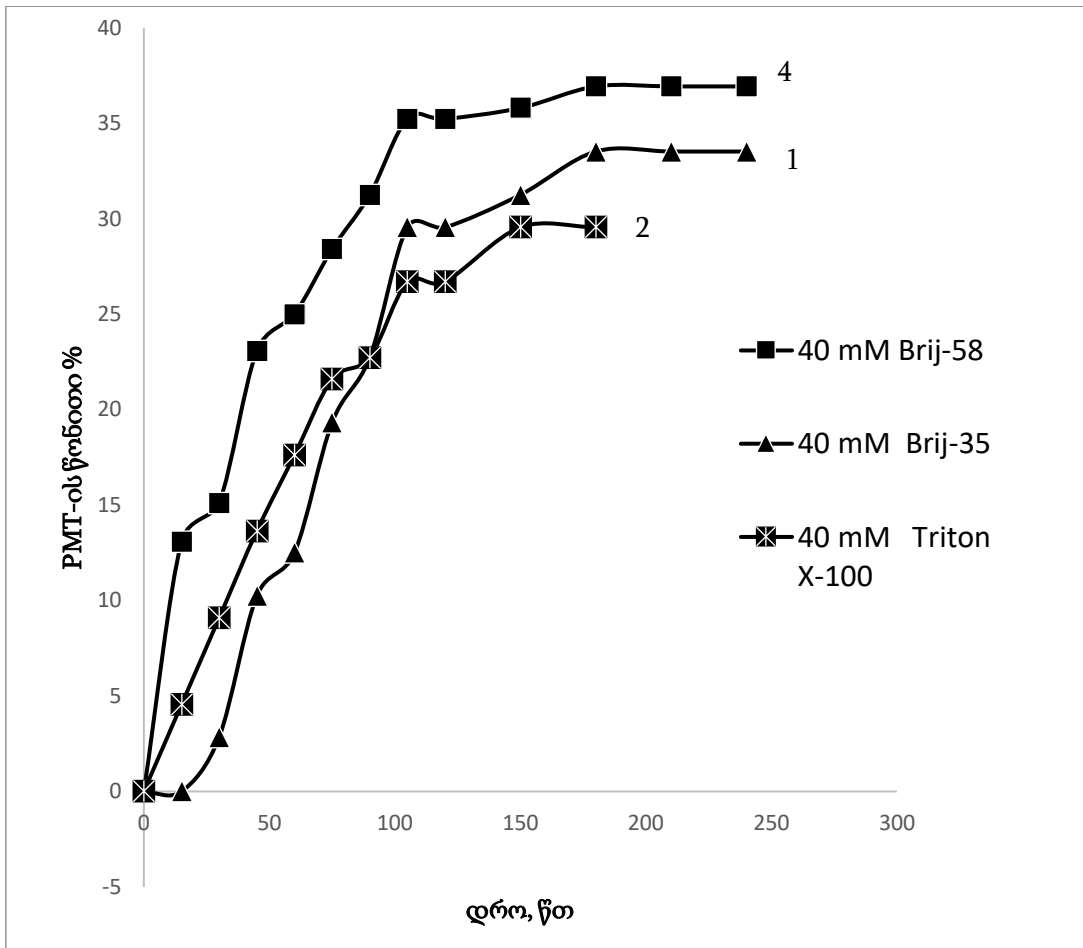
სიჩქარე. გამოვყოთ ერთმანეთისგან მონომერული ტიპის ზან-ებისგან და პოლიმერული ტიპის ზან-ებისგან მომზადებული ზეთი/წყალში მიკროემულსიები.



ნახაზი 28. სხვადასხვა ზანებით მომზადებული მიკროემულსიებიდან: 1 (40 mM Brij-35), 2 (40 mM Triton X-100), 3 (40 mM Tyloxapol), 4 (40 mM Brij-58), 5 (40 mM Pluronic) გამოთავისუფლებული პრომეტაზინის კონცენტრაციის დროზე დამოკიდებულების მრუდები.



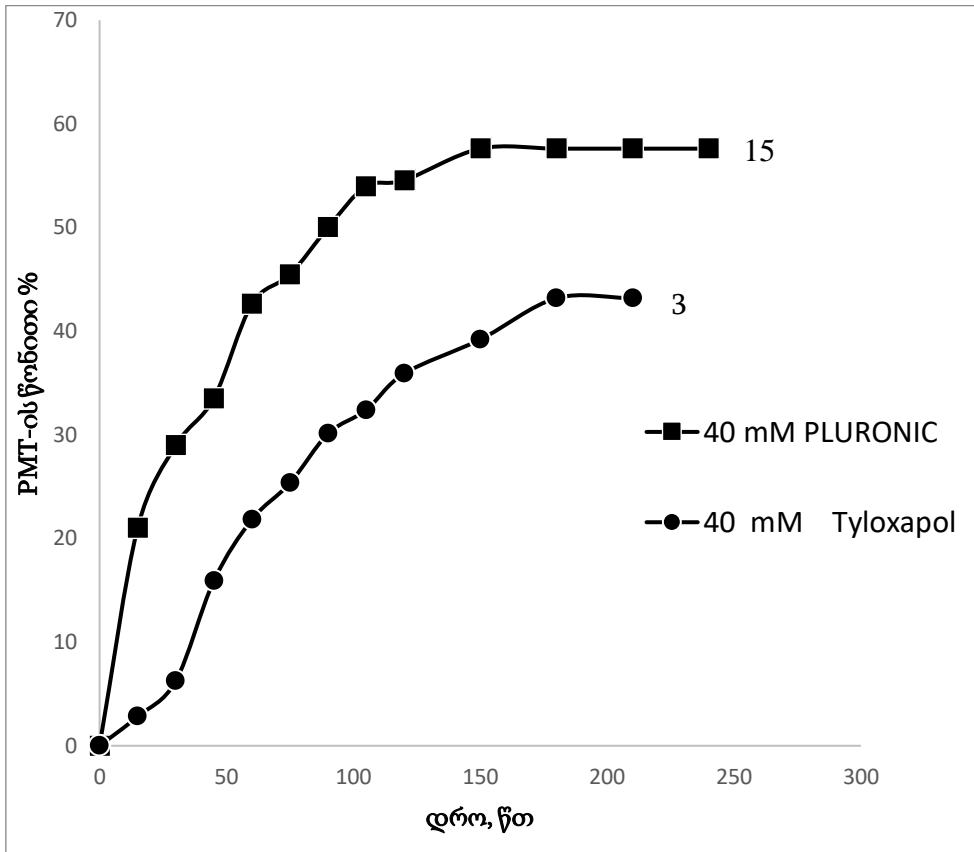
ნახაზი 29. სხვადასხვა ზანებით მომზადებული მიკროემულსიებიდან: 1(40mM Brij-35), 2 (40mM Triton X-100), 3 (40mM Tyloxapol), 4 (40mM Brij-58), 15 (40 mM Pluronic) გამოთავისუფლებული PMT-ის წონითი პროცენტის დროზე დამოკიდებულების მრუდები



ნახაზი 30. მონომერული ტიპის ზანებით მომზადებული მიკროემულსიებიდან: 1(40mM Brij-35), 2 (40mM Triton X-100), 4 (40mM Brij-58), გამოთავისუფლებული PMT-ის წონითი პროცენტის დროზე დამოკიდებულების მრუდები

ნახაზი 30-ზე დაიკვირვება, რომ წამლის გამოთავისუფლების წონითი %-ის მნიშვნელობა Brij-58-ის საფუძველზე მომზადებული მიკროემულსიიდან ყველაზე მაღალია, ხოლო Triton X-100 -ის მიკროემულსიიდან ყველაზე დაბალი. საშუალებდა ამ მხრივ გამოთავისუფლების წონითი %-ის მნიშვნელობა Brij-35-ის ზეთი/წყალში მიკროემულსიიდან. ეს შესაძლოა უკავშირდებოდეს მათ ჰიდროფილურ-ლიპოფილურ ბალანსს, ძლიერი პოლარული თავური ჯგუფები აქვთ Brij-58 (HLB=15.7) და Brij-35 (HLB=16.9), ხოლო Triton X-100 (HLB=13.5) აქვს ჰიდროფილურ-ლიპოფილური ბალანსის შედარებით დაბალი მნიშვნელობა. გამომდინარე აქედან, პრომეტაზინის სუსტი ფუძე ბუნების მოლეკულის განზიდვა მეტად სავარაუდოა

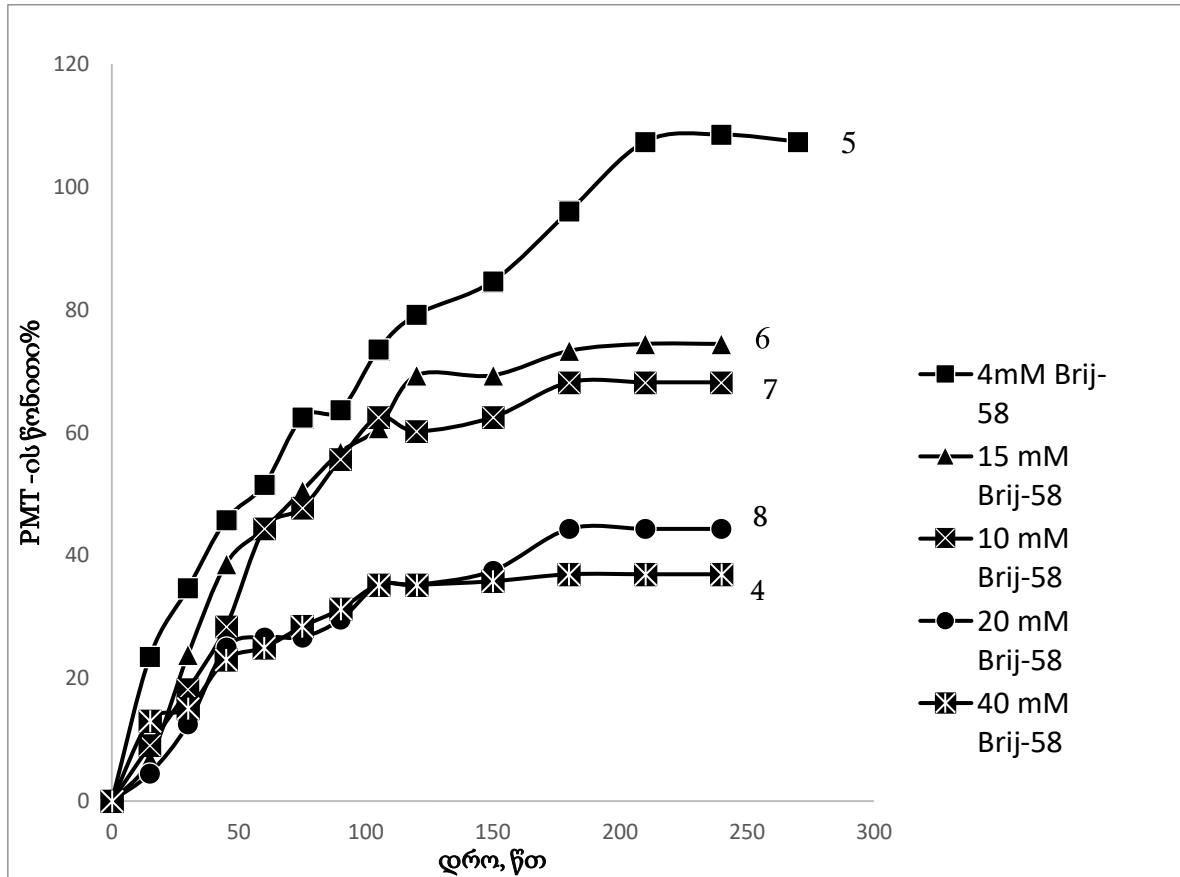
განვითარებული ოქსიეთილენური ჯაჭვის მქონე მიცელების ზედაპირიდან, კერძოდ, Brij-58-ის და Brij-35-ის მიცელების ზედაპირიდან, ვიდრე TritonX-100 მიცელებიდან, რაც განაპირობებს PMT-ს გამოთავისუფლების წონითი % -ის შედარებით მაღალ მნიშვნელობას Brij-58-ის და Brij-35-ის შემთხვევაში.



ნახაზი 31. პოლიმერული ტიპის ზანებით მომზადებული მიკროემულსიებიდან: **3** (40mM Tyloxapol), **15** (40 mM Pluronic) გამოთავისუფლებული PMT-ის წონითი პროცენტის დროზე დამოკიდებულების მრუდები

ნახაზი 31-ზე წარმოდგენილია პოლიმერული ტიპის ნივთიერებების საფუძველზე მომზადებული მიკროემულსიებიდან გამოთავისუფლებული წამლის წონითი პროცენტის დროზე დამოკიდებულების მრუდები, რომლებიც გვიჩვენებს, რომ ჰიდროფილურ-ლიპოფილური ბალანსის მაღალი მნიშვნელობის ტილოქსაპოლიდან

გამოთავისუფლების პროცენტი შედარებით დაბალია, ვიდრე ჰლბ-ს დაბალი მნიშვნელობის პლურონიკის საფუძველზე მომზადებული მიკროემულსიდან.

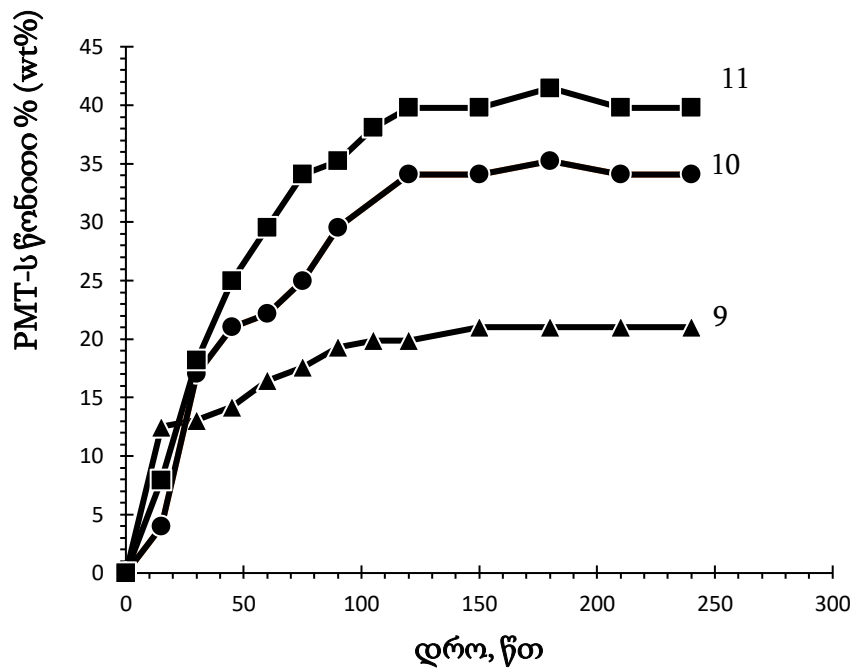


ნახაზი 32. გამოთავისუფლებული პრომეტაზინის წონითი %-ის დროზე დამოკიდებულების მრუდი მიკროემულსიებიდან Brij-58 -ის მზარდი კონცენტრაციის პირობებში: **4** (40mM Brij-58), **5** (4mM Brij-58), **6** (15mM Brij-58), **7** (10mM Brij-58), **8** (20mM Brij-58)

ნახაზი 32-ზე მოცემულია გამოთავისუფლებული პრომეტაზინის წონითი პროცენტის დროზე დამოკიდებულების მრუდი, რომელიც გვიჩვენებს, რომ Brij-58-ის კონცენტრაციის ზრდით გამოთავისუფლებული წამლის წონითი პროცენტი კლებულობს. ეს შესაძლებელია დაკავშირებული იყოს, იმასთან, რომ ზანის კონცენტრაციის ზრდით იზრდება მიცელების რიცხვი და წამალი სოლუბილიზირდება მიცელების უფრო დიდ რაოდენობაში, ამგვარად წამლით

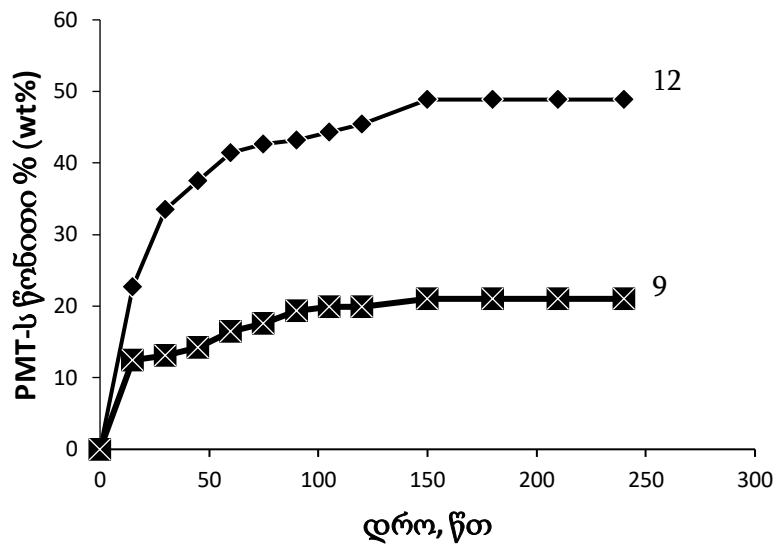
უფრო ნაკლებად იქნება დატვირთული თითოეული მიცელა და ამის გამო წამლის გამოთავისუფლება შენედება.

რაც შეეხება წამლების გამოთავისუფლებას შერეული სისტემებიდან, აქ გამოთავისუფლებული წამლის წონითი პროცენტი ყველაზე ნაკლებია Tween-80-ის და Brij-30-ის შერეულ სისტემაში, ვიდრე დანარჩენ ორ სისტემაში (ნახაზი 33.)

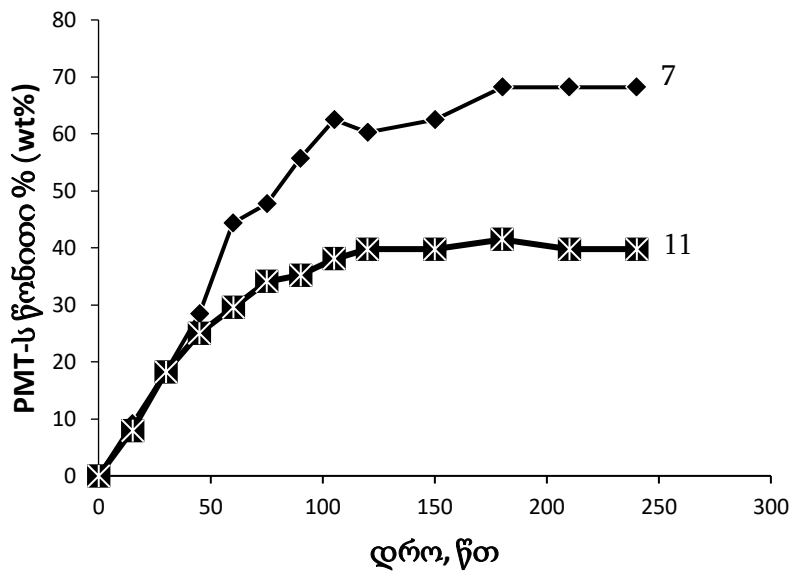


ნახაზი 33 . გამოთავისუფლებული წამლის წონითი %-ის დროზე დამოკიდებულების მრუდები შერეული მიკროემულსიური სისტემებიდან: **9** (13mM Tween 80/46mM Brij 30), **10** (14mM Brij 35/ 46mM Brij 30), **11** (14mM Brij 58/ 44 mM Brij 30)

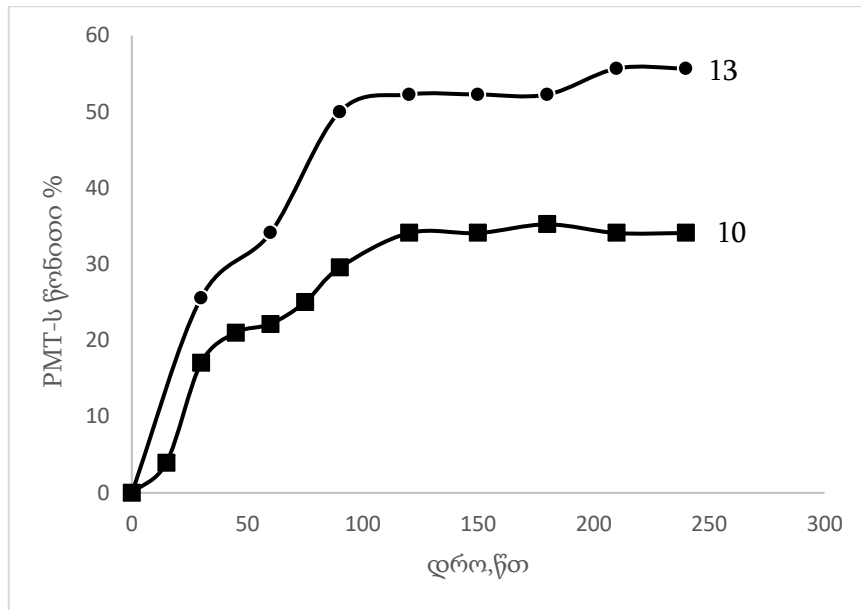
როგორც, ქვემოთ მოყვანილ ნახაზებზეა ნაჩვენები (ნახაზი 34, ნახაზი 35 და ნახაზი 36) დაბალი ჰიდროფილურ-ლიპოფილური ბალანსის მქონე Brij-30-ის (HLB=9.7) შეტანა მეტი ჰიდროფილურობის ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების ნარევიში ამცირებს წამლის გამოთავისუფლებას.



ნახაზი 34. გამოთავისუფლებული PMT-ს წონითი % დროზე დამოკიდებულების მრუდები მიკროემულსიებიდან: #9 (13mM Tween 80/46mM Brij 30), #12 (10mM Tween 80)



ნახაზი 35. გამოთავისუფლებული PMT-ს წონითი % დროზე დამოკიდებულების მრუდები მიკროემულსიებიდან: #7 (10mM Brij-58), #11 (14mM Brij 58/ 44 mM Brij 30)



ნახაზი 36. გამოთავისუფლებული PMT-ს წონითი % დროზე დამოკიდებულების მრუდები მიკროემულსიებიდან: #10 (14mM Brij 35/ 46mM Brij 30), #13 (20mM Brij 35)

შერეული მიკროემულსური სისტემების ოპტიმიზაციისათვის და შესასწავლად, ჩვენს მიერ აგებულ იქნა ფაზური დიაგრამები, ყველა კომპონენტის შერევით და წყლით გატიტრით. მიკროემულსიების ფორმირების ფაზური დიაგრამების შესასწავლად გამოყენებული იქნა სხვადასხვა ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების ნარევი ერთნაირი თანაფარდობით, სხვადასხვა მოცულობაში. თითოეული ფაზური დიაგრამისთვის ზანის ნარევი საფუძვლიანად იყო შერეული ზეთის მოცულობაში. წყლის ტიტრირების მეთოდის გამოყენებოლით, სამფაზიანი დიაგრამის შესაქმნელად, რომელშიც თითოეული ზეთი და ზანის ნარევის კომბინაცია ნელ-ნელა ტიტრირებული იყო წყლის ფაზით. დამატებული წყლის რაოდენობა გამოითვლებოდა მთლიანი მოცულობის 5%-დან 95%-მდე დიაპაზონში, ყოველი შემდეგში 5%-იანი მატებით, შერევას ვახდენდით სარეველას გამოყენებით. ვიზუალური დაკვირვების საფუძველზე ვანიჭებდით სხვადასხვა კატეგორიებს, როგორცაა:

1. გამჭვირვალე და ადვილად დენადი: ნანოემულსია (N).
2. გამჭვირვალე გელი: ნანოგელი (NG).
3. რძიანი/შებინდული: ემულსია (E).
4. რძიანი გელი: ემულგელი (EG).

დაკვირვების შედეგად მიღებულ მონაცემებს ვინიშნავდით ცხრილში და ვითვლიდით ზეთის, ზანის ნარევის და წყლის პროცენტულ მაჩვენებელს (ცხრილი 5, ცხრილი 6, ცხრილი 7).

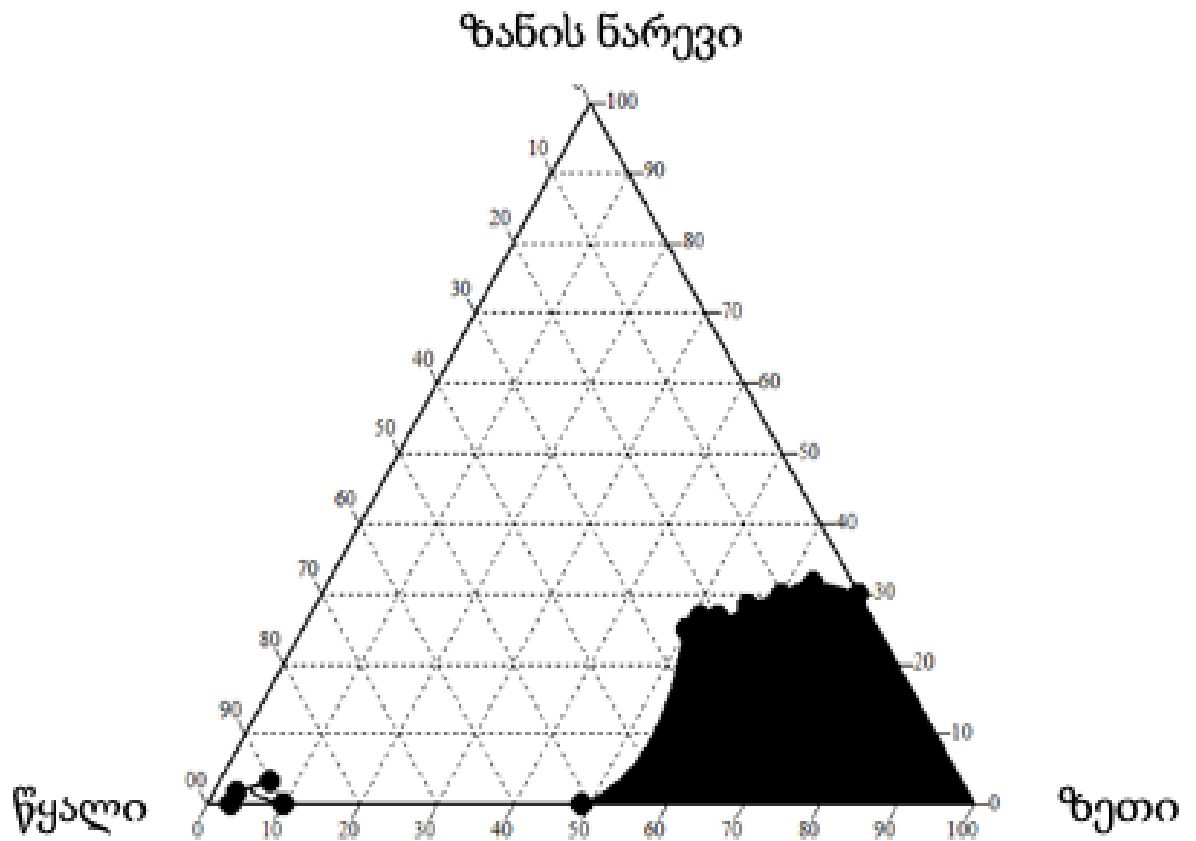
მიღებული მონაცემების გამოყენებით, ზეთის, ზანის, თანაზანის ოპტიმალური კონცენტრაციების დასადგენად, ვაგებდით ფაზურ დიაგრამებს, თითოეული შერეული მიკროემულსიური სისტემისთვის, პროგრამული უზრუნველყოფის CHEMIX School v.3.51 დახმარებით (სურათი 7, სურათი 8, სურათი 9.).

სამკუთხა ფაზურ დიაგრამაში წარმოდგენილი გამუქებული უბანი, მიუთითებს მიკროემულსიის წარმოქმნის რეგიონს. რაც უფრო დიდია მიკროემულსიის რეგიონის ზომა სამფაზიან დიაგრამაში, უფრო დიდია თვითემულსიფიკაციის ეფექტურობა [42].

ცხრილი 5. ფაზური დიაგრამის ასაგებად გამოყენებული ზეთის, ზანის ნარევის და წყლის პროცენტული შემცველობა (ზეთის/ზანის ნარევი თანაფარდობით 1:2)

ზან-ების Brij-58/Brij-30 თანაფარდობით 1:1

	ზეთი (გ)	ზანის ნარევი (გ)	წყალი(გ)	დამატებული წყალი (გ)	მთლიანად (გ)	ზეთი (%)	ზანის ნარევი (%)	წყალი (%)
1	0,3	0,6	0,048	0	0,948	31,65	63,29	5,06
2	0,3	0,6	0,1	0,052	1	30,00	60,00	10,00
3	0,3	0,6	0,16	0,06	1,06	28,30	56,60	15,09
4	0,3	0,6	0,225	0,065	1,125	26,67	53,33	20,00
5	0,3	0,6	0,3	0,075	1,2	25,00	50,00	25,00
6	0,3	0,6	0,39	0,09	1,29	23,26	46,51	30,23
7	0,3	0,6	0,485	0,095	1,385	21,66	43,32	35,02
8	0,3	0,6	0,6	0,115	1,5	20,00	40,00	40,00
9	0,3	0,6	0,74	0,14	1,64	18,29	36,59	45,12
10	0,3	0,6	0,9	0,16	1,8	16,67	33,33	50,00
11	0,3	0,6	1,1	0,2	2	15,00	30,00	55,00
12	0,3	0,6	1,35	0,25	2,25	13,33	26,67	60,00
13	0,3	0,6	1,67	0,32	2,57	11,67	23,35	64,98
14	0,3	0,6	2,1	0,43	3	10,00	20,00	70,00
15	0,3	0,6	2,7	0,6	3,6	8,33	16,67	75,00
16	0,3	0,6	3,6	0,9	4,5	6,67	13,33	80,00
17	0,3	0,6	5,2	1,6	6,1	4,92	9,84	85,25
18	0,3	0,6	8,3	3,1	9,2	3,26	6,52	90,22
19	0,3	0,6	18	9,7	18,9	1,59	3,17	95,24



ზეთი / ზან თანაფარდობა	ზეთის ფაზის კომპონენტების თანაფარდობა	ზან-ების თანაფარდობა
1:2	IPM / ბუთანოლი (8:1)	Brij-58 / Brij-30 (1:1)

სურათი 7. Brij-58/Brij-30 ზანის ნარევით მომზადებული მიკროემულსიის ფაზური დიაგრამა.

ცხრილი 6. ფაზური დიაგრამის ასაგებად გამოყენებული ზეთის, ზანის ნარევის და წყლის პროცენტული შემცველობა (ზეთის/ზანის ნარევი თანაფარდობით 1:2)

ზან-ების ნარევი Brij-35/Brij-30 თანაფარდობით 1:1

	ზეთი (გ)	ზან-ების ნარევი (გ)	წყალი(გ)	დამატებული წყალი (გ)	მთლიანად (გ)	ზეთი (%)	ზანის ნარევი (%)	წყალი (%)
1	0,6	1,2	0,095	0	1,895	31,66	63,32	5,01
2	0,6	1,2	0,2	0,105	2	30,00	60,00	10,00
3	0,6	1,2	0,32	0,12	2,12	28,30	56,60	15,09
4	0,6	1,2	0,45	0,13	2,25	26,67	53,33	20,00
5	0,6	1,2	0,6	0,15	2,4	25,00	50,00	25,00
6	0,6	1,2	0,77	0,17	2,57	23,35	46,69	29,96
7	0,6	1,2	0,97	0,2	2,77	21,66	43,32	35,02
8	0,6	1,2	1,2	0,23	3	20,00	40,00	40,00
9	0,6	1,2	1,5	0,3	3,3	18,18	36,36	45,45
10	0,6	1,2	1,82	0,32	3,62	16,57	33,15	50,28
11	0,6	1,2	2,2	0,38	4	15,00	30,00	55,00
12	0,6	1,2	2,7	0,5	4,5	13,33	26,67	60,00
13	0,6	1,2	3,4	0,7	5,2	11,54	23,08	65,38
14	0,6	1,2	4,2	0,8	6	10,00	20,00	70,00
15	0,6	1,2	5,4	1,2	7,2	8,33	16,67	75,00
16	0,6	1,2	7,2	1,8	9	6,67	13,33	80,00
17	0,6	1,2	10,4	3,2	12,2	4,92	9,84	85,25
18	0,6	1,2	16,2	5,8	18	3,33	6,67	90,00
19	0,6	1,2	34	17,8	35,8	1,68	3,35	94,97



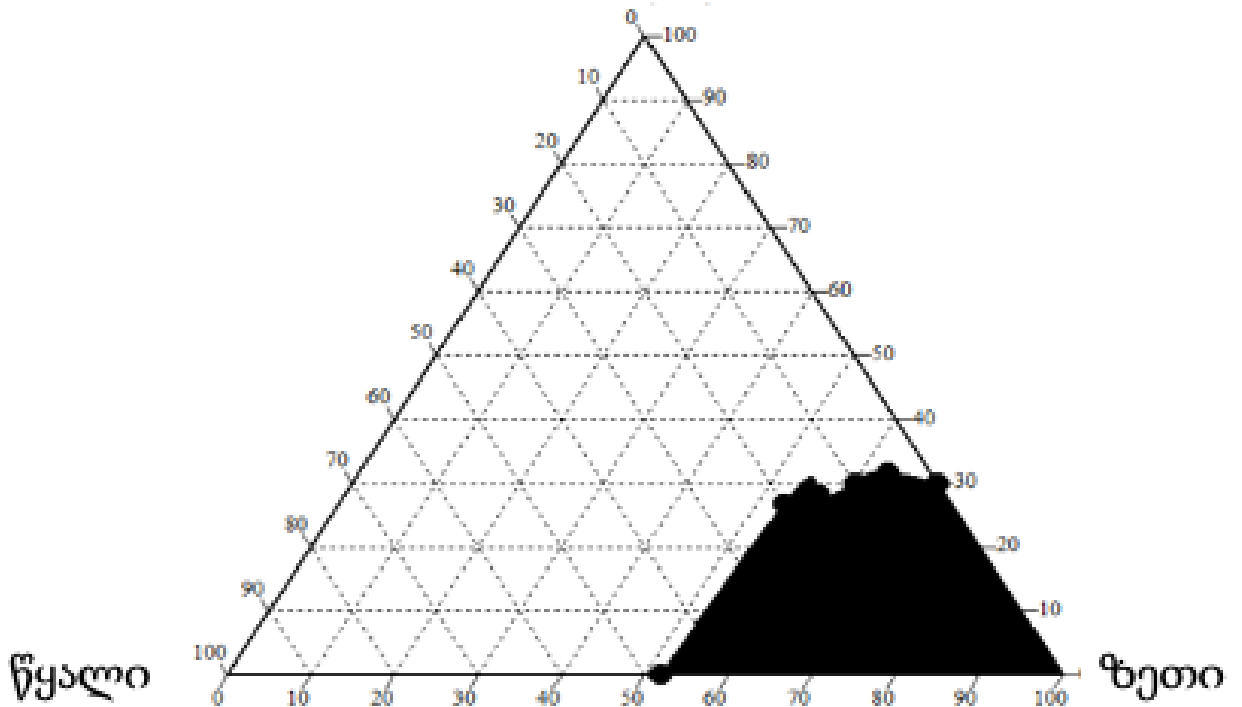
ზეთი / ზან თანაფარდობა	ზეთის ფაზის კომპონენტების თანაფარდობა	ზან-ების თანაფარდობა
1:2	IPM / ბუთანოლი (8:1)	Brij-35 / Brij-30 (1:1)

სურათი 8. Brij-35/Brij-30, ზანის ნარევით მომზადებული მიკროემულსიის ფაზური დიაგრამა.

ცხრილი 7. ფაზური დიაგრამის ასაგებად გამოყენებული ზეთის, ზანის ნარევის და წყლის პროცენტული შემცველობა (ზეთის/ზანის ნარევი თანაფარდობით 1:2)
 ზანის ნარევი Tween-80/Brij-30 თანაფარდობით 1:1

	ზეთი (გ)	ზანი ს ნარევი (გ)	წყალი (გ)	დამატებ ული წყალი (გ)	მთლი ანად (გ)	ზეთი (%)	ზანის ნარევი (%)	წყალი (%)
1	1	2	0,16	0	3,16	31,65	63,29	5,06
2	1	2	0,33	0,17	3,33	30,03	60,06	9,91
3	1	2	0,53	0,2	3,53	28,33	56,66	15,01
4	1	2	0,75	0,22	3,75	26,67	53,33	20,00
5	1	2	1	0,25	4	25,00	50,00	25,00
6	1	2	1,29	0,29	4,29	23,31	46,62	30,07
7	1	2	1,62	0,33	4,62	21,65	43,29	35,06
8	1	2	2	0,38	5	20,00	40,00	40,00
9	1	2	2,5	0,5	5,5	18,18	36,36	45,45
10	1	2	3	0,5	6	16,67	33,33	50,00
11	1	2	3,7	0,7	6,7	14,93	29,85	55,22
12	1	2	4,5	0,8	7,5	13,33	26,67	60,00
13	1	2	5,6	1,1	8,6	11,63	23,26	65,12
14	1	2	7	1,4	10	10,00	20,00	70,00
15	1	2	9	2	12	8,33	16,67	75,00
16	1	2	12	3	15	6,67	13,33	80,00
17	1	2	17	5	20	5,00	10,00	85,00
18	1	2	27	10	30	3,33	6,67	90,00
19	1	2	57	30	60	1,67	3,33	95,00

ზანის ნარევი



ზეთი / ზან თანაფარდობა	ზეთის ფაზის კომპონენტების თანაფარდობა	ზან-ების თანაფარდობა
1:2	IPM / ზუთანოლი (8:1)	Tween 80 / Brij-30 (1:1)

სურათი 9. Tween-80/Brij-30 ზანის ნარევით მომზადებული მიკროემულსიის ფაზური დიაგრამა.

წამლის გამოთავისუფლების კინეტიკის შესაფასებლად, მიღებულ შედეგებს ვამუშავებდით კორსმაიერ-ჰეპასის მოდელის საფუძველზე, განტოლებით:

$$\frac{M_t}{M} = kt^n \quad (20)$$

სადაც $\frac{M_t}{M}$ არის t დროში წამლის გამოთავისუფლებული ფრაქცია;

M - სადიალიზე პარკში შეტანილი წამლის რაოდენობა;

M_t - t დროში გამოთავისუფლებული წამლის რაოდენობა;

k - კინეტიკური კონსტანტა;

n - დიფუზიური ექსპონენტა. რომლის მნიშვნელობა დამოკიდებულია წამლის გამოთავისუფლების მექანიზმზე.

თუ $n=0.5$ ადგილი აქვს ფიკისეულ დიფუზიას; ხოლო, თუ $0.5 < n < 1$ ესაა ანომალური (არა-ფიკისეული) დიფუზია.

t დროში წამლის გამოთავისუფლებული ფრაქცია $\frac{M_t}{M}$ გადაგვყავს %-ში. ამისათვის,

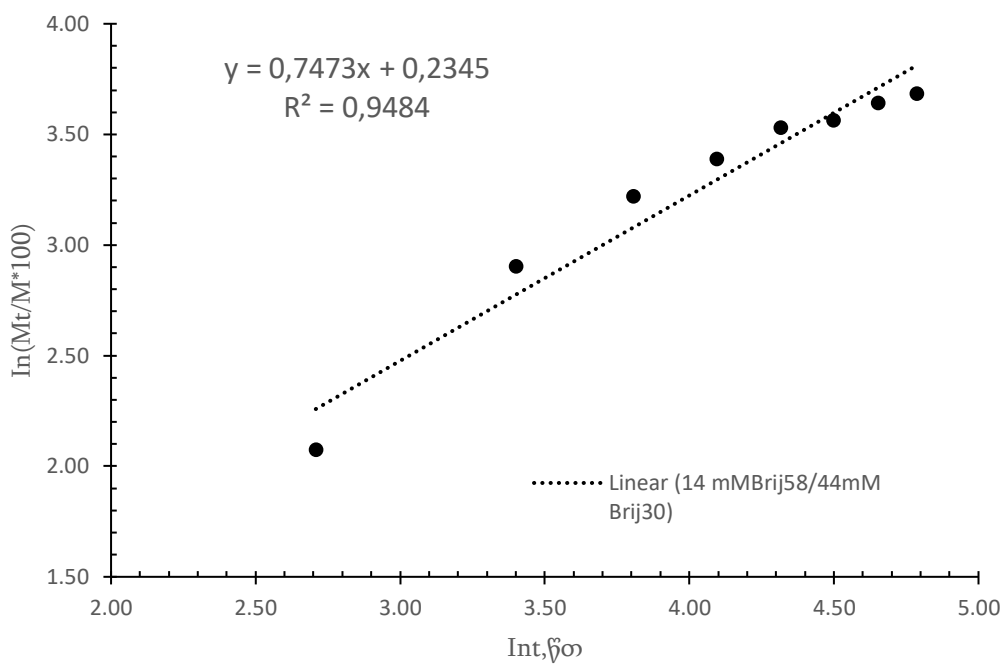
$\frac{M_t}{M} = kt^n$ განტოლების ორივე მხარეს ვამრავლებთ 100-ზე და წრფის განტოლების მისაღებად ვალოგარიტმებთ:

$$\ln\left(\frac{M_t}{M}, \%\right) = \ln 100k + n \ln t \quad (21)$$

ვაგებთ $\ln\left(\frac{M_t}{M}, \%\right)$ დამოკიდებულებას $\ln t$ -ზე. (ნახაზი 37. ნახაზი 38. ნახაზი 39.) n და $100k$ გამოითვლება x -ღერძის მიმართ წრფის დახრიდან და y -ღერძზე მოკვეთილი მონაკვეთიდან.

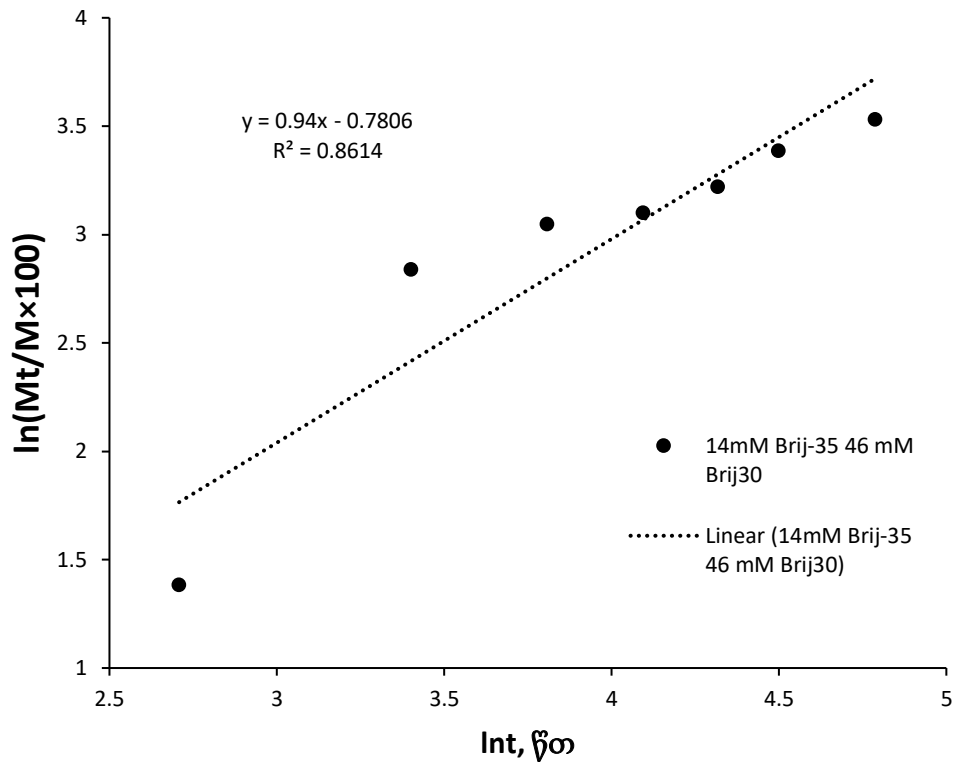
ცხრილი 8-ში წარმოდგენილია პრომეტაზინის სხვადასხვა შედგენილობის მიკროემულსიებიდან დიფუზიური ექსპონენტას (n) და კინეტიკური კონსტანტის (k) რიცხვითი მნიშვნელობები. დიფუზიური ექსპონენტა (n) წარმოდგენას გვიქმნის იმაზე, თუ რა მექანიზმით მოხდა წამლის გამოთავისუფლება. ცხრილიდან ჩანს, რომ წამლის გამოთავისუფლება ემორჩილება ფიკის დიფუზიის კანონს მხოლოდ წყლის არიდან, ხოლო მიკროემულსიებიდან პრომეტაზინის გამოთავისუფლება მიეკუთვნება არაფიკის დიფუზიას ანუ ანომალურ დიფუზიას.

14 mMBrij 58+ 44mM Brij30



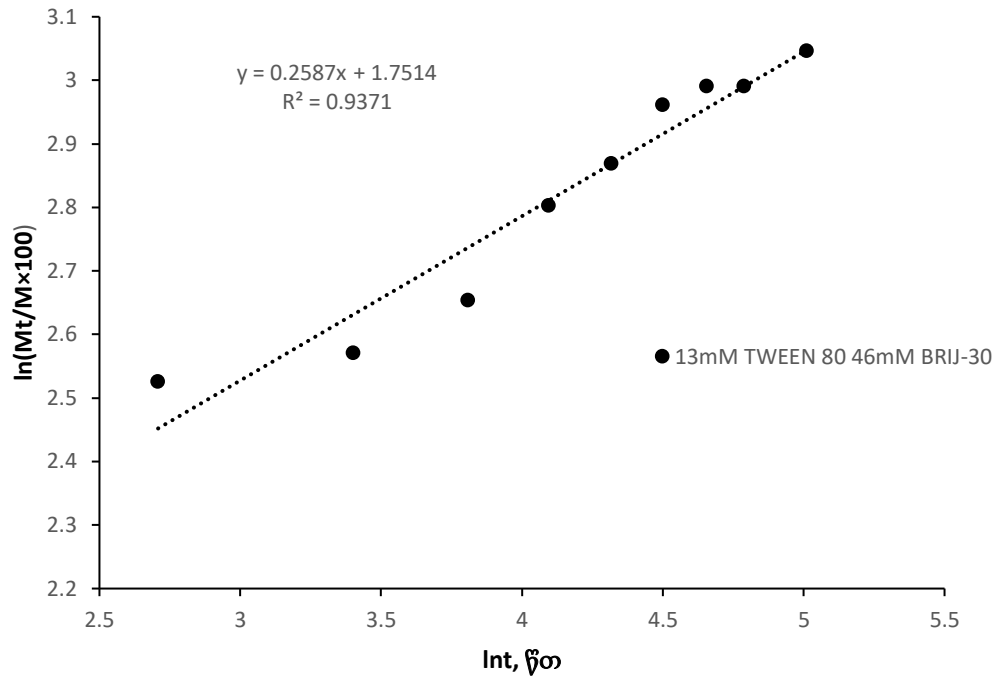
ნახაზი 37. $\ln (Mt/Mx100)$ -ის Int -ზე დამოკიდებულების გრაფიკი შერეული მიკროემულსიდან (Brij 58 + Brij30) პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდის გამოთავისუფლებისას

14mM Brij-35+46 mM Brij30



ნახაზი 38. $\ln (Mt/M \times 100)$ -ის $\ln t$ -ზე დამოკიდებულების გრაფიკი შერეული მიკროემულსიიდან (Brij-35 + Brij30) პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდის გამოთავისუფლებისას

13mM TWEEN 80 + 46mM BRIJ-30



ნახაზი 39. $\ln (Mt/Mx100)$ -ის $\ln t$ -ზე დამოკიდებულების გრაფიკი შერეული მიკროემულსიდან (Tween 80 + Brij30) პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდის გამოთავისუფლებისას

ცხრილი 8. პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდის მიკროემულსიებიდან გამოთავისუფლების კინეტიკური მახასიათებლები

მიკროემულსიის ნომერი მრუდზე	მიკროემულსიის შედგენილობა	დიფუზიური ექსპონენტი (n)	კინეტიკური კონსტანტა, 100k
14	19.5 mM PMT + წყალი	0,4852	5,16
5	19.5 mM PMT + 4 mM Brij-58	0.5603	5,20
7	19.5 mM PMT + 10 mM Brij-58	0,8343	1,13
6	19.5 mM PMT + 15 mM Brij-58	0,8387	1,16
8	19.5 mM PMT + 20 mM Brij-58	0,8336	0,97
4	19.5 mM PMT + 40 mM Brij-58	0.475	3.63
1	19.5 mM PMT + 40 mM Brij-35	0,7593	1,75
13	19.5 mM PMT + 20mM Brij-35	0,4898	4,82
2	19.5 mM PMT + 40 mM Triton X-100	0,829	1,85
3	19.5 mM PMT + 40 mM Tyloxapol	1,1235	5,9
12	19.5 mM PMT + 10mM TWEEN-80	0,3036	10,94
15	19.5 mM PMT + 40 mM Pluronic	0,716	1,7622
11	19.5 mM PMT + 14 mM Brij-58+ +44 mM Brij-30	0,7473	1,26
10	19.5 mM PMT + 14 mM Brij-35 + 46 mM Brij-30	0,9400	0,46
9	19.5 mM PMT + 13 mM Tween-80 +46 mM Brij-30	0,2587	5,69

ცხრილი 8-ში წარმოდგენილ მონაცემებზე დაკვირვებით შესაძლებელია შევნიშნოთ ასეთი კანონზომიერება, რომ დიფუზიური ექსპონენტას მნიშვნელობას შედარებით მაღალი მნიშვნელობა აქვს ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების მაღალ კონცენტრაციაზე, კერძოდ, 20mM Brij-35 და 40 mM Brij-35 მიკროემულსიებიდან წამლის გამოთავისუფლებისას დიფუზიური კონსტანტას მნიშვნელობა ტოლია შესაბამისად 0.4898 და 0.7593; ანალოგიურად, 4 mM Brij-58 და 20 mM Brij-58 მიკროემულსიების შემთხვევაში კი 0.5603 და 0.8336 შესაბამისად. გარდა ამისა აღსანიშნავია, რომ კინეტიკური კონსტანტას მნიშვნელობას შედარებით მაღალი მნიშვნელობა აქვს ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების დაბალ კონცენტრაციაზე, კერძოდ, 20mM Brij-35 და 40 mM Brij-35 მიკროემულსიებიდან წამლის გამოთავისუფლებისას კინეტიკური კონსტანტას მნიშვნელობა ტოლია შესაბამისად 4.82 და 1.75; ანალოგიურად, 4 mM Brij-58 და 20 mM Brij-58 მიკროემულსიების შემთხვევაში კი 5.20 და 0.97 შესაბამისად.

დასკვნები

- პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდი შედარებით დაბალი სიჩქარით გამოთავისუფლდება TritonX-100 და Tyloxapol-ის საფუძველზე მომზადებული მიკროემულსიებიდან, რაც სავარაუდოდ დაკავშირებულია მიკროემულსიის წარმომქმნელი ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების TritonX-100 და Tyloxapol-ის ჰიდროფილურ-ლიპოფილური ბალანსის შედარებით მცირე მნიშვნელობასთან (HLB=12-13).
- პრომეტაზინის გამოთავისუფლების პროცესი შესწავლილი მიკროემულსიებიდან ძირითადად ხასიათდება დიფუზიური ექსპონენტას მაღალი მნიშვნელობით ($n > 0.5$), რაც მიუთითებს, რომ გამოთავისუფლების პროცესი არ ემორჩილება ფიკისეულ დიფუზიას.
 - დიფუზიური ექსპონენტას მნიშვნელობას შედარებით მაღალი მნიშვნელობა აქვს ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების მაღალ კონცენტრაციაზე, კერძოდ, 20mM Brij-35 და 40 mM Brij-35 მიკროემულსიებიდან წამლის გამოთავისუფლებისას დიფუზიური კონსტანტას მნიშვნელობა ტოლია შესაბამისად 0.4898 და 0.7593;

ანალოგიურად, 4 mM Brij-58 და 20 mM Brij-58 მიკროემულსიების შემთხვევაში კი 0.5603 და 0.8336 შესაბამისად.

- კინეტიკური კონსტანტას მნიშვნელობას შედარებით მაღალი მნიშვნელობა აქვს ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების დაბალ კონცენტრაციაზე, კერძოდ, 20mM Brij-35 და 40 mM Brij-35 მიკროემულსიებიდან წამლის გამოთავისუფლებისას კინეტიკური კონსტანტას მნიშვნელობა ტოლია შესაბამისად 4.82 და 1.75; ანალოგიურად, 4 mM Brij-58 და 20 mM Brij-58 მიკროემულსიების შემთხვევაში კი 5.20 და 0.97 შესაბამისად.

ზოგადი დასკვნები

1. AOT-ის საფუძველზე მომზადებული წყალი/ზეთში მიკროემულსიური მოძრავი ფაზებით ელუირებისას კოფეინი ძლიერად შეკავდება ($k=6.8$) ეთილის ჯგუფებით მოდიფიცირებულ სილიკაგელის სტაციონარულ ფაზაზე, ხოლო ბარბიტურატები ელუირდებიან შეკავების ფაქტორის მცირე მნიშვნელობით ($k=0.8$), რაც თანხმობაშია ელუირების ზოგად კანონზომიერებასთან შებრუნებული მიკროემულსიებით ელუირებისას, რომლის თანახმადაც ნიმუშების შეკავება წყალი/ზეთში მიკროემულსიურ თხევად ქრომატოგრაფიაში მოდელური ნივთიერებების $\log P$ სიდიდის უკუპროპორციულია.
2. მოდელური ნაერთების შეკავების ფაქტორების მნიშვნელობები ქაოტროპული პერქლორატ-იონებით მოდიფიცირებული შებრუნებული მიკროემულსიის გამოყენებით დაახლოებით 1.1-1.6 -ჯერ უფრო მაღალია, ვიდრე კოსმოტროპული აცეტატის იონების შემთხვევაში, რაც დაკავშირებულია ნივთიერებების ქრომატოგრაფიულ შეკავებაში ჰოფმანისტერის იონების წვლილთან.
3. მოდელურ ნივთიერებათა შეკავების ფაქტორების მნიშვნელობა კოსმოტროპული და ქაოტროპული დანამატების, როგორც იონური, ასევე არაიონური დანამატების შემთხვევაში, დამოკიდებულია ზან-ის ფენაში გასული წყლის ფრაქციის მნიშვნელობაზე, კერძოდ, რაც მაღალია ზან-ის ფენაში გასული წყლის ფრაქციის მნიშვნელობა, მით უფრო მეტად აუმჯობესებს მოცემული კოსმოტროპული თუ ქაოტროპული დანამატი მოდელურ ნივთიერებათა ხსნადობას და მით მეტია ქრომატოგრაფიული შეკავების ფაქტორი, რაც დაიკვირვება კოსმოტროპული გლუკოზის (55%) და ქაოტროპული კალიუმის პერქლორატის (39%) დანამატების თანაობისას.
4. ნატრიუმის ბის (2-ეთილჰექსილ) სულფოსუქცინატის და პოლიოქსიეთილენ (4) ლაურილის ეთერის საფუძველზე მომზადებულ შებრუნებულ მიკროემულსიაში წყალი და ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების მოლური კონცენტრაციების თანაფარდობის ($W=0, 2, 3$ და 4) ზრდა აისახება შეკავების ზრდაში მხოლოდ წყლის პირველი ულუფის შეტანის შემდეგ, W -ს შემდგომი ზრდით შეკავების ფაქტორები მცირდება.

5. შეკავების ფაქტორები W-ს ზრდით შებრუნებული მიცელების წყლის ჯიბეებში 0.025 ნატრიუმის აცეტატის თანაობისას მცირდება, ხოლო 0.025 კალიუმის პერქლორატის შემთხვევაში იზრდება, რაც მიუთითებს ნიმუშებია ხსნადობის გაუმჯობესებაზე ქაოტოპული პერქლორატ-იონების გავლენით.
6. პრომეტაზინის ჰიდროქლორიდი შედარებით დაბალი სიჩქარით გამოთავისუფლდება TritonX-100 და Tyloxapol-ის საფუძველზე მომზადებული მიკროემულსიებიდან, რაც სავარაუდოდ დაკავშირებულია მიკროემულსიის წარმომქმნელი ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებების TritonX-100 და Tyloxapol-ის ჰიდროფილურ-ლიპოფილური ბალანსის შედარებით მცირე მნიშვნელობასთან (HLB=12-13).
7. პრომეტაზინის გამოთავისუფლების პროცესი შესწავლილი მიკროემულსიებიდან ძირითადად ხასიათდება დიფუზიური ექსპონენტას მაღალი მნიშვნელობით ($n > 0.5$), რაც მიუთითებს, რომ გამოთავისუფლების პროცესი არ ემორჩილება ფიკისეულ დიფუზიას.
8. დიფუზიური ექსპონენტას მნიშვნელობას შედარებით მაღალი მნიშვნელობა აქვს ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების მაღალ კონცენტრაციაზე, კერძოდ, 20mM Brij-35 და 40 mM Brij-35 მიკროემულსიებიდან წამლის გამოთავისუფლებისას დიფუზიური კონსტანტას მნიშვნელობა ტოლია შესაბამისად 0.4898 და 0.7593; ანალოგიურად, 4 mM Brij-58 და 20 mM Brij-58 მიკროემულსიების შემთხვევაში კი 0.5603 და 0.8336 შესაბამისად.
9. კინეტიკური კონსტანტას მნიშვნელობას შედარებით მაღალი მნიშვნელობა აქვს ზედაპირულად აქტიური ნივთიერების დაბალ კონცენტრაციაზე, კერძოდ, 20mM Brij-35 და 40 mM Brij-35 მიკროემულსიებიდან წამლის გამოთავისუფლებისას კინეტიკური კონსტანტას მნიშვნელობა ტოლია შესაბამისად 4.82 და 1.75; ანალოგიურად, 4 mM Brij-58 და 20 mM Brij-58 მიკროემულსიების შემთხვევაში კი 5.20 და 0.97 შესაბამისად.

გამოყენებული ლიტერატურა

- [1] Sachs, J.N. Woolf, Th.B., "Understanding the Hofmeister Effect in Interactions between Chaotropic Anions and Lipid Bilayers: Molecular Dynamics Simulations," *J.Am.Chem.Soc.*, vol. 125, no. 29, pp. 8742-8743., 2003.
- [2] Calvaruso.G, Minore.A, Turco.Liveri ,V., "FT-IR Investigation of the Urea State in AOT Reversed Micelles," *Journal Colloid and Interface Science*, vol. 243, no. 1, pp. 227-232, 2001.
- [3] Madhav S., Gupta D.A., " Review on Microemulsion Based system," *Int. J. Pharm. Sci. Res*, vol. 2, no. 8, pp. 1888-1899, 2011.
- [4] Danielsson I, Lindman B, "The definition of microemulsion," *Colloid Surf* , vol. 3, pp. 391-392, 1981.
- [5] Narang AS, Delmarre D, Gao D, "Stable drug encapsulation in micelles and microemulsions.," *Int J Pharm* , vol. 345, pp. 9-25, 2007.
- [6] Yuan Y, Li S-M, Mo F-K, D-F Zhong, " Investigation of microemulsion system for transdermal delivery of meloxicam.," *Int J Pharm* , vol. 321, pp. 117-123, 2006.
- [7] Porras, M., Solans, C., González, C., Martínez, A., Guinart, A. and Gutiérrez, J.M., "Studies of formation of W/O nanoemulsions.," *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp*, vol. 249, pp. 115-118, 2004.
- [8] Bourrel, M.; Schechter, , R., "Microemulsions and Related Systems;," *Marcel Dekker: New York.*, (1988).
- [9] P. A. Winsor, "Hydrotropy, solubilisation and related emulsification processes," *Trans. Faraday Soc.* , pp. 44, 376., 1948.
- [10] Schulman, J. H.; Stoeckenius, W.; Prince, M. J. , "Mechanism of Formation and Structure of Micro Emulsions by Electron Microscopy," *Phys. Chem.* , vol. 1677, p. 63, 1959.
- [11] Friberg, S. E.; Mandell, L.; Larsson, M. J: , "Mesomorphous Phases, a Factor of Importance for the Properties of Emulsions," *Colloid Interface Sci.* , pp. 29, 155., 1969.
- [12] Chandra A., Sharma P.K., "Microemulsions : An Overview," *Pharmainfonet*, vol. 6, no. 2, 2008.
- [13] Patel M.R., Patel R.B, Parikh J.R., Bhatt K.K., Kundawala A.J. , "Microemulsions : As Novel Drug Delivery Vehicle," *Pharmainfonet 2007*, pp. 5-6, 2007.
- [14] Berthod, A., Nicolas, O. and Porthault, M., "Water in oil microemulsions as mobile phase in liquid chromatography.," *Anal. Chem*, vol. 62, p. 1402–1407. doi:10.1021/ac00213a011., 1990.
- [15] K.Altria, M.Broderick, S. Donegan,, "Preliminary Study on the Use of Water-in-Oil Microemulsion Eluents in HPLC," *J. Chromatographia*, pp. 341-348, 2005.
- [16] Sampad Ghosha, Anirban Rayb, Nabakumar Pramanikc, „Self-assembly of surfactants: An overview on general aspects of amphiphiles," *Biophysical Chemistry*, p. 265, October 2020.
- [17] Aboofazeli, R., Lawrence, M.J., "Investigation into the formation and characterization of phospholipids microemulsions," *Int. J. Pharm*, vol. 93, p. 161 – 175, 1993.
- [18] M. Lawrence, "Surfactant systems: microemulsions and vesicles as vehicles for drug delivery.," *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet*, vol. 19, no. 3, pp. 257-269, 1994.
- [19] Lawrence M.J,Rees G.D, " Microemulsion-based media as novel drug delivery systems," *Advanced Drug Delivery Reviews* , p. 89–121, 2000.

- [20] Agrawal O.P., Agrawal S., "An Overview Of New Drug Delivery System: Microemulsion," *Asian J. Pharm. Sci. Tech*, vol. 2, no. 1, pp. 5-12, 2012.
- [21] M. Prince, „A theory of aqueous emulsion. I. Negative interfacial tension at the oil/water interface,“ *J. Colloid Interface Sci*, pp. 165-173, 1967.
- [22] A. Martin, *Coarse Dispersions In Physical Pharmacy*, Fourth Edition, New Delhi: B.I. Waverly Pvt. Ltd, 1994; 495 – 496..
- [23] Rao Y.S, Deepthi K.S, Chowdary K.P.R., "Microemulsions: A Novel Drug Carrier System," *Inter. J. Drug Deli. Tech*, vol. 1, no. 2, pp. 39-41, 2009.
- [24] Fuhrop, J.H. Köning, J., „Membranes and Molecular Assemblies: The Synkinetic Approach,“ *The Royal Society of Chemistry*, 1994.
- [25] J. Israelachvili, "Intermolecular and Surface Forces," *Academic Press, London*, vol. 2, p. pp. 129–132., 1991.
- [26] Kunitake, T. Okahata, Y. Shimomura, M. Yasunami, S. Takarabe, K. Am.J, "Formation of stabile bilayer assemblies in water from single-chain amphiphiles. relationship between the amphiphile structure and aggregate morphology," *American Chemical Society*, vol. 103, no. 18, p. 5401–5413, 1981.
- [27] P. Mukerjee, K. J. Mysels, "A Re-evaluation of the Spectral Change Method of Determining Critical Micelle Concentration," *American Chemical Society*, vol. 77, no. 11, pp. 2937-2943, 1955.
- [28] P. Mukerjee, K.J. Mysels, "Critical Micelle Concentrations for Aqueous Surfactant Systems," *U.S. GPO, Washington, D.C.*, no. 36, 1971..
- [29] Van Os, N.M. Haak, J.R. Rupert, L.A.M., „ Physico-chemical Properties of Selected Anionic, Cationic, and Nonionic Surfactants,“ *Elsevier*, 1993.
- [30] Ghosh S. (Ed.), „Physicochemical Properties of Model Catanionic Surfactant Systems,“ *LAP Lambert Academic Publishing*, Germany, 2012..
- [31] S.V. Dvinskikh, K. Yamamoto, U.H. Dürr, et al., "Sensitivity and resolution enhancement in solid-state NMR spectroscopy of bicelles," *J. Magn. Reson*, vol. 184, no. 19, pp. 228-235, 2007.
- [32] J.A. Losonczi, J.H. Prestegard, "Improved dilute bicelle solutions for high-resolution NMR of biological macromolecules," *J. Biomol. NMR*, vol. 12, pp. 447-451, 1998.
- [33] R.S. Prosser, J.S. Hwang, R.R. Vold, "Magnetically aligned phospholipid bilayers with positive ordering: a new model membrane system," *Biophys. J.*, vol. 74, pp. 2405-2418, 1998.
- [34] U.H.N. Dürr, M. Gildenberg, A. Ramamoorthy, „The Magic of Bicelles Lights Up Membrane Protein Structure,“ *Chem. Rev.*, vol. 112, pp. 6054-6074, 2012.
- [35] G. Tartaro , H.Mateos , D. Schirone , R. Angelico, G. Palazzo, "Microemulsion Microstructure(s): A Tutorial Review," *Nanomaterials*, p. 1657, 2020.
- [36] Bhargava, H.N., Narurkar, A., Lieb, L.M., "Using microemulsions for drug delivery,," *Pharm. Tech*, vol. 11, p. 46–52, 1987.
- [37] S. Dutt, P. F. Siril, S. Remitacd, "Swollen liquid crystals (SLCs): A versatile template for the synthesis of nano structured materials," *Royal Society of Chemistry*, vol. 7, p. 5733, 2017.
- [38] W. Vaughan, „Ternary plots,“ 2010 .
- [39] 2017. [Online]. Available: https://chem.libretexts.org/Textbook_Maps/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/DeVoe's_%22Thermodynamics_and_Chemistry%22/13%3A_T.

- [40] "Module 25 Ternary Phase Diagram," [Online]. Available: <http://nptel.ac.in/courses/113105023/Lecture25.pdf>.
- [41] Martin A, Sinko P, Singh Y., Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences. 6th ed, Wolter Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins., 2011.
- [42] Shafiq-un-Nabi S, Shakeel F, Talegaonkar S, Ali J, Baboota S, Ahuja A et al, "Formulation Development and Optimization Using Nanoemulsion Technique: A Technical Note," *AAPS Pharm Sci Tech.*, vol. 8, no. 2, 2007.
- [43] "Chapter 42 – phase diagrams for micellar systems," [Online]. Available: https://www.ncnr.nist.gov/staff/hammouda/summer_school/chapter_42.pdf.
- [44] Nielloud F, Marti-Mestres G. , Pharmaceutical emulsions and suspensions, New York: Marcel Dekker, Inc, 2002.
- [45] „Microemulsion [Internet]. [Http://www.chm.bris.ac.uk](http://www.chm.bris.ac.uk). 2004 [cited 23 July 2017]. Available from: http://www.chm.bris.ac.uk/eastoe/Surf_Chem/3%20Microemulsions.pdf“.
- [46] P. H, „Microemulsion: Prediction of the Phase diagram with a modied Helfrich free energy H_a ,” *Max Planck Institute for Polymer Research Mainz, Germany and Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany*, 2012.
- [47] Grampurohit N., Ravikumar P., Mallya R., " Microemulsions For Topical Use– A Review," *Ind. J. Pharm. edu. & res*, vol. 45, no. 1, pp. 100-107, 2011.
- [48] K.L.LEE, "Applications and Use of Microemulsions," pp. 135-149, 2010.
- [49] Mouik S.P.,Rakshit A.K. , "Physicochemistry and applications of microemulsions," *J. Surface Sci. Technol*, vol. 22, no. 3, pp. 159-186, 2006.
- [50] Rukmini A., Raharjo S., Hastuti P.,Supriyadi S. , "Formulation and stability of water-in-virgin coconut oil microemulsion using ternary food grade nonionic surfactants," *International Food Research Journal* , vol. 19, no. 1, pp. 259-264, 2012.
- [51] Hernandez-Torres, M. A.; Landy, J. S.; Dorsey, J. G., " Reversed Micellar Mobile Phases for Normal-phase Chromatography," *Anal. Chem*, vol. 58, pp. 744-747, 1986.
- [52] El-Sherbiny, D. T. M.; El-Ashry, S. M.; Mustafa, M. A.; El- Emam, A. A.; Hansen, S. H., "Evaluation of the Use of Microemulsions as Eluents in High-performance Liquid Chromatography," *J. Sep. Sci*, vol. 26, pp. 503-509, 2003.
- [53] Berthod, A., Nicolas, O. and Porthault, M., "Water in oil microemulsions as mobile phase in liquid chromatography.," *Anal.Chem*, vol. 62, p. 1402–1407. doi:10.1021/ac00213a011, 1990.
- [54] Altria, K.; Broderick, M.; Donegan, S.; Power, J., "Preliminary Study on the Use of Water-in-Oil Microemulsion Eluents in HPLC.," *Chroma*, vol. 62, p. 341–348, 2005.
- [55] Berthod, A. and De-Carvalho, M., "Oil-in-water microemulsions as mobile phases in liquid chromatography.," *Anal. Chem.*, vol. 64, p. 2207–2272, 1992.
- [56] Marsh, A.; Clark, B. J.; Altria, K. D. , "Oil-in-Water Microemulsion High Performance Liquid Chromatographic Analysis of Pharmaceuticals," *Chromatographia*, vol. 59, pp. 531-542, 2004.
- [57] Kaliszan, R.; Straten, M.; Markuszewski, M.; Cramers, C. A.; Claessens, H. A, "Molecular Mechanism of Retention in Reverse–phase High Performance Liquid Chromatography and Classification of Modern Stationary Phases by Using Quantitative Structure-retention," *Journal of Chromatography A*, vol. 455, p. 455–486, 1999.

- [58] McEvoy, E., Donegan, S., Power, J., Altria, K.D. , "Optimisation and validation of a rapid and efficient microemulsion liquid chromatographic (MELC) method for the determination of paracetamol (acetaminophen) content in a suppository formulation.," 2007.
- [59] McEvoy, E., Donegan, S., Power, J. and Altria, K.D. , " Application of MELC and MEEKC for the analysis of paracetamol and related impurities in suppositories," *Chromatographia*, vol. 68, pp. 49-56, 2008.
- [60] Pashkova, E.B., Pirogov, A.V., Yunovidov, D.V. and Shpigun, O.A. , "Quantitative determination of capsaicin in liniments by microemulsion liquid chromatography," *Moscow Univ. Chem. Bull*, vol. 66, pp. 38-42, 2011.
- [61] García-Alvarez-Coque, M.C., Baeza-Baeza, J.J. and Ramis-Ramos, G., " Reversed phase liquid chromatography. In Analytical Separation Science Series," *Wiley-VCH*, vol. 1, pp. 159-197, 2015.
- [62] García-Alvarez-Coque, M.C., Navarro-Huerta, J.A. and Torres- Lapasió, J.R., "Secondary chemical equilibria in reversed-phase liquid chromatography.," in *Liquid Chromatography: Fundamentals and Instrumentation*, Salvatore Fanali, Paul R. Haddad, Colin Poole, Marja-Liisa Riekkola, 2017.
- [63] Berthod, A. and García-Alvarez-Coque, M.C., "Micellar Liquid Chromatography; Chromatographic Science Series," Vols. Vol. 83 (Cazes, J., ed.), Marcel Dekker: New York., 2000.
- [64] Ruiz-Angel, M.J., Carda-Broch, S. and García-Alvarez-Coque, M.C. , " Chromatographic efficiency in micellar liquid chromatography: should it be still a topic of concern?," *Sep. Purif. Rev*, vol. 42, pp. 1-27, 2013.
- [65] Lavine, B.L., Cooper, W.T., He, Y., Hendayana, S., Han, J.H. and Tetreault, J., " Solid-state C-13 NMR-studies of ionic surfactants adsorbed on C18 and C8 silicas. Implications for micellar liquid chromatography.," *J. Coll. Interf. Sci*, vol. 165, pp. 497-504, 1994.
- [66] Marsh, A., Clark, B.J. and Altria, K.D. , " A review of the background, operating parameters and applications of microemulsion liquid chromatography (MELC)," *J. Sep. Sci*, vol. 28, pp. 2023-2032, 2005.
- [67] E.Peris-García, N.Pankajkumar-Patel, M.J.Ruiz-Angel, S.Cardá-Broch & M. C. García-Alvarez-Coque , "Oil-In-Water Microemulsion Liquid Chromatography, Separation & Purification Reviews," 2018.
- [68] Khaledi, M.G., Peuler, E. and Ngeh-Ngwainbi, J., " Homologous series in RPLC using micellar, hydro-organic and hybrid mobile phases," *Anal. Chem*, vol. 59, pp. 2738-2747, 1987.
- [69] Borgerding, M.F., Quina, F.H. and Hinze, W.L., "Investigation of the retention mechanism in nonionic MLC using an alkylbenzene homologous series.," *Anal. Chem*, vol. 60, p. 2520–2527, 1988.
- [70] Sokolova, L.S., Derbina, A.A., Pashkova, E.B., Pirogov, A.V. and Shpigun, O.A, "Methylene selectivity in microemulsion liquid chromatography," *Moscow Univ. Chem. Bull*, vol. 70, pp. 175-182, 2015.
- [71] García-Alvarez-Coque, M.C. , Carda-Broch, S. , "Direct injection of physiological fluids in micellar liquid chromatography," *J. Chromatogr. B*, vol. 736, p. 1–18, 1999.
- [72] El-Sherbiny, D.T., El-Ashry, S.M., Mustafa, M.A., Abd-El-Rahman- El-Emam, A. and Hansen, S.H., " Evaluation of the use of microemulsions as eluents in high-performance liquid chromatogra," *phy. J. Sep. Sci*, vol. 26, pp. 503-509, 2003.

- [73] Vemić, A.M., Malenović, A.M., Rakić, T.M., Kostić, N.M., Jančić- Stojanović, B.S., Ivanovića, D.P. and Medenica, M.B., " Physicochemical factors governing the partition of pramipexole and its five impurities in microemulsion liquid chromatographic sys," 2012.
- [74] Song, R.J. and Zhou, J. , " Microemulsion liquid chromatographic method for simultaneous separation and determination of six flavonoids of Apocynum venetum leaf extract," *J. Chromatogr. B*, pp. 8-14, 2015.
- [75] Zhou, J., Zhang, Q., Sun, J.B., Wang, F.Q. and Zeng, P. , "Simultaneous separation and determination of four phenylethanoid glycosides in rat plasma sample after oral administration of Cistanche salsa extract by microemulsion liquid chromatography," 2014.
- [76] Malenovic, A., Ivanovic, D., Medenica, M., Jancic, B. and Markovic, S. , " Retention modelling in liquid chromatographic separation of simvastatin and six impurities using a microemulsion as eluent.," *J. Sep. Sci*, vol. 27, pp. 1087-1092, 2004.
- [77] Jancic, B., Medenica, M., Ivanovic, D., Malenovic, A. and Markovic, S. , "Microemulsion liquid chromatographic method for characterisation of fosinopril sodium and fosinoprilat separation with chemometrical support," *Anal. Bioanal. Chem*, vol. 383, pp. 687-694, 2005.
- [78] R.C.F.G. Lopes, O.F. Silvestre, A.R. Faria, M.L.C. Vale, E.F. Marques, J.B. Nieder, "Surface charge tunable cationic vesicles based on serine-derived surfactants as efficient nanocarriers for the delivery of the anticancer drug doxorubicin," *Nanoscale*, pp. 5932-5941, 2019.
- [79] R. Garelli-Calvet, F. Brisset, I. Rico, A. , "Bis-Gluconamides and bis-Lactobionamides Novel α,ω -Type (Bolaform) Surfactants with Two Sugar Head Groups," *Sintetic Communication*, vol. 23, pp. 35-44, 1993.
- [80] C.A. Ericsson, O. Söderman, V.M. Garamus, M. Bergström, S. Ulvenlund, "Effects of Temperature, Salt, and Deuterium Oxide on the Self-Aggregation of Alkylglycosides in Dilute Solution. 1. n -Nonyl- β - d -glucoside," *Langmuir*, vol. 20, no. 4, pp. 1401-1408, 2004.
- [81] Y.-P. Zhu, M.J. Rosen, P.K. Vinson, S.W. Morrall, "Surface properties of N-alkanoyl-N-methyl glucamines and related materials," *J. Surfactant and Detergent*, vol. 2, p. 357–362, 1999.
- [82] R. Jayakumar, R.G. Jeevan, A.B. Mandal, P.T. Manoharan,, "Aggregation, hydrogen bonding and thermodynamic studies on Boc-Val-Val-Ile-OMe tripeptide micelles in chloroform," *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*, vol. 90, pp. 2725-2730, 1994.
- [83] K. Fontell, "Micellar behavior in solutions of bile acid salts. II. Light-scattering by the aqueous solutions," *Kolloid Z. Z. Polym.*, vol. 224, pp. 246-253, 1971.
- [84] Lawrence M.J.; Rees G.D. , "Microemulsion-based media as novel drug delivery systems," *Adv. Drug Del. Rev*, vol. 45, pp. 89-121, 2000.
- [85] Bagwe, R.P.; Kanicky, J.R.; Palla, B.J.; Patanjali, P.K.; Shah, D.O., "Improved drug delivery using microemulsions: rationale, recent progress, and new horizons," *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst*, vol. 18, pp. 77-140., 2001.
- [86] Trotta, M., Gasco, M.R; Morel, S., "Release of drugs from oil-water microemulsion," *J. Contr. Rel*, vol. 10, p. 237, 1989.

- [87] Kriwet, K.; Muller-Goymann, C.C. , "Diclofenac release from phospholipid drug systems and permeation through excised human stratum corneum," *Int. J. Pharm*, vol. 125, no. 2, pp. 231-242, 1995.
- [88] Gasco, M.R.; Pattarino, F.; Voltani, I., "Behaviour of doxorubicine in o/w and w/o microemulsions.," *Farmaco Ed. Pr*, vol. 43, pp. 3-12, 1988.
- [89] Gasco, M.R.; Morel, S.; Mazoni, R. , *Farmaco Ed. Pr*, vol. 43, p. 373, 1988.
- [90] Pattarino, F.; Gasco, M.R.; Trotta, M. , "Accumulation of anthracyclines by a W microemulsion," *J Farmaco*, vol. 44, pp. 339-344 , 1989.
- [91] Gasco, M.R.; Carrlotti, M.E.; Trotta, M., *Int. J. Cos. Sci*, vol. 10, p. 263, 1988.
- [92] Dalmora, M.E.; Dalmora, S.L.; Oliveira, A.G. , *Int. J. Pharm* , vol. 22, pp. 45-55, 2001.
- [93] P. Barthelemy, Mions, H. Benameur and b. o. Genas-AZieu, "COMPOSITION WITH SUSTAINED RELEASE OF ACTIVE PRINCIPLE, CAPABLE OF FORMING A MICROEMULSION". USA Patent No. 6309665., 2 February 2001.
- [94] Yano, J., Furedi-Milhofer, H., Wachtel, E., Garti, N., "Crystallization of organic compounds in reversed micelles. I.Solubilization of amino acids in water-isooctane-AOT microemulsions," *Langmuir* , vol. 16, pp. 9996-10004, 2000.
- [95] Furedi-Milhofer, H., Kamishny, A., Yano, J., Aserin, A., Garti, N, " Crystallization of organic compounds in reverse micelles. III. Solubilization of aspartame.," *Langmuir* , vol. 19, pp. 5984-5990, 2003.
- [96] Leodidis, E.B., Hatton, T.A., "Amino acids in AOT reversed micelles. 1. Determination of interfacial partition coefficients using the phase-transfer method," *J. Phys. Chem. 94*, 6400-6411., vol. 94, pp. 6400-6411, 1990.
- [97] Testard, F., Zemb, T., "Excess of solubilization and curvature in nonionic microemulsions," *J. Colloid Interface Sci*, vol. 219, pp. 11-19, 1999.
- [98] Lee, V.H.L.; Robinson, J. R., "Enzymatic barriers to peptide and protein absorption," *CRC Crit.Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, vol. 5, no. 2, pp. 69-97, 1998.
- [99] Constantinides, P.P.; Scalart, J.P.; Lancaster, C.; Marcello, J.; Marks, G.; Ellens, H.; Smith, P.L., *Pharm Res*, vol. 11, p. 385, 1994.
- [100] Shaji, J., Reddy, M. S., "Microemulsions as drug delivery systems," *Pharma times*, vol. 7, pp. 17-24, 2004.
- [101] Novelli, A., Rico, I., & Lattes, A. , "NOVEL MICROEMULSION FORMULATION REDUCES ACID HYDROLYSIS OF RADIOPROTECTOR WR 2721.," *New journal of chemistry*, vol. 16, no. 3, pp. 395-398, 1992.
- [102] Constantinides, P. P., Scalart, J. P., Lancaster, C., Marcello, J., Marks, G., Ellens, H., & Smith, P., "Water-in-oil microemulsions incorporating medium-chain glycerides: Formulation and intestinal absorption enhancement evaluation in the rat," *Pharm. Res*, vol. 11, no. 10, pp. 1385-1390, 1994.
- [103] Engel, R. H., & Riggi, S. J., "Intestinal absorption of heparin facilitated by sulfated or sulfonated surfactants," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 58, no. 6, pp. 706-710, 1969.
- [104] Khalafallah, N., Gouda, M. W., & Khalil, S. A. , "Effect of surfactants on absorption through membranes IV: Effects of dioctyl sodium sulfosuccinate on absorption of a poorly absorbable drug, phenolsulfonphthalein, in humans.," *Journal of pharmaceutical sciences*, 64(6), , vol. 64, no. 6, pp. 991-994, 1975.

- [105] M. E. Gilliam, " Microemulsions," *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 9, pp. 375-421, 1998.
- [106] Corswant,C.; Thoren ,P.; Engstrom ,S. , "Triglyceride -based microemulsion for intravenous administration of sparingly soluble substances," *J. Pharm. Sci*, vol. 87, pp. 200-208, 1998.
- [107] Willimann, Haus, Peter Walde, Pier L. Luisi, A. Gazzaniga, and F. Stroppolo., "Lecithin organogel as matrix for transdermal transport of drugs," *Journal of pharmaceutical sciences* , vol. 81, no. 9, pp. 871-874, 1992.
- [108] Kantaria, S., Rees, G. D., & Lawrence, M. J. , "Gelatin-stabilised microemulsion-based organogels: rheology and application in iontophoretic transdermal drug delivery," *Journal of controlled release*, vol. 60, no. 2-3, pp. 355-365, 1999.
- [109] Varshney, M., Khanna, T., & Changez, M. , "Effects of AOT micellar systems on the transdermal permeation of glyceryl trinitrate," *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 13, no. 1, pp. 1-11, 1999.
- [110] Butkhuzi, T., R. Chaladze, N. Lominadze, M. Rukhadze, M. Gvaramia, M. Kurtanidze, G. Bezarashvili, and K. Sigua., "Study of influence of ionic additives to AOT reverse microemulsions by liquid chromatography, IR and UV–visible spectroscopy," *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* , vol. 442, pp. 98-104, 2014.
- [111] Philip J. Lee, P.J.: R.Langer,;V. Prasad Shastri., "Novel Microemulsion Enhancer Formulation for Simultaneous Transdermal Delivery of Hydrophilic and Hydrophobic Drugs," *Pharmaceutical Research* , vol. 20, no. 3, pp. 264-269, 2003.
- [112] Ghosh, P.K. and Murthy, R.S.R., "Microemulsions: A Potential Drug Delivery System," *Current Drug Delivery*, vol. 3, pp. 167-180, 2006.
- [113] Kohsaku, K.; Takayoshi, Y. , *Colloid and Interface Science*, vol. 4, pp. 153-166, 2001.
- [114] Fialho, S. L., & Da Silva-Cunha, A. , "New vehicle based on a microemulsion for topical ocular administration of dexamethasone," *Clinical & experimental ophthalmology*, vol. 32, no. 6, pp. 626-632, 2004.
- [115] S. Gupta, S.P. Moulik, "Biocompatible microemulsions and their prospective uses in drug delivery," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 97, pp. 22-45, 2008.
- [116] Hintz, R.J.; Johnson, K.C. , "The effect of particle size distribution on dissolution rate and oral absorption.," *Int J Pharm*, vol. 51, pp. 9-17, 1989.
- [117] Noyes, A.A.; Whitney, W.R., "The rate of solution of solid substances in their own solutions," *J. Am. Chem. Soc*, vol. 19, pp. 930-934, 1897.
- [118] C. J.T., *Modeling and data treatment in the pharmaceutical sciences* Ed, New York,Basel : Technomic Publishing Co. Inc, 1996.
- [119] Ozturk, S.S.; Palsson, B.O.; Donohoe, B.; Dressman,, „Kinetics of Release from Enteric-Coated Tablets," *J. Pharm Res.*, 5,550-565, 1988.
- [120] Ed, Crank J., „The mathematics of diffusion.," *Clarendon Press, Oxford*, 1975.
- [121] Arhewoh M.I., Okhamafe O.A.Med.J., "Release kinetics, data interpretation. in: Encyclopedia of Controlled Drug," *Biomed. Res.*, vol. 3, p. 7, 2004.
- [122] Hopfenberg, H.B., In: Paul, D.R., Harris, F.W. (Eds.), ",Controlled Release Polymeric Formulations. ACS Symposium Series 33.," *American Chemical Society*, p. 26–31 , 1976.
- [123] Narashimhan B., Mallapragada S.K., Peppas, N.A., Release kinetics, data interpretation, in: Encyclopedia of controlled drug delivery, New York : Mathiowitz E. Ed., John Wiley and Sons, Inc, 1999.

- [124] Silvina A., Bravo M., Lamas C., Claudio J., "n-vitro studies of diclofenac sodium controlled-release from biopolymeric hydrophilic matrices,," *J. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 5, no. 3, pp. 213-218, 2002.
- [125] B. E.Z., *Physik. Chem*, vol. 47, p. 56, 1904.
- [126] Korsmeyer, Richard W., Robert Gurny, Eric Doelker, Pierre Buri, and Nikolaos A. Peppas. , "Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers.," *International journal of pharmaceutics* , vol. 15, no. 1, pp. 25-35, 1983.
- [127] Riger P.L, Peppas N.A., "A Simple Equation for Description of Solute Release I. Fickian and Non-Fickian Release from Non-Swellable Devices in the Form of Slabs, Spheres, Cylinders or Discs," *J. Control. Rel.*, vol. 5, no. 37, 1987.
- [128] Siepmann, J., and N. A. Peppas. , "Mathematical modeling of controlled drug delivery," *Advanced drug delivery reviews* , vol. 48, no. 2-3, pp. 137-138, 2001.
- [129] S. DASH, P.NARASIMHA MURTHY, L. NATH and P.CHOWDHURY, "KINETIC MODELING ON DRUG RELEASE FROM CONTROLLED DRUG DELIVERY SYSTEMS," *Acta Poloniae Pharmaceutica : Drug Research*, vol. 67, pp. 217-223, 2010.
- [130] T. Higuchi, „Mechanism of Sustained- Action Medication Theoretical Analysis of Rate of Release of Solid Drugs Dispersed in Solid Matrices,“ *J. Pharm. Sci.*, pp. 1145-1149, 1963.
- [131] Arhewoh M.I., Okhamafe O.A., "An Overview of Site-Specific Delivery of Orally Administered Proteins/Peptides and Modelling Considerations," *A Peer-Review Journal of Biomedical Sciences*, vol. 3, no. 1, pp. 7-20, 2004.
- [132] Silvina A., Bravo M., Lamas C., Claudio J.: J., " In-vitro studies of diclofenac sodium controlled-release from biopolymeric hydrophilic matrices,," *Pharm. Pharm. Sci*, vol. 5, no. 3, pp. 213-219, 2002.
- [133] Grassi M., Grassi G., „Mathematical Modelling and Controlled Drug Delivery: Matrix Systems,“ *Curr. Drug Deliv.* , бѡс 2, pp. 97-116(20), 2005.
- [134] Shoaib H.M., Tazeen J., Merchant A.H., Yousuf I.R.:, "Evaluation of drug release kinetics from ibuprofen matrix tablets using HPMC," *Pak. J. Pharm. Sci.* , vol. 19(2), pp. 119 -24, 2006.
- [135] R. Chaladze, M. Gvaramia, M. Kurtanidze, G. Bezarashvili and M. Rukhadze, " Study of Influence of Salts Additives to Mixed Reverse Micelles via Revers Microemulsion Chromatography and UV-visible spectroscopy,," *Chemistry Letters.* , vol. 41, no. 10, pp. 1035-1037, 2012.
- [136] R.Itri, W.Caetano, L.R.S. Barbosa, M.S. Baptista, , "Effect of urea on bovine serum albumin in aqueous and reverse micelle environments investigated by small angle X-ray scattering, fluorescence and circular dichroism," *Brazilian Journal of Physics*, , vol. 34, no. 1, pp. 58-63, 2004.
- [137] Hribar, B.Southall, N.T.Vlachy, V. Dill, K.A., „How ions affect the structure of water,“ *Journal of American Chemical Society*,, бѡс 124, p. 12302., 2002.
- [138] Marsh, A., Clark, B. J., & Altria, K. D. , " A review of the background, operating parameters and applications of microemulsion liquid chromatography (MELC).," *Journal of separation science*, , vol. 28, no. 15, pp. 2023-2032, 2005.
- [139] E. McEvoy, "The development and application of oil-in-water microemulsion liquid and electrokinetic chromatography for pharmaceutical analysis, Thesis,," *Waterford Institute of Technology*, vol. 45, no. 1, pp. 89-121, 2008.

- [140] Szekeres, Erika, Edgar J. Acosta, and James F. Faller. , "Microemulsions of triglyceride-based oils: The effect of co-oil and salinity on phase diagrams.," *J. Cosmet. Sci.*, vol. 55, pp. 309-325, 2006.
- [141] Chai, J.L.Liu, J. Li, H.L., " Phase diagrams and chemical physical properties of dodecyl sulfobetain/alcohol/oil/water microemulsion system," *Colloid J*, vol. 71, no. 2, pp. 257-262, 2009.
- [142] Butkhuzi T., Chaladze R., Lominadze N., Rukhadze M., Gvaramia M., Kurtanidze M., Bezarashvili G., Sigua K., "Study of influence of ionic additives to AOT reverse microemulsions by liquid chromatography, IR and UV-visible spectroscopy," *Colloids and surfaces A: Physicochem.Eng.*, vol. 442, pp. 98-104, 2014.
- [143] R. Itri, W.Caetano, L.R.S.Barbosa, M.S. Baptista, , "Effect of Urea on Bovine Serum Albumin in Aqueous and Reverse Micelle Environments Investigated by Small Angle X-Ray Scattering, Fluorescence and Circular Dichroism.," *Brazilian Journal of Physics*, vol. 34, 2004.
- [144] D. X. O. J.R., "Role of Co-Solute in Biomolecular Stability: Glucose,Urea and the Water Structure.," *Journal of Biological Physics.* , vol. 27, pp. 73-79, 2001.
- [145] G. Calvaruso, A. Minore, V. Turco Liveri., "FT-IR Investigation of the Urea State in AOT Reversed Micelles.," *Journal Colloid and Interface Science.*, vol. 243, pp. 227-232, 2001.
- [146] Butkhuzi T., Kurtanidze M., Chaladze R., Gvaramia M., Rukhadze M., Bezarashvili G., Sigua K., Pradhan P, " Investigation of influence of nonionic additives on structural changes of water droplets encapsulated in AOT reverse micelles by instrumental methods," *Colloids and Surfaces A:Physicochemical and Engineering Aspects*, vol. 460, pp. 123-129, 2014.
- [147] „Correa.N.M.and Silber J.J., *Journal of Molecular Liquids*, 1997,72, 163.“.
- [148] M. Al-Rufaie, "A Sensitive Spectrophotometric Method for Trace Amounts Determination of Promethazine in Drug Formulations via Ion Pair Complex Formation," *Malaysian Journal of Science*, vol. 40, no. 1, pp. 80-92.
- [149] R.M.M. Taqi, R.J.M. Al-Timimi, M.M.Hasan, M.J.Hamzah, , "Spectrophotometric Determination of Promethazine HCl in Pure and Dosage Forms," *Journal of Biotechnology Research Center.*, vol. 13, no. 1, pp. 52-57, 2019.
- [150] D. Nurahmanto, "Development and Validation of UV Spectrophotometric Method for Quantitative Estimation of Promethazine HCl in Phosphate Buffer Saline pH 7.4," *Nurahmanto, International Current Pharmaceutical Journal*, vol. 2, no. 8, pp. 141-142, 2013.
- [151] R.Chaladze, N. Papuashvili, K. Nanobashvili, T. Butkhuzi, M. Kurtanidze, M. Rukhadze, "SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF PROMETHAZINE HYDROCHLORIDE WITH SO- DIUM PERSULPHATE IN DRUG RELEASE EXPERIMENT IN VITRO," *Journal of the Georgian Chemical Society*, vol. 2, p. <https://chemistry.ge/publication/jgcs/index.php>, 2022.
- [152] Kormsmeier R.W., Gurny R., Doelker E., Buri P., Peppas N.A. , „Mechanisms of potassium chloride release from compressed, hydrophilic, polymeric matrices: effect of entrapped air,“ *Int. J. Pharm.* , 683 1 - 215,, p. 25 , 1983.
- [153] HUSSAIN LOKHANDWALA, ASHWINI DESHPANDE * AND SHIRISH DESHPANDE., „KINETIC MODELING AND DISSOLUTION PROFILES COMPARISON: AN OVERVIEW,“ *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 683. 4(1), pp. 728 - 737, 2013 Jan..

- [154] R.C.F.G. Lopes, O.F. Silvestre, A.R. Faria, M.L.C. Vale, E.F. Marques, J.B. Nieder,, "Surface charge tunable cationic vesicles based on serine-derived surfactants as efficient nanocarriers for the delivery of the anticancer drug doxorubicin," *Nanoscale*, vol. 11, pp. 5932-5941, 2019.
- [155] R. Bagwe, J. Kanicky, B. Palla, P. Patanjali and D. Shah, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst*, vol. 18, pp. 77-140., 2001.
- [156] Siepmann J., Peppas N.A., "Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) 48, 139 (2001).," *Adv. Drug Deliv. Rev*, vol. 64, pp. 163-174., 2012.
- [157] Schmalfuss, U., R. Neubert, and W. Wohlrab. , "Modification of drug penetration into human skin using microemulsions," *Journal of controlled release*, vol. 46, no. 3, pp. 279-285, 1997.
- [158] Ritger, P.L. and Peppas, N.A., "A Simple Equation for Description of Solute Release I. Fickian and Non-Fickian Release from Non-Swellable Devices in the Form of Slabs, Spheres, Cylinders or Discs," *Journal of Controlled Release*, vol. 5, pp. 23-36, 1987.
- [159] Dalmora, M. E., S. L. Dalmora, and Anselmo Gomes de Oliveira., " Inclusion complex of piroxicam with β -cyclodextrin and incorporation in cationic microemulsion. In vitro drug release and in vivo topical anti-inflammatory effect," *International journal of pharmaceuticals*, vol. 222, no. 1, pp. 45-55, 2001.
- [160] Gasco, M.R.; Carrlotti, M.E.; Trotta, , *M. Int. J. Cos. Sci.*, vol. 10, p. 263, 1988.
- [161] Pattarino, F.; Gasco, M.R.; Trotta, "Accumulation of anthracyclines by w/o microemulsion.," *M. Il Farmaco*, vol. 44, pp. 339-344, 1989.
- [162] Gasco, M.R.; Morel, S.; Mazoni,R., "Incorporation of doxorubicine in nanoparticles obtained by polymerization from non aqueous micromulsion.," *Il Farmaco Ed. Pr.*, vol. 43, p. 373, 1988.
- [163] Gasco, M.R.; Pattarino, F.; Voltani, I., " 1988, 43, 3.," *Il Farmaco Ed. Pr.*, vol. 43, no. 3, 1988.
- [164] Kriwet, Katrin, and Christel C. Müller-Goymann. , "Diclofenac release from phospholipid drug systems and permeation through excised human stratum corneum.," *International Journal of Pharmaceutics* , vol. 125, no. 2, pp. 231-242, 1995.
- [165] Trotta, Michele, Maria Rosa Gasco, and Silvia Morel., " Release of drugs from oil-water microemulsions.," *Journal of controlled release* , vol. 10, no. 3, pp. 237-243, 1989.
- [166] Lawrence, M. J., & Rees, G. D. , "Microemulsion-based media as novel drug delivery systems.," *Advanced drug delivery reviews*, vol. 45, no. 1, pp. 89-121, 2000.
- [167] Murugesan, M., R. Jayakumar, and V. Durai. , "Self-assembly of a nonionic peptide surfactant in aqueous medium.," *Langmuir* , vol. 12, no. 7, pp. 1760-1764, 1996.
- [168] Kaler, E.W. and Prager, S., " A model of dynamic scattering by microemulsions.," *J. Coll. Int. Sci*, vol. 86, pp. 359-369, 1982.
- [169] Fuhrhop, J. H., and R. Bach. , "Monolayer lipid membranes (MLM) from bolaamphiphiles.," *Adv. Supramol. Chem*, vol. 2, pp. 25-63, 1992.