

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებებით

ლია ბადუაშვილი

მეტრონიდამოლით დატვირთული ფსევდოპროტეინული  
მიკროკაფსულები წამლის ინტრაგაგინალური მიწოდებისთვის

სადოქტორო პროგრამა - ქიმიური და ბიოლოგიური ინჟინერია

შიფრი - 0410

დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

წარდგენილი დისერტაციის

ავტორეფერატი

თბილისი

2022 წელი

სამუშაო შესრულებულია საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის  
ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტის  
ქიმიური და ბიოლოგიური ტექნოლოგიების დეპარტამენტში

თანახელმძღვანელები: **პროფესორი რამაზ ქაცარავა**  
**ქიმიის დოქტორი თემურ ქანთარია**

რეცენზენტები: -----  
-----  
-----

დაცვა შედგება ----- წლის ”-----” -----, ----- საათზე  
საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიისა და  
მეტალურგიის ფაკულტეტის სადისერტაციო კოლეგიის სხდომაზე,  
კორპუსი -----, აუდიტორია -----  
მისამართი: 0175, თბილისი, კოსტავას 77.

დისერტაციის გაცნობა შეიძლება სტუ-ს ბიბლიოთეკაში,  
ხოლო ავტორეფერატისა ფაკულტეტის ვებ-გვერდზე

სადისერტაციო საბჭოს მდივანი -----

## ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

**თემის აქტუალობა:** ქალთა რეპროდუქციული ტრაქტის დაავადებათა შორის მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია საშვილოსნოს ყელის ანთებით პროცესს - ცერვიციტს, რომლის მკურნალობის ეფექტური მეთოდების შემუშავება გინეკოლოგიისთვის პრიორიტეტულია რადგან ცერვიციტი მიეკუთვნება კიბოსნინა ფონური დაავადებების რიცხვს, ხოლო ფონური ნოზოლოგიების შემცირება კი წარმოადგენს სიმსივნური დაავადებების პრევენციულ ზომას. ფონური პათოლოგიები აღენიშნება ქალთა 38%-ს და გინეკოლოგიურ დაავადებათა 49,25%-ს შეადგენს.

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

უნდა აღვნიშნოთ, რომ გინეკოლოგიურ პრაქტიკაში გამოყენებულ მეტრონიდაზოლის შემცველ პრეპარატებს ახასიათებს შედარებით დაბალი ბიომეღწევალობა მნიშვნელოვანი ტოქსიურობის ფონზე. პრეპარატის ეფექტურობის გაზრდის მიზნით, ვაგინალურ ფორმებში მეტრონიდაზოლის კონცენტრაციის გაზრდა რისკს უქმნის ქალის ჯანმრთელობას ტოქსიკური ეფექტის გაძლიერების გამო. შესაბამისად, გაუმართლებელია პრეპარატის

დომის ამაღლება მისი ბიოშელწევადობის გაუმჯობესების მიზნით. კომპრო-  
მისული მიდგომის მოსაძებნად ბოლო ათწლეულში ჩატარდა არაერთი  
კვლევა, შეიქმნა მეტრონიდაზოლის შემცველი მრავალი ფარმაცევტული  
კომპოზიცია, მათ შორის დეპონირებული ფორმები. მიწოდებული საშუა-  
ლებების უმეტესობა ხასიათდება პროლონგაციის გარკვეული ეფექტით, თუმცა  
მათი ნაკლია ვაგინალურ ღრუში ფიქსაციის პრობლემა და დაზიანებული  
ზონის არასრული დაფარვა, ასევე დაზიანებული ვაგინალური ქსოვილების  
რეგენერაციის სტიმულირების ნაკლები უნარი.

პრობლემის გადაჭრის ერთ-ერთი პერსპექტიული გზაა კონტროლი-  
რებადი გამოყოფის მექანიზმით მოქმედი წამლის მიწოდების სისტემების  
კონსტრუირება ბიოდეგრადირებადი პოლიმერული მატრიქსების საფუ-  
ძველზე. ამასთან სასურველია მატრიქსის იმგვარად შერჩევა, რომ მას  
გააჩნდეს დაზიანებული ქსოვილების რეგენერაციის პოტენციალი. აღნიშნულ  
გარემოებათა გათვალისწინებით ჩვენ ჩავთვალეთ, რომ ტრიქომონადული  
ცერვიციტების სამკურნალოდ პერსპექტიული იქნებოდა მეტრონიდაზოლის  
გახანგრძლივებული/კონტროლირებადი მიწოდების მექანიზმით მოქმედი  
ბიოკომპოზიტური პრეპარატი ბიოდეგრადირებადი პოლიმერის - ფსევდო-  
პროტეინის საფუძველზე.

**კვლევის მიზანი და ძირითადი ამოცანები:** სადისერტაციო კვლევის  
ძირითად მიზანს წარმოადგენდა თერაპიული დანიშნულების, ფსევდო-  
პროტეინული მიკროკაფსულების (მკ) საფუძველზე მიღებული მეტრონიდა-  
ზოლის ლოკალური/კონტროლირებადი გამოყოფის ინტრავაგინალური  
დანიშნულების ბიოკომპოზიტური პრეპარატის (დროებითი სახელწოდებით  
„მეტრომერი“) მიღება, დახასიათება და პრეპარატის ფარმაკოლოგიური  
მოქმედების ეფექტიანობის, უპირატესობისა და უსაფრთხოების ხარისხის  
შეფასება და კლინიკური კვლევა/გამოცდა ტრიქომონადული ცერვიციტების  
სამკურნალოდ.

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

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

**მეცნიერული სიახლე:** სადისერტაციო ნაშრომის ფარგლებში მიღებულია სრულიად ახალი ბიოკომპოზიტური პრეპარატი - მეტრონიდაზოლით დატვირთული ფსევდოპროტეინული მკ-ის უელირებადი სუსპენზია, რომელიც პერსპექტიულია მედიცინაში ტრიქომონადული ცერვიციტის (საშვილოსნოს ყელის ანთება) სამკურნალოდ. ნაშრომში პირველადაა შესწავლილი სხვადასხვა ფიზიკურ-ქიმიური ფაქტორების გავლენა აღნიშნული ფსევდოპროტეინული მკ-ის ფორმირებაზე და დადგენილია მკ-ის მიღების ოპტიმალური პირობები. ასევე პირველადაა დადგენილი მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ-ის ფიზიკური მახასიათებლები (საშუალო დიამეტრი, დისპერსიულობა და ა.შ.) და შესწავლილია წამლის ინკაფსულირების ეფექტურობა/წამლის გამოთავისუფლების კინეტიკა. შესწავლილია ასევე მიღებული

ახალი ბიოკომპოზიტიური პრეპარატის უსაფრთხოების საკითხი მწვავე ტოქსიკური მოქმედებისა და ადგილობრივი გამაღიზიანებლობის შეფასებით და ჩატარებულია პრეპარატის შემზღვეული კლინიკური კვლევა/გამოცდა მოხალისეებზე.

**კვლევაში გამოყენებული მეთოდები:** ფსევდოპროტეინის 8L6-ის სინთეზისათვის გამოყენებულია ფაზათაშორისი პოლიმერიზაციის მეთოდი; პოლიმერის მოლეკულური მასები დადგენილია GPC-ქრომატოგრაფიით. მეტრონიდაზოლით დატვირთული ფსევდოპროტეინული მკ მიღებულია ე.წ. წყალი/ცხიმი/წყალი ორმაგი ემულსიის-გამხსნელის აორთქლების მეთოდით (water-in-oil-in-water (W/O/W) double emulsion-solvent evaporation method). წამლით დატვირთული მკ-ის ფიზიკური პარამეტრები დადგენილია სტატიკური შუქგანევის მეთოდით (ლაზერული მიკროსაიზერის მეშვეობით); წამლის ინკაფსულირების ეფექტურობის მაჩვენებლები დადგენილია უი-სპექტრომეტრული მეთოდით. ახალი ბიოკომპოზიტიური პრეპარატის უსაფრთხოება შესწავლილია „ფარმაკოლოგიური საშუალებების უსაფრთხოების წინაკლინიკური შეფასების წესების“ მიხედვით. პრეპარატით მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება ხდებოდა შესაბამისი ბაქტერიოლოგიური (ნაცხის ბაქტერიოსკოპული კვლევა) და კოლპოსკოპიური მეთოდების გამოყენებით.

**პრაქტიკული ღირებულება:** სადისერტაციო ნაშრომის შედეგებს აქვს მნიშვნელოვანი პრაქტიკული ღირებულება. კვლევის შედეგად მიღებული ახალი ბიოკომპოზიტიური პრეპარატი - მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ-ის უელირებადი სუსპენზის გამოყენება შესაძლებელია გინეკოლოგიაში ტრიქომონადული ცერვიციტის (საშვილოსნოს ყელის ანთება) სამკურნალოდ.

**ნაშრომის აპრობაცია:** სადისერტაციო ნაშრომის ძირითადი დებულებები მოხსენდა ერთ საერთაშორისო სიმპოზიუმზე (7th International Caucasian Symposium on Polymers and Advanced Materials (ICSP&AM7) 2021) და ასევე ერთ ადგილობრივ კონფერენციაზე (საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის სტუდენტთა სამეცნიერო-პრაქტიკული კონფერენცია).

**პუბლიკაციები:** სამუშაოს ძირითადი შედეგები გამოქვეყნებულია 3 სამეცნიერო ნაშრომში.

**სადისერტაციო ნაშრომის სტრუქტურა და მოცულობა:** სადისერტაციო ნაშრომი შედგება შემდეგი ნაწილებისაგან: რეზიუმე (ორ ენაზე), შესავალი, ლიტერატურის მიმოხილვა, შედეგები და მათი განსჯა, დასკვნა, გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხა. ნაშრომი წარმოდგენილია ნაბეჭდ 112 ფურცელზე და შეიცავს 10 ცხრილს, 5 ნახაზს, 9 სქემას, 7 სურათსა და 126 ციტირებულ ლიტერატურას.

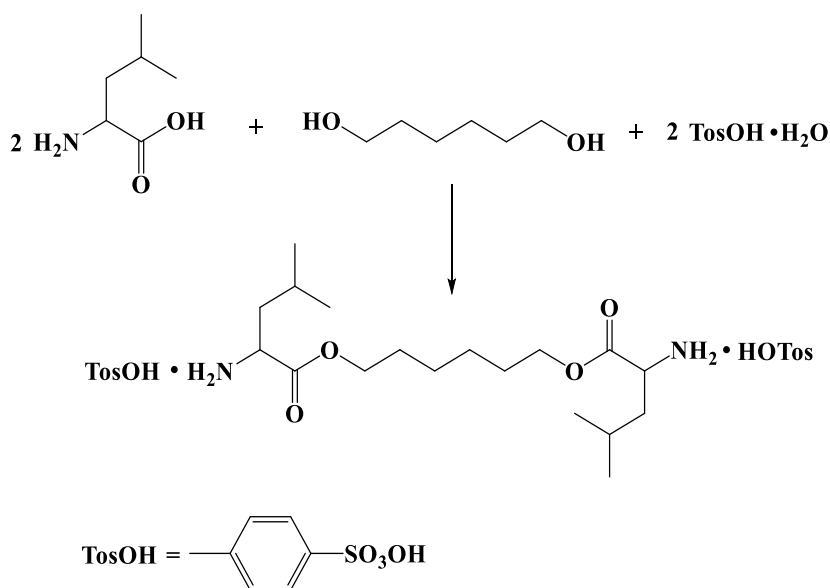
### **სამუშაოს ძირითადი შინაარსი**

დისერტაციის პირველ ნაწილში - ლიტერატურის მიმოხილვაში წარმოდგენილია სადისერტაციო თემის ფარგლებში არსებული ლიტერატურის განხილვა და ანალიზი. ლიტერატურის მიმოხილვის ნაწილი დაყოფილია სამ დიდ ქვეთავად. პირველ ქვეთავში განხილულია საშვილოსნოს ყელის ანთების (ცერვიციტი) მკურნალობასთან დაკავშირებული პრობლემები. მეორე ქვეთავში ვრცლად არის განხილული თანამედროვე მედიცინაში არსებული წამლის მიმწოდებელი სისტემები და მათი გამოყენების პერსპექტივები. განხილულია სხვადასხვა წარმოშობის პოლიმერული მიკრონაწილაკების, ნანონაწილაკების, მიცელებისა და ლიპოსომების გამოყენება ბიომედიცინაში. ლიტერატურის მიმოხილვის მეორე ქვეთავში განხილულია პოლიმერული მასალების გამოყენება გინეკოლოგიაში. აღწერილია როგორც სინთეზური, ასევე ბუნებრივი პოლიმერების (ბიოპოლიმერების) გამოყენების პერსპექტივები გინეკოლოგიაში. ლიტერატურის მიმოხილვაში ძირითადად გაანალიზებულია უცხოელი მეცნიერების ნაშრომები, რომლებიც გამოქვეყნებულია საერთაშორისო რეფერირებად რეიტინგულ ჟურნალებში.

დისერტაციის მეორე ნაწილში განხილულია კვლევის შედეგები და მათი განსჯა. ქვემოთ მოკლედ არის წარმოდგენილი სადისერტაციო კვლევის ძირითადი შედეგები ქვეთავების მიხედვით.

### პოლიმერი 8L6-ის სინთეზი და გასუფთავება

პოლიმერი 8L6-ის სინთეზისათვის აუცილებელი საკვანძო მონომერი L6 (ბის-(L-ლეიცინ)- $\alpha,\omega$ -ჰექსამეთილენ დიესტერის დი-p-ტოლუოლსულფო-მუავას მარილი) დავასინთეზეთ  $\alpha$ -ამინომუავა L-ლეიცინისა (2.0 მოლი) და 1,6-ჰექსანდიოლის (1.0 მოლი) პირდაპირი კონდენსაციით p-ტოლუოლსულფო-მუავას მონოჰიდრატის (2.1 მოლი - მცირე სიჭარბე) თანაობისას ციკლო-ჰექსანში დუღილით (სქემა 1). ნედლი პროდუქტი გავასუფთავებთ წყლიდან გადაკრისტალებით. მივიღებთ თეთრი ფერის ფხვნილი გამოსავლიანობით 99% და ლღობის ტემპერატურით 190-192 °C.

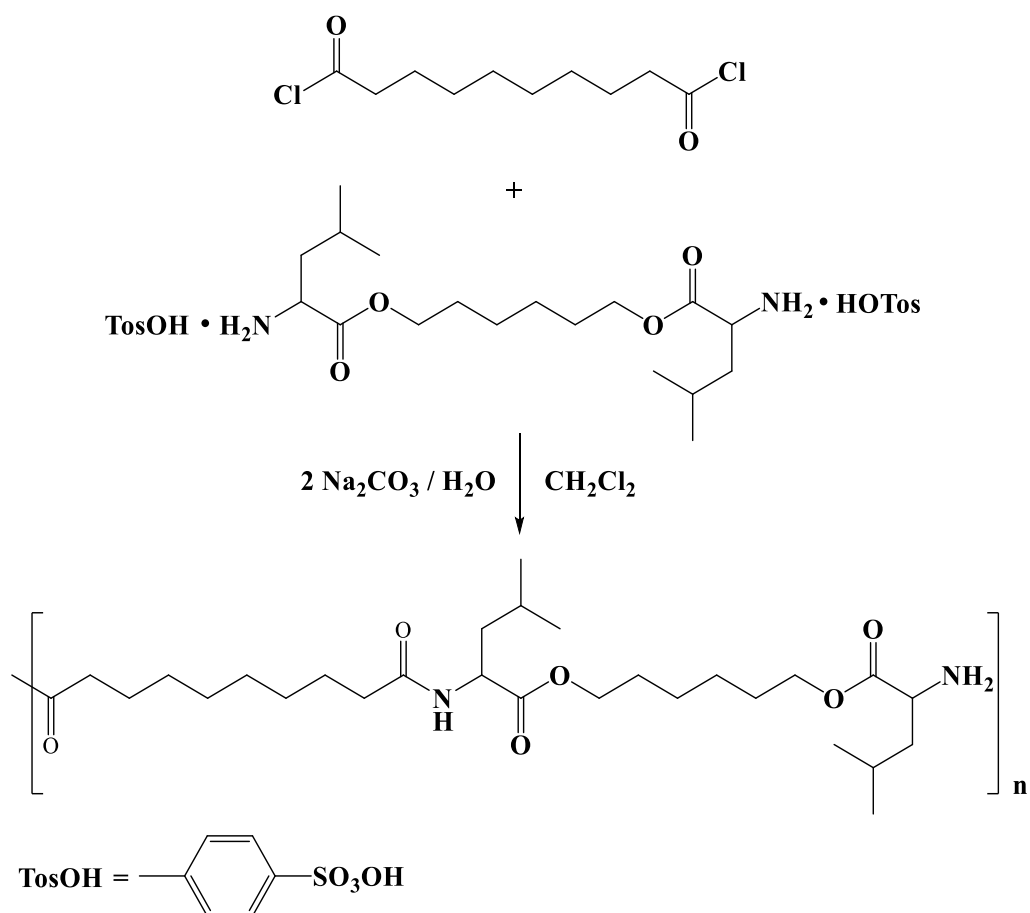


სქემა 1. მონომერი L6-ს სინთეზი

ფსევდოპროტეინი 8L6 დავასინთეზებთ ფაზათაშორისი პოლიმერიზაციით: სებაცილილ ქლორიდი (5.0 მმოლი) გავხსენით უწყლო დიქლორმეთანში (30 მლ) და ამ ხსნარს წვეთ-წვეთობით ვამატებდით 30 წუთის



განმავლობაში მონომერი L6-ს (5.0 მმოლი) წყალხსნარში (30 მლ), რომელშიც ასევე გახსნილი იყო ნატრიუმის კარბონატი (10.0 მმოლი) (სქემა 2). რეაქციის ხანგრძლივობა იყო 20 წთ. რეაქციის დამთავრების შემდეგ, აქროლადი გამხსნელი მოვაშორეთ როტაციულ ამორთქლებელზე, მიღებული ნედლი პოლიმერი გავრეცხეთ გამოხდილი წყლის ჭარბი რაოდენობით და გავაშრეთ ვაკუუმში. პოლიმერის დამატებითი გასუფთავება მოვახდინეთ შემდეგნაირად: მშრალი 8L6 გავხსენით ეთანოლში (96%), შემდეგ გავფილტრეთ მინის ფილტრის (#3) გამოყენებით და მიღებული სუფთა ფილტრატი (პოლიმერის სპირტხსნარი) გამოვლევით გამოხდილ წყალში.

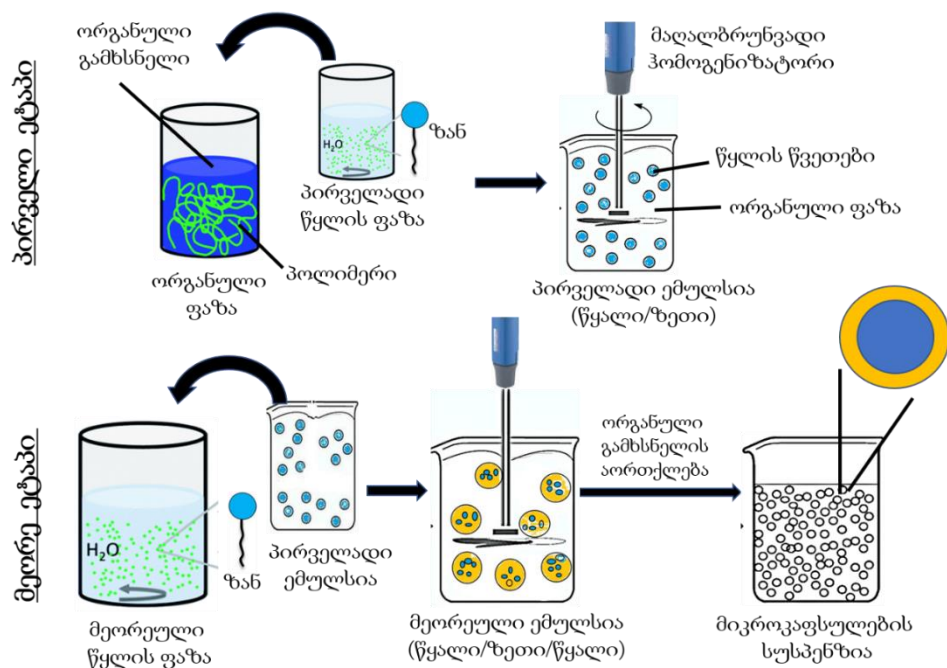


სქემა 2. ფსევდოპროტეინი 8L6-ს სინთეზი

## მეტრონიდაზოლით დატვირთული მიკროკაფსულების უელირებადი სუსპენზიის მიღება

ახალი ბიოკომპოზიტური პრეპარატი - მეტრონიდაზოლით დატვირთული ფსევდოპროტეინული მიკროკაფსულების (მკ) უელირებადი სუსპენზიის მისაღებად გამოვიყენეთ წყალი/ცხიმი/წყალი ორმაგი ემულსიის-გამხსნელის აორთქლების მეთოდი (იხ. სქემა 3).

მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ მივიღეთ ჩვენ მიერ ექსპერიმენტულად დადგენილ ოპტიმალურ პირობებში. აღნიშნული მეთოდის თანახმად, ემულსიების მისაღებად ცალ-ცალკე მზადდება ხსნარები - ორგანული ფაზა, პირველადი წყლის ფაზა და მეორეული წყლის ფაზა. ორგანული ფაზის დასამზადებლად 8 გ პოლიმერი 8L6 გავხსენით 160 მლ აქროლად ორგანულ გამხსნელში - დიქლორმეთანში. პირველადი წყლის ფაზის დასამზადებლად 150 მკ პოლივინილის სპირტი (MW 84–89 kDa) გავხსენით 15 მლ გამოხდილ წყალში, რომელიც შეიცავდა 150 მკ მეტრონიდაზოლს. მეორეული წყლის ფაზა დაეამზადეთ 3.85 გ პოლივინილის სპირტის გახსნით 385 მლ გამოხდილ წყალში, რომელიც ასევე შეიცავდა 3.85 გ მეტრონიდაზოლს.



**სქემა 3. წყალი/ზეთი/წყალი (w/o/w) ორმაგი ემულსიის-გამხსნელის აორთქლების მეთოდი**

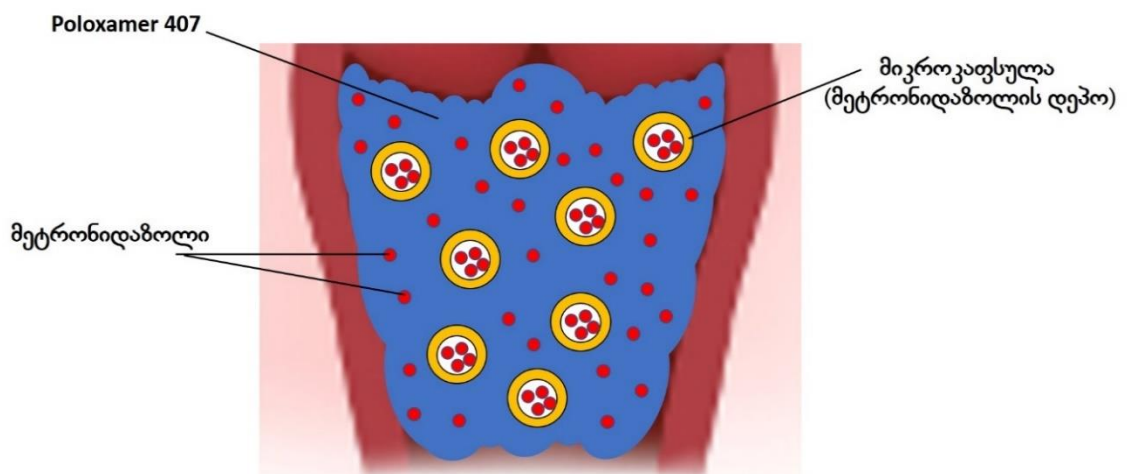
პირველადი წყალი/ცხიმი (W/O) ტიპის ემულსიის მისაღებად 160 მლ ორგანულ ფაზაში დავამატეთ 15 მლ პირველადი წყლის ფაზა და მოვეურიეთ მაღალბრუნვადი ჰომოგენიზატორის მეშვეობით 30 წმ განმავლობაში 10 000 ბრუნი/წთ-ზე. შემდეგ, მიღებული პირველადი რძისმაგვარი W/O ემულსია დაუყოვნებლივ ჩავასხით 385 მლ მეორეულ წყლის ფაზაში და ჰომოგენიზატორის გამოყენებით მოვეურიეთ 3 წთ-ის განმავლობაში 16 000 ბრუნი/წთ-ზე. შედეგად მივიღეთ უკვე მეორეული წყალი/ცხიმი/წყალი (W/O/W) ტიპის ემულსია. მიღებული W/O/W ემულსია სწრაფად გადავიტანეთ მაგნიტურ სარევეზე და საშუალო სიჩქარით ვურევდით 24 სთ-ის განმავლობაში დიქლორმეთანის აორთქლების მიზნით.

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

აღსანიშნავია, რომ აქროლადი ორგანული გამხსნელის სახით გამოვიყენეთ დიქლორმეთანი, რომელიც ქლოროფორმზე (რომელსაც ხშირად იყენებენ როგორც აქროლად გამხსნელს W/O/W ტექნოლოგიაში) ნაკლებად ტოქსიკურია. როგორც კვლევის მეთოდოლოგიაში გვაქვს აღწე-

რილი, მკ-ების დამზადების ბოლო ეტაპზე ხდება უკვე მზა მეორეული ემულსიის ხანგრძლივი მორევა (24 სთ-ის განმავლობაში) მაგნიტურ სარეგზე ღია ჭურჭელში (განიერ ჭიქაში), რის შედეგადაც ემულსიიდან დიქლორ-მეთანის სრული აორთქლება ხდება და წარმოიქმნება უკვე მყარი მკ-ების სუსპენზია (მიკროსუსპენზია).

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, მკ-ის სუსპენციის დამზადების ბოლო ეტაპზე მასში გაეხსენით 20% (წ/მ) Poloxamer 407 სუსპენზიისთვის შეღივების უნარის (ადამიანის ორგანიზმის ტემპერატურაზე) მინიჭების მიზნით. როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, Poloxamer 407-ის 20-25%-იანი (წ/მ) ხსნარი შეღივდება 25°C-ზე მაღლა, ხოლო დაბალ ტემპერატურაზე თხევადია. ამ აგენტის გამოყენებით მკ-ის სუსპენზიას მივანიჭეთ შეღივების უნარი, რათა გაგვეადვილებინა პრეპარატის ფიქსაცია ვაგინალურ ღრუში მისი ლოკალური ადმინისტრირებისას (იხ. სქემა 4) და თავიდან აგვერიდებინა პრეპარატის გაჟონვა.



სქემა 4. მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ-ის სუსპენზიის (ჰიდროგელის) განლაგება საშოში და მისი სქემატური აგებულება

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

მეტრონიდაზოლით დატვირთულ მკ-ებს ვახასიათებდით ნაწილაკების საშუალო დიამეტრით, დიამეტრის ქვედა ზღვარით, დიამეტრის ზედა

ზღვართ და ნაწილაკების ზომების განაწილებით, ლაზერული მიკროსაიზმ-რის (Laser particle sizer LS-C(III)) გამოყენებით (იხ. ცხრილი 1).

**ცხრილი 1. მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ-ების ძირითადი პარამეტრები**

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

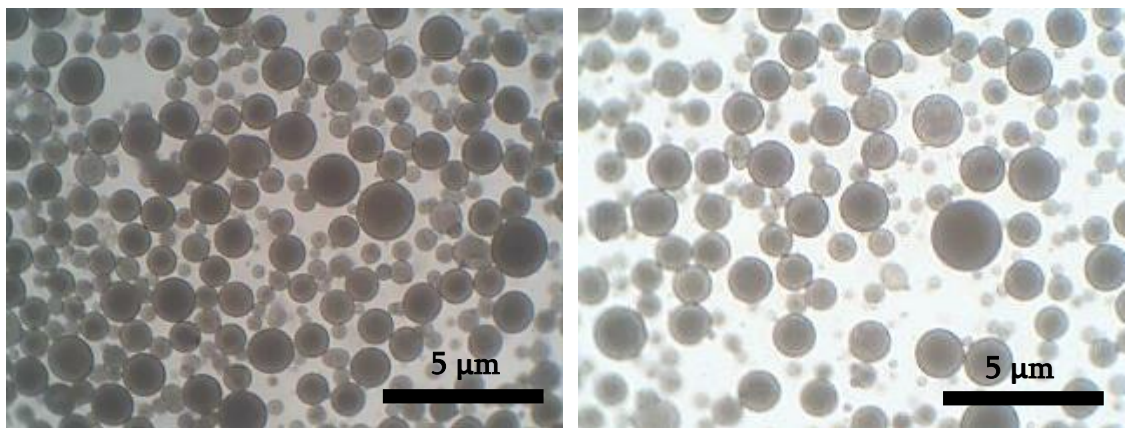
**შენიშვნა:** ბოლო გრაფაში შედეგები წარმოდგენილია როგორც სამი პარალელური და დამოუკიდებელი ექსპერიმენტის საშუალო მნიშვნელობები  $\pm$  სტანდარტული გადახრა (SD);

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

კვლევის ფარგლებში ჩატარებულია წამლით დატვირთული მკ-ის მორფოლოგიური კვლევა ოპტიკური მიკროსკოპის გამოყენებით 200 X გადიდებაზე (სურათი 1). როგორც მიკროფოტოგრაფიებიდან ჩანს, მიღებული წამლით დატვირთული მკ-ები სფერული ფორმისაა. საიზერის მონაცემების თანახმად მორფოლოგიური კვლევებისთვის გამოყენებული მკ-ის საშუალო დიამეტრი შეადგენდა 1,17 მკმ. მკ-ის ზომებს და ზომების განაწილებას კარგად ასახავს ასევე მორფოლოგიური კვლევების შედეგები, რომლებიც კარგ

თანხვედრაშია ლაზერული მიკროსაიზერის მეშვეობით მიღებულ შედეგებთან. მიკროფოტოგრაფიებში ჩანს, რომ ნაწილაკების საშუალო დიამეტრი დაახლოებით არის 1 მკმ-ს ფარგლებში, ხოლო ნაწილაკებს გააჩნიათ ზომების ფართო განაწილება, რადგან მიკროსკოპში შესაძლებელია სხვადასხვა ზომის (პატარა, საშუალო თუ დიდი) ნაწილაკების დანახვა.

მცირე ზომის მკ-ის (1-2 მკმ) გამოყენების უპირატესობა მდგომარეობს იმაში, რომ ისინი უკეთ ფიქსირდებიან ლორწოვან ზედაპირზე, რაც უფრო ეფექტურს ხდის მკ-ებში დეპონირებული წამლის მოქმედებას. აღნიშნული უპირატესობის გამო, კვლევებში გამოვიყენეთ მცირე ზომის მკ.



სურათი 1. 8L6-ის მკ-ის მიკროფოტოგრაფიები

### სხვადასხვა ფიზიკურ-ქიმიური პარამეტრების გავლენა მიკროკაფსულების ფორმირებაზე

მკ-ის მიღების პროცესის ოპტიმიზაციის მიზნით შევისწავლეთ სხვადასხვა ფიზიკურ-ქიმიური პარამეტრების გავლენა მკ-ის ფორმირებაზე და მათ ძირითად მახასიათებლებზე (საშუალო დიამეტრი, ნაწილაკების ზომების განაწილება და ა.შ.). წინასწარი კვლევებით დავადგინეთ, რომ წამლით დატვირთული და ცარიელი მკ-ის ძირითადი მახასიათებლები მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება ერთმანეთისგან. აქედან გამომდინარე, წამლის (მეტრონიდაზოლი) ხარჯვის შემცირების თვალსაზრისით პროცესის ოპტიმიზაციისთვის ექსპერიმენტები ჩავატარეთ ცარიელ, ანუ წამლით დაუტვირთავ მკ-ებზე.

**ორგანულ ფაზაში პოლიმერის კონცენტრაციის გავლენა.** მკ-ის ფორმირებაზე პოლიმერის კონცენტრაციის გავლენის შესასწავლად გამოვიყენეთ ორგანულ ფაზაში პოლიმერის კონცენტრაციის სამი მნიშვნელობა – 5; 7,5 და 13%. პოლიმერის ამ კონცენტრაციების გამოყენებისას დამზადებულ სუსპენზიებში მკ-ის კონცენტრაცია შეადგენდა 20, 30 და 50 მგ/მლ, შესაბამისად.

კვლევის შედეგები წარმოდგენილია ცხრილ 2-ში. შედეგებიდან ჩანს, რომ ორგანულ ფაზაში პოლიმერის კონცენტრაციის გაზრდა 5-დან 13 %-მდე (წ/მ) იწვევს მკ-ის საშუალო დიამეტრის ზრდას 1,23-დან 3,60 მკმ-მდე. პოლიმერის კონცენტრაციის სამივე მნიშვნელობაზე მს ხასიათდება ფართო განაწილებით ( $R>1,5$ ). შედეგებიდან გამომდინარე პოლიმერის ოპტიმალურ კონცენტრაციად შევარჩიეთ 5% (წ/მ).

**ცხრილი 2. ორგანულ ფაზაში პოლიმერის კონცენტრაციის გავლენა მკ-ის ფორმირებაზე**

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

**წყლის ფაზაში ზან-ის კონცენტრაციის გავლენა.** მკ-ის ფორმირებაზე ზან-ის კონცენტრაციის (მეორეულ წყლის ფაზაში) გავლენის შესწავლის მიზნით შევარჩიეთ კონცენტრაციების ხუთი მნიშვნელობა – 0,1; 0,5; 1,0; 2,5; 5,0% (წ/მ).

ცდების შედეგები წარმოდგენილია ცხრილის სახით (იხ. ცხრილი 3). მიღებულმა შედეგებმა გვიჩვენა, რომ მეორეულ წყლის ფაზაში ზან-ის – პოლივინილის სპირტის (PVA) კონცენტრაციის გაზრდა 0,1-დან 5,0 %-მდე (წ/მ) იწვევს მკ-ის საშუალო დიამეტრის შემცირებას 4,02-დან 1,23 მკმ-მდე. აღსანიშნავია აგრეთვე, რომ PVA-ს დაბალ კონცენტრაციებზე (0,1 და 0,5 % წ/მ)

ადგილი ჰქონდა მკ-ის ნაწილობრივ აგრეგაციას და თვალთ ხილული პოლიმერული აგრეგატების წარმოქმნას. PVA-ს 0,1 და 0,5 % წ/მ კონცენტრაციებზე მკ-ის ფარდობითი გამოსავალი შეადგენდა 69 და 86 %-ს, შესაბამისად. PVA-ს დანარჩენ კონცენტრაციებზე (1,0; 2,5 და 5,0 % წ/მ) მკ-ის აგრეგაცია არ აღინიშნებოდა, და შესაბამისად, მკ-ის ფარდობითი გამოსავალიც 100 %-ს შეადგენდა. ნაწილაკების ზომების განაწილება ყველა ექსპერიმენტის შემთხვევაში იყო ფართო ( $R > 1,5$ ) და ზან-ის კონცენტრაციაზე (წყლის ფაზაში) არ იყო დამოკიდებული.

**ცხრილი 3. წყლის ფაზაში ზან-ის კონცენტრაციის გავლენა მკ-ის ფორმირებაზე**

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

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

მიღებული შედეგებიდან შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ზან-ის კონცენტრაცია მეორად წყლის ფაზაში მნიშვნელოვანი ფაქტორია, რომელიც განაპირობებს როგორც მკ-ის ზომებს, ასევე მათ გამოსავალსაც. გამომდინარე იქიდან, რომ ზან-ის კონცენტრაციის გაზრდა 1,0%-დან 5,0%-მდე არ იწვევს მკ-ის ზომების მნიშვნელოვან ცვლილებებს, ზან-ის ოპტიმალურ კონცენტრაციად შევარჩიეთ 1,0 % (ზან-ის ხარჯების შემცირების თვალსაზრისით).

**ზან-ების ბუნების გავლენა.** მკ-ის ფორმირებაზე ზედაპირულად აქტიური ნაერთების (ზან) ბუნების გავლენის შესასწავლად შევარჩიეთ შემდეგი ზან-ები: Kolliphor P188, Poloxamer 407, PVA (31KDa) და PVA (84-89KDa). კვლევებში



ვახდენდით აღნიშნული დეტერგენტების ვარირებას როგორც პირველად, ასევე მეორეულ წყლის ფაზებში.

**ცხრილი 4. ზან–ების ბუნების გავლენა პირველად და მეორეულ წყლის ფაზაში მკ-ის ფორმირებაზე**

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

ექსპერიმენტების შედეგები წარმოდგენილია ცხრილ 4-ში. შედეგებიდან ჩანს, რომ ზან–ის ბუნება წყლის ფაზაში მნიშვნელოვნად მოქმედებს მკ-ის ფორმირებაზე. სხვადასხვა ზან–ის (ერთნაირი რაოდენობით) თანაობისას მიღებული მკ-ის საშუალო დიამეტრი მერყეობს 1,27 – 2,63 მკმ ფარგლებში, ხოლო ნაწილაკების დიამეტრის ზედა ზღვარი კი მერყეობს 2,58- 6,33 მკმ ფარგლებში. პირველად წყლის ფაზაში ზან–ის ბუნებას ნაკლები გავლენა აქვს მკ-ის საშუალო დიამეტრზე და ზოგადად მკ-ის წარმოქმნის უნარიანობაზე. კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ზან–ის ბუნების გავლენა მნიშვნელოვანია ძირითადად მეორად წყლის ფაზაში სადაც წყლის ფაზის მოცულობა, და შესაბამისად, ზან–ის რაოდენობაც მეტია.

სასურველი ზომის მს საშუალო დიამეტრით  $\approx 1,2$  მკმ მიღებულია ზან–ების სახით პოლივინილის სპირტის გამოყენებით. მეორად წყლის ფაზაში ზან–ის

სახით Poloxamer 407-ის გამოყენების შემთხვევაში აღვილი ჰქონდა პოლიმერის სრულ აგრეგაციას და, შესაბამისად, მს არ წარმოიქმნებოდა. მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე ოპტიმალურ ზან-ად (როგორც პირველად, ასევე მეორად წყლის ფაზაში) შერჩეულ იქნა მაღალმოლეკულური პოლივინილის სპირტი - PVA (MW 84-89KDa), რომლის გამოყენებისას მკ-ის საშუალო დიამეტრი იყო ჩვენს მიერ შერჩეულ ზღვრებში - 1,27 მკმ, დიამეტრის ქვედა ზღვარი 0,48 მკმ, ხოლო დიამეტრის ზედა ზღვარი 2,58 მკმ.

**ჰომოგენიზაციის სიჩქარის გავლენა.** მკ-ის ფორმირებაზე მეორადი ემულსიის ჰომოგენიზაციის სიჩქარის გავლენის შესწავლის მიზნით გამოვიყენეთ ჰომოგენიზაციის სიჩქარის სამი სხვადასხვა მნიშვნელობა – 10 000, 16 000 და 22 000 ბრუნი/წთ.

ექსპერიმენტების შედეგებიდან (ცხრილი 5) ჩანს, რომ მეორადი ემულსიის ჰომოგენიზაციის სიჩქარის ზრდა 10 000 ბრუნი/წთ-დან 16 000 ბრუნი/წთ-მდე იწვევს მკ-ის საშუალო დიამეტრის შემცირებას, ხოლო ჰომოგენიზაციის სიჩქარის შემდგომი გაზრდა 22 000 ბრუნი/წთ-მდე არ ახდენს გავლენას მკ-ის მახასიათებლებზე. ჰომოგენიზაციის სიჩქარის სამივე მნიშვნელობაზე ნაწილაკების ზომების განაწილება თართოა ( $R > 1,5$ ). მიღებული შედეგებიდან გამომდინარე ჰომოგენიზაციის სიჩქარე 16 000 ბრუნი/წთ შერჩეულ იქნა როგორც ოპტიმალური.

**ცხრილი 5. ჰომოგენიზაციის სიჩქარის გავლენა მკ-ის ფორმირებაზე**

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

**მიკროკატასულების სუსპენზიის დაყოვნების/დალექვის და შემდგომი რესუსპენდირების გავლენა.** ჩვენ მიერ შესწავლილ იქნა მიღებული მკ-ის რესუსპენდირების უნარი 48 სთ-იანი დაყოვნების/დალექვის შემდეგ. ამისათვის, დამზადებისთანავე განვსაზღვრეთ მკ-ის მახასიათებლები (ზომები და ნაწილაკების ზომების განაწილება) და შემდეგ სუსპენზია შევინახეთ დაბალ ტემპერატურაზე (მაცივარში). 48 სთ-ის შემდეგ მკ-ის რესუსპენდირებას ვახდენდით ენერგიული შენჯღრევით 3-5 წთ განმავლობაში. რესუსპენდირების შემდეგ განმეორებით ვსაზღვრავდით მკ-ის მახასიათებლებს.

**ცხრილი 6. მკ-ის რესუსპენდირებადობა 48 სთ დაყოვნების/ დალექვის შემდეგ**

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

შედეგებიდან ჩანს, რომ მკ-ის მახასიათებლები დამზადებისთანავე და დალექვის/შემდგომი რესუსპენდირების შემდეგ პრაქტიკულად არ განსხვავდება ერთმანეთისგან, რაც მეტყველებს მიღებული მკ-ის მდგრადობაზე (ცხრილ 6). გაზომვების შედეგებს შორის სხვაობა ცდომილების ფარგლებშია.

ამრიგად, მკ-ის ფორმირებაზე სხვადასხვა ფიზიკურ-ქიმიური პარამეტრების ზეგავლენის შესწავლის შედეგად დადგინდა მკ-ის დამზადების ოპტიმალური პირობებში, რომლებიც წარმოდგენილია ცხრილ 7-ში. ახალი ბიოკომპოზიტური პრეპარატის - წამლით (მეტრონიდაზოლი) დატვირთული მკ-ის მისაღებად გამოყენებულ იქნა ზემოაღნიშნული ემპირიულად დადგენილი ოპტიმალური პირობები.

### ცხრილი 7: მკ-ის მიღების ექსპერიმენტულად შერჩეული ოპტიმალური პირობები

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

### წამლის ინკაფსულირების ეფექტურობის შესწავლა

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

ჩატარებულია სამი პარალელური და დამოუკიდებელი ექსპერიმენტი და შედეგები ნაჩვენებია, როგორც საშუალო არითმეტიკული  $\pm$  სტანდარტული გადახრა (standard deviation, SD). EE% და DL%-ის მნიშვნელობები დავიანგა-რიშეთ შემდეგი ფორმულების გამოყენებით:

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

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

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

#### ცხრილი 8. მეტრონიდაზოლის ინკაფსულირების მახასიათებლები

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

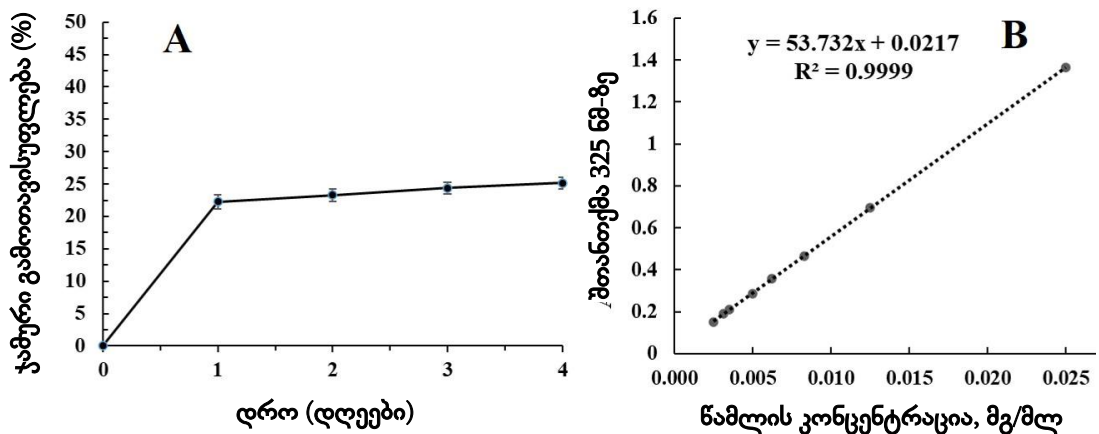
**შენიშვნა:** ბოლო გრაფაში შედეგები წარმოდგენილია როგორც სამი პარალელური და დამოუკიდებელი ექსპერიმენტის საშუალო მნიშვნელობები ± სტანდარტული გადახრა (SD). EE%- წამლის ინკაფსულირების ეფექტურობა პროცენტებში; DL% - წამლის ფაქტობრივი დატვირთვა პროცენტებში

როგორც შედეგებიდან ჩანს, მეტრონიდაზოლი წარმატებით იქნა ინკაფსულირებული ფსევდოპროტეინულ მკ-ებში (ცხრილ 8). ასე, წამლის საშუალო ინკაფსულირების ეფექტურობა უდრის 18.2±2.1%-ს, ხოლო წამლის საშუალო ფაქტობრივი დატვირთვა შეადგენს 8.1 ± 0.8 %-ს.

#### წამლის გამოთავისუფლების კინეტიკის შესწავლა

მეტრონიდაზოლით დატვირთული 8L6-ის მკ-ებიდან წამლის გამოთავისუფლების კინეტიკა შევისწავლეთ in vitro ცდებში დიალიზის მეთოდით. 10 მლ ახლად დამზადებული და გარეცხილი (ცენტრიფუგირებით) წამლით დატვირთული მკ-ის სუსპენზია, რომელიც შეიცავდა 18,2 მგ მეტრონიდაზოლს,

გადავიტანეთ სადიალიზზე პარკში (MWCO 25 kDa). შემდეგ, სადიალიზზე პარკი მოვათავსეთ (ჩაძირულ მდგომარეობაში) 200 მლ ფოსფატურ ბუფერში (pH = 7,0) და დაბალი სიჩქარით (300 ბრუნი/წთ) მაგნიტურ სარევივზე ვურევდით ორგანიზმის ტემპერატურაზე (37°C). წინასწარ განსაზღვრული დროის მონენტებში ვიღებდით 4 მლ ფოსფატურ ბუფერს და მასში ვადგენდით მეტრონიდაზოლის კონცენტრაციას უი-სპექტროსკოპული მეთოდის გამოყენებით.



**ნახაზი 1. მკ-დან მეტრონიდაზოლის *in vitro* გამოთავისუფლების კინეტიკა ფოსფატურ ბუფერში 37°C-ზე**

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

მეტრონიდაზოლის *in vitro* გამოთავისუფლების კინეტიკა შესწავლილია ფოსფატურ ბუფერში (ნეიტრალურ არეში, pH=7.0) 37°C-ზე 4 დღის განმავლობაში (იხ. ნახ. 1). აღნიშნული ექსპერიმენტებისთვის ნეიტრალური არეს შერჩევის მიზეზი იყო ის, რომ ტრიქომონადური ანთების დროს, ისევე როგორც ბაქტერიული ანთებების შემთხვევაში, საშობი პრაქტიკულად ნეიტრალური არეა (pH =6,5-7,0).

როგორც შედეგებიდან ჩანს, მკ-დან წამლის *in vitro* გამოთავისუფლების მრუდი ხასიათდება ორი ფაზით: 1) საწყისი მყისიერი გამოთავისუფლებით და 2) შემდგომი ნელი და გახანგრძლივებული გამოთავისუფლებით. შედეგებიდან ჩანს, რომ მყისიერი გამოთავისუფლების ფაზაში 24 სთ-ის

განმავლობაში მკ-ებიდან გამოიყო სულ 22,3% მეტრონიდაზოლი. შემდეგ, მე-2 დღიდან მე-4 დღის ბოლომდე წამლის გამოთავისუფლება ხდებოდა ნელი და პრაქტიკულად უცვლელი სიჩქარით (დაახლოებით 1%/დღეში). ამ 3 დღის განმავლობაში (მე-2-დან მე-4-მდე) სულ გამოთავისუფლებულია მხოლოდ 2,9% მეტრონიდაზოლი. მთელი საცდელი პერიოდის (4 დღე) განმავლობაში სულ მკ-ებიდან გამოთავისუფლებულია 25,2% მეტრონიდაზოლი.

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

*პრეპარატის მწვავე ტოქსიკური მოქმედების შესწავლა.* აღნიშნული კვლევის მიზანი იყო მწვავე ტოქსიკურობის - სასიკვდილო დოზის (LD50) დადგენა და ასევე ტოქსიკურობის ცალკეული სიმპტომების რეგისტრაცია.

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

პრეპარატის ტოქსიკური ეფექტების შეფასება ხდებოდა ორგინის შკალის მიხედვით. ვაფასებდით შემდეგ რეაქციებს: გარემოში გათვითცნობიერება, ორიენტირება და ცნოსვითი რეაქციები, განწყობა-ემოციურობა, მოძრაობითი უნარი, ცენტრალური ნერვული სისტემის აგზნება, პოზა, მოტორული დისკო-

ორდინაცია, კუნთოვანი ტონუსი, რეფლექსები, ავტონომიური რეაქციები, ციანოზისა და ჰიპერემიის, გულის ცემის და სუნთქვის სიხშირე, მყისიერი ან დაყოვნებული სიკვდილი.

ცხოველებზე დაკვირვება ხორციელდებოდა საკვლევი ნივთიერებების მიღებისას და მიღებიდან 10 წუთის, 1, 2, 4 საათის განმავლობაში და შემდეგ ყოველდღიურად დღეში ერთხელ 14 დღის განმავლობაში. დაკვირვების პერიოდში ყველა ცხოველი ჯანმრთელი და აქტიური იყო. დაკვირვების მთელ პერიოდში საცდელი ცხოველების ორიენტირება გარემოში, ცნოსვითი რეაქციები და მოძრაობითი უნარი იყო ნორმაში, მოუსვენრობა და აგრესიულობა არ აღინიშნებოდა. პოზა, მოტორული აქტიურობა, კუნთოვანი ტონუსი, რეფლექსები გარე გაღიზიანებაზე (ხმაური, სინათლე, შეხება, შეხება, ტკივილი) ნორმაში იყო შენარჩუნებული. ასევე ნორმის ფარგლებში იყო შენარჩუნებული ავტონომიური რეაქციები. საცდელ ცხოველებში თვალით შესამჩნევი გამოვლინებები არ აღინიშნებოდა. მთელი საცდელი პერიოდის განმავლობაში თავგები ნორმალურად მოიხმარდნენ საკვებსა და წყალს. დაკვირვების 14 დღის განმავლობაში ცხოველების დაცემა რეგისტრირებული არ არის. თავგების კვდომის არარსებობის შედეგად შეუძლებელი გახდა სასიკვდილო დოზის (LD50) გათვლა.

***პრეპარატის ადგილობრივი გამაღიზიანებლობის შესწავლა.*** ადგილობრივი გამაღიზიანებელი და მაალერგინიზებელი მოქმედების შეფასებისათვის ხდებოდა სუსპენზიის 0,2 მლ წასმა დეპილირებული კანის 2 სმ<sup>2</sup> ზედაპირზე ყოველდღიურად. საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებში ხდებოდა ზეითუნის ზეთის 0,2 მლ წასმა დეპილირებული კანის 2 სმ<sup>2</sup> ზედაპირზე.

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



აღნიშნული პერიოდის განმავლობაში ინტეგრალური მაჩვენებლების არავითარი გადახრა ნორმიდან არ დაფიქსირებულა.

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

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, უსაფრთხოების კვლევამ დაადასტურა, რომ პრეპარატ „მეტრომერს“ მაქსიმალური დოზით გამოყენების შემთხვევაშიც კი არ ახასიათებს მწვავე ტოქსიკური, კუმულაციური, ადგილობრივი გამაღიზიანებელი და ალერგიული თვისებები, რამაც საშუალება მოგვცა გამოგვეცადა იგი კლინიკურ პირობებში, მოხალისეთა შეზღუდულ რაოდენობაში ტრიქომონადული ცერვიციტების დროს. ლოკალური მკურნალობისას ბიოკომპოზიტური პრეპარატის ვაგინალურ ღრუში შეყვანის შემდეგ პოლიმერული მკ იზღება ეროზიული მექანიზმით, რასაც თან ახლავს აქტიური სანყისის – მეტრონიდაზოლის განუწყვეტელი გამოთავისუფლება მიმდებარე ქსოვილებში. გამოთავისუფლების ასეთი მექანიზმი საშოს ლორწოვანის დეფექტის ლოკალიზაციის არეში უზრუნველყოფს წამლის ძალიან მაღალ კონცენტრაციას, რომელიც შეიძლება მრავალასეულჯერ აღემატებოდეს ტრადიციული ვაგინალური პრეპარატების შეყვანით მიღწეულ კონცენტრაციას.

პაციენტის მკურნალობის ეფექტის შეფასება ხდებოდა ნაცხის ბაქტერიოსკოპიული კვლევისა და კოლპოსკოპიური მეთოდის გამოყენებით. შეზღუდული კლინიკური კვლევის ჩასატარებლად დავამზადეთ 2500 მლ მეტრონიდაზოლით დატვირთული მკ-ის უელირებადი სუსპენზია ზემოაღწერილი მეთოდის შესაბამისად. სუსპენზიის ეს მოცულობა საკმარისია 5 პაციენტის 10-დღიანი ყოველდღიური მკურნალობისთვის და 10 პაციენტის 10-დღიანი დღევამოშვებით მკურნალობისთვის (მკურნალობის ერთი კურსი).

დაგეგმილი კლინიკური კვლევების სქემის მიხედვით, I ჯგუფის 5 პაციენტიდან თითოეულ პაციენტს ყოველდღე ერთჯერადად, ადგილობრივად (ვაგინალურად) უკეთდებოდა 25 მლ მიკროსუსპენზია (რომელიც

შეიცავდა 250 მგ წამალს) 10 დღის განმავლობაში და II ჯგუფის 10 პაციენტიდან თითოეულ პაციენტს დღეგამოშვებით, ადგილობრივად (ვაგინალურად) – 25 მლ მიკროსუსპენზია (შეიცავდა 250 მგ წამალს) 10 დღის განმავლობაში. ვაკვირდებოდით მკურნალობის ეფექტურობას. პაციენტების საკონტროლო ჯგუფში მიკროსუსპენზიის ნაცვლად მკურნალობა ტარდებოდა მეტრონიდაზოლის ტრადიციული ვაგინალური ფორმების გამოყენებით.

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

დაკვირვების შედეგად დადგინდა, რომ ტრიქომონადული ცერვიციტის თერაპიის პროცესში „მეტრომერმა“, თავისი უნიკალური შედგენილობის წყალობით, აჩვენა დადებითი ეფექტი სხვა მეტრონიდაზოლის შემცველ ვაგინალურ ფორმებთან შედარებით. „მეტრომერის“ ლოკალური მინოდების დროს, ყოველდღიური მინოდებისა და დღეგამოშვებით ადმინისტრირების პირობებში, 10-დღიანი მკურნალობის ფონზე ხდება ენდოცერვიციტის კერის სრული რეგენერაცია. აღსანიშნავია, რომ მეტრონიდაზოლის ტრადიციული ფორმებით (სანთლები, ტაბლეტები) მკურნალობის შემთხვევაში 10 დღიანი კურსის შემდეგ ანალოგიური დადებითი შედეგი ვერ მიიღწევა.

ამრიგად, კვლევის შედეგად დადასტურდა, რომ პრეპარატ „მეტრომერს“, მოსალოდნელ ანტიტრიქომონადულ აქტივობასთან ერთად, ახასიათებს მაღალი რეგენერაციული ეფექტი, რაც დაკავშირებულია ფსევდოპროტეინის უნიკალურ ბიოაქტივობასთან.

## დასკვნა

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

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

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

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

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

**დისერტაციის ძირითადი შედეგები გამოქვეყნებულია  
შემდეგ შრომებში:**

1. T. Kantaria, L. Baduashvili, D. Tugushi, R. Katsarava. Metronidazole-Loaded Pseudo-Protein Microspheres for Intravaginal Drug Delivery: Evaluation of Drug Encapsulation Efficiency and Drug Release. Bulletin of the Georgian National Academy of Sciences, 2021, Vol. 15, No. 1, 76-82.
2. ლ. ბადუაშვილი. თ. ქანთარია. ნ. ჯოგლიძე. რ. ქაცარავა. მეტრონიდაზოლით დატვირთული ფსევდოპროტეინული მიკროსფეროები წამლის ინტრაგინალური მიწოდებისთვის. პრეპარატის უსაფრთხოების შესწავლა. საქართველოს კერამიკოსთა ასოციაციის ჟურნალი „კერამიკა“, 2021, ტ. 23, 1(45), გვ. 10-14.
3. ლ. ბადუაშვილი. მეტრონიდაზოლით დატვირთული ფსევდოპროტეინული მიკროსფეროები წამლის ინტრაგინალური მიწოდებისთვის. შებენიანი კლინიკური კვლევის შედეგები. საქართველოს კერამიკოსთა ასოციაციის ჟურნალი „კერამიკა“, 2021, ტ. 23, 1(45), გვ. 15-21.

## Abstract

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

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

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

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

Within the framework of the research we have obtained a novel antiprotozoal biocomposite pharmacological drug – gellable suspension of metronidazole-loaded MCs. As a matrix for constructing biodegradable MCs we have used the pseudo-

protein **8L6** that was synthesized on the basis of sebacic acid (**8**),  $\alpha$ -amino acid L-Leucine (**L**) and 1,6-hexanediol (**6**). The main characteristics (average diameter, dispersity, lower limit diameter, etc.) of the prepared drug-loaded MCs were determined and their morphology were studied. The influence of different physicochemical parameters over the MCs' formation (i.e. over their characteristics) was studied and the optimal conditions for preparing MCs were found. Furthermore, the stability of the obtained drug-loaded MCs upon storage at low temperature was studied.

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

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

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