

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

ნინო ნეფარიძე

გვერდით ჯაჭვში ნ-ალკილური ჯგუფების შემცველი ახალი
ბიოდეგრადირებადი პოლიეთერამიდების სინთეზი და კვლევა

02.00.06. – მაღალმოლეკულურ ნაერთთა ქიმია

*ქიმიის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი*

დ ი ს ე რ ტ ა ც ი ა

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: რ. ქაცარავა
ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი

თბილისი

2006

ს ა რ ჩ ე ვ ი

შესავალი.

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა.

«პოლიმერები ჰიდროფობური ჯგუფებით (დომენებით) ძირითად და გვერდით ჯაჭვებში – სინთეზი, თვისებები, გამოყენება» .

1.1. კატალიზი პოლისაპნებით და მათი მსგავსი ნაერთებით.

1.1.1. კატალიზი პოლიმერული მეოთხეული ამონიუმის მარილებით.

1.1.2. კატალიზი მოდიფიცირებული პოლიეთილენიმინებით.

1.1.3. პოლიმერული პოდანდები, კრაუნეთერები და კრიპტანდები.

1.2. წამლების მიმწოდებელი სისტემები.

1.2.1. ლიპოსომები.

ა) ლიპოსომები ბუნებრივი ნაერთებიდან.

ბ) სინთეზური ლიპოსომები და მემბრანები.

1.2.2. სინთეზური ჰომო-, დიბლოკ- და ტრიბლოკპოლიმერები.

თავი 2. კვლევის ამოცანები. მიღებული შედეგები და მათი განსჯა

21. კვლევის ამოცანები.

2.1.1. კვლევის მიზნები.

2.1.2. კვლევის ობიექტების შერჩევა.

2.1.3. პოლიკოდენსაციის მეთოდის შერჩევა.

2.2. მიღებული შედეგები და მათი განსჯა.

2.2.1. მონომერების სინთეზი.

2.2.1.1. ბის-ელექტროფილების სინთეზი.

2.2.1.2. ბის-ნუკლეოფილების სინთეზი.

ა) ბის- α -ამინომჟავა- α , ω -ალკილენდიეთერების დი-პ-ტოლუოლსულფონატების სინთეზი.

ბ) L-ლიზინის ალკილის ეთერების დი-პ-ტოლუოლსულფონატების სინთეზი

2.2.2 პოლიმერების სინთეზი.

2.2.2.1 გვერდითი, გრძელჯაჭვიანი ალკილური ჩამნაცვლებლების შემცველი პოლიამიდების სინთეზი.

2.2.2.2 გვერდითი, გრძელჯაჭვიანი ალკილური ჩამნაცვლებლების შემცველი თანაპოლიეთერამიდების სინთეზი.

2.2.2.3 თანაპოლიეთერამიდების სინთეზი ბის-L- α -ამინომჟავა-1,6-ჰექსანდი-ოლდიეთერების β -ტოლუოლსულფონატების საფუძველზე.

2.2.3 პოლიმერების თვისებები.

2.2.3.1. პოლიმერების ხსნადობა.

2.2.3.2 თანაპოლიეთერამიდებით წყლის ადსორბციის უნარის შესწავლა.

2.2.3.3. თანაპოლიეთერამიდების თერმული და მექანიკური თვისებები.

2.2.3.4. თანაპოლიეთერამიდების ბიოდეგრადაციის კვლევა ცდებში *in vitro*.

თავი 3. ექსპერიმენტული ნაწილი.

3.1. გამხსნელებისა და გამოსავალი ნივთიერებების გასუფთავება.

3.2.1. ბის- α -ამინომჟავა- α , ω -ალკილენდიეთერების დი- β -ტოლუოლსულფონატების სინთეზი.

3.2.2. L-ლიზინის ალკილის ეთერების დი- β -ტოლუოლსულფონატების სინთეზი.

3.3. ბის-ელექტროფილების: დი- β -ნიტროფენილადიპინატისა და დი- β -ნიტროფენილსებაცინატის სინთეზი.

3.4. პოლიმერების სინთეზი.

3.5. ბიოდეგრადაცია ცდებში *in vitro* (გრავიმეტრული მეთოდი).

3.6. გაზომვები და გამოთვლები.

დასკვნები.

ლიტერატურა.

დანართი.

**გამოყენებული აღნიშვნები და შემოკლებანი
(აბრევიატურა)**

Lys	ლიზინი
Leu	ლეიცინი
Phe	ფენილალანინი
PEAs	პოლიეთერამიდები
AABBP	Amino Acid Based Bioanalogous Polymers
	ბიოანალოგიური პოლიმერები ამინომჟავების საფუძველზე
Lys (Alk)	ლიზინის ალკილის ეთერები
Oct	ოქტილი
Dod	დოდეცილი
Hex	ჰექსადეცილი
Lys (Bz)	ლიზინის ბენზილის ეთერი
TosOH	პ-ტოლუოლსულფომჟავა
DMF	N, N-დიმეთილფორმამიდი
DMA	N, N-დიმეთილაცეტამიდი
NEt ₃	ტრიეთილამინი
(Phe-6), (Leu-6)	ბის- α -ამინომჟავა- α , ω -ალკილენდიეთერების მარილების ნაშთები, ციფრი «6» აღნიშნავს ჰექსანდიოლის ნაშთს
co-PEA	თანაპოლიეთერამიდები
8-[Phe-6] _{0.8} [Lys(Oct)] _{0.2}	co-PEA შედგენილია სებაცინის მჟავასაგან ($y=8$), L-ფენილალანინისაგან (Phe), 1,6-ჰექსანდიოლისაგან ($x=6$) და L-ლიზინის ოქტილის ეთერისაგან (Lys(Oct)). ფრაგმენტის მოლური წილები მოყვანილია ინდექსების სახით.
GPC	გელქრომატოგრაფია
DSC	დიფერენციალური კალორიმეტრია.
PBS	ფოსფატური ბუფერი (KH ₂ PO ₄)
FT-IR	(ფურიე გარდაქმნის) იწ-სპექტროსკოპია
NMR	ბმრ-სპექტროსკოპია

შესავალი

თანამედროვე მაკრომოლეკულური ქიმიის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან და სწრაფად განვითარებად სფეროს წარმოადგენს ბიოსამედიცინო პოლიმერების დიზაინი. ბიოსამედიცინო პოლიმერების ქიმია და ტექნოლოგია ამჟამად მოწინავე ტექნოლოგიების დარგს განეკუთვნება და მათ უნიკალურ პოლიმერულ მასალებს შორის ლიდერის პოზიციები უკავიათ. მრავალი ექსპერტის დასკვნით აღნიშნულმა პოლიმერებმა თავისი სოციალური თუ კომერციული მნიშვნელობით გაუსწრეს ისეთ მასალებსაც კი, როგორებიცაა პოლიმერები რადიოელექტრონიკისათვის.

ბიოსამედიცინო პოლიმერებს შორის განსაკუთრებული ადგილი უკავიათ ბიოდეგრადირებად პოლიმერებს, რომლებიც იშლებიან ორგანიზმში და რომლთა მიზანია დროებითი ფუნქციის შესრულება, მაგ.: ქირურგიული მასალების (მაფების, ფირების, მილაკების) კონსტრუქციული მასალების, სამკურნალო პრეპარატების კონტროლირებად/უწყვეტი გამოყოფის სისტემების და სხვა სახით [1].

დღეისათვის მედიკამენტოზური თერაპიის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პრობლემაა წამლების ორგანიზმისთვის სელექციური, მიზანმიმართული, კონტროლირებადი მიწოდების საკითხი. ნათელია, რომ თერაპიის მნიშვნელობა ძლიერ გაიზრდება თუ წამლებს შეეძლებათ შეიარაღდნენ მიზან-სელექციური მიწოდებით. ე.წ. მაგიური ტყვიის ოცნება Ehrlich-ის დროდან არსებობდა მეცნიერებაში, მაგრამ მხოლოდ ბოლო წლებში დაიწყო ამ იდეის რეალიზაციის მცდელობა. აღნიშნული პრობლემის გადაჭრამ შესაძლოა რევოლუცია მოახდინოს თერაპიაში.

სამკურნალო პრეპარატების დიფერენცირებული მიწოდების ერთ-ერთი გზაა მატარებლებისა და მატრიქსების გამოყენება. ბევრი მატარებლის როლი მხოლოდ მიწოდებით არ შემოიფარგლება, მათ შეიძლება აგრეთვე დაიცვან წამლები და სხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთები (მაგ.: ფერმენტები), შეინახონ ისინი რეზერვუარში და თანდათან გამოათავისუფლონ. ამ მიზნით მიმდინარეობს რიგი ბუნებრივი და სინთეზური ნაერთების გამოცდა: ალბუმინის, ანტისხეულების,

ლექტინების, გლიკოპროტეინების, დნმ-ის, დექსტრანების, ერითროციტების, ლიმფური უჯრედების, ხელოვნური უჯრედების, ლიპოსომებისა და სხვ.

რადგან ჩამოთვლილი მატარებლების უმეტესობას მაღალი იმუნოგენურობა ახასიათებს, წამლების კონტროლირებად/უწყვეტი გამოყოფის სისტემების კონსტრუირებისათვის მატრიქსის (შემკვრელის) სახით უპირატესობას ანიჭებენ ნაკლებად იმუნოგენურ, სინთეზურ პოლიმერულ სისტემებს, განსაკუთრებით ისეთ სისტემებს, რომლებიც მხოლოდ ზედაპირულ ეროზიას განიცდიან მუდმივი სიჩქარით და რომლის რეგულირება ფართო ზღვრებში იქნება შესაძლებელი, ვინაიდან ეროზიის სიჩქარე განსაზღვრავს (აკონტროლებს) წამლის გამოყოფის სიჩქარესა და კონცენტრაციას მიმდებარე ქსოვილებში. ამავე დროს პოლიმერულ მატრიქსს უნდა ახასიათებდეს საკმაოდ მაღალი ჰიდროფობურობა, რათა გამოირიცხოს ნაკეთობიდან წამლის არაკონტროლირებადი დიფუზია. ბიოდეგრადირებადი პოლიმერების გამოყენების მნიშვნელოვან მალიმიტირებელ ფაქტორს წარმოადგენს მათი დაშლის პროდუქტების შესაძლო ტოქსიკურობა.

აღნიშნულის გათვალისწინებით, უკანასკნელი წლების კვლევები ბიოდეგრადირებადი პოლიმერების სინთეზის სფეროში ფოკუსირებულია ისეთ მაკრომოლეკულურ სისტემებზე, რომელებიც აგებულია ბუნებრივი წარმოშობის არატოქსიკური ფიზიოლოგიური «სამშენებლო ბლოკებისაგან». ასეთი პოლიმერები ორგანიზმში დაშლის შედეგად გამოყოფენ არათუ უვნებელ, არატოქსიკურ ნაერთებს, არამედ ნაერთებს, რომლებიც შეიძლება ასიმილირებულ იქნეს ორგანიზმის მიერ და ამგვარად აქტიურ მონაწილეობას მიიღებენ ქსოვილების აღდგენით, რეგენერაციულ პროცესებში. ასეთ პოლიმერებს მაღალ ბიოშეთავსებადობასთან ერთად ექნებათ დამატებითი მკვებავი ფუნქციაც [2,3].

საქართველოში უკვე 20 წელზე მეტია მიმდინარეობს ბუნებრივი ამინომჟავების საფუძველზე აგებული, ბიოდეგრადაციის უნარის მქონე პოლიმერული მასალების სინთეზი და კვლევა პროფ. რ. ქაცარავასა და თანამშრომლების მიერ [4-6]. მათ მიერ მიღებულია α AABB ტიპის ბიოანალოგიური ჰეტეროჯაჭვური პოლიმერები ბუნებრივი ამინომჟავების, მათ შორის პოლიფუნქციური ამინომჟავების საფუძველზე (Amino Acid Based Bioanalogous Polymers (AABBP)). ავტორების მიერ ბუნებრივი ამინომჟავები და მათი წარმოებულები გამოყენებულია ბის-

ნუკლეოფილური ან ბის-ელექტროფილური მონომერების სახით, მათ საფუძველზე მიღებულია პოლიმერები აქტივირებული პოლიკონდენსაციის მეთოდით, რომელიც სხვადასხვა კლასის ჰეტეროჯაჭვური პოლიმერების სინთეზის საშუალებას იძლევა [4]. მიღებული პოლიმერები გამოცდილია პოლიმერ-მატარებლებისა და მატრიქსების სახით სამკურნალო პრეპარატებისა და ფერმენტების იმობილიზაციისათვის, გამოყენებულია სუბსტრატების სახით ცდებში *in vitro*, ზოგი მათგანი კი ბიოდეგრადაციის პროცესების შესასწავლად ცდებში *in vivo*, ფარმაკოლოგიურად აქტიური კომპოზიტების დასამზადებლად. ერთ-ერთი ასეთი ბიოკომპოზიტი (დამზადებული საქართველოში) – «ფაგობიოდერმი» [7,8] წარმოადგენს ძლიერ ეფექტურ პრეპარატს ოსტეომიელიტის, ტროფიკული წყლულების [9], რადიაციული დამწვრობის [10] და ღრმად ინფიცირებული ჭრილობების სამკურნალოდ [11]. ბიოდეგრადირებადი პოლიეთერამიდური მატრიცების საფუძველზე ბიოტექნოლოგიურ კომპანია Intralytix (ბალტიმორი, აშშ) ერთად, დაპატენტებულია სხვადასხვა ბიოკომპოზიტური მასალა. ამინომჟავების – ლეიცინისა და ლიზინის საფუძველზე მიღებულ მადალელასტიკური თვისებების მქონე ფუნქციურ პოლიეთერამიდებს აღმოაჩნდათ შესანიშნავი ბიო- და ჰემოშეთავსების უნარი და კარგი ადჰეზია უჟანგავ ფოლადთან (პოლიმერების კვლევა განხორციელებულია პროფ. Chu-თან (კორნელის უნივერსიტეტი, აშშ) ერთად [12]. შერჩეულ პოლიმერს გვერდითი, ფუნქციური კარბოქსილის ჯგუფების საშუალებით კოვალენტურად მიუერთეს ანტირომბოგენური პრეპარატი იმინოქსილური რადიკალით - 4-ამინო-2,2,6,6-ტეტრამეთილ-6-ოქსიპიპერიდინი (4-amino/TEMPO). დღეისათვის მოცემული პოლიმერი [13,14] იწარმოება აშშ-ში ბიოტექნოლოგიური ფირმა – MediVas-ის (სანდიეგო, აშშ) მიერ და წარმატებით გამოიყენება სისხლძარღვთა სტენტის საფარი მასალის სახით (რესტენოზის დასათრგუნავად).

ჩვენი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა გვერდით ჯაჭვში ნ-ალკილის ჯგუფების შემცველი ახალი სტრუქტურის, ბიოდეგრადირებადი პოლიეთერამიდების სინთეზი და კვლევა. ვინაიდან აღსანიშნავია, რომ ბიოლოგიურად აქტიურ ნაერთთა კოვალენტური იმობილიზაცია საკმაოდ რთულ, მრავალსაფეხურიან და ძვირადღირებულ პროცესს წარმოადგენს. ამასთანავე

აქტიური საწყისის გამოთავისუფლება ყოველთვის არ ხდება პოლიმერ-მატარებელთან კავშირის გაწყვეტის ხარჯზე, ხშირად გამოთავისუფლებული ნივთიერება კოვალენტურად დაკავშირებული რჩება მაკროჯაჭვის ფრაგმენტაციის პროდუქტთან, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ბევრი არასასურველი ეფექტი, მათ შორის პრეპარატის აქტივობის დაკარგვა. ასეთ შემთხვევაში უპირატესობა ენიჭება ე.წ. «წებვად» ჯგუფებს, სადაც მოლეკულათშორისი ურთიერთქმედება ხორციელდება არა კოვალენტური კავშირით, არამედ ჰიდროფობური ურთიერთქმედების ხარჯზე, რაც კიდევ უფრო აფართოებს ამ მეტად პერსპექტიული ბიოდეგრადირებადი მასალების გამოყენების არეალს და ამ პოლიმერების მიზანმიმართული მოდიფიცირების საშუალებას იძლევა. წინამდებარე სამუშაო ეძღვნება სწორედ ჰიდროფობური პოლიმერ-მატარებლების სინთეზს წამლის მიმწოდებელი სისტემების კონსტრუირებისთვის.

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

«პოლიმერები ჰიდროფობური ჯგუფებით (დომენებით) ძირითად და გვერდით ჯაჭვებში – სინთეზი, თვისებები, გამოყენება»

საყოველთაოდაა ცნობილი ის უმნიშვნელოვანესი როლი რომელსაც ბუნებაში ჰიდროფილურ-ჰიდროფობური ურთიერთქმედება ასრულებს. ამ ურთიერთქმედებით ხდება უმრავალი ბიოლოგიური პროცესის რეგულაცია. სინთეზურ ქიმიაში ამფიფილური ნაერთები შედარებით ნაკლებადაა შესწავლილი, მხოლოდ ბოლო ხანს გაამახვილეს ყურადღება ჰიდროფობური ურთიერთქმედების მნიშვნელობაზე სამკურნალო პრეპარატების მიმწოდებელი სისტემების შესაქმნელად. მოცემულ მიმოხილვაში ჩვენ შევეცადეთ თავი მოგვეყარა და გაგვეანალიზებინა კვლევები ძირითად და გვერდით ჯაჭვებში ჰიდროფობური ბლოკების შემცველი მაღალმოლეკულურ ნაერთთა სფეროში. ასეთი ნაერთების ყველაზე ადრეული გამოყენება დაკავშირებულია კატალიზურ პროცესებთან. მაგალითად ე.წ. პოლისაპნები - პოლიმერული მეოთხეული ამონიუმის მარილები გრძელი ჰიდროფობური გვერდითი ჯაჭვებით, ჰიდროფობურად მოდიფიცირებული პოლიეთილენიმინები მრავალი პროცესის

ეფექტური კატალიზატორები აღმოჩნდნენ. მათი მსგავსი თვისებების ნაერთები - პოლიმერული პოდანდები, კრაუნთერები და კრიპტანდები ახალ შესაძლებლობებს ხსნიან ანალიზური ქიმიის, პრეპარატიული ორგანული ქიმიის და რიგი ტექნოლოგიური პროცესებისათვის.

ლიტერატურის ანალიზი გვიჩვენებს, რომ განსაკუთრებით საინტერესო და პერსპექტიულია ჰიდროფობურად მოდიფიცირებული პოლიმერების გამოყენება სამკურნალო პრეპარატების მიმწოდებელი სისტემების მატრიქსების სახით. ამ სისტემებში ჰიდროფილურ-ჰიდროფობური ურთიერთქმედების გამოყენების შესანიშნავი მაგალითია როგორც ბუნებრივი (რეკონსტრუირებული), ასევე სინთეზური ლიპოსომები, მიცელები, ბირთვ-გარსის ტიპის სტრუქტურები, AB- და ABA-ბლოკპოლიმერები და სხვ. მათი მეშვეობით შესაძლებელი ხდება სხვადასხვა თვისებების სამკურნალო პრეპარატების ტრანსპორტი უჯრედების მემბრანასა და ჰემატოენცეფალურ ბარიერში.

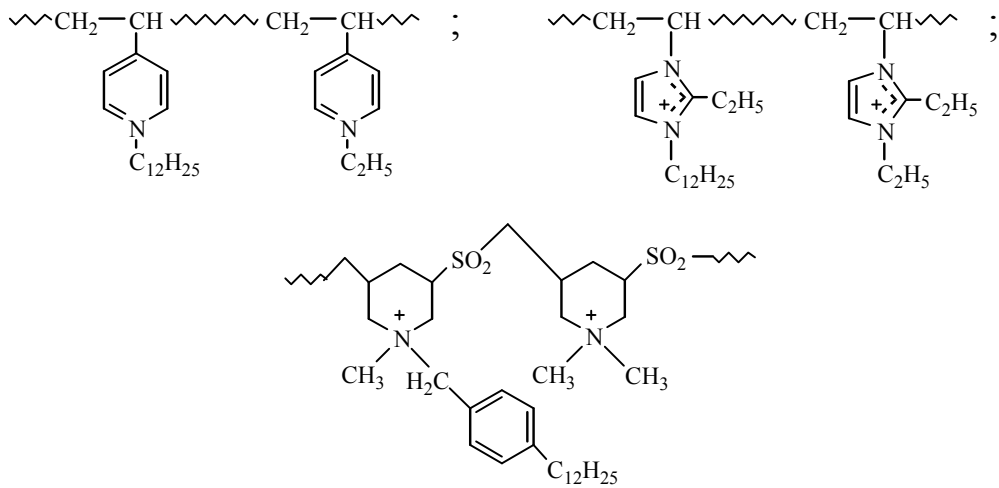
1.1 კატალიზი პოლისაპნებით და მსგავსი ნაერთებით

პოლისაპნები - მაღალმოლეკულური ზედაპირულად აქტიური ნივთიერებებია. მუხტის მატარებელ პოლისაპნებში შერწყმულია პოლიელექტროლიტების და მიცელების თვისებები. წყლის არეში ისინი იღებენ თითქმის გლობულურ კონფორმაციას, რომლის ჰიდროფობური ნაწილი გლობულის შიგნითაა მოთავსებული, დამუხტული კი - გლობულის გარეთ. ასეთი ნაერთები ფერმენტების სივრცითი აგებულების შესანიშნავი მოდელებია. დადგინდა, რომ სხვადასხვა სტრუქტურის პოლისაპნებს კატალიზური თვისებები ახასიათებთ.

1.1.1 კატალიზი პოლიმერული მეოთხეული ამონიუმის მარილებით

Klotz [15], Takagishi [16]: Kunitake [17] მიიღეს შემდეგი სტრუქტურის პოლიმერული მეოთხეული ამინები პოლიმერული ამინების ურთიერთქმედებით ალკილჰალოგენებთან (იხ. სქემა1.1.):

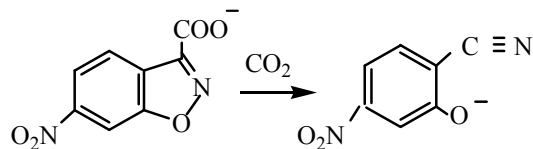
სქემა.1.1.



ამ ნაერთების ჰიდროფობურობა თვისებრივად შეაფასეს მეთილნარინჯის λ_{max} -ის წანაცვლებით მოკლეტალღოვან უბანში [15-16] (ცნობილია, რომ გარემომცველი არის პოლარობის შემცირება იწვევს λ_{max} ჰიფსოქრომულ წანაცვლებას).

აღნიშნული ნაერთების ჰიდროფობურობის შეფასების ეფექტური და საკმაოდ გონებამახვილური მიდგომაა აგრეთვე ქვემოთ მოყვანილი დეკარბოქსილირების რეაქციის შესწავლა:

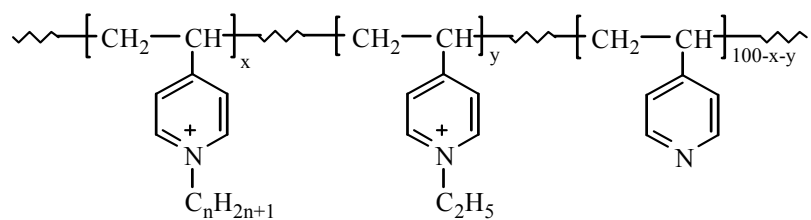
სქემა 1.2.



მონომოლეკულური რეაქციის - დეკარბოქსილირების სიჩქარე დამოკიდებულია გამხსნელის ბუნებაზე. ამიტომაც ეს რეაქცია გამოიყენება ზონდის სახით პოლიმერებში მიკროგარემოს ბუნების გასარკვევად. დეკარბოქსილირების რეაქცია ნელა მიმდინარეობს წყლის არეში, მისი სიჩქარე იზრდება ბიპოლარული აპროტონული გამხსნელების, უფრო ეფექტურად კი პოლისაჰნების დამატებით. პოლისაჰნების სტრუქტურასა და დეკარბოქსილირების რეაქციას შორის თანაფარდობის ღრმად შესწავლამ აჩვენა,

რომ დეკარბოქსილირების რეაქციის სიჩქარე კორელაციაშია ჰიდროფობურობის ცვლილებასთან. პოლი-4-ვინილპირიდინის მეოთხეული ამონიუმის მარილების შემთხვევაში, რომლებიც შეიცავენ დოდეცილურ და ეთილურ ჯგუფებს, დეკარბოქსილირების რეაქციის სიჩქარის ზრდა შესამჩნევი ხდება დოდეცილური ჯგუფების 15% შემცველობიდან, რაც მიუთითებს პოლიელექტროლიტების გადასვლაზე პოლიმერულ მიცელებში. ქვემოთ მოყვანილი სტრუქტურის პოლისაპნებისთვის [18] დადგენილ იქნა, რომ ალკილური ჯაჭვის საშუალო სიგრძე (C_n) კორელაციაშია დეკარბოქსილირების რეაქციის სიჩქარესთან.

სქემა 1.3.



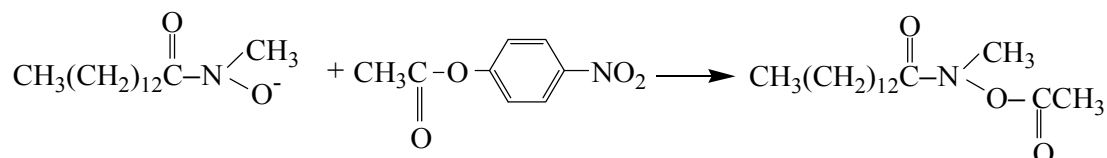
საინტერესოა აღინიშნოს, რომ მაქსიმალური ჰიდროფობურობა წყალში ხსნადობის შენარჩუნებით მიიღწევა მაკრომოლეკულაში C_8 - C_{10} სიგრძის ჯაჭვების შეყვანით.

აღსანიშნავია, რომ 3-ნიტროფენილაცეტატის ჰიდროლიზი პოლივინილიმიდა-ზოლით მხოლოდ რამდენჯერმე უფრო სწრაფად მიმდინარეობს, ვიდრე დაბალმოლეკულური იმიდაზოლით. ამავე დროს პოლივინილიმიდაზოლით კატალიზებული ანალოგიური, მაგრამ ჰიდროფობური ჯაჭვის შემცველი სუბსტრატის, მაგალითად, 3-ნიტრო-4-დოდეკანო-ილოქსიბენზომჟავას ჰიდროლიზის სიჩქარე 4000-ჯერ აღემატება დაბალმოლეკულური იმიდაზოლით კატალიზებული რეაქციის სიჩქარეს. Overberger-ისა და თანამშრომელთა [19] მიერ ჩატარებულმა ვისკოზიმეტრულმა გამოკვლევებმა აჩვენა, რომ რეაქციის სიჩქარის ასეთი ზრდა გამოწვეულია პოლიმერული ჯაჭვების „შეკუმშვით“ განზავებულ წყალხსნარებში. პოლიმერის მოლეკულების შეკუმშვა ერთის მხრივ, ზრდის იმიდაზოლური ჯგუფების ლოკალურ კონცენტრაციას, ხოლო მეორეს მხრივ, წარმოქმნის ჰიდროფობურ

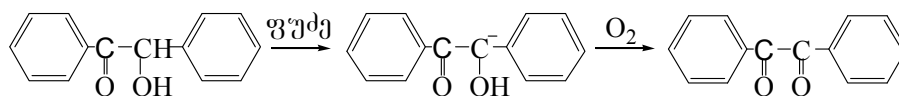
კატალიზურ უბანს (ჰიდროფობურ „ჯიბეს“ სუბსტრატის ჰიდროფობური „კუდისთვის“).

Kunitake და თანამშ. [20] მიერ დადგენილია, რომ უარყოფითი მუხტის მქონე მრავალი რეაგენტი საგრძნობლად აქტიურდება კატიონური მიცელების თანაობისას. ამ უკანასკნელთა ნაცვლად შესაძლოა პოლიკატიონების გამოყენება. მაგალითად, ქვემოთ მოყვანილი რეაქციის სიჩქარის კონსტანტები

სქემა 1.4

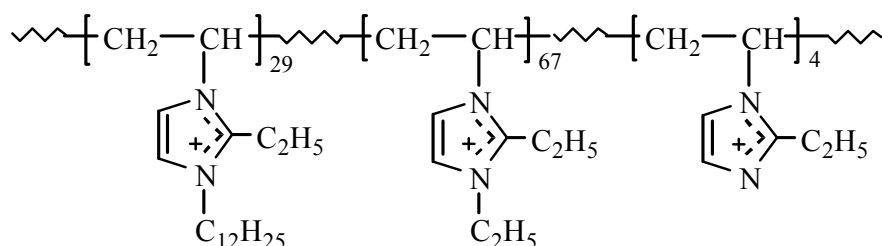


500_1000-ჯერ იზრდებოდა კვატერნიზებული პოლივინილპირიდინის დამატებისას. თვლიან, რომ ამ პროცესში მნიშვნელოვან კატალიზურ ეფექტს განაპირობებს სუბსტრატისა და პოლიკატიონის ჰიდროფობურ ურთიერთქმედება [20].



სქემა 1.5.

ბენზოინიდან პროტონის მოხლეჩა (იხ. სქემა 1.5) გრძელი ალკილის ჯგუფებით კვატერნიზებული პოლივინილიმიდაზოლით (სქემა 1.6) 2·10⁴-ჯერ უფრო სწრაფად



სქემა 1.6.

მიმდინარეობდა, ვიდრე ანალოგიური დაბალმოლეკულური კატალიზატორის თანა-

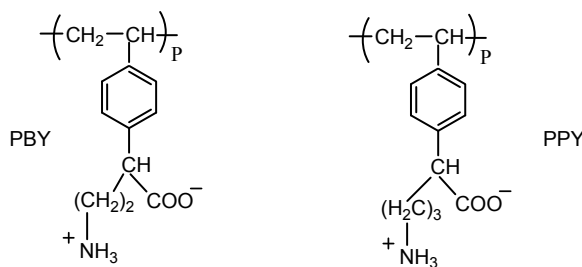
ობისას [21].

აღნიშნული პოლისაპნები ახდენენ აგრეთვე სხვა ტიპის ნუკლეოფილების, მაგალითად, მერკაპტიდების აქტივაციას. მაგალითად, პოლისაპნებთან შეკავშირებული (ჰიდროფობურად) დოდეკანთიოლი 150-ჯერ უფრო სწრაფად ურთიერთქმედებს 3-ნიტროფენილაცეტატთან, ვიდრე პოლიმერის გარეშე [22].

ცნობილია, რომ პოლი-4(5)-ვინილიმიდაზოლები [23] და სხვა იმიდაზოლშემცველი პოლიმერები [24,25] აქტივირებული ეთერების ჰიდროლიზის ეფექტური კატალიზატორებია. კატალიზური აქტივობა აღმოაჩნდათ ასევე ამინო და/ან კარბოქსილის ჯგუფების შემცველ პოლიმერებს.

Everaerts-ისა და თანამშ. [26] შეისწავლეს პოლიმერული ცვიტერიონებით - პოლისტიროლ-P-2-კარბოქსიბუტილამინითა - (PBY) და პოლისტიროლ-P-2-კარბოქსიპენტილამინით - (PPY) კატალიზებული აქტივირებული ეთერების ჰიდროლიზი.

სქემა 1.7.



ავტორების მიერ დადგენილ იქნა, რომ PBY და 105-ჯერ უფრო ძლიერი კატალიზატორია დაბალმოლეკულურ ანალოგთან შედარებით და რომ მიღებული პოლიამფოლიტების (პოლიმერული ამფიფილების) ჰიდროფობურ თვისებებს მნიშვნელოვანი წვლილი შეაქვთ მათ კატალიზურ აქტივობაში.

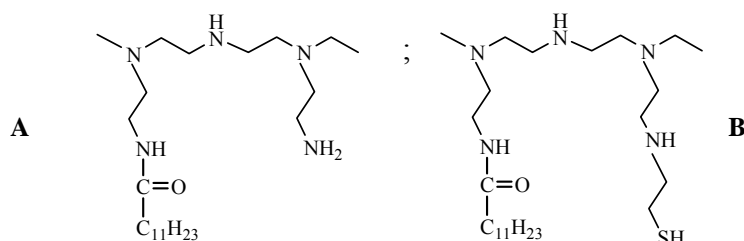
1.1.2 კატალიზი მოდიფიცირებული პოლიეთილენიმინებით

პოლიეთილენიმინი და მისი მოდიფიცირებული ანალოგები მრავალი სამეცნიერო ჯგუფის ინტენსიური კვლევის საგანს წარმოადგენს, რაც ამ ნაერთების უნიკალური კატალიზური თვისებებითაა განპირობებული. ამიტომ გადავწყვიტეთ ეს ნაერთები ცალკე გამოგვეყო.

ზემოთ უკვე აღვნიშნეთ, რომ მოდიფიცირებულ პოლიეთილენიმიწებს, რომლებიც შეიცავენ ალიფატურ აცილურ ჯგუფებს, შეუძლიათ მტკიცედ მიიერთონ მეთილნარინჯის ტიპის ანიონები. აქ ერთ მოლეკულაში შერწყმულია შეკავშირებისა და კატალიზის ფუნქცია, ანუ მათ გააჩნიათ ფერმენტისმაგვარი თვისებები (სინთეზური ენზიმები, ანუ «სინზიმები»). ეს თვისებები თვალნათლივსაა გამოკვეთილი ფენილის ეთერების სოლვოლიზის რეაქციებში [29-31].

აცილური ჯგუფების გატანა 3-ნიტროფენილის ეთერებიდან პოლიეთილენიმიწების პირველად ამინოჯგუფებზე (სქემა 1.8, A) ჩქარდება პოლიმერში ლაურილის ჯგუფების შეყვანით. ამ უკანასკნელთა 10% შემცველობისას, პოლიმერი დაახლოებით 15-ჯერ უფრო რეაქციისუნარიანი ხდება.

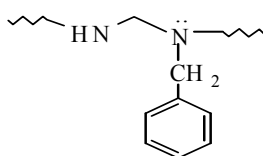
სქემა 1.8.



ანალოგიურად, SH-ჯგუფების შემცველ პოლიეთილენიმიწებში (სქემა 1.8, B) SH-ჯგუფების რეაქციისუნარიანობა 100-ჯერ მეტია დაბალმოლეკულურ თიოლებთან შედარებით.

Kabanov და თანამშ. [32] ბენზილის ჯგუფების შემცველი ხაზოვანი და განტოტვილი პოლიეთილენიმიწების ფერმენტისმაგვარი კატალიზის უნარი შეისწავლეს 3-ნიტროფენილის ეთერების ჰიდროლიზის რეაქციის მაგალითზე. ავტორები ვარაუდობენ, რომ კატალიზური ცენტრის აქტიური ელემენტია ბენზილირებული მესამეული ამინოჯგუფი (სქემა 1.9).

სქემა 1.9.

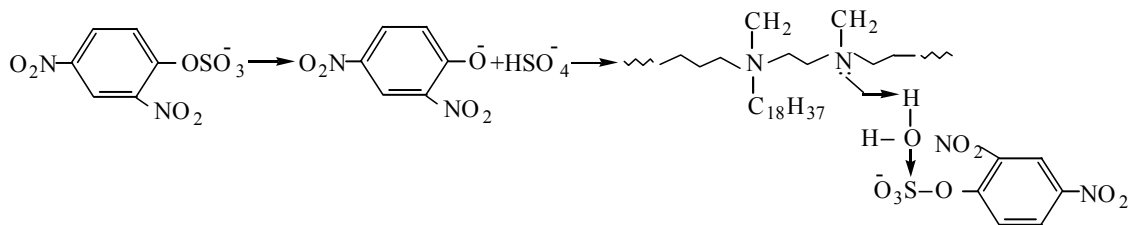


მკვლევართა იმავე ჯგუფმა შეისწავლა ალკილჩანაცვლებული ხაზოვანი პოლიეთილენიმინების კატალიზური თვისებები. მათ აღმოაჩნდათ ძლიერ მაღალი აქტივობა, 10^4 -ჯერ მეტი, დაბალმოლეკულურ ანალოგთან შედარებით.

ჰიდროდინამიკური მახასიათებლების გაზომვამ აჩვენა, რომ ხაზოვანი პოლიეთილენიმინები ალკილური ჩამნაცვლებლებით C_{12} - C_{18} წყალში წარმოქმნიან მჭიდროდ ჩაწყობილ გლობულური ცილების მსგავს სტრუქტურებს.

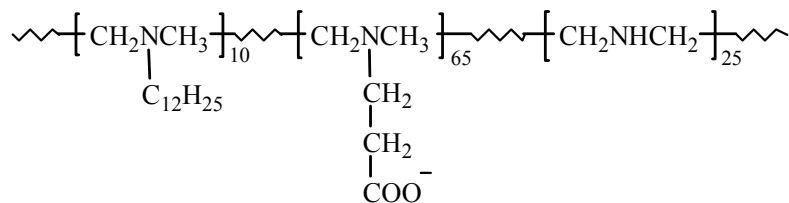
ალკილირებული პოლიეთილენიმინი სულფატური ჯგუფების გადატანის ეფექტური კატალიზატორი აღმოჩნდა - პროცესი მისი თანაობისას 10^7 -ჯერ სწრაფად მიმდინარეობდა ვიდრე მის გარეშე [33].

სქემა 1.10.



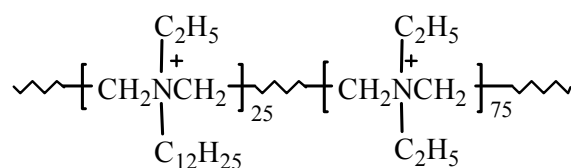
Suh და Klotz-მა [34] მიიღეს კარბოქსილის ჯგუფების შემცველი პოლიეთილენიმინი, რომელიც ახდენს შიფის ფუძის ჰიდროლიზს.

სქემა 1.11.



შესწავლილ იქნა პოლიეთილენიმინების მეოთხეული ამონიუმის მარილების (სქემა 1.12) - ზემოთ განხილული პოლისაპნების ანალოგების - კატალიზური თვისებები [35].

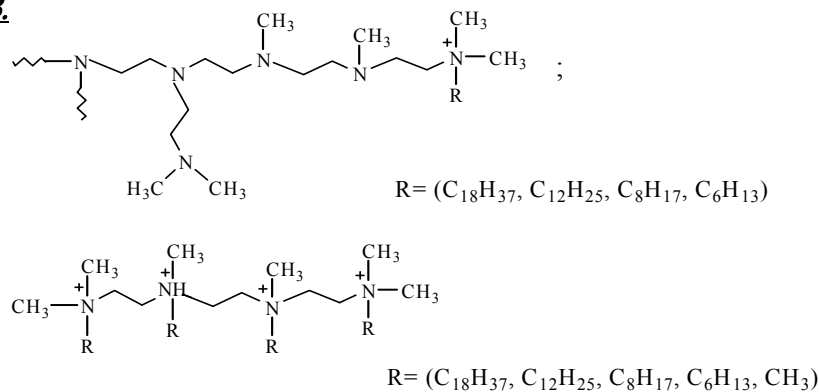
სქემა 1.12.



ნაჩვენებია, რომ აღნიშნულ პოლიმერთან შეკავშირებული აზიდოინი 4-ქლორ-3,5-დინიტრობენზოატის მიმართ 10^5 - 10^6 -ჯერ უფრო რეაქციისუნარიანია, ვიდრე სუფთა წყალში.

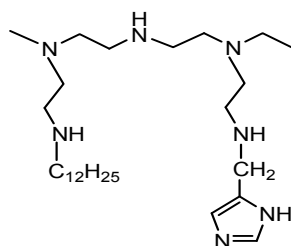
კვატერნიზებული პოლიეთილენიმინების (სქემა 1.13) თანაობისას N-ლაურილბენზოჰიდროქსამის მქავას ანიონის აცილირება 3-ნიტროფენილაცეტატით საგრძნობლად ჩქარდება [36].

სქემა 1.13.



Klotz-მა და თანამშ. [37] დაადგინეს, რომ 15% მეთილენიმიდაზოლური და 10% დოდეცილის ჯგუფების შემცველი პოლიეთილენიმინი (სქემა 1.14) ეფექტურად ახდენს რთული ეთერების ჰიდროლიზის კატალიზს, ე.ი წარმოადგენს ტიპურ სინზიმს. მისი კატალიზური აქტივობა 100-ჯერ აღემატება დაბალმოლეკულური იმიდაზოლის აქტივობას [38-43]. აქტივობის გაზრდას ავტორები უკავშირებენ რთულ ეთერებსა და დოდეცილის ჯგუფებს შორის ჰიდროფობურ ურთიერთქმედებას.

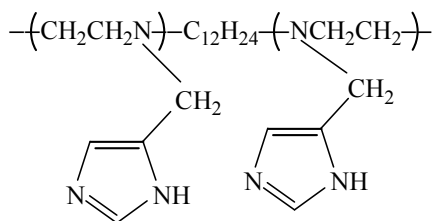
სქემა 1.14.



Pavlsko და სხვ. [44] აღწერეს დოდეკან-ბლოკ-პოლი[ეთილენიმინი-დამენობილი-4(5)-მეთილიმიდაზოლის] თანაპოლიმერი (სქემა 1.15), რომელიც ზემოაღწერილი პოლიმერებისგან განსხვავებით, ძირითად ჯაჭვში შეიცავდა გრძელ ჰიდროფობურ ჯგუფებს (C₁₂H₂₄). ეს პოლიმერებიც (სინზიმები) მაღალ

კატალიზურ აქტივობას ამჟღავნებდნენ 3-ნიტროფენილაცეტატისა და 3-ნიტროფენილბუტირატის

სქემა 1.15.

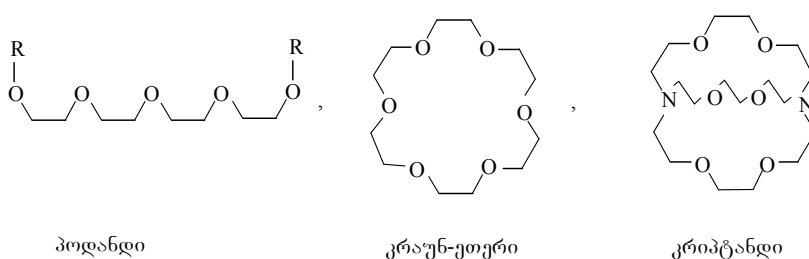


ჰიდროლიზის რეაქციებში. ავტორებმა დაადგინეს, რომ ჰიდროლიზის რეაქციის მეორე რიგის სიჩქარის კონსტანტა გრძელჯაჭვიანი 3-ნიტროფენილის ეთერისათვის 20-100-ჯერ მეტი იყო, ვიდრე მოკლეჯაჭვიანი ეთერებისათვის, რაც მეტყველებს ჰიდროფობური ურთიერთქმედების აქტიურ როლზე კატალიზის პროცესში. ამგვარად, პოლიმერების ჰიდროფობური უბნები, განურჩევლად მათი ლოკალიზაციისა (გვერდით თუ ძირითად ჯაჭვებში), აქტიურ მონაწილეობას იღებენ სინზიმის ფუნქციონირებაში.

1.1.3 პოლიმერული პოდანდები, კრაუნეთერები და კრიპტანდები

პოლიმერული პოდანტები, კრაუნეთერები და კრიპტანდები წარმოადგენენ ეთილენგლიკოლის დიაჯაჭვურ, ციკლურ და ბიციკლურ ეთერებს. სამივე კლასის ნაერთებისათვის დამახასიათებელია ტუტე მეტალების მარილების სოლუბილიზაციის უნარი ორგანულ გამხსნელებში.

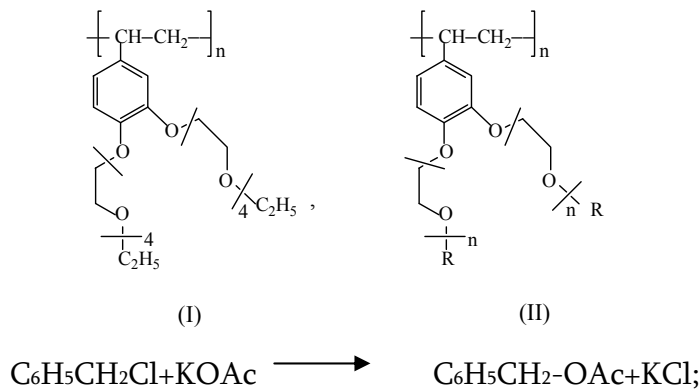
სქემა 1.16.



ორგანულ გამხსნელებში ტუტე მეტალების მარილების სოლუბილიზაციის გამო იზრდება წინაღიონების (ანიონების) ნუკლეოფილურობა. ეს თვისება გამოიყენება პრეპარატულ ქიმიაში, განსაკუთრებით ფაზათა შორის კატალიზის პროცესებში.

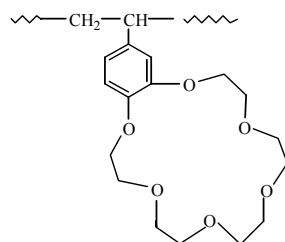
რომელიც ტრადიციულად გამოიყენება დაბალმოლეკულური ნეიტრალური კომპლექსწარმომქმნელი აგენტების კატალიზური აქტივობის დასადგენად. აღმოჩნდა, რომ პოლიმერების კატალიზურ აქტივობაზე გავლენას ახდენს ოლიგომერული ჯაჭვის სიგრძე და განაპირა ჯგუფების (R) ბუნება.

სქემა 1.18.



Smid-მა და თანამშრომლებმა [54] პირველად მიიღეს პოლიმერული კრაუნ-ეთერები ვინილბენზო-18-კრაუნ-6-ეთერების პოლიმერიზაციით და დაადგინეს, რომ პოლიმერები უფრო ეფექტური კომპლექსწარმომქმნელებია, ვიდრე მათი დაბალმოლეკულური ანალოგები, თუმცა ნაკლები სელექციურობა ახასიათებთ.

სქემა 1.19.



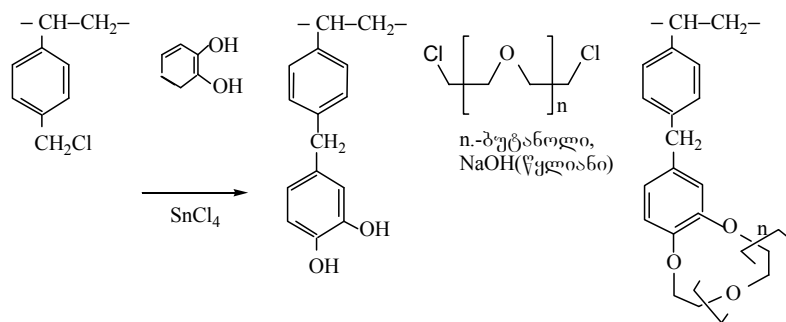
Molinari-მ და თანამშრომლებმა [55] პოლიმერული კრიპტანდები და კრაუნეთერები დაასინთეზეს ქლორმეთილირებული პოლისტიროლის ფისების ქიმიური გარდაქმნით. ნუკლეოფილური ჩანაცვლების რეაქციის მაგალითზე შეისწავლეს მათი ფაზათაშორისი (სითხე-სითხე) გადატანის კატალიზური აქტივობა. დადგინდა, რომ აღნიშნულ სისტემებში პოლიმერული კრიპტანდები უფრო მაღალ კატალიზურ აქტივობას ამჟღავნებენ, ვიდრე შესაბამისი კრაუნ-ეთერები.

Cram-მა და თანამშრომლებმა [56] მიიღეს ხირალური კრაუნთერული პოლიმერი ქლორმეთილირებული პოლისტიროლისა და ხირალური კრაუნთერის ურთიერთქმედებით, რომელიც ეფექტური აღმოჩნდა რაცემატული ამონიუმის მარილების გაყოფისათვის.

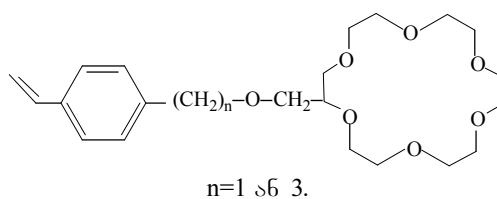
მიღებულ იქნა აგრეთვე რიგი პოლიამიდური, პოლიეთერული, პოლიურეთანული ტიპის ხირალური კრაუნთერებისა [57,58], რომელთა კატალიზური თვისებებისა და კომპლექსწარმოქმნის უნარის შესახებ ავტორები მწირე ინფორმაციას გვაწვდიან.

Warshawsky-მ და თანამშ. [59] პოლიმერული კრაუნთერები მიიღეს ქლორმეთილირებული პოლისტიროლის შემდეგი გარდაქმნით:

სქემა 1.20.

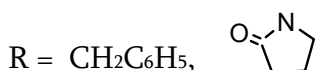
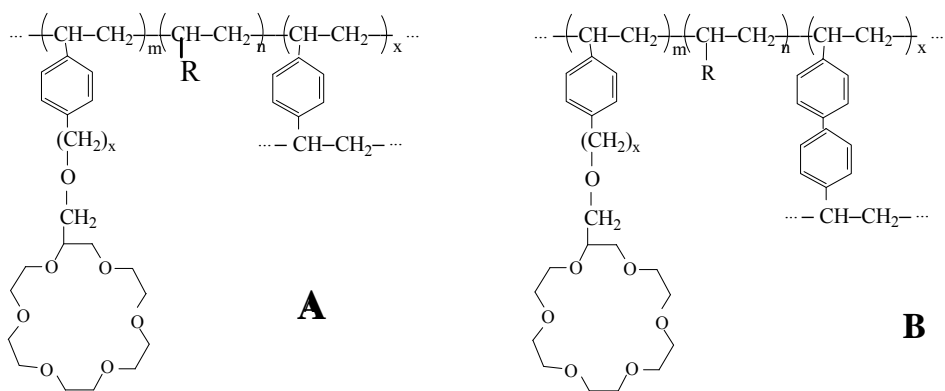


Manecke-მ და თანამშრომლებმა [52,60] მიიღეს შემდეგი სტრუქტურის მონომერი:



და გამოიყენეს იგი როგორც ჰომოპოლიმერის, ასევე სტიროლთან (სქემა 1.19., R=CH₂C₆H₅) და N-ვინილპიროლიდონთან (სქემა 1.21) შეკერილი თანაპოლიმერების მისაღებად:

სქემა 1.21.



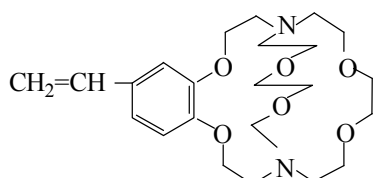
სტიროლთან (R=CH₂C₆H₅) თანაპოლიმერების შემთხვევაში პ-დივინილ-ბიფენილით შეკერილი პოლიმერის (სქემა 1. 21, B) კატალიზური აქტივობა გაცილებით მაღალი იყო, ვიდრე დივინილბენზოლით შეკერილი პოლიმერისა (სქემა 1.21., A). N-ვინილპიროლიდონის თანაპოლიმერების (R=) შემთხვევაში მიიღეს საწინააღმდეგო შედეგი, რასაც ავტორები ხსნიან პოლიმერების გაჯირჯვების განსხვავებული უნარით.

Montanari-იმ [61] და Reken-მ [62] მიიღეს პოლიმერული ოქსიმეთილ-18-კრაუნ-6-ეთერები სხვადასხვა ფუნქციური პოლიმერის ქიმიური მოდიფიკაციით და შეისწავლეს მათი კატალიზური აქტივობა ფაზათა შორის გადატანის რეაქციებში.

ცნობილია, რომ ყველაზე მდგრად კომპლექსებს ტუტე მეტალების კატიონებთან იძლევიან კრიპტანდები [55], რაც განაპირობებს მზარდ ინტერესს მათი როგორც დაბალმოლეკულური, ასევე მაღალმოლეკულური წარმომადგენლების მიმართ. პოლიმერული კრიპტანდები შეიძლება მიღებულ იქნენ პოლიმერების ქიმიური გარდაქმნის [55], ან ფენოლური ეთერებისა და ფორმალდეჰიდის კონდენსაციის მსგავსი მარტივი რეაქციებით [63].

პერსპექტიურია პოლიმერული კრიპტანდების სინთეზი შესაბამისი ციკლების შემცველი მონომერების (სქემა 1. 22) პოლიმერიზაციით [64].

სქემა 1.22.



აღნიშნული მონომერი ადვილად განიცდის როგორც ჰომოპოლიმერიზაციას, ასევე თანაპოლიმერიზაციას სტიროლთან, ან სხვა მონომერებთან. ეს მნიშვნელოვანია, ვინაიდან დადგენილია, რომ პოლიმერული კრიპტანდების კომპლექსწარმოქმნის უნარი და სელექციურობა სხვა მონომერებთან თანაპოლიმერიზაციისას შეიძლება შეიცვალოს.

1.2 წამლების მიწოდებელი სისტემები

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, მედიკამენტოზური თარაპიის მნიშვნელოვანი პრობლემაა წამლების ორგანიზმისთვის სელექციური მიწოდების საკითხი.

ამ პრობლემის გადაწყვეტის პერსპექტიული გზაა მატარებლებისა და მატრიქსების გამოყენება. ორგანიზმში არსებული პოლიმერები, აგრეთვე უფრო რთული მოლეკულური ანსამბლები, როგორებიცაა: ჰორმონები, ანტისხეულები, ვირუსები, ბაქტერიული ტოქსინები, სხვადასხვა ცილები, ლექტინები, გლიკოპროტეინები, დნმ-ი, ერიტროციტები, ლიმფური უჯრედები, ლიპოსომები და აგრეთვე სინთეზური პოლიმერები შესაძლოა გამოვიყენოთ წამლების სატრანსპორტო საშუალებებად. მათთან წამალი შეიძლება შეკავშირებული იყოს სხვადასხვა მეთოდით. ვინაიდან ჩვენი კვლევის საგანს წარმოადგენს წამლების მიწოდების (ტრანსპორტის) ჰიდროფობური სისტემები, ამიტომ განვიხილავთ მხოლოდ ჩვენს კვლევამდე მიღებულ ანალოგიურ სისტემებს.

1.2.1 ლიპოსომები

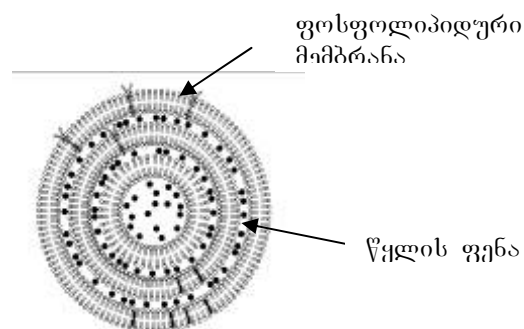
ფარმაკოლოგიური აგენტების მოქმედების შემზღუდავი ფაქტორია მათი უჯრედის შიგა ორგანელებთან მიღწევის სირთულე. ლიპოსომები ის აგენტებია, რომლებიც ხელს უწყობენ ასეთ შეღწევას. მათ გააჩნიათ ბიოლოგიური მემბრანის მრავალი თვისება, ამიტომ მათი, როგორც მემბრანების მოდელური სისტემების გამოყენებით, მოპოვებულია მრავალი სასარგებლო ინფორმაცია მემბრანების მოლეკულური ორგანიზაციისა და ფუნქციონირების შესახებ. ამჟამად მსოფლიოს

მრავალ ლაბორატორიაში მიმდინარეობს კვლევები ლიპოსომების პრაქტიკული გამოყენებისათვის მედიცინაში გარკვეულ ორგანოებსა და ქსოვილებში წამლების მიზანმიმართული ტრანსპორტის მიზნით. ლიპოსომების გამოყენების ყველაზე საინტერესო პერსპექტივები დაკავშირებულია სიმსივნეების, დიაბეტის, ართრიტის, ლეიშმანიოზის მკურნალობასთან, ფერმენტული უკმარისობის კორექციასთან, უჯრედული მემბრანის დეფექტის გამოვლენასთან, ორგანიზმის იმუნური პასუხის მოდიფიკაციასთან, დნმ-ისა და რნმ-ის უჯრედში შეყვანასთან, გენური ინჟინერიისა და ბიოტექნოლოგიის პრობლემების გადაჭრასთან და სხვ.

ა) ლიპოსომები ბუნებრივი ნაერთებიდან

წყალში უხსნადი პოლარული ლიპიდები, ე.წ. ფოსფოლიპიდები წყლის არეში წარმოქმნიან მაღალორგანიზებულ გაერთიანებას – კონცენტრირებულ მემბრანებს (ნახ. 1.1) - ლიპოსომებს.

ნახ. 1.1



ყოველი ასეთი მემბრანა წარმოადგენს ლიპიდური მოლეკულების ბიმოლეკულურ ფენას, რომელიც მეზობელი მემბრანისაგან წყლითაა გამოყოფილი.

მიღების პროცედურაზე დამოკიდებულებით ლიპოსომები შედგება ერთი, ან რამდენიმე ლიპიდური ლამელისაგან. ერთლამელური ლიპოსომის მინიმალური ზომაა 25 ნმ, მულტილამელური ლიპოსომების ზომები შეიძლება მკმ-დეც კი გაიზარდოს. ლიპოსომების გეომეტრია და თერმოდინამიკა შესწავლილია Israelachvili-სა და თანამშ. [65] მიერ. ჩამოყალიბების პროცესში ლიპოსომებს შეუძლიათ წყლის ფენაში ჩართონ წყალში გახსნილი ნივთიერებები და შემდეგ გამოათავისუფლონ ისინი. ლიპოსომები მათში ჩართული ბუნებრივი მემბრანების ცილოვანი კომპონენტებით – ე.წ. რეკონსტრუირებული ლიპოსომები – გამოყენებულია ბიოლოგიური მემბრანების ლიპიდ-ცილოვანი

ურთიერთქმედების, იონოფორების, ანესთეტიკების, ორვალენტური იონების მოქმედების, ანტისხეულ-ანტიგენის ურთიერთქმედების შესასწავლად.

ლიპოსომებში „ჩართულ“ იქნა სხვადასხვა ტიპის სამკურნალო პრეპარატები [66]. ჩართვის ქვეშ იგულისხმება ლიპოფილური (ჰიდროფობური) ნაერთების ჩართვა ლიპიდურ კარკასში, ან ჰიდროფილური ნაერთების ჩართვა ლიპოსომის წყლის ფენაში.

კლასიკური მეთოდით ლიპოსომები მიიღება გარკვეული კონცენტრაციის ფოსფოლიპიდების ხსნარის მომზადებით ორგანულ გამხსნელში, შემდეგ ხსნარის აორთქლებით და მშრალი ფენის გადატანით წყალში ან ბუფერში. ამ მეთოდით მიიღება მულტილამელური ლიპოსომები. ჰიდროფობური ნაერთები ლიპიდებს ერევა საწყისს ეტაპზე, ჰიდროფილური ნაერთების ჩართვა კი ხდება წყლის ფენიდან. შემდგომში ახდენენ მულტილამელური ლიპოსომების ულტრაბგერით დეზინტეგრაციას და იღებენ შედარებით პატარა ზომის ლიპოსომების ნარევს. ნარევების დაყოფა შესაძლებელია ქრომატოგრაფიით [67], ან ულტრაცენტრიფუგირებით [68].

ლიპოსომები უჯრედში შეღწევა შეიძლება მოხდეს სხვადასხვა მექანიზმით – ენდოციტოზით, შერწყმით და ადსორბციით. თავად ორგანიზმში კი ლიპოსომების შეყვანა შესაძლოა ინტრავენურად, ინტრაპერიტონალურად, ან ლოკალური ინექციით. ლიპოსომებს აქტიურად იყენებენ ცხოველურ ექსპერიმენტებში სხვადასხვა ბიოლოგიური პროცესის შესასწავლად. მაგალითად, ჰეპატოკატეპსინ-D-ს ინჰიბიტორი – პეპსტატინი, რომელიც დამოუკიდებლად ვერ აღწევს ღვიძლის უჯრედებში (ვირთაგვები) შეყვანილ იქნა ლიპოსომის საშუალებით [69]. ექსპერიმენტში (ახალდაბადებულ მღრღნელებში), ლიპოსომაში ჩართული - გლუკოზიდაზას ანტისხეულების გამოყენებით, დადგენილ იქნა ღვიძლის გლიკოგენის კატაბოლიზმში ლიპოსომური β -გლუკოზიდაზას მონაწილეობა.

ლიპოსომებს ეფექტურად იყენებენ იმ შემთხვევებშიც, როდესაც გარკვეული სუბსტრატების მეტაბოლიზმის შესწავლას ხელს უშლის მათი დაბალი ხსნადობა და/ან უმდგრადობა წყალში. მაგალითად, მხედველობის პიგმენტის წინამორბედის - რეტინოლის წყალში ხსნადობა 1 ნანომოლზე ნაკლებია, ამასთანავე იგი ადვილად იჟანგება წყალში დისპერგირებისას. Yoshikami-სა და თანამშ. მიერ [70] დადგენილ

იქნა, რომ რეტინოლის ჩართვით მონოლამელარული ლიპოსომების ლიპიდურ ფაზაში და მათი შეყვანით იზოლირებულ ცოცხალ თვალში, ეს უკანასკნელი მყისიერად იწყებდა პიგმენტის რეგენერაციას.

ლიპოსომების წამლების მატარებლების სახით გამოყენების მცდელობა სათავეს იღებს გასული საუკუნის 70—იანი წლების დასაწყისიდან. Gregoriadis-მა [71] აჩვენა, რომ ლიპოსომებს შეუძლიათ გარკვეულ პირობებში მიმართონ მათში ჩართული ფერმენტები სპეციფიკურ უჯრედშიგა ცენტრებისაკენ, ასევე შეიყვანონ წამლები უჯრედებში და ზეგავლენა იქონიონ მათ მეტაბოლიზმზე.

მემკვიდრეობითი ფერმენტ-დეფიციტური დაავადებების მკურნალობის აღიარებული მეთოდია ორგანიზმისათვის ფერმენტის მიწოდება [72], მაგრამ ეს პროცესი დაკავშირებულია მრავალ პრობლემასთან. მაგალითად, უცხო წარმოშობის ფერმენტების ორგანიზმში ინექციისას ხშირად ადგილი აქვს ანტისხეულების გამომუშავებას და არასასურველ იმუნურ რეაქციებს, რომელთაც შეუძლიათ გამოიწვიონ არა მარტო ფერმენტის ინაქტივაცია, არამედ დაემუქრონ კიდევ პაციენტის სიცოცხლეს. ლიპოსომების მეშვეობით ფერმენტებისა და სხვა ბიოაქტიური აგენტების ტრანსპორტი უნიკალურ შესაძლებლობას იძლევა ისეთი სპეციფიკური დაავადებების სამკურნალოდ, რომლებიც დაკავშირებულია ლიპოსომებში ნაერთების დაგროვების პროცესთან [73]. მაგალითად, ცნობილია სპეციფიკური ლიპოსომური ჰიდროლაზების დეფიციტი, რაც იწვევს შესაბამისი სუბსტრატის უჯრედებში აკუმულირებას [74]. Gregoriadis-მა და თანამშ. [71] ლიპოსომების მეშვეობით ლიპოსომებში შეიყვანეს ჰიდროლაზა და მოახდინეს იქ დაგროვილი საქაროზას ჰიდროლიზი ფრუქტოზამდე და გლუკოზამდე.

დადებითი შედეგი იქნა მიღებული ასევე ე.წ. Pomp-ის დაავადებისას, რომელიც მიმდინარეობს გლიკოგენის დაგროვებით ღვიძლში – აღნიშნულ ორგანოში შეიყვანეს ამინოგლუკოზიდაზას შემცველი ლიპოსომები [75].

ლიპოსომების ერთ-ერთი ადრეული გამოყენება წამლების მატარებლების სახით ეხებოდა სიმსივნეების დამუშავებას. Gregoriadis-სა და თანამშ. [76] მიერ ნაჩვენებია, რომ ციტოტოქსიკური წამლების ტრანსპორტი ავთვისებიან უჯრედებში ლიპოსომების საშუალებით არა მხოლოდ თრგუნავდა გვერდით ეფექტებს გამოწვეულს წამლის მოქმედებით ჯანსაღ ქსოვილებზე, არამედ

ამცირებდა წამლების დანაკარგს და მის ინაქტივაციას. ჩართული წამლის რაოდენობის ამაღლებისა და ლიპოსომებიდან მისი არასასურველი „დაკარგვის“ (ჩამოცილების) მიზნით შეიმუშავეს ე.წ. „მეორადი მატარებლის“ ჩართვა ლიპოსომებში. დადგენილია, რომ დნმ-ის შეყვანით ლიპოსომებში და შემდგომ აქტინომიცინი-D ან დაუნომიცინის შეყვანა იწვევს წამლის ჭარბ ჩართვას ლიპოსომაში [76]. პოლიგლუტამინის მქავას, როგორც მეორადი მატარებლის, გამოყენებით შეძლეს მელფალანისა და მეთოტრექსატის ჩართვა ლიპოსომებში მათი პოლიმერთან მიერთების გზით [76]. სხვა მეთოდით - მუხტის გადატანის კომპლექსის წარმოქმნით [77] – წამლების (მაგალითად, 8-აზაგუანინისა და 6-მერკაპტოპურინის) ჩართვა მცირე ზომის მონოლამელურ ლიპოსომებში შესაძლოა გაიზარდოს ქლორანილის თანაობისას.

მეთოტრექსატის ქსოვილებში განაწილების შესწავლამ აჩვენა, რომ თავისუფალ წამალთან შედარებით, ლიპოსომაში ჩართული პრეპარატის უდიდეს ნაწილს იღებს ღვიძლი და ელენთა (და არა სხვა ორგანოები - ნაწლავები, კუნთები, ფილტვები, თირკმელი) [76,77]. ¹¹¹In-ით მონიშნული ბლეომიცინის გამოყენებით შეისწავლეს პრეპარატის ლოკალიზაციის შესაძლებლობა სიმსივნურ უჯრედში [78].

ლიპოსომები ეფექტური აღმოჩნდა ანტიმიკრობული პრეპარატების მატარებლების სახითაც. მაგალითად, ნაჩვენებია, რომ პენიცილინის შემცველი ლიპოსომები ახანგრძლივებდნენ წამლის ცირკულაციას სისხლში და ცვლიდნენ მის განაწილებას ქსოვილებში [76]. ეს მეთოდი საშუალებას იძლევა წამალი შევიყვანოთ იმ ქსოვილებშიც კი, რომლებშიც ჩვეულებრივ პენიცილინი ვერ აღწევს. Gregoriadis-ის და თანამშ. მიერ [79] ნაჩვენებია, რომ დეჰიდროსტრეპტომიცინი, რომელსაც ზოგადად არ შეუძლია გაანადგუროს მაკროფაგების ლიპოსომებში ლოკალიზებული *Staphylococcus aureus*, ეფექტურად ასრულებს ამ ფუნქციას ლიპოსომებში მოთავსების შემდეგ. ნაჩვენებია, რომ პრეპარატი შედის უჯრედში ენდოციტოზის მექანიზმით. გარდა ამისა, ლიპოსომები იცავენ ანტიბიოტიკს ინაქტივაციისაგან. ლიპოსომების გაზრდილი უნარი შეაღწიონ ღვიძლში ან ნაწლავების გარსში, შესაძლებლობა მისცა

მკვლევარებს ლიპოსომური სისტემა გამოეყენებინათ ნაწლავების ლეიშმანიოზის სამკურნალოდ.

უჯრედშიგა ტრანსპორტის პრობლემა უმნიშვნელოვანესია მძიმე მეტალებით გამოწვეული დაავადებების სამკურნალოდ. ტრადიციულად იყენებენ ხელატურ ნაერთებს, რომელთა დანიშნულებაა წარმოქმნან მდგრადი კომპლექსები მეტალებთან და ამ სახით გამოაძევეონ ისინი ორგანიზმიდან. მაგრამ მრავალ ხელატურ ნაერთს არ შეუძლია შეაღწიოს უჯრედის მემბრანაში და საბოლოოდ უჯრედის ლიპოსომებში, სადაც ლოკალიზდება მძიმე მეტალები. აქაც ეფექტურად იყენებენ ლიპოსომების ლიპოსომოტროპულ მოქმედებას. მაგალითად, EDTA–ს (ეთილენდიამინ ტეტრააცეტატის) შემცველი ლიპოსომების ინექციით (თაგვებში) შესაძლო გახდა ხელატური ნაერთების ტრანსპორტი ღვიძლსა და ელენთაში, რაც მნიშვნელოვანია ორგანიზმიდან მძიმე ლითონების გამოსაყვანად [76].

Zelphati და Szoka-მ [80] შეისწავლეს ლიპოსომებში ოლიგონუკლეოტიდების ჩართვის შესაძლებლობა და ამით მათი უჯრედშიგა ტრანსპორტის შესაძლებლობა; პრობლემა მნიშვნელოვანია იმის გათვალისწინებით, რომ უაზრო თანამიმდევრობის ოლიგონუკლეოტიდები გენების ექსპრესიის სპეციფიკური ინჰიბიტორებია და ისინი შესაძლებელია გამოყენებულ იქნენ სიმსივნურ, ვირუსულ და ანთებით დაავადებებთან საბრძოლველად. მრავალ შემთხვევაში მათი აქტივობა შეზღუდულია უჯრედში დაბალი შეღწევადობით. ერთ-ერთი მიდგომა ამ პრობლემის გადაჭრისა არის ლიპოსომების, როგორც ოლიგონუკლეოტიდების მატარებლების, გამოყენება.

მრავალი წამლის ორგანიზმისთვის მიწოდების უმჯობესი გზაა ორალური ადმინისტრაცია და ეს არა მხოლოდ მოხერხებულობის გამო, არამედ იმიტომაც, რომ ამ გზით წამალი პერიფერიაში შედის ძირითადი ცირკულაციის საშუალებით. მაგრამ მრავალი პრეპარატი არააბსორბირებადია, ან უმდგრადია ნაწლავებში. ლიპოსომების მეშვეობით წამლის შეწოვის გაუმჯობესების მრავალი მცდელობა იქნა განხორციელებული, თუმცა სასურველი შედეგი ვერ მიიღეს [81,82].

ცნობილია, რომ ართრიტების სისტემურ მედიკამენტოზურ მკურნალობას თან ახლავს არასასურველი გვერდითი მოვლენები. აქედან, უპირატესობა უნდა მიენიჭოს პრეპარატის ლოკალურ მიწოდებას სახსარში. მაგრამ დადგინდა, რომ

სახსარში მიწოდებისას წამალი ადვილად დიფუნდირებს ინექციის არიდან და მისი ზემოქმედება ანთებით კერაზე ხანმოკლეა. ლიპოსომების გამოყენება შესაძლებელი ხდება წამლის ლოკალურ კერებზე პროლონგირებული ზემოქმედება. მაგალითად, ჰიდროფობურად მოდიფიცირებული სტეროიდები (კორტიზოლ-პალმიტატი) ჩართეს მულტილამელურ ლიპოსომში (დიპალმიტოილფოსფატიდილქოლინი, ფოსფორმჟავა) [83]. აღნიშნული პრეპარატის შეყვანისას ექსპერიმენტული ართრიტით დაავადებულ კურდღლებში აღინიშნებოდა ტემპერატურის მნიშვნელოვანი დაკლება და სახსრის ზომის შემცირება [84].

ლიპოსომების გამოყენებისას მნიშვნელოვანია მათი მიზნისაკენ მიმართვის საკითხი. ინტრავენური ინექციისას ლიპოსომები ლოკალიზდებიან უმეტესად ღვიძლსა და ელენთაში. რიგ შემთხვევაში საჭირო ხდება ლიპოსომების მიმართვა ალტერნატიული სამიზნეებისაკენ. ამის მიღწევა შესაძლებელია ლიპოსომების ზომის, ზედაპირის მუხტის და შემადგელობის ვარირებით. მაგალითად, Caride-მ და თანამშ. [85] დაადგინეს, რომ დადებითად დამუხტული ან ნეიტრალური ლიპოსომები ლოკალიზდებიან უმეტესად მიოკარდის ინფაქტურ ქსოვილებში, უარყოფითად დამუხტულ ლიპოსომებთან შედარებით.

Gregoriadis-მა და თანამშ. [79] აჩვენეს, რომ დიდი ლიპოსომები წარმატებით კონკურირებენ პატარებთან ღვიძლისათვის. პატარა ზომის ლიპოსომები სისხლში ცირკულირებენ დიდი ხნის განმავლობაში, გადიან კაპილარებში და აღწევენ მრავალ უბანს. სიმსივნით დაავადებულ თაგვებზე ჩატარებულმა ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ დიდი ზომის ლიპოსომებს არ შესწევთ ამის უნარი, მათი შთანთქმა ძირითადად ღვიძლითა და ელენთით შემოიფარგლება.

Sinico-მ და თანამშ. [86] შეისწავლეს პრეპარატ ტრეტინოინის ტრანსდერმალურ მიწოდებაზე ლიპოსომების შედგენილობის, ზომის, ზედაპირის მუხტის გავლენა და დაადგინეს, რომ უარყოფითი ზედაპირული მუხტის მატარებელი ლიპოსომები აუმჯობესებენ პრეპარატის ტრანსდერმალურ მიწოდებას.

ლიპოსომების მედიცინაში გამოყენების თვალსაზრისით უდიდესი მნიშვნელობა აქვს მათი ტოქსიკურობის შესწავლას, რასაც კვლევების

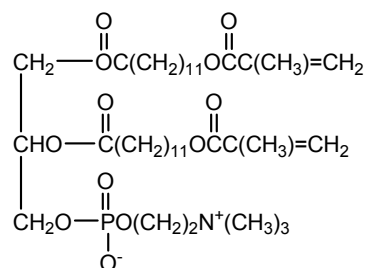
მნიშვნელოვანი ნაწილი დაეთმო. ლიპოსომების ტოქსიკურობის გამომწვევი პირველი მნიშვნელოვანი ფაქტორია მათი ზომა. მაგალითად, დიდ ლიპოსომებს შეუძლიათ ფილტვების კაპილარების ბლოკირება. ტოქსიკური შესაძლოა იყოს როგორც ზოგიერთი ლიპოიდური კომპონენტი, ასევე მისი მეტაბოლიზმის პროდუქტიც. მაგალითად, კვერცხის ფოსფატიდილქოლინი აინჰიბირებს ლიმფოციტებს შეკავშირების საშუალებით და ამცირებს უჯრედში ქოლესტერინის რაოდენობას, რაც არასასურველია [87]. დადგენილია დიცეტილფოსფატის ან სტეარილამინის შემცველი ლიპოსომების ტოქსიკურობა *in vivo* [88]. ლიპოსომების ინექციამ შესაძლოა გამოიწვიოს ისეთი არასასურველი ცვლილებები, რომლებიც არაა დაკავშირებული უშუალოდ ტოქსიკურობასთან, მაგალითად, გლუკოზის განაწილების ცვლილება ორგანიზმში. ნეგატიური ეფექტები შეიძლება გამოწვეული იყოს წამლის განაწილებით – არა გათვალისწინებული, ახალი გზით წამლის მოქმედებით და პაციენტის რეაქციით ლიპოსომურ მატარებელზე.

ბ) სინთეზური ლიპოსომები და მემბრანები

ზემოთ განხილული იყო ბუნებრივი ნაერთებისაგან მიღებული ლიპოსომები. მკვლევართა მნიშვნელოვანი ყურადღება აქვს დათმობილი მათ სინთეზურ ანალოგებსაც.

Regen-მა და თანამშ. [89] განახორციელეს პოლიმერიზებადი ფოსფატილქოლინის ვეზიკულების სინთეზი და გამოთქვეს მათი წამლების მატარებლების სახით გამოყენების იდეა [90]. პოლიმერიზებადი ლიპოსომები შესაძლებელია მივიღოთ ბის-[1,2-(მეტაკრილოქსი)-დოდეკანოილ]-ფოსფატიდილქოლინის ფოტოპოლიმერიზაციით.

სქემა 1.23.



სინთეზურ ლიპოსომებს გააჩნიათ ბუნებრივი ლიპოსომებისათვის დამახასიათებელი თვისებები, მაგრამ გამოირჩევიან მაღალი მდგრადობით, მაგალითად ისეთი ძლიერი დეტერგენტის მოქმედების მიმართაც კი, როგორცაა Na-ის დოდეცილსულფატი (SDS).

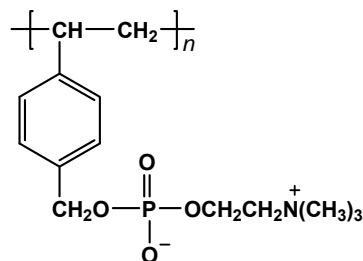
წინასწარი მონაცემებით, პოლიმერული ლიპოსომებს დაბალი ტოქსიკურობა ახასიათებთ, რაც მათ მეტად პერსპექტიულს ხდის წამლების, განსაკუთრებით ანტისიმსივნური აგენტების მიმწოდებელი სისტემების სახით, გამოყენებისათვის.

პერსპექტიულია სინთეზური ლიპოსომების გამოყენება ორგანიზმის ორალურ იმუნიზაციაში [91]. ვაქცინების დასაცავად მრავალი მატარებელი იქნა გამოყენებული [92,93], მაგრამ უპირატესობა მაინც მიაჩნის ლიპოსომებს [94,95].

ნერვის ზრდის ფაქტორი (NGF) ჩართულ იქნა ლიპოსომში მისი ფერმენტული დეგრადაციისაგან დაცვისა და ჰემატოენცეფალურ ბარიერში შეყვანის მიზნით. საშუალო ზომის (100 ნმ-ზე ნაკლები) ლიპოსომები მიიღეს დიოლეილ-გლიცერო-3-ფოსფოეთანოლამინ-[პოლი(ეთილენგლიკოლ)]-ჰიდროქსისუქცინამიდისაგან. ლიპო-სომაში NGF ჩართვის პროცენტი 34-ზე მეტი იყო. *In vitro* ცდებში მიღებულმა შედეგებმა აჩვენა, რომ ლიპოსომები ზრდიდნენ NGF შესვლას ჰემატოენცეფალურ ბარიერში. *In vivo* ცდებში კონცენტრაციის მაქსიმუმი მიიღებოდა ინტრავენური ინექციიდან 30 წუთის შემდეგ [96].

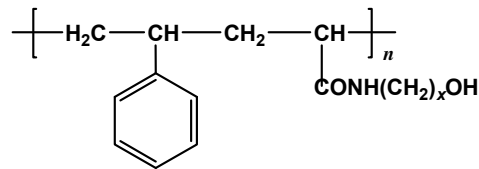
საინტერესო იყო ფოსფოლიპიდების - ბიოლოგიური მემრანების მნიშვნელოვანი სამშენებლო რგოლების - პოლიმერული ანალოგების სინთეზი და მათი თვისებების შესწავლა. Umeda-მ, Nakaya-მ და სხვ. [97] ასეთი „პოლიმერული ფოსფოლიპიდი“ მიიღეს 3-ვინილბენზილ-2-ტრიმეთილამონიუმეთილფოსფატის რადიკალური პოლიმერიზაციით:

სქემა 1.24.



Ogata-მ და თანამშ. [98] მიიღეს N-ოქსიაკრილამიდისა და სტიროლის თანაპოლიმერები და შეისწავლეს ანიონების გასვლა მათ საფუძველზე მიღებულ მემბრანებში კრაუნთერების თანაობისას, რომლებიც აფერხებენ წინააღმდეგობის (კატაიონების) დიფუზიას.

სქემა 1.25.



საინტერესოა, რომ მემბრანის ერთ მხარეს დაფიქსირდა ანიონების კონცენტრაციის 50%-ზე მეტი ხანგძლივი დროის განმავლობაში. ავტორებმა დაადგინეს, რომ მეთილენის ჯგუფების რაოდენობის ზრდა ოქსიალკილამიდურ რადიკალში (x) იწვევს მემბრანის მიერ ანიონების ტრანსპორტის უნარის შემცირებას.

1.2.2 სინთეზური ჰომო, დიბლოკ და ტრიბლოკპოლიმერები

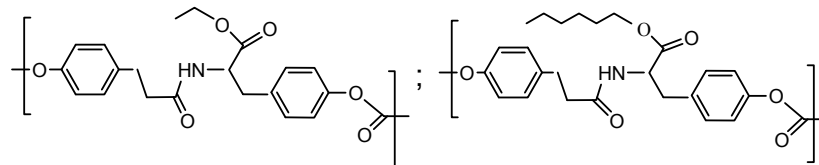
ბოლო წლების განმავლობაში ბევრმა ავტორმა გამოიკვლია სინთეზური პოლიმერები როგორც წამლის მიმწოდებელი სისტემები, რადგან მათ კომპოზიციური მრავალფეროვნება და ბევრს მათგანს კარგი ბიოშეთავსებადობა ახასიათებს [99].

მრავალი ბიოლოგიური სისტემის ძირითადი თვისებაა სპეციფიკურ გარემომცველ სიგნალზე რეაგირება და პასუხად ფუნქციისა და თვისებების შეცვლა, ე.ი რეგულაციის უნარი [100]. ამ ფაქტის გათვალისწინებით Stayton-მა და თანამშ. [101] მიიღეს პირიდილდისულფიდაკრილატის, სხვა pH მგრძობნიარე მონომერების (რომელიც ამავდროულად შეიცავენ ჰიდროფობურ ჯგუფებს - მეთაკრილის, ეთაკრილის და პროპაკრილის მჟავას), და ჰიდროფობური ბუტილმეტაკრილატის თანაპოლიმერები და შეისწავლეს მიღებული პოლიმერებით მემბრანების დესტაბილიზაცია [102,103] pH-ზე დამოკიდებულებით. დაადგინეს, რომ ბუტილაკრილატის ჩართვა თანამონომერებში pH დამოკიდებულებას ანაცვლებს მაღალი pH-საკენ.

მიღებული ნაერთები ავტორებმა გამოიყენეს ოლიგონუკლეოტიდური წამლების (ანტისიმსივნური, ანტიანთებითი პრეპარატების) კონტროლირებადი მიწოდებისათვის.

Stephens-მა და თანამშ. [104] მიერ თიროზინის დიპეპტიდების საფუძველზე მიღებულია გვერდითი ეთილის ან ოქტილის ჯგუფების შემცველი ჰიდროფობური პოლიკარბონატები:

სქემა 1.26.



დადგენილია, ამ პოლიმერების ზედაპირის ტოპოლოგიის გავლენა ბიოლოგიურ პასუხზე.

Hruby და თანამშ. [105] აღწერეს ახალი პოლიმერული, pH მგრძობიარე მიცელური სისტემები ამფიფილური, თვითორგანიზებადი დიბლოკთანაპოლიმერების საფუძველზე. ეს თანაპოლიმერები შედგებიან ჰიდროფილური პოლიეთილენოქსიდის და ჰიდროფობური ბლოკებისაგან, რომლებიც დაასინთეზს ალილგლიციდილ ეთერის ანიონური (ციკლის გახსნით) პოლიმერიზაციით პოლიეთილენოქსიდის მონომეთილის ეთერის, როგორც მაკროინიციატორის, თანაობისას. თანაპოლიმერი გამოიყენეს ანტიბიოტიკ დოქსორუბიცინის პოლიმერ-მატარებლად.

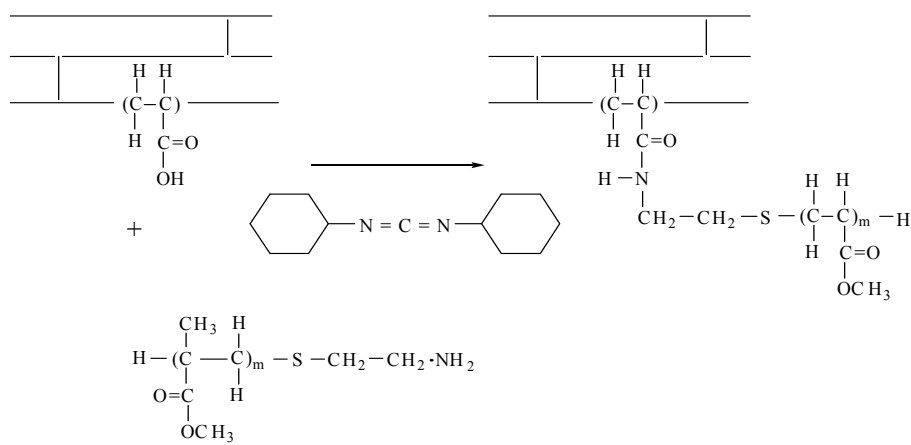
წამლების მატარებლად აღწერილია ამფიფილური ბლოკთანაპოლიმერები პოლიეთილენგლიკოლისა და ბიოდეგრადირებადი პოლიეთერების, ან პოლიკარბონატების საფუძველზე [106]. დასინთეზებულია აგრეთვე ამფიფილური დიბლოკთანაპოლიმერი პოლი-2-მეტაკრილოილ-ოქსიეთილ-ფოსფორილქოლინის (ჰიდროფილური სეგმენტი) და ქოლესტერინის (ჰიდროფობური სეგმენტი), რომელიც წყალში ქმნის მიცელებს. პრაქტიკულად მონოდისპერსულ მიცელებში (200 ნმ-ზე ნაკლები ზომის) ჩართეს ანტისიმსივნური ადრამიცინი და შეისწავლეს მისი გამოყოფის კინეტიკა. მიღებული შედეგების საფუძველზე ავტორები ასკვნიათ, რომ ნანონაწილაკები პერსპექტიულია წამლების ტრანსპორტისათვის [107].

ჰიდროგელებს, რომლებსაც წყლის მაღალი შემცველობა და მაღალი ბიოშეთავსებადობა ახასიათებთ, სამედიცინო პრაქტიკაში ფართო და მრავალმხრივი გამოყენება აქვთ. ისინი ფართოდ შეისწავლება როგორც სამედიცინო იმპლანტანტები, ბიოსენსორები, ბიორეაქტორები და წამლების მიმწოდებელი სისტემები.

საინტერესო სისტემებია ჰიდროფობურად მოდიფიცირებული მუხტის მქონე ჰიდროგელები, რომლებმაც შეიძლება გამოყენება ჰპოვონ ჰიდროფობური წამლების, ან საწინააღმდეგოდ დამუხტული ცილების კონტროლირებადი გამოყოფისათვის. ასეთი სახის ჰიდროგელს წარმოადგენს, მაგალითად, პოლიაკრილის მჟავაზე დამყნობილი ოლიგომერული მეთილმეტაკრილატის (o-MMA)AB-ბლოკ პოლიმერი, რომელიც მიიღეს Hofman-მა და თანამშ. [108].

მათ დადგინეს, რომ ჰიდროფობური დომენები ზრდიან ჰიდროგელების წყლიანი ფორების ზომას და ხელს უწყობენ ჰიდროფილური წამლების სწრაფ დიფუზიას და როგორც მოსალოდნელი იყო, ჰიდროფობურად მოდიფიცირებული ჰიდროგელებიდან ჰიდროფობური წამლების გამოთავისუფლება მცირდება.

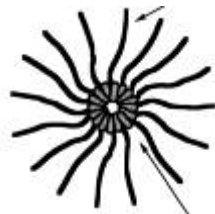
სქემა 1.27.



ნახ. 1.2

იმავე ავტორებმა [109] ტერმინალური ამინოჯგუფების შემცველი პოლიმეთილმეტაკრილის მჟავას მრავალსაფეხურიანი მოდიფიკაციით, რომლის დასკვნით ეტაპზე მიუერთეს პოლიაკრილის მჟავას ბლოკი, მიიღეს შესაბამისი AB-ბლოკპოლიმერი. იგი წყლის არეში წარმოქმნის ბირთვი-გარსის ტიპის მიცელებს, რომლის ბირთვს წარმოქმნის მეთილმეთაკრილატის ბლოკი, ხოლო გარსს ჰიდროფილური პოლიაკრილის მჟავას ბლოკი (ნახ. 1.3.).

ნახ. 1.3



მიღებულ მიცელებში ჩართეს დოქსორუბინის ჰიდროქლორიდი და შეისწავლეს მისი გამოყოფის პროფილი (ხანგრძლივი გამოყოფა დაბალი სიჩქარით). ავტორები ასკვნიან, რომ მიღებული მიცელები პერსპექტიულია ლორწოვან არეში ჰიდროფობური წამლების მიწოდებისათვის.

რიგი სამუშაოები [110-114] ეძღვნება მეტად საინტერესო, შექცევადი თერმული ქელირების უნარის მქონე ბიოდეგრადირებადი პოლიმერების სინთეზს. ესენია ტრიბლოკთანაპოლიმერები ABA ან BAB, სადაც A-არის პოლილაქტიდ-თანა-გლიკოლიდი და B-არის პოლიეთილგლიკოლი. პოლიმერი ხსნადია წყალში და სხეულის ტემპერატურაზე წარმოქმნის წყალში უხსნად გელს, რომელიც პოლიმერის შეყვანის ადგილას რჩება 1 თვის განმავლობაში [114].

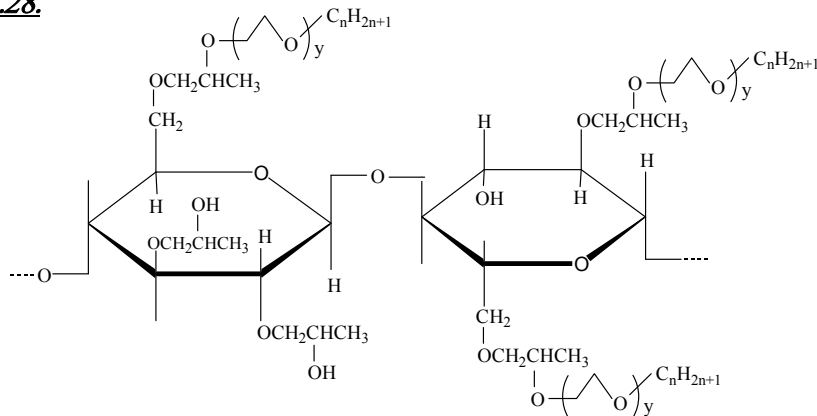
Zentner-მა და თანამშ. [115] მიიღეს ABA ტიპის ბიოდეგრადირებადი შექცევადი თერმული გელები ReGel(R), პერსპექტიული სხვადასხვა წამლების, მათ შორის ცილების გამოყოფისათვის.

ტვინს აქვს ბუნებრივი დამცველი სისტემა - ჰემატოენცეფალური ბარიერი, რომელიც იცავს მას ტოქსინებისაგან. სამწუხაროდ ეს ბარიერი ზრუდავს აგრეთვე თერაპიული აგენტების (განსაკუთრებით წყალში ხსნადის) შეღწევას ცერებრალური დაავადებების სამკურნალოდ. Domb-სა და Langer-ის მიერ [116,117] ადრე მიღებული იყო ბიოდეგრადირებადი პოლიანჰიდრიდები პოლი-ბის-p-კარბოქსიფენოქსი-პროპან/სებაციინის მჟავა [117-120] და შესწავლილ იქნა ქიმიოთერაპიული აგენტების [121], დექსამეტაზონის [122] ლოკალური და

გახანგრძლივებული მიწოდება ტვინის უჯრედებისათვის. ეს ეფექტური მიდგომაა, ვინაიდან აღნიშნული სიმსივნის საწინააღმდეგო პრეპარატები ვერ გადიან ჰემტოენცეფალურ ბარიერს და ვერ აღწევენ დანიშნულების ადგილს.

Winnik-სა და თანამშ. [123, a,b] მიერ მიღებულ იქნა ჰიდროფობურად მოდიფიცირებული პოლიჰიდროქსიპროპილცელულოზას (HPC) სხვადასხვა შედგენილობის დამყნობილი პოლიმერები ჰექსადეცილ (C_{16}) ან ოქტადეცილ (C_{18}) ნაერთების მიერთებით ($HPC-g-(POE)_y-C_n$), სხვადასხვა სიგრძის პოლიოქსიეთილენის (POE) გამოყენებით.

სქემა 1.28.



მიღებული ნაერთები წარმოქმნიან მიცელებს. ისინი პერსპექტიულია წამლების ტრანსპორტირებისათვის.

ორგანიზმის სპეციფიკურ ცენტრებში წყალში ცუდად ხსნადი წამლების ორალური მიწოდება ძლიერ მნიშვნელოვანი საკითხია [124,125]. ამ მიზნით შემუშავებულია სხვადასხვა მიდგომა [126-131].

Akiyama-მ და თანამშ. [132] წამლების ორალური მიწოდების გაუმჯობესების მიზნით მიიღეს მიკროსფეროები პოლიგლიცერინის ცხიმოვანი მჟავების ეთერების: ტეტრაგლიცერინ პენტასტეარატისა და ტეტრაგლიცერინ მონოსტეარატის საფუძველზე (75-500 nm დიამეტრით) და აჩვენეს, რომ წამლის გამოთავისუფლება კონტროლირდება როგორც მიკროსფეროების ზომით და ჩართული წამლის კონცენტრაციით, ასევე მატრიქსის ჰიდროფილურ-ჰიდროფობური ბალანსის რეგულირებით. ავტორების მიერ მიღწეულ იქნა სტაბილური კონტროლირებადი გამოყოფა.

უკანასკნელი 10-15 წლის მანძილზე ინტენსიურად იკვლევენ კოლოიდური ან ნანონაწილაკური ტიპის მატარებლებს მათი ინტრავენური ინექციის შესაძლებლობის გამო [133]. განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა ბირთვ-გარსის ფორმის ნანო-ზომის ნაწილაკებს, ან პოლიმერულ მიცელებს წყლის სისტემებში.

Langer-მა და სხვ. [126,130] მიიღეს ბირთვ-გარსის ტიპის ნანონაწილაკები პოლილაქტიდ-თანა-გლიკოლიდ-პოლიეთილენგლიკოლ-ბლოკ-თანაპოლიმერების საფუძველზე, რომლებიც გამოირჩევიან საკმაოდ ხანგრძლივი ცირკულით სისხლში.

Kataoka და თანამშრომლები [127,134] ინტენსიურად სწავლობენ პოლიმერულ მიცელებს როგორც ჰიდროფობური წამლების (მაგალითად, ანტისიმსივნური ადრიამიცინის) მატარებლებს. მათ დაადგინეს, რომ პოლი- β -ბენზილ-L-ასპარტატისა და პოლიეთილენოქსიდის დი-ბლოკთანაპოლიმერები წარმოქმნიან მიცელებს წყალში თვითასოციაციის შედეგად და აქვთ რამდენიმე ათეული ნანომეტრის ზომა – ანალოგიური ვირუსების ზომის რიგისა. მათ ახასიათებთ სიმსივნეში ლოკალიზაციის უნარი, ხოლო მათში ჩართული ადრიამიცინი ეფექტურად მოქმედებს სიმსივნეზე [135,136].

Nah-მა და თანამშრომლებმა [137] მიიღეს პოლი- γ -ბენზილ-L-გლუტამატის (PBLG) და პოლიეთილენოქსიდის (PEO) ბირთვ-გარსის ტიპის ბიოდეგრადირებადი ჰექსაბლოკ-თანაპოლიმერი, რომელიც წყალში წარმოქმნის მიცელებს – პერსპექტიულ კონტეინერებს წამლების ტრანსპორტირებისათვის.

ამგვარად, ჩვენს მიერ ჩატარებული მოკლე მოხილვიდანაც აშკარად ჩანს ჰიდროფობური პოლიმერების უდიდესი მნიშვნელობა კატალიზურ პროცესებში და რაც უაღრესად საინტერესოა, წამლების მიზანმიმართულ სატრანსპორტო სისტემებში.

თავი 2. კვლევის ამოცანები. მიღებული შედეგები

და მათი განსჯა

2.1. კვლევის ამოცანები

2.1.1. კვლევის მიზნები

AABB-ტიპის ბიოანალოგიური პოლიმერები «ფიზიოლოგიური» მონომერების, კერძოდ, კი L- α -ამინომჟავების საფუძველზე, პერსპექტიულებია სამედიცინო დანიშნულების ბიოდეგრადირებადი კონსტრუქციების – როგორც ქირურგიული მასალების, ასევე წამლის კონტროლირებადი მიწოდების სისტემების სახით. ნაჩვენებია [7,8], რომ აღნიშნული ტიპის პოლიმერები განიცდიან ჰიდროლიზს (ბიოდეგრადაციას) ჰიდროლაზების კლასის ფერმენტების (ტრიფსინი, α -ქიმოტრიფსინი, ლიპაზა, პაპაინი) მოქმედებით, ხოლო ბიოდეგრადაციის საბოლოო პროდუქტები – α -ამინომჟავები, მათ შორის შეუცვლელი ამინომჟავები, ალიფატური დიკარბომჟავები და დიოლები, არათუ ტოქსიკურებია ორგანიზმისათვის, არამედ შეიძლება ასიმილირებულ იქნენ ორგანიზმის მიერ, და ამგვარად, მონაწილეობას მიიღებენ ქსოვილების აღდგენით, რეგენერაციულ პროცესებში. ასეთ პოლიმერებს მაღალ ბიომეთავსებადობასთან ერთად ექნებათ დამატებითი მკვებავი ფუნქციები.

L- α -ამინომჟავების ბიფუნქციურ წარმოებულებს შორის განსაკუთრებული ადგილი უკავიათ ბის-L- α -ამინომჟავა- α , ω -ალკილენდიეთერების კ-ტოლუოლსულფო-მჟავა მარილებს – ბის-ნუკლეოფილურ ნაერთებს, რომლებიც რეაგირებენ სხვადასხვა კლასის აქტივირებულ დიეთერებთან – ბის-ელექტროფილებთან – «რბილ» პირობებში ორგანული გამხსნელის არეში, კ-ტოლუოლსულფომჟავას აქცეპტორის (უპირატესად მესამეული ამინის) თანაობისას და მიიღება სხვადასხვა ჰეტეროჯაჭვური პოლიმერები: რეგულარული პოლიეთერამიდები [138-140], პოლიეთერურეთანები და პოლიეთერშარდოვანები [141]. აღნიშნულ პოლიმერებს შორის ბიოსამედიცინო გამოყენების მიზნით ერთ-ერთი ყველაზე პერსპექტიულია პოლიეთერამიდები, რაც განპირობებულია როგორც საწყისი ბის-ელექტროფილების (დიკარბომჟავების აქტივირებული დიეთერების) სიაფით, ასევე ამ პოლიმერების მრავალფეროვანი ბიოქიმიური, მექანიკური და ფიზიკურ-ქიმიური თვისებებით, რომლეთა

რეგულირება შესაძლებელია ამინომჟავების, დიოლებისა და დიკარბომჟავების ვარირებით [7,8,138-140].

ზემოთ აღნიშნული რამდენიმე პოლიმერის (როგორც მატრიცის) საფუძველზე საქართველოში მიღებულია ბიოკომპოზიტური მასალა «ფაგობიოდერმი», რომელიც შეიცავს: ბაქტერიოფაგებს და ანტიბიოტიკს როგორც ბაქტერიციდულ საწყისს; პროტეოლიტურ ფერმენტს, რომელიც შლის პოლიმერულ მატრიცას მოცემული სიჩქარით [7,8], აქტიურად მონაწილეობს ჭრილობის შეხორცების პროცესში; ტკივილგამაყუჩებელ საშუალებას (უპირატესად ანესთეზინს (ბენზოკაინს)). «ფაგობიოდერმი» გამოიყენება როგორც ზედაპირული ინფიცირებული ჭრილობების – ტროფიკული წყლულების [9] და რადიაციული დამწვრობების [10], ასევე ოსტეომიელიტისა და ინფიცირებული ჭრილობების სამკურნალოდ [11]. ბიოდეგრადირებადი პოლიეთერამიდური მატრიცების საფუძველზე ბიოტექნოლოგიური კომპანია Intralytix-თან (ბალტიმორი, აშშ) ერთად დაპატენტებულია სხვადასხვა ბიოკომპოზიტური მასალა [12], ხოლო პროფ. Chu-თან (კორნელის უნივერსიტეტი, აშშ) ერთობლივად მიღებულმა მაღალელასტიკურმა ფუნქციურმა თანაპოლიეთერამიდმა, რომელიც შეიცავს ლიზინის ნაშთს [142], გამოავლინა ბრწყინვალე ბიომეთავსებადობა სისხლძარღვის სტენტის საფარის სახით გამოყენების თვალსაზრისით [143]. სისტემატურმა კვლევებმა ცდებში *in vitro* აჩვენეს, რომ მოცემული თანაპოლიეთერამიდი ბიომეთავსებადობით მნიშვნელოვნად აღემატება ისეთ გავრცელებულ, კომერციულად წარმატებულ, ბიომეთავსებად პოლიმერსაც კი, როგორცაა ლაქტიდ-გლიკოლიდური თანაპოლიმერი [13,14]. დღეისათვის აღნიშნული ტიპის რამდენიმე პოლიმერი იწარმოება აშშ-ში ბიოტექნიკური ფირმა MediVas-ის (სანდიეგო, კალიფორნია) მიერ. ამ პოლიმერებს ახასიათებთ აგრეთვე მაღალი ჰემომეთავსებადობა და უჟანგავ ფოლადთან კარგი ადჰეზია; თანაპოლიეთერამიდი ლიზინის ნაშთებთან კოვალენტურად მიერთებული სტაბილური იმინოქსილური რადიკალით (4-amino/TEMPO) წარმატებით გამოიყენება სისხლძარღვის სტენტის საფარის სახით, რესტენოზის დასათრგუნავად.

უნდა აღინიშნოს, რომ ფიზიოლოგიურად აქტიური ნაერთების მიერთება პოლიმერ-მატარებელთან საკმაოდ რთული, ხშირად მრავალსაფეხურიანი,

რთული და ძვირადღირებული პროცესია. გარდა ამისა, აქტიური საწყისის გამოთავისუფლება ყოველთვის არ ხდება პოლიმერ-მატარებელთან კავშირის გაწყვეტის ხარჯზე, ამასთან, გამოთავისუფლებული ნივთიერება აღმოჩნდება კოვალენტურ კავშირში მაკროჯაჭვის ფრაგმენტაციის პროდუქტთან, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ბევრი არასასურველი ეფექტი, მათ შორის, პრეპარატის აქტივობის დაკარგვა. ასეთ შემთხვევაში უპირატესობა ენიჭება ე.წ. «წებვად» ჯგუფებს, სადაც მოლეკულათშორისი ურთიერთქმედება ხორციელდება არა კოვალენტური კავშირით, არამედ ჰიდროფობური ურთიერთქმედების ხარჯზე. წამლის მიმწოდებელი სისტემების კონსტრუირებისთვის ჰიდროფობური პოლიმერ-მატარებლების პერსპექტიულობაზე მეტყველებს ამ საკითხზე გამოქვეყნებული სამუშაოები (იხ ლიტ მიმოხილვა).

ზემოაღნიშნულის გათვალისწინებით, წინამდებარე სადისერტაციო კვლევის ამოცანებს შეადგენდა:

- ა) ახალი, გვერდით ჯაჭვებში ჰიდროფობური ნ-ალკილის ჯგუფების შემცველი, ბიოდეგრადირებადი პოლიეთერამიდების სინთეზი;
- ბ) მიღებული პოლიმერების დახასიათება სტანდარტული ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდებით (ელემენტური ანალიზი, პოლარიმეტრია, ვისკოზიმეტრია, ფურიე ინფრაწითელი სპექტროსკოპია, ბირთვული მაგნიტური რეზონანსის სპექტროსკოპია);
- გ) პოლიმერების ზოგიერთი მექანიკური და ფიზიკურ - ქიმიური თვისებების

შესწავლა, როგორებიცაა გაგლეჯის სიმტკიცე, გაგლეჯის წაგრძელება, იუნგის მოდული, მოლეკულური მასები (M_w და M_n) და პოლიდისპერსულო-

ბა (M_w/M_n) გელ-ქრომატოგრაფიით, ფაზური მდგომარეობის შეფასება;

- დ) პოლიმერების ბიოდეგრადაციის უნარის შეფასება ცდებში *in vitro* პროტე-
ა ზა α -ქიმოტრიფსინისა და არაპროტეაზული ჰიდროლაზას – ლიპაზას თანაობისას.

2.1.2. კვლევის ობიექტების (საშენი მასალების) შერჩევა

საშენ ბლოკებად პოლიმერების კონსტრუირებისათვის შევარჩიეთ:

α -ამინომჟავები: L-ლეიცინი (L-Leu), L-ფენილალანინი (L-Phe), L-ლიზინის მონოჰიდროქლორიდი.

α , ω -დიოლი: HO(CH₂)_xOH. ჰექსანდიოლ-1,6 (x=6)

ალიფატური დიკარბონმჟავები: HOOC(CH₂)_yCOOH. ადიპინის მჟავა (y=4) და სებაცინის მჟავა (y=8).

სპირტები: 1-ოქტანოლი, 1-დოდეკანოლი, 1-ჰექსადეკანოლი.

მნიშვნელოვანია ის გარემოება, რომ გამოყენებული დიოლი, დიკარბონმჟავები და მონოსპირტები ტოქსიკურ ნივთიერებებს არ წარმოადგენენ და მათი უმეტესი ნაწილი მრავალი წელია გამოიყენება მედიცინასა და კვების მრეწველობაში [144].

აღნიშნული ნივთიერებების საფუძველზე ვიღებდით სასურველ მონომერულ ფორმებს. ამინომჟავებისა და დიოლების ურთიერთქმედებით კი შესაბამის დიამინოდიეთერების დი-პ-ტოლუოლსულფონატებს. L-ლიზინის ალკილის ეთერები და ბის- α -ამინომჟავა- α , ω -ალკილენდიეთერები ასევე გამოყენებული იქნა როგორც მდგრადი დი-პ-ტოლუოლსულფონმჟავა მარილები. დიკარბონმჟავებს ვიყენებდით შესაბამისი დი-პ-ნიტროფენილის ეთერების სახით.

2.1.3. პოლიკონდენსაციის მეთოდის შერჩევა

ვინაიდან ჩვენს მიზანს წარმოადგენდა ბიოსამედიცინო დანიშნულების პოლიმერების სინთეზი, რომელთაც თვისებების მთელი კომპლექსი უნდა ჰქონოდათ, მათ შორის მაღალი სისუფთავე და ჯაჭვების ერთგვაროვნება, საჭირო იყო პოლიკონდენსაციის ისეთი მეთოდის არჩევა, რომელიც პოლიკონდენსაციის რბილ პირობებში ჩატარების შესაძლებლობას მოგვცემდა. აღსანიშნავია, რომ პოლიკონდენსაციის რეაქციის ხისტ პირობებში ჩატარებისას მნიშვნელოვნად იზრდება თანამდე რეაქციების წილი და მიიღება არაერთგვაროვანი სტრუქტურის ნაერთები [145].

ყოველივე აღნიშნულის გამო ჩვენ ავირჩიეთ პროფ. ქაცარავასა და თანამშრომლებს [146] შემუშავებული «აქტივირებული» პოლიკონდენსაციის მეთოდი, რომელიც იძლეოდა ამინომჟავების საფუძველზე მაღალმოლეკულური, ერთგვაროვანი სტრუქტურის, სხვადასხვა კლასის პოლიმერების, მათ შორის პოლიამიდების, რბილ პირობებში მიღების შესაძლებლობას. კონკრეტულად კი გამოვიყენეთ «აქტივირებული» პოლიკონდენსაციის ერთ-ერთი მეთოდი, ე.წ. წამსვლელი ჯგუფების მეთოდი, რომელშიც რთულეთერული ბუნების მონომერების (ბის-ელექტროფილების) გააქტიურება ხდება წამსვლელ ჯგუფებში ელექტროფილური ჩამნაცვლების შეყვანით («აქტივირებული ეთერების» მეთოდი). აქტივირებული ეთერების მეთოდი იძლევა პოლიკონდენსაციის რეაქციაში დიამინური (ბის-ნუკლეოფილური) მონომერების სახით მარილების გამოყენების შესაძლებლობას, აქცეპტორის – მესამეული ამინის თანაობისას. ვინაიდან აქტივირებული ეთერები, დიქლორანჰიდრიდებისაგან განსხვავებით, მდგრადებია მესამეული ამინების მიმართ პოლიკონდენსაციის თანამდე რეაქციების წილი მინიმუმამდე მცირდება [147] და მიიღება მაღალმოლეკულური პოლიმერები.

მიზნობრივი პოლიმერების - სხვადასხვა ამინომჟავების საფუძველზე კარგი სამასალე თვისებების მქონე პოლიეთერამიდების მისაღებად ჩვენ განვახორციელეთ L-ლიზინის გრძელჯაჭვიანი ალკილის ეთერებისა და ბის- α -ამინომჟავა(ლეიცინი ან ფენილალანინი)- α , ω -ალკილენდიეთერების მარილების - დი- β -ტოლუოლსულფონატების დაბალტემპერატურული პოლიკონდენსაცია აქტივირებულ ეთერებთან მესამეული ამინის თანაობისას ორგანული გამხსნელის არეში (ეთერული ბმები პოლიმერის ჯაჭვში ჩავრთეთ მონომერების სინთეზის ეტაპზე). მივიღეთ მაღალმოლეკულური პოლიეთერამიდები რბილ პირობებში და მაღალი გამოსავლებით.

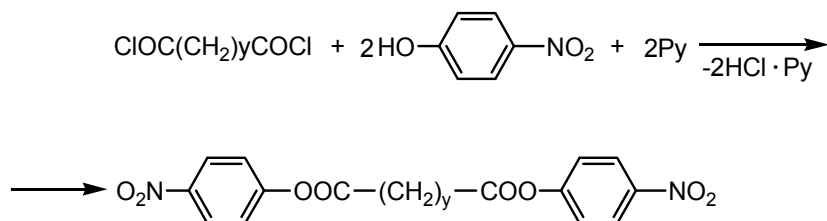
2.2. მიღებული შედეგები და მათი განსჯა.

2.2.1. მონომერების სინთეზი

2.2.1.1. ბის-ელექტროფილების სინთეზი

ბის-ელექტროფილური მონომერები – დი-პ-ნიტროფენილადიპინატი და დი-პ-ნიტროფენილსებაცინატი მივიღეთ ცნობილი აქცეპტორულ-კატალიზური მეთოდით [148,139] დიქლორანჰიდრიდების (1 მოლი) ურთიერთქმედებით პ-ნიტროფენოლთან (2 მოლი) პირიდინის, როგორც აქცეპტორისა და კატალიზატორის თანაობისას ორგანული გამხსნელის არეში (1):

სქემა 2.1



$y = 4$ (**Ia**);

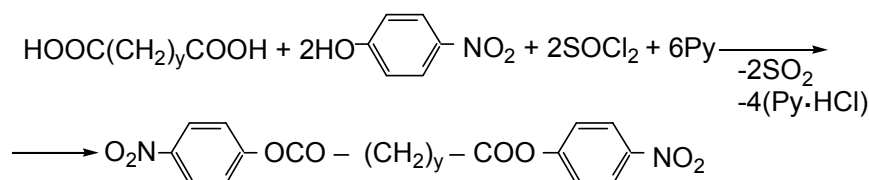
$y = 8$ (**Ib**)

I

დი-პ-ნიტროფენილადიპინატის სინთეზის ჩასატარებლად გამოყენებულ გამხსნელებს შორის საუკეთესო შედეგი მივიღეთ ეთილაცეტატში (**Ia**), დი-პ-ნიტროფენილსებაცინატისათვის (**Ib**) კი – აცეტონში.

ზემოაღნიშნული ბის-ელექტროფილური მონომერები მივიღეთ ასევე თავისუფალი დიკარბომჟავების (1 მოლი), პ-ნიტროფენოლისა (2 მოლი) და ქლორიანი თიონილის (2 მოლი) კონდენსაციით ქლორბენზოლის არეში, პირიდინის (როგორც HCl-ის აქცეპტორის) თანაობისას.

სქემა 2.2



$y = 4$ (**Ia**); $y = 8$ (**Ib**)

ამ მეთოდით მიღებული დი-პ-ნიტროფენილადიპინატისა და დი-პ-ნიტროფენილსებაცინატის გამოსავალი პრაქტიკულად ქლორანჰიდრიდული მეთოდით მიღებულის ანალოგიური იყო. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ აქტივირებული ეთერების სინთეზის სხვადასხვა მეთოდები (დიციკლო-ჰექსილკარბოდიიმიდური, ფოსფიტური, კარბონალური, ოქსალატური, სულფიტური და სხვ.) პირდაპირ დიკარბომჟავების საფუძველზე დამუშავებულ და შესწავლილ იქნა ქაცარავასა და თანამშ. [146] მიერ. ეს მეთოდები

განსაკუთრებით საინტერესოა აქტივირებული დიეთერების სინთეზისათვის ისეთი დიშავების საფუძველზე, რომელთა დიქლორანჰიდრიდები ნაკლებად ხელმისაწვდომია, უმდგრადებია ან ძნელად მისაღებია.

მიღებული დი-პ-ნიტროფენილადიპინატის ($y=4$) ლღობის ტემპერატურა მშრალი ეთილაცეტატიდან გადაკრისტალების შემდეგ იყო 124-125°C, ხოლო დი-პ-ნიტრო-ფენილსეზაინატის ($y=8$) ლღობის ტემპერატურა აცეტონიდან გადაკრისტალების შემდეგ - 104-106 °C.

დიეთერების სინთეზი აღწერილია ექსპერიმენტულ ნაწილში (იხ. თავი 3).

ცხრილი 1

დიკარბომჟავების დი-პ-ნიტროფენილის ეთერების მახასიათებლები

№	მონომერები (Ia, Ib)	გამოსა- ვალი, %	T _ლ , °C	ბრუტო ფორმულა (მოლ.მასა)	ელემენტური ანალიზი, %		
					ნაპოვნნი გამოთვლილი		
					C	H	N
1.	ადიპინის მჟავას დიეთერი ($y=4$)	80	124-6	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₈ (388.33)	<u>52.16</u> 55.67	<u>3.79</u> 4.15	<u>7.01</u> 7.21
2.	სეზაინის მჟავას დიეთერი ($Y=8$)	85	106-8	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₈ (444.44)	<u>61.34</u> 59.45	<u>5.12</u> 5.44	<u>6.45</u> 6.30

დიკარბომჟავების დი-პ-ნიტროფენილის ეთერების ინფრა-წითელი სპექტრები მოყვანილია დანართში.

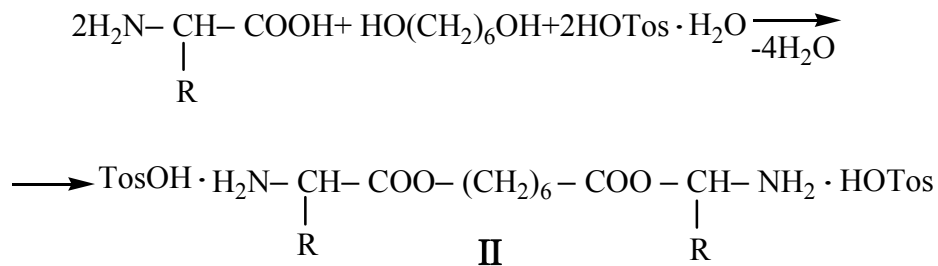
2.2.1.2. ბის-ნუკლეოფილების სინთეზი

ა) ბის- α -ამინომჟავა- α, ω -ალკილენდიეთერების დი-პ-ტოლოლსულფონატების სინთეზი

ბის- α -ამინომჟავა- α, ω -ალკილენდიეთერების დი-პ-ტოლოლსულფომჟავა მარი-ლების სინთეზი განვახორციელეთ თავისუფალი ამინომჟავების (2 მოლი) პირდაპირი კონდენსაციით ხაზოვან α, ω -დიოლბთან (1 მოლი), პ-

ტოლუოლსულფომჟავას მონოჰიდრატის (2,2 მოლი) თანაობისას შემდეგი სქემის მიხედვით:

სქემა 2.3



სადაც: TosOH = 3-ტოლუოლსულფომჟავა



ამ რეაქციაში 3-ტოლუოლსულფომჟავას მონოჰიდრატი ერთდროულად ასრულებს ეთერიფიკაციის რეაქციის კატალიზატორის H^+ - იონების დონორის როლს, აგრეთვე ამინომჟავას თავისუფალ ამინოჯგუფთან წარმოქმნის მარილს და იცავს მას თანამდე რეაქციებისაგან.

ჩვენ პერსპექტიულად ჩავთვალეთ ბის- α -ამინომჟავა- α, ω - -ალკილენდი-ეთერების დი-3-ტოლუოლსულფომჟავა მარილების სინთეზი დაუცველი ამინომჟავებისა და დიოლების პირდაპირი კონდენსაციით მდულარე ბენზოლში Huang -ისა და თანამშ. მიერ [149] შემუშავებული მეთოდის შესაბამისად, რომელიც შემდგომში გაუმჯობესებული და საფუძვლიანად იქნა შესწავლილი ჩვენს ლაბორატორიაში [138,147,150].

ანალოგიური სტრუქტურის 3-ტოლუოლსულფომჟავამარილების სინთეზი განხორციელებულ იქნა იაპონელი მკვლევარების მიერ [151] ენამინური ჯგუფებით დაცული ამინომჟავების კალიუმის მარილების ურთიერთქმედებით 1,2-დიბრომეთანთან და მიღებული ნაერთების შემდგომი დამუშავებით 3-ტოლუოლსულფომჟავას მონოჰიდრატით. რეაქციის ეს სქემა გაცილებით რთული და ძვირია 2.2. სქემასთან შედარებით და პროდუქტის გამოსავალიც საკმაოდ

დაბალი (65-75%) იყო. აქ საინტერესო იყო ის გარემოება, რომ მიღებული β -ტოლუოლსულფომჟავამარილების გასუფთავება დიჰიდროქლორიდებისაგან განსხვავებით ადვილად იყო შესაძლებელი გადაკრისტალებით წყლიდან.

მონომერებად დი- β -ტოლუოლსულფონატების გამოყენება განპირობებული იყო ერთის მხრივ, როგორც ზევით აღვნიშნეთ, მათი მიღებისა და გასუფთავების სიმარტივით და მეორეს მხრივ იმ ფაქტით, რომ აღნიშნული ნაერთები მდგრადებია მხოლოდ მარილების სახით. თავისუფალი ფუძეების სახით α -ამინომჟავების ალკილის ეთერები შედიან სხვადასხვა თანამდე რეაქციაში, რომელთა კატალიზი ხდება ჰაერის CO_2 -ით [152].

ამინომჟავებისა და დიოლების კონდენსაციის რეაქციას ვატარებდით მდულარე ბენზოლის არეში β -ტოლუოლსულფომჟავას მონოჰიდრატის სიჭარბისას (2,2 მოლი). პროცესი ჰომოგენურად მიმდინარეობდა და პრაქტიკულად მთავრდებოდა 3სთ-ის განმავლობაში. რეაქციის დასრულებას ვაკონტროლებდით გამოყოფილი წყლის რაოდენობის მიხედვით (იხ. ექსპერიმენტული ნაწილი). მიღებულ β -ტოლუოლ-სულფონატებს ვაკრისტალებდით წყლიდან, რაც ამ მონომერების კიდევ ერთი დადებითი თვისებაა და მკვეთრად ამარტივებს მათი სინთეზის ტექნოლოგიას და ამცირებს ფასს.

მიღებული ბის- α -ამინომჟავა- α, ω - -ალკილენდიეთერების დი- β -ტოლუოლ-სულფომჟავა მარილების სინთეზი აღწერილია ექსპერიმენტულ ნაწილში.

ლიტერატურული მონაცემებით ბის-L-ლეიცინ-1,6-ჰექსილენ- და ბის-L-ფენილალანინ-1,6-ჰექსილენდიეთერების მარილების ლღობის ტემპერატურებია $190-192^\circ\text{C}$ და $213-215^\circ\text{C}$ შესაბამისად.

ცხრილი 2

ბის- α -ამინომჟავა- α , ω -ალკილენდიეთერების დი- β -ტოლუოლსულფომჟავა
მარილების მახასიათებლები

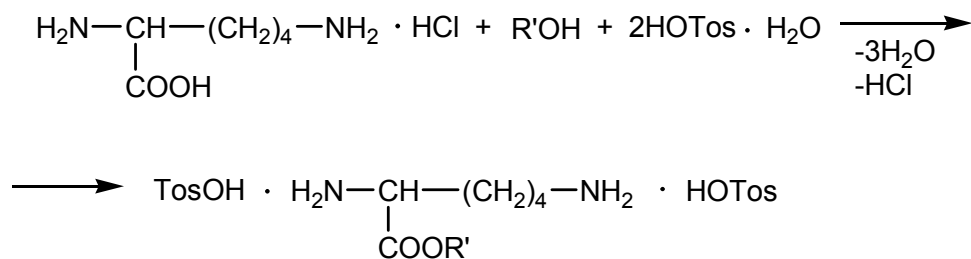
№	მონომერები (IIa, IIb)	გამოსა- ვალი %	T _{ლლ} °C	ბრუტო ფორმულა (მოლ.მასა)	ელემენტური ანალიზი, % <u>ნაპოვნი</u> გამოთვლილი			
					C	H	N	S
1.	L-Leu-6	99	190-2	C ₃₂ H ₅₂ N ₂ S ₂ O ₁₀ (688.91)	<u>55.79</u> 56,12	<u>7.61</u> 8,15	<u>4.07</u> 3,77	<u>9.31</u> 9.46
2.	L-Phe-6	99	213-5	C ₃₈ H ₄₈ N ₂ S ₂ O ₁₀ (756.94)	<u>60.39</u> 60.63	<u>6.39</u> 6.86	<u>3.70</u> 3.60	<u>8.47</u> 8.56

**b) L-ლიზინის ალკილის ეთერების დი- β -ტოლუოლსულფონატების
სინთეზი**

L-ლიზინის ალკილის ეთერები (ძირითადად მოკლეჯაჭვიანი მეთილის და ეთილის ეთერები) ლიტერატურაში აღწერილია [153]. ისინი მდგრადებია მარილების (უპირატესად ჰიდროქლორიდების) ან N, N'- ტრიმეთილსილილირებული ნაწარმების სახით [153,154]. აღნიშნული ნაერთები გამოყენებული იქნა პოლიმერების ქიმიაში, როგორც ბიფუნქციური მონომერები (დიამინები), პოლიმარდოვანების [154-156], პოლიამიდების [153] და პოლიურეთანების [157,158] მისაღებად. პეპტიდურ ქიმიაში აღწერილია ლიზინის ბენზილის ეთერი (IIIId), რომელიც წარმატებით იქნა გამოყენებული ფუნქციური ბიოდეგრადირებადი პოლიმერების სინთეზში [153,159]. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ამინომჟავების ეთერების მარილებს შორის მოსახერხებელია β -ტოლუოლსულფომჟავას მარილები, რომლებიც ადვილად სუფთავდებიან წყლიდან ან ჩვეულებრივი ორგანული გამხსნელებიდან (მაგ. – ეთილის ან იზოპროპილის სპირტიდან სუფთა სახით, ეთილის ან იზოპროპილის სპირტიდან ეთილაცეტატის ან დიეთილის ეთერის, როგორც დამლექავის დამატებით) გადაკრისტალებით.

ჩვენი სამუშაოს საკვანძო მონომერების- L-ლიზინის ოქტილის, დოდეცილისა და ჰექსადეცილის ეთერების დი- β -ტოლუოლსულფომჟავას მარილები (IIIa, IIIb და IIIc) მივიღეთ შემდეგი სქემის მიხედვით:

სქემა 2.4



III

სადაც: R' = (CH₂)₇CH₃ (**III a**); (CH₂)₁₁CH₃ (**III b**); (CH₂)₁₅CH₃ (**III c**); CH₂C₆H₅ (**III d**)

სინთეზი განვახორციელებთ L-ლიზინის მონოჰიდროქლორიდის (1 მოლი) პირდაპირი კონდენსაციით შესაბამის სპირტთან (3,88 მოლი) 3-ტოლუოლსულფომჟავას მონოჰიდრატის (2,2 მოლი) თანაობისას, მდუღარე ბენზოლის არეში (t_{დუღ.}=80°C). პროცესი გავაკონტროლებთ დინ-სტარკის დამჭერში წყლის სტექიომეტრული რაოდენობის გამოყოფით (1 მოლი - 1 მოლ მიზნობრივ პროდუქტზე) + 2 მოლი - 2 მოლ 3-ტოლუოლსულფომჟავაზე)). რეაქციის დამთავრების შემდეგ სარეაქციო ნარევი გავაცივებთ ოთახის ტემპერატურამდე და დავამატებ 300-400 მლ აბს. ეთილაცეტატი. რეაქციის პროდუქტი დავაყოვნებთ მაცივარში 0°C-ზე ღამის განმავლობაში. პროდუქტი ვარდებთ თეთრი მყარი ნალექის სახით. ბიუჰნერის ძაბრზე გაფილტვრის შემდეგ დარჩა ნახევრად კრისტალური ნივთიერება. პროდუქტი გადავავრის-ტალეთ აბსოლუტური ეთილაცეტატი/ეთანოლის ნარევიდან (3:1). მიღებული ნალექი ძლიერ ჰიგროსკოპულია და ამიტომ გავაშრებთ ვაკუუმ-ექსიკატორში (P₂O₅-ზე). აღნიშნული ეთერები, როგორც მოსალოდნელი იყო, ხსნადებია წყალში, ამასთანავე მიღებული ეთერების ხსნადობა მცირდება ალკილის რადიკალის ზრდასთან ერთად. L-ლიზინის ოქტილის ეთერი (აღრე მიღებული ბენზილის ეთერის ანალოგიურად) ადვილად იხსნება წყალში ოთახის ტემპერატურაზე, L-ლიზინის დოდეცილის ეთერი ნაწილობრივ ხსნადია, ხოლო ჰექსადეცილის ეთერი – წყალში მხოლოდ გაცხელებით იხსნება ბის- α-ამინომჟავა- α,ω-ალკილენდიეთერების ანალოგიურად [160].

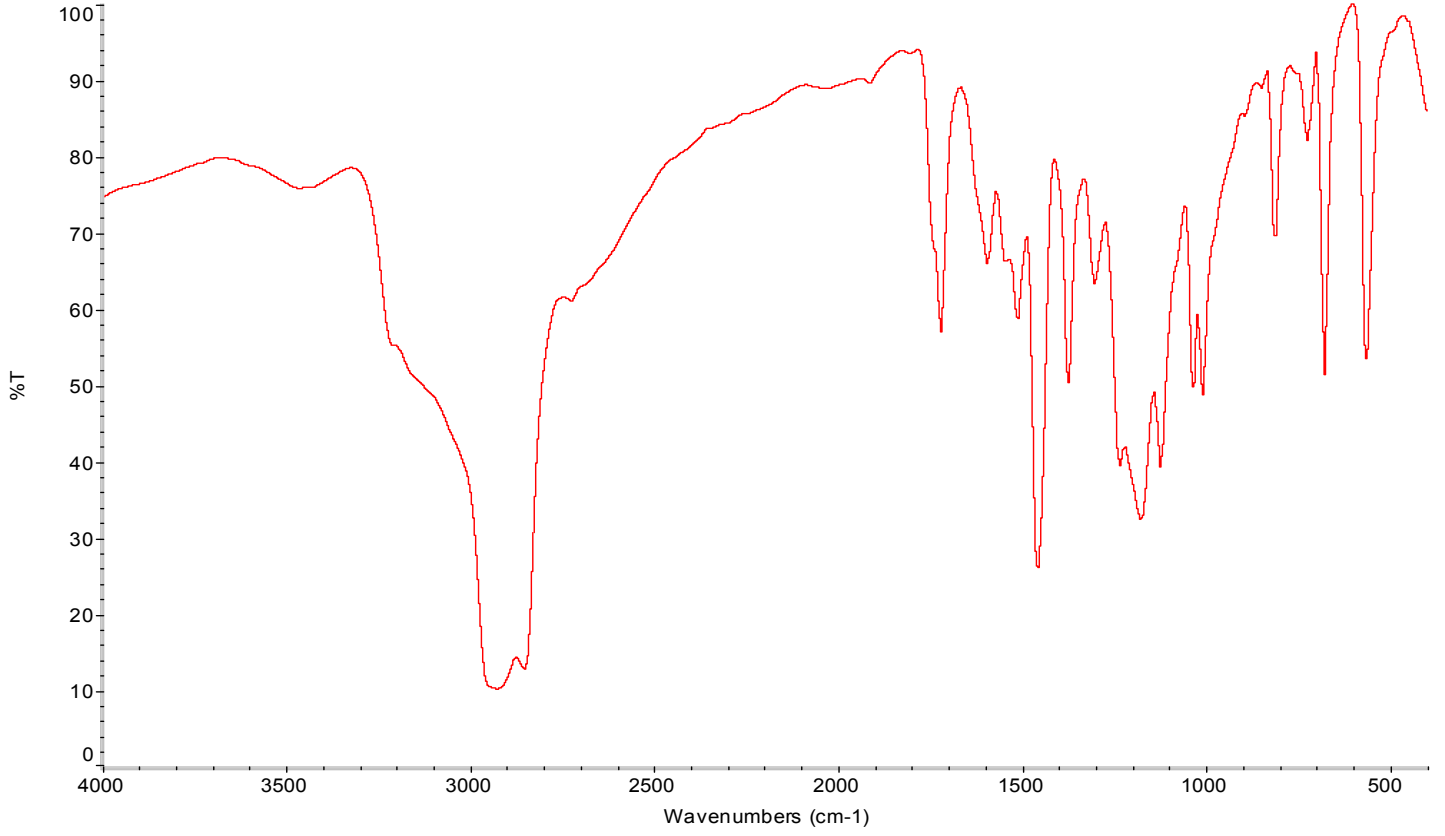
L-ლიზინის ოქტილის -Llys(oct), დოდეცილისა - Lys(Dod) და ჰექსადეცილის - Lys(Hex) ეთერების დი-პ-ტოლუოლსულფომჟავას მარილები (IIIa, IIIb და IIIc) ჩვენ მივიღეთ პირველად; მათი სტრუქტურა დავადგინეთ ელემენტური ანალიზით (ცხრილი 3), თუმცა როგორც სამართლიანად აღნიშნავენ ავტორები [144] ბიფუნქციური პოლიკონდენსაციური მონომერების სისუფთავის საუკეთესო კრიტერიუმად ითვლება მათ საფუძველზე მაღალმოლეკულური პოლიმერების სინთეზი. მიღებული ეთერების სტრუქტურა დავადასტურეთ ასევე ფურიე იწ-სპექტროსკოპიით (სპექტრებს ვიღებდით ვაზელინში); სპექტრში შეიმჩნევა შთანთქმის ზოლები 1940-1945 სმ^{-1} უბანში (დამახასიათებელი რთულეთერული კარბონილისთვის) და ასევე ფართო ზოლი 3300-3500 სმ^{-1} უბანზე (დამახასიათებელი -NH_3^+ იონისათვის).

ცხრილი 3

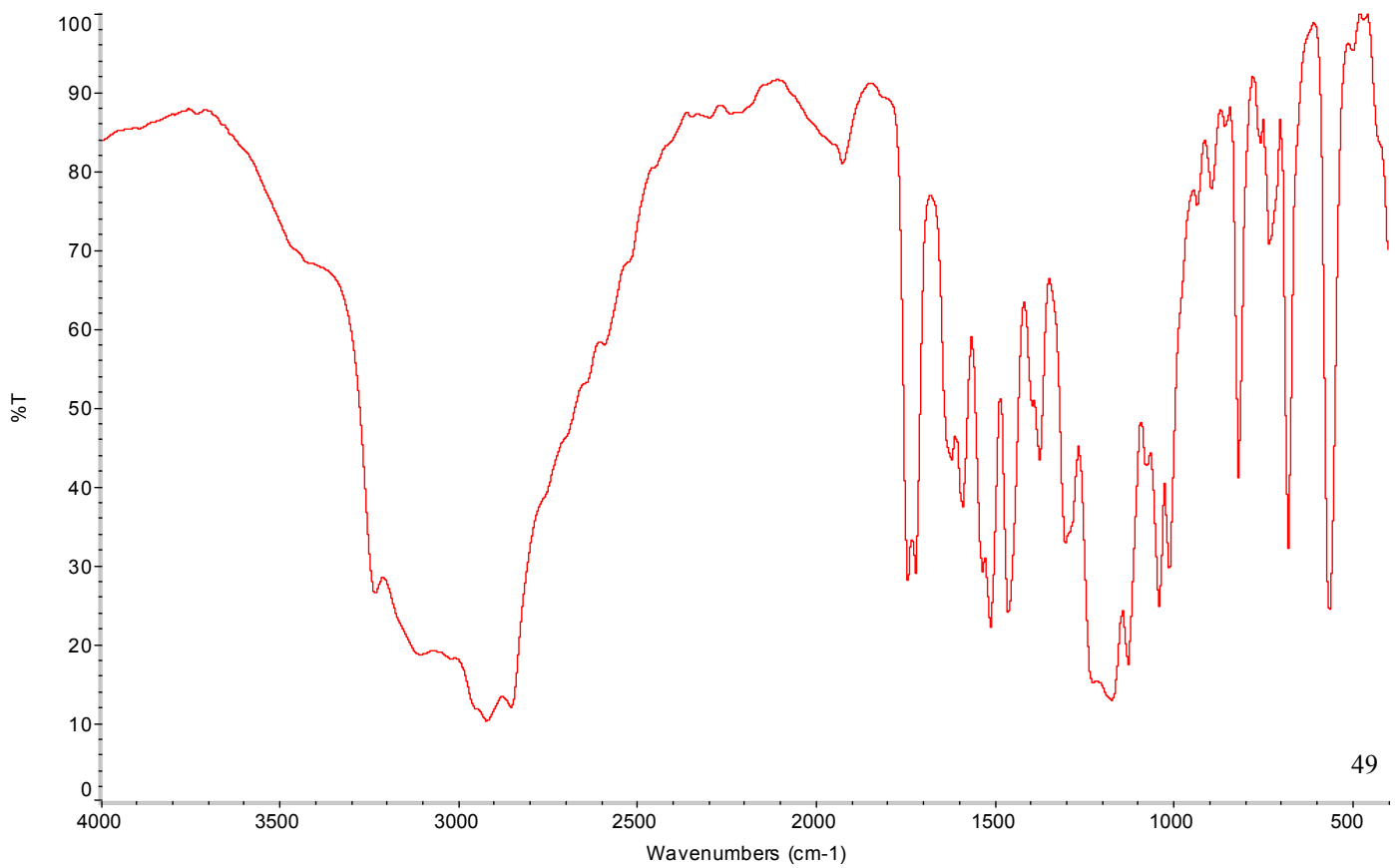
ლიზინის გრძელჯაჭვიანი ალკილის ეთერების მახასიათებლები

№	L-ლიზინის ალკილის ეთერი	გამოსავალი*, %	T _{ლ.} , °C	ბრუტო-ფორმულა (მოლეკულური მასა)	ელემენტური ანალიზი %, ნაპოვნი გამოთვლილი			
					C	H	N	S
1.	III a	60	123-125	C ₂₈ H ₄₆ N ₂ O ₈ S ₂ (602,80)	<u>55,58</u> 55,79	<u>7,34</u> 7,69	<u>4,45</u> 4,65	<u>10,36</u> 10,64
2.	III b	61	121-124	C ₃₂ H ₅₄ N ₂ O ₈ S ₂ (658,91)	<u>58,16</u> 58,33	<u>8,47</u> 8,26	<u>3,98</u> 4,25	<u>9,89</u> 9,73
3.	III c	70	90-95	C ₃₆ H ₆₂ N ₂ O ₈ S ₂ (715,02)	<u>60,24</u> 60,47	<u>8,68</u> 8,74	<u>3,86</u> 3,92	<u>9,11</u> 8,97

*) სუფთა პროდუქტის გამოსავალი გადაკრისტალების შემდეგ.



ნახ. 1. ლიზინის გრძელჯაჭვიანი ალკილის ეთერის - **lys(oct)** ინფრა-წითელი სპექტრი (ვაზელინის ზეთში)



ნახ. 2. ლიზინის გრძელჯაჭვიანი ალკილის ეთერის - **lys(Dod)** ინფრა-წითელი სპექტრი (ვაზელინის ზეთში)

მიღებული ლიზინის გრძელჯაჭვიანი ალკილის ეთერების გამოსავალი, ლღობის ტემპერატურა, ელემენტური ანალიზის მონაცემები მოყვანილია მე-3 ცხრილში. საყურადღებოა აღინიშნოს ელემენტების გამოთვლილი და ნაპოვნი პროცენტული შემცველობის პრაქტიკულად იდეალური დამთხვევა.

L-ლიზინის ოქტილის, დოდეცილისა და ჰექსადეცილის ეთერების დი-პ-ტოლუოლსულფომჟავას მარილების ანალოგიურად მივიღეთ ლიზინის ბენზილის ეთერი (**IIIId**) ადრე აღწერილი მეთოდის შესაბამისად (ლიზინის ეთილის ეთერს ვიყენებდით N^{α} , N^{ϵ} -ბის-ტრიმეთილსილილირებული ნაწარმის სახით [153]). აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ჩვენს მიერ მიღებულ პროდუქტს (**IIIId**) 10°C -ით მაღალი ლღობის ტემპერატურა ჰქონდა (ჩვენს მიერ მიღებული პროდუქტის ლღობის ტემპერატურა $T_{\text{ლღ.}} = 159-160^{\circ}\text{C}$, ლიტერატურაში აღწერილისა კი $T_{\text{ლღ.}} = 147-149^{\circ}\text{C}$ [152]), მივიღეთ გაცილებით სუფთა პროდუქტი, რაც აუცილებელ პირობად ითვლება მაღალმოლეკულური პოლიმერების მისაღებად [144,160].

2.2.2. პოლიმერების სინთეზი

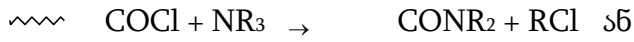
2.2.2.1. გვერდითი გრძელჯაჭვიანი ალკილური ჩამნაცვლებლების

შემცველი პოლიამიდების სინთეზი

მიღებული L-ლიზინის ოქტილის, დოდეცილისა და ჰექსადეცილის ეთერების **III(a-c)** საფუძველზე თავდაპირველად განვახორციელეთ ჰომოპოლიამიდების [8-Lys-(Alk)] სინთეზი, რომლებიც გვერდით ჯაჭვში შეიცავენ რთულეთერულ ჯგუფებს. საინტერესო იყო ამ პოლიმერების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებების შესწავლა და მათი შედარება ლიზინის ეთილისა (Lys-(Et)) და ბენზილის ეთერის (**IIIId**) საფუძველზე მიღებულ ანალოგიურ პოლიამიდებთან.

პოლიამიდები მივიღეთ დიკარბომჟავას სახით სებაცინის მჟავას გამოყენებით, ვინაიდან პოლისებაცინამიდები უკეთ იხსნებიან ორგანულ გამხსნელებში

ამ დროს გამოყოფილი მჟავას (HCl) შესაბოჭად საჭიროა აქცეპტორის – მესამეული ამინის, მაგალითად ტრიეთილამინის გამოყენება, ეს უკანასკნელი კი ენერგიულად რეაგირებს დიქლორანჰიდრიდებთან, რაც იწვევს ჯაჭვის ზრდის დასრულების არასასურველ პროცესს.



↓

დიკეტენი და ა.შ.

ზემოაღნიშნული რეაქციის ოპტიმალური პირობებია:

გამსხნელი – N, N – დიმეთილაცეტამიდი (DMA)
 აქცეპტორი – ტრიეთილამინი (NEt₃)
 კონცენტრაცია – 1,2 მოლი/ლ
 ტემპერატურა – 80°C.
 ხანგრძლივობა – 18-20 სთ.

ჩვენს შემთხვევაში პოლიკონდენსაცია ჩავატარეთ უკვე დადგენილ ოპტიმალურ პირობებში. მიღებული ნაერთების მახასიათებლები მოყვანილია მე-4 ცხრილში.

ცხრილი 4

ლიზინის ეთერების საფუძველზე მიღებული პოლისეზაცინამიდების მახასიათებლები

პოლიამიდი	გამოსავალი, %	Mw*	Mw/Mn	ელემენტარული რგოლის მოლ. წონა	ელემენტური ანალიზი, %		
					ნაპოვნნი	გამოთვლილი	
					C	H	N
8-Lys-(Oct)	88	21800	1,17	C ₂₄ H ₄₄ N ₂ O ₄	<u>67,56</u>	<u>10,28</u>	<u>6,76</u>

				(424,63)	67,89	10,44	6,60
8-Lys-(Dod)	90	**	**	C ₂₈ H ₅₂ N ₂ O ₄ (480,73)	<u>70,15</u> 69,96	<u>10,68</u> 10,90	<u>5,76</u> 5,83
8-Lys-(Hex)	80	**	**	C ₃₂ H ₆₀ N ₂ O ₄ (536,84)	<u>71,38</u> 71,60	<u>10,96</u> 11,27	<u>5,42</u> 5,22
8-Lys(Bz)	90	92400	1,45	–	–	–	–
8-Lys(Et)	88	78400	1,56	–	–	–	–

*) DMF-ში, 0,5 გ/დლ კონცენტრაციისა და 25°C ტემპერატურის დროს.

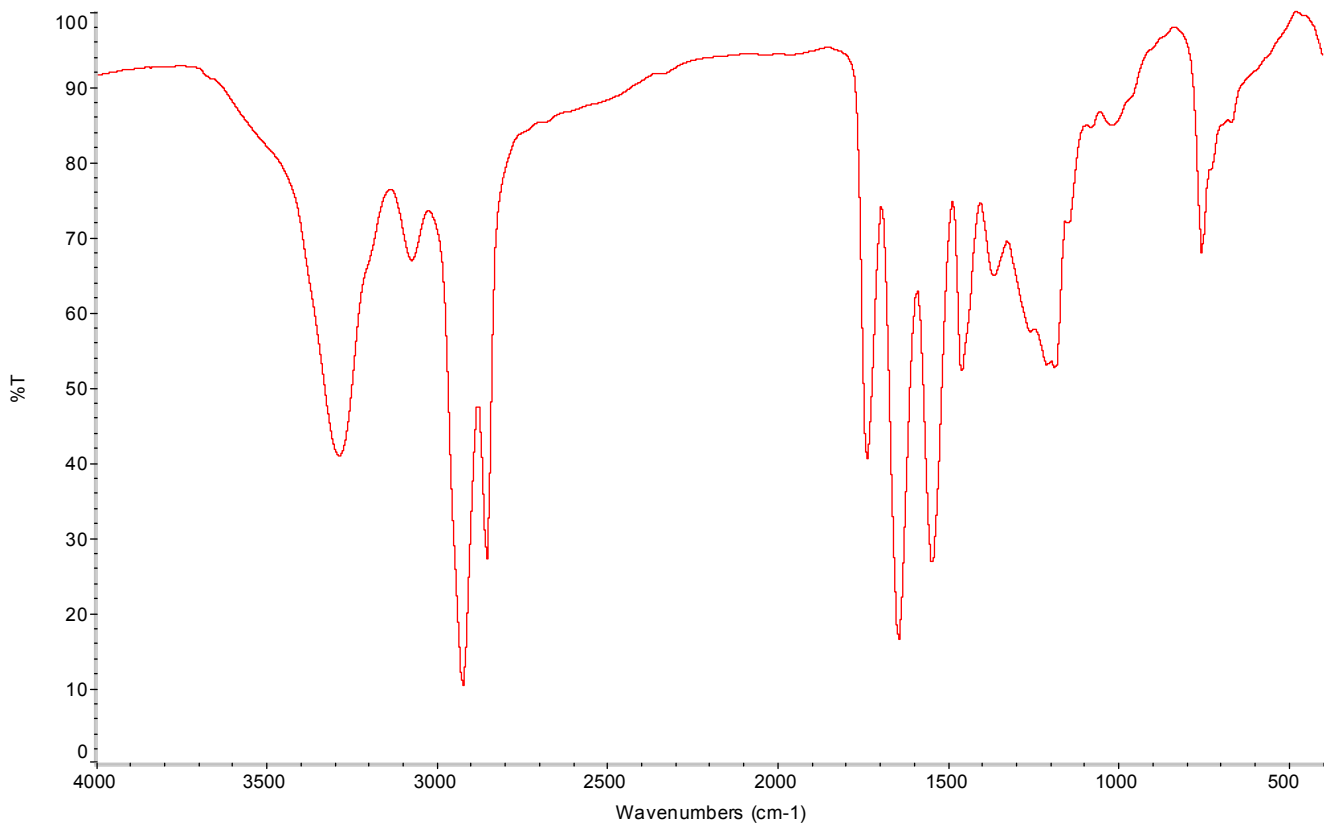
***) არ იხსნება DMF-ში ოთახის ტემპერატურაზე.

ზემოთ აღნიშნული მონომერების საფუძველზე მიღებული პოლიამიდების სავარაუდო სტრუქტურა დადასტურებულია ელემენტური ანალიზის მონაცემებით (იხ. ცხრილი 4), ფურიე იწ-სპექტროსკოპიით. იწ სპექტრში (KBr-ის ფირფიტაზე; ფირი დასხმულია ქლოროფორმიდან) დაიმზირება შთანთქმის ზოლები 3300 სმ⁻¹ უბანზე (ამიდური ბმის იმინო ჯგუფის NH-ვალენტური რხევები), 1730-1740 სმ⁻¹ ეთერული ბმის კარბონილის ჯგუფის ვალენტური რხევები CO) და 1640-1650 სმ⁻¹ უბანზე (ამიდური ბმის კარბონილის ჯგუფის ვალენტური რხევები). ამასთან ეთერული კარბონილის ინტენსივობა ნაკლებია ამიდურზე, რაც სრულიად მოსალოდნელი გახლდათ ლიზინის ეთერის საფუძველზე მიღებული პოლიამიდის მაკრომოლეკულაში ეთერული კავშირის ორჯერ ნაკლები კონცენტრაციის (ამიდურთან შედარებით) გათვალისწინებით.

როგორც მე-4 ცხრილიდან ჩანს პოლიამიდები მიიღება მაღალი გამო-სავლებით, ვიწრო მოლეკულურ-მასური განაწილებით. ზემოთ აღნიშნულ ოპტიმალურ პირობებში ყველა პოლიამიდის სინთეზი მიმდინარეობს ჰომოგენურად და მიიღება ბლანტი სარეაქციო ხსნარები. თუმცა ოთახის ტემპერატურამდე გაცივებისას პოლიამიდების ხსნარები (IIIa-IIIc) საფუძველზე ქელირდება (სავარაუდოდ, ძლიერი მოლეკულათაშორისი ჰიდროფობური ურთიერთქმედების ხარჯზე). გელისმაგვარი მასა გაცხელებით კვლავ გარდაიქმნება ჰომოგენურ ხსნარად, თუმცა გარდაქმნის ტემპერატურა პოლიმეთილენური სპირტული ნაშთების ჯაჭვის ზრდასთან ერთად იზრდება და შეადგენს 8-Lys-(Oct) – 40°C, 8-Lys-(Dod) – 60°C, 8-Lys-(Hex) – 80°C, რაც მეტყველებს

იმაზე, რომ სპირტული ნაშთის ჯაჭვის ზრდასთან ერთად იზრდება მოლეკულათაშორისი ჰიდროფობური ურთიერთქმედების ძალები.

ლიზინის ეთილის ეთერის საფუძველზე პოლიამიდს ვიღებდით ადრე შესწავლილი მეთოდის შესაბამისად [153] იმ განსხვავებით, რომ ბის-ელექტროფილურ მონომერად დი-პ-ნიტროფენილადიპინატის ნაცვლად ვიყენებდით დი-პ-ნიტროფენილსებაცინატს. მიღებული ერთ-ერთი პოლიამიდის - 8-Lys(Dod) ფურიე გარდაქმნის იწ-სპექტრი მოცემულია ნახ.3.-ზე.

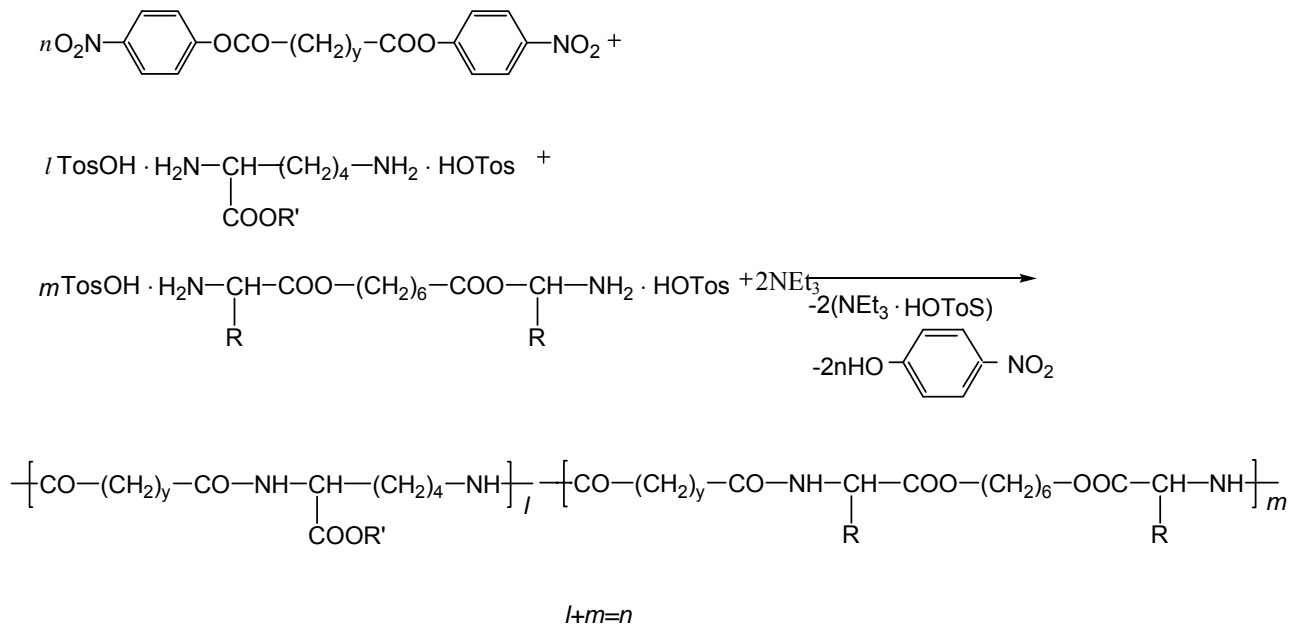


ნახ. 3. პოლიამიდ 8- Lys(Dod)- ის ინფრა-წითელი სპექტრი (KBr ფირფიტაზე)

2.2.2.2. გვერდითი გრძელჯაჭვიანი ალკილური ჩამნაცვლებელების შემცველი თანაპოლიეთერამიდების სინთეზი

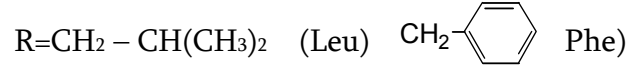
გვერდითი ალკილური გრძელჯაჭვიანი ჩამნაცვლებლების შემცველი თანაპოლიეტერამიდების [coPEA(Alk)] სინთეზი განვახორციელეთ ბის- α -ამინომჟავა- α , ω -ალკილენდიეტერების დი- β -ტოლუოლსულფომჟავა მარილებისა და L-ლიზინის გრძელჯაჭვიანი ალკილის ეთერების დი- β -ტოლუოლსულფომჟავა მარილების, როგორც თანამონომერების, პოლიკონდენსაციით β -ნიტროფენილადიპინატთან ან β -ნიტროფენილსებაცინატთან, აპროტონული ამიდური ტიპის გამხსნელის არეში, ჰომოპოლიამიდებისათვის დადგენილ ოპტიმალურ პირობებში. ბის- α -ამინომჟავა- α , ω -ალკილენდიეტერების დი- β -ტოლუოლსულფომჟავებისა და L-ლიზინის გრძელ-ჯაჭვიანი ალკილის ეთერების დი- β -ტოლუოლსულფომჟავა მარილებს ვიღებდით

სქემა 2. 6.



V

სადაც $x=6$; $y=4$; 8



$\text{R}'=(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$

სხვადასხვა თანაფარდობით (l/m), რომლის მიხედვითაც ვარეგულირებდით ერთის მხრივ, გვერდითი «წებვადი» ჰიდროფობური ჯგუფების რაოდენობას, მეორეს მხრივ,

მაკრომოლეკულის ძირითად ჯაჭვში ეთერული ბმების კონცენტრაციას და ამით მიღებული პოლიმერების ფიზიკურ-ქიმიურ თვისებებს.

სარეცეპო არედან პოლიმერების გამოყოფას ვახდენდით წყლის არეში გამოლექვით. გამოლექილი პოლიმერებს რამდენიმე დღის განმავლობაში ვრეცხავდით გამხსნელისა (DMA) და პოლიკონდენსაციის დაბალმოლეკულური პროდუქტების (პ-ნიტროფენოლი და $NEt_3 \cdot HOTos$) მოსაცილებლად, რის შედეგადაც იგი თანდათან გადადიოდა ფისისმაგვარ მყარ, ან ელასტიკურ, კაუჩუკისმაგვარ მასაში (სტრუქტურაზე დამოკიდებულებით). პოლიმერებს ვაშრობდით ვაკუუმში $20-25^{\circ}C$ -ზე და საბოლოო გაწმენდისათვის ვლექავდით ქლოროფორმის ხსნარიდან ეთილაცეტატში. უნდა აღინიშნოს, რომ პოლიკონდენსაციის თანამდე პროდუქტი – პ-ნიტროფენოლი ძნელად შორდება პოლიმერს. პოლიმერის სისუფთავეზე მონიტო-რინგს ვატარებდით UV-სპექტრების საშუალებით, 430 ნმ-ის უბანში პ-ნიტროფენოქსიდური ანიონის შთანთქმის ზოლის გაქრობამდე.

როგორც ადრე აღვნიშნეთ, წამლების კონტროლირებად/უწყვეტი გამოყოფის სიტემებისათვის მნიშვნელოვანია, რომ პოლიმერ-მატარებლები იყოს ბიოდეგრადირებადი, ამავე დროს საკმაოდ ჰიდროფობური, რომ არ მოხდეს წამლების სწრაფი გამორეცხვა. დასახული მიზნის მისაღწევად შევარჩიეთ თანაპოლიეთერამიდები, რადგან მათი თვისებები შეგვიძლია ვარეგულიროთ ერთის მხრივ – დიკარბომჟავების, დიოლებისა და ჰიდროფობური ამინომჟავების (რომლისგანაც აგებულია მაკროჯაჭვის ბიოდეგრადირებადი ნაწილი) და მეორეს მხრივ – ლიზინის ალკილის ეთერების (რომლებიც გამოყენებულია ჰიდროფობური „წებვადი ჯგუფების“ შესაყვანად) მოლური თანაფარდობის ვარირებით.

ლეიცინის საფუძველზე მიღებული α, ω -ალკილენდიეთერი მაკროჯაჭვს ანიჭებს ელასტიკურობას, ხოლო ფენილალანინის α, ω -ალკილენდიეთერი – სიხისტეს. ლიზინის ფრაგმენტის ჩართვა თანაპოლიეთერამიდის ძირითად ჯაჭვში იწვევს ამიდური ბმების მოლური კონცენტრაციის გაზრდას. ყოველივე

აღნიშნული გავითვალისწინეთ თანაპოლიეთერამიდების სინთეზისას, მონომერებისა და თანამონომერების მოლური თანაფარდობების შერჩევას. ჩვენს ძირითად მიზანს წარმოადგენდა ნ-ალკილის კერძოდ, ოქტილის, დოდეცილისა და ჰექსადეცილის ჯგუფების გავლენის შესწავლა თანაპოლიეთერამიდების ფიზიკურ, მექანიკურ თვისებებზე და ბიოდეგრადაციის უნარზე.

მიღებული თანაპოლიეთერამიდების მახასიათებლები მოყვანილია მე-5 ცხრილში.

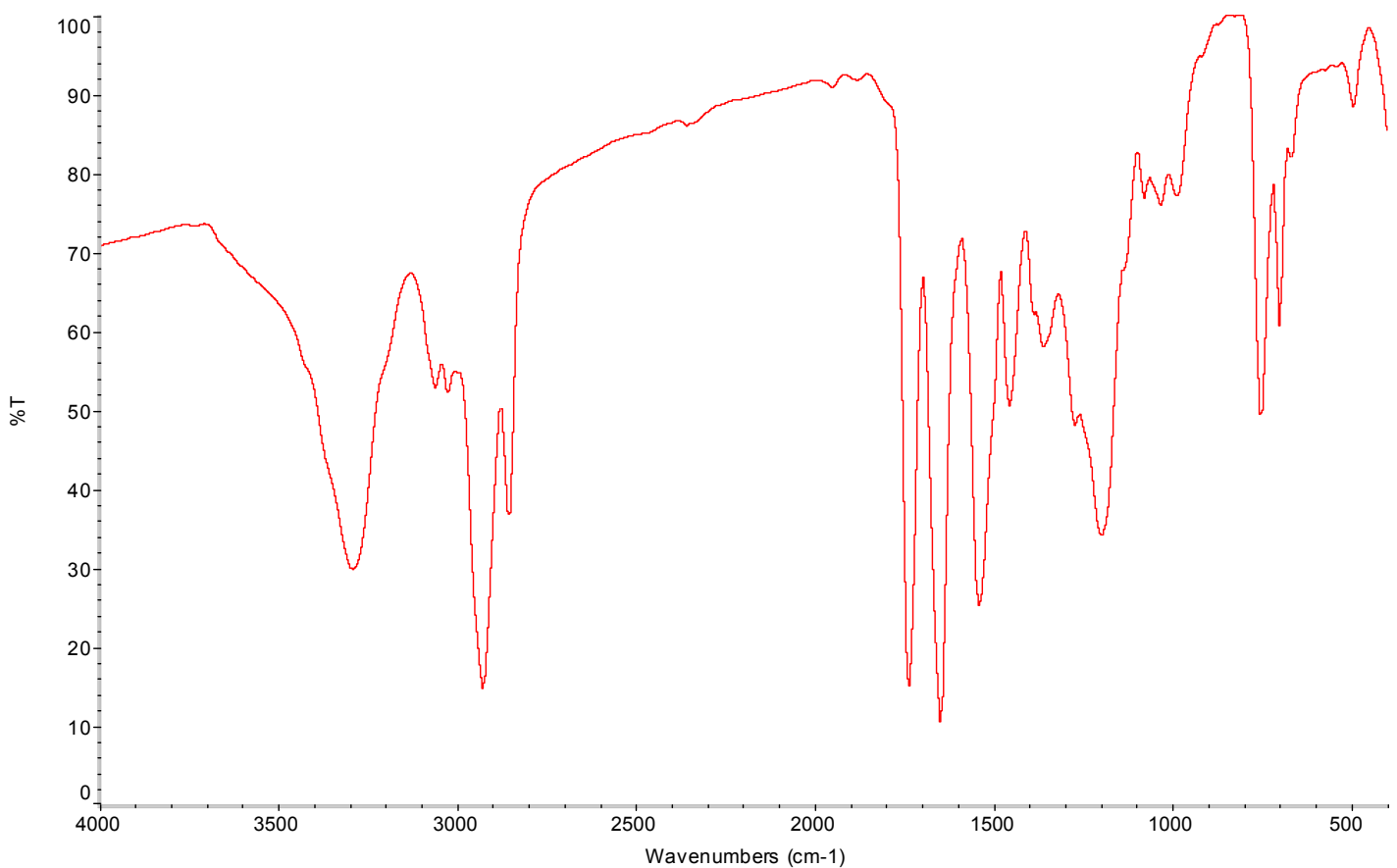
პოლიეთერამიდების სავარაუდო სტრუქტურა დადასტურებულია ელემენტური ანალიზის მონაცემებით (დამთხვევა ელემენტების გამოთვლილ და ნაპოვნ პროცენტულ შემცველობებს შორის პრაქტიკულად იდეალურია). მიღებული პოლიეთერამიდების სავარაუდო სტრუქტურა დავადგინეთ აგრეთვე ფურიე იწ-სპექტროსკოპიით (იხ. დანართი). პოლიმერების სპექტრებში მოჩანს ამიდური NH (3300 სმ^{-1}), ეთერული CO ($1730\text{-}1740 \text{ სმ}^{-1}$), ამიდური CO (1660 სმ^{-1}) შთანთქმის ზოლები, ამასთან ეთერული კარბონილისა და ამიდური კავშირის ინტენსივობა, პოლიამიდებისაგან განსხვავებით, თითქმის ერთნაირია, რაც აიხსნება ეთერული კავშირების კონცენტრაციის გაზრდით თანაპოლიეთერამიდების ჯაჭვში. პოლიამიდებისა და პოლიეთერამიდების სპექტრები ძალიან წააგავს ერთმანეთს (რაც მოსალოდნელიც იყო), შეინიშნება მხოლოდ უმნიშვნელოდ განსხვავდება თითის ანაბეჭდის უბანზე.

მე-4-6 ნახ.-ზე მოყვანილია მსგავსი სტრუქტურის პოლიეთერამიდების სპექტრები, რომლებიც განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან მხოლოდ გვერდითი ალკილური ჩამნაცვლებლების სიგრძით. დანარჩენი სტრუქტურის პოლიეთერამიდების სპექტრები მოყვანილია დანართში.

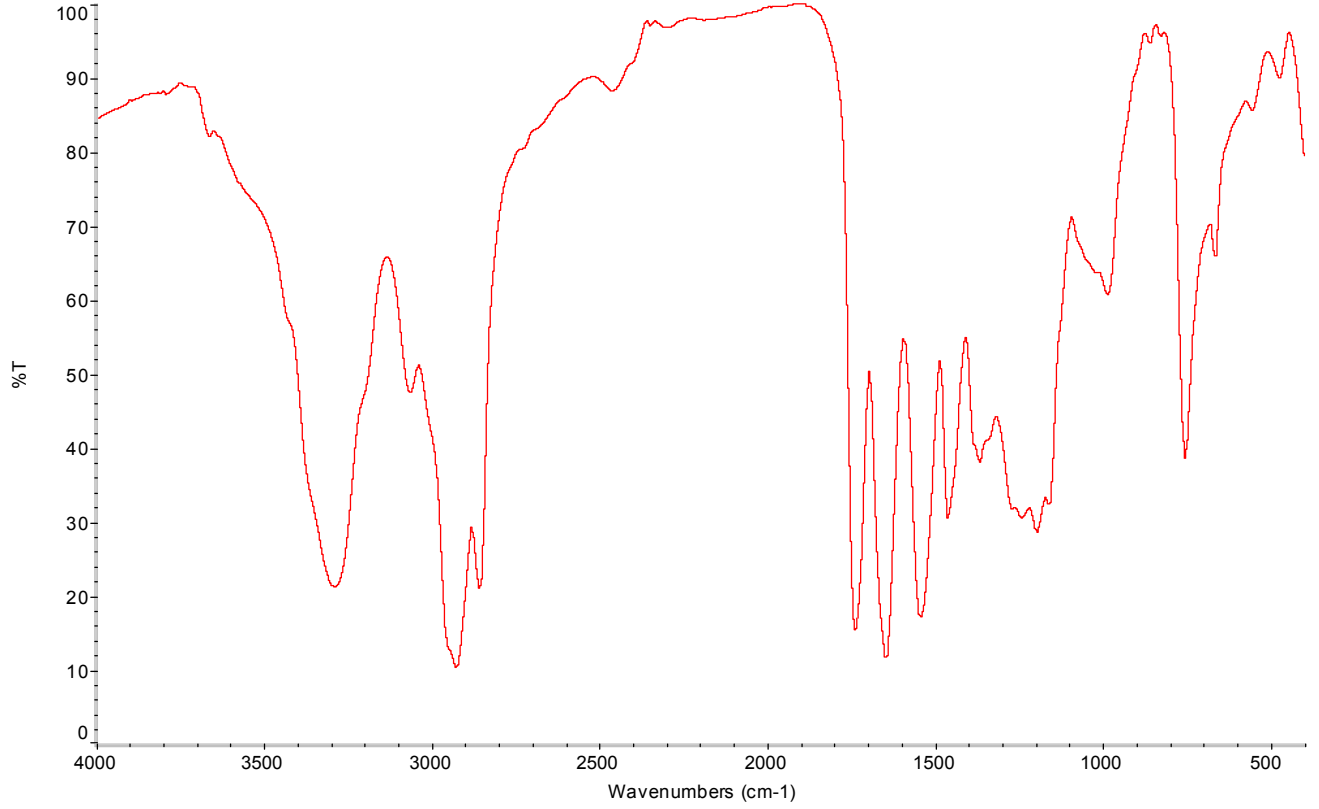
როგორც ცხრილიდან აშკარაა ზემოაღნიშნული მეთოდით პოლიმერები მიიღება პრაქტიკულად რაოდენობრივი გამოსავლებით. ყველა მიღებულ თანაპოლიეთერამიდს ახასიათებს ფირწარმოქმნის უნარი. პოლიმერების ხსნარების (ქლოროფორმში) დასხმით ჰიდროფობურ ზედაპირზე მივიღეთ ელასტიკური ფირები. უნდა აღვნიშნოთ, რომ ლეიციწმემცველი თანაპოლიეთერამიდები არ

ხასიათებიან წებვადობით და შესაბამისად ფირები შენახვისას არ ხდებიან წებოვანი.

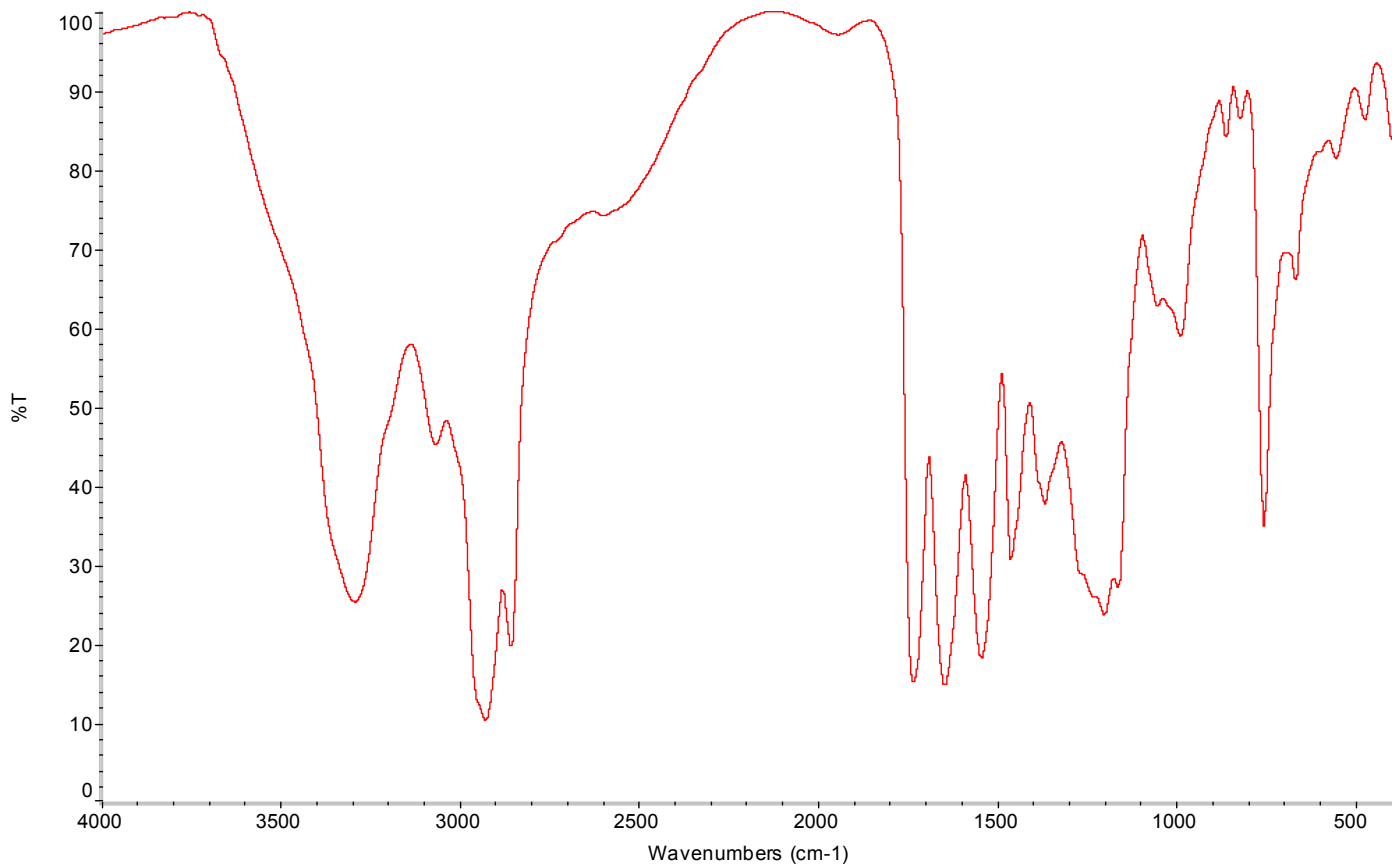
როგორც მე-5 ცხრილიდან ჩანს, თანაპოლიეტერამიდები მიღებულია პრაქტიკულად რაოდენობრივი გამოსავლებით, საკმაოდ მაღალი მოლეკულური მასებით და ვიწრო მოლეკულურ-მასური განაწილებით, რაც მნიშვნელოვანი ფაქტია მათი ბიოსამედიცინო დანიშნულებით გამოყენების თვალსაზრისით.



ნახ. 4. თანაპოლიეტერამიდ - 8-[Leu-6]_{0.80}[lys(oct)]_{0.20} -ის ინფრა-წითელი სპექტრი (KBr ფირფიტაზე)



ნახ. 5. თანაპოლიეტერამიდ - 8-[Leu-6]_{0.80}[lys(Dod)]_{0.20} -ის ინფრა-წითელი სპექტრი (KBr ფირფიტაზე)



ნახ. 6. თანაპოლიეტერამიდ - 8-[Leu-6]_{0.80}[lys(Hex)]_{0.20} -ის ინფრა-წითელი სპექტრი (KBr ფირფიტაზე)

ცხრილი 5

ლიზინის გრძელჯაჭვიანი ალკილის ეთერების საფუძველზე მიღებული თანაპოლიეტერამიდების მახასიათებლები

№	თანაპოლიეტერამიდი	გამოსავალი, %	ქდყ.	Mw	M _w /M _n	ელემენტური ანალიზი, % ნაპოვნია, გამოთვლილი		
						C	H	N
1	4-[Leu-6] _{0.8} [Lys(Oct)] _{0.2}	98	0,49	65000	1,25	<u>63,22</u> 63,71	<u>9,15</u> 9,4	<u>6,67</u> 6,4
2	4-[Leu-6] _{0.6} [Lys(Oct)] _{0.4}	97	0,46	65800	1,25	<u>64,44</u> 64,03	<u>9,11</u> 9,50	<u>6,40</u> 6,67
3	4-[Leu-6] _{0.4} [Lys(Oct)] _{0.6}	99	0,44	57100	1,27	<u>64,76</u> 64,38	<u>9,43</u> 9,61	<u>6,84</u> 6,95
4	8-[Leu-6] _{0.8} [Lys-Oct)] _{0.2}	96	0,46	66200	1,28	<u>65,98</u> 66,20	<u>9,46</u> 9,97	<u>5,76</u> 5,68
5	8-[Leu-6] _{0.8} [Lys(Dod)] _{0.2}	99	0,40	44800	1,29	<u>66,38</u> 66,63	<u>9,87</u> 10,07	<u>5,58</u> 5,55

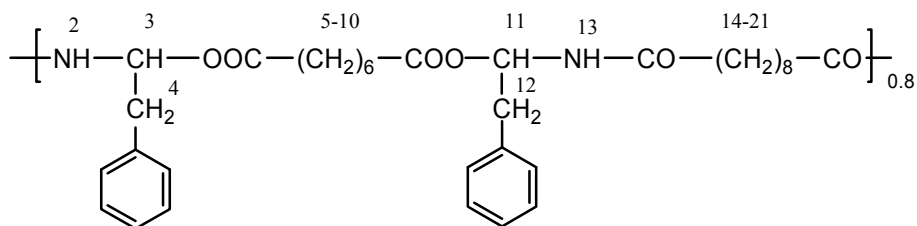
6	8-[Leu-6] _{0,8} [Lys(Hex)] _{0,2}	100	0,41	45000	1,26	<u>67.34</u> 67,05	<u>9.98</u> 10,16	<u>5.65</u> 5,43
7	4-[Phe-6] _{0,8} [Lys(Oct)] _{0,2}	98	0,11	25000	1,25	<u>68.70</u> 68,38	<u>7.55</u> 7,71	<u>5.87</u> 5,70
8	4-[Phe-6] _{0,4} [Lys(Oct)] _{0,6}	98	-	-	-	<u>66.78</u> 67,01	<u>8.47</u> 8,62	<u>6.44</u> 6,51
9	4-[Phe-6] _{0,2} [Lys(Oct)] _{0,8}	99	-	-	-	<u>66.56</u> 66,17	<u>8.99</u> 9,19	<u>6.89</u> 7,02
10	8-[Phe-6] _{0,8} [Lys(Oct)] _{0,2}	97	0,37	41600	1,27	<u>70.57</u> 70,15	<u>8.45</u> 8,39	<u>5.02</u> 5,11
11	8-[Phe-6] _{0,4} [Lys(Oct)] _{0,6}	98	0,47	70000	1,5	<u>68.87</u> 69,16	<u>9.38</u> 9,29	<u>5.55</u> 5,76
12	8-[Phe-6] _{0,8} [Lys(Dod)] _{0,2}	99	0,29	32400	1,17	<u>70.23</u> 70,46	<u>8.45</u> 8,51	<u>5.16</u> 5,01
13	8-[Phe-6] _{0,6} [Lys(Dod)] _{0,4}	100	0,19	22700	1,13	<u>70.11</u> 70,35	<u>8.97</u> 9,04	<u>4.89</u> 5,19
14	8-[Phe-6] _{0,4} [Lys(Dod)] _{0,6}	99	*	*	*	<u>70.56</u> 70,23	<u>9.58</u> 9,62	<u>5.12</u> 5,39
15	8-[Phe-6] _{0,8} [Lys(Hex)] _{0,2}	99	0,35	32900	1,38	<u>70.56</u> 70,76	<u>8.43</u> 8,62	<u>4.78</u> 4,91
16	8-[Phe-6] _{0,6} [Lys(Hex)] _{0,4}	100	*	*	*	<u>70.91</u> 70,96	<u>9.52</u> 9,25	<u>4.86</u> 4,98
17	8-[Phe-6] _{0,4} [Lys(Hex)] _{0,6}	100	*	*	*	<u>71.45</u> 71,16	<u>9.88</u> 9,90	<u>5.34</u> 5,06

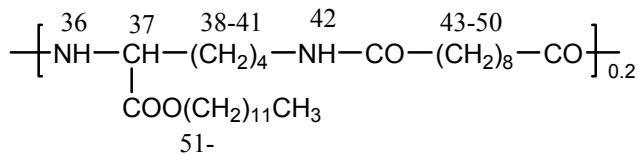
*) არ იხსნება DMF-ში ოთახის ტემპერატურაზე; _) არ არის გაზომილი.

მიღებული თანაპოლიეტერამიდები დახასიათებული იქნა დაყვანილი სიბლანტით, იდენტიფიცირებული ბირთვულ-მაგნიტური რეზონანსის სპექტრებით (¹H). უკანასკნელი მეთოდი ყველაზე ინფორმატიულია და ხშირ შემთხვევაში პოლიმერების მიკროსტრუქტურის ანალიზის საშუალებას იძლევა.

საილუსტრაციოდ ტექსტში მოგვყავს ორი ნიმუშის (ნახ. 7,8, ცხ. 6,7) ბმრ-სპექტრი, დანარჩენები მოცემულია დანართში. მაგალითად პოლიმერებისთვის:

1. 8-[Phe-6]_{0,8}[Lys(Dod)]_{0,2}





ამ პოლიმერის ¹H სპექტრებში მკაფიოდ ჩანს მონოჩანაცვლებული ბენზოლის ბირთვის რთული მულტიპლეტი, ქიმიური წანაცვლებით 7,05-7,25 ppm; მე-3 ნახშირბადის ატომთან მდგომი წყალბადის ტრიპლეტური სიგნალი ქიმიური წანაცვლებით 4,55 ppm (J¹=6,9 Hz) და ლიზინის CH-CH₂ ფრაგმენტის მეთილური წყალბადის ტრიპლეტი, ქიმიური წანაცვლებით 4,51 ppm (J=7,9 Hz), ფენილალანინის მეთილური წყალბადი ქიმიური წანაცვლებებით 3,05 (J=4,8 Hz), 2,98 (J=7,14 Hz) და ლიზინის მეთილური წყალბადები ქიმიური წანაცვლებით 3,91 ვმნ (J=9,5 Hz). ტრიპლეტური სიგნალი ქიმიური წანაცვლებით 4,0მნ (J=7,1 Hz) მიეკუთვნება რთულეთერული დაჯგუფების მეთილურ წყალბადებს. მეთილის ჯგუფი რეზონირებს ველის ყველაზე ძლიერ ნაწილში 0,86 ppm J = 9 Hz). 41-ე პროტონის ქიმიური წანაცვლება 2,9 ppm ტოლია (J = 9,52 და 3,3 Hz). ძლიერ ველში განთავსებული სიგნალების განკუთვნება მოყვანილი ქვემოთ.

ცხრილი 6

პოლიეთერამიდის - 8-[Phe-6]_{0,8}[Lys(Dod)]_{0,2} ქიმიური წანაცვლებები
(ppm) და სპინ-სპინური ურთიერთქმედების კონსტანტები J (Hz) –

NH (2,13)	H-3 H-11	H-4	H-5 H-10	H-12	Ph	NH-36	NH-42	H-14;21 H-43;50	H-41
7,9 დუბლეტი J = 6,5 ჰერცი	4,55 ტრიპლეტების დუბლეტი J = 6,9 ჰერცი	3,08 დუბლეტი J = 5,5 ჰერცი 2,98 დუბლეტი J = 6,9 ჰერცი	2,05 ტრიპლეტი J = 6,9 ჰერცი	2,92 დუბლეტი J = 9,52 ჰერცი 2,88 დუბლეტი J = 9,52 ჰერცი	7,05-7,25 რთული მულტიპლეტი	7,76 დუბლეტი J = 4,76 ჰერცი	7,42 ტრიპლეტი J = 2,9 ჰერცი	2,15 ტრიპლეტი J = 7,1 ჰერცი	2,9 ტრიპლეტი J = 6,9 ჰერცი

¹ სპინ-სპინური ურთიერთქმედების კონსტანტა.

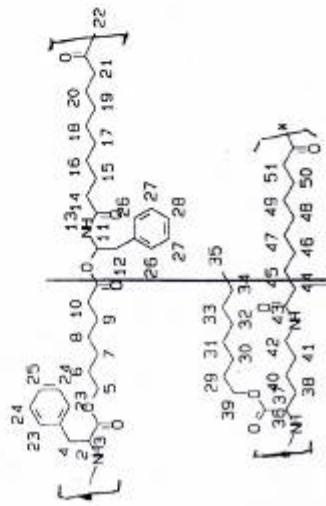
ცხრილი 7.

პოლიეტერამიდის - 8-[Leu-6]_{0.8}[Lys(Oct)]_{0.2} ქიმიური წანაცვლებები (ppm) და სპინ-სპინური ურთიერთქმედების კონსტანტები J (Hz)

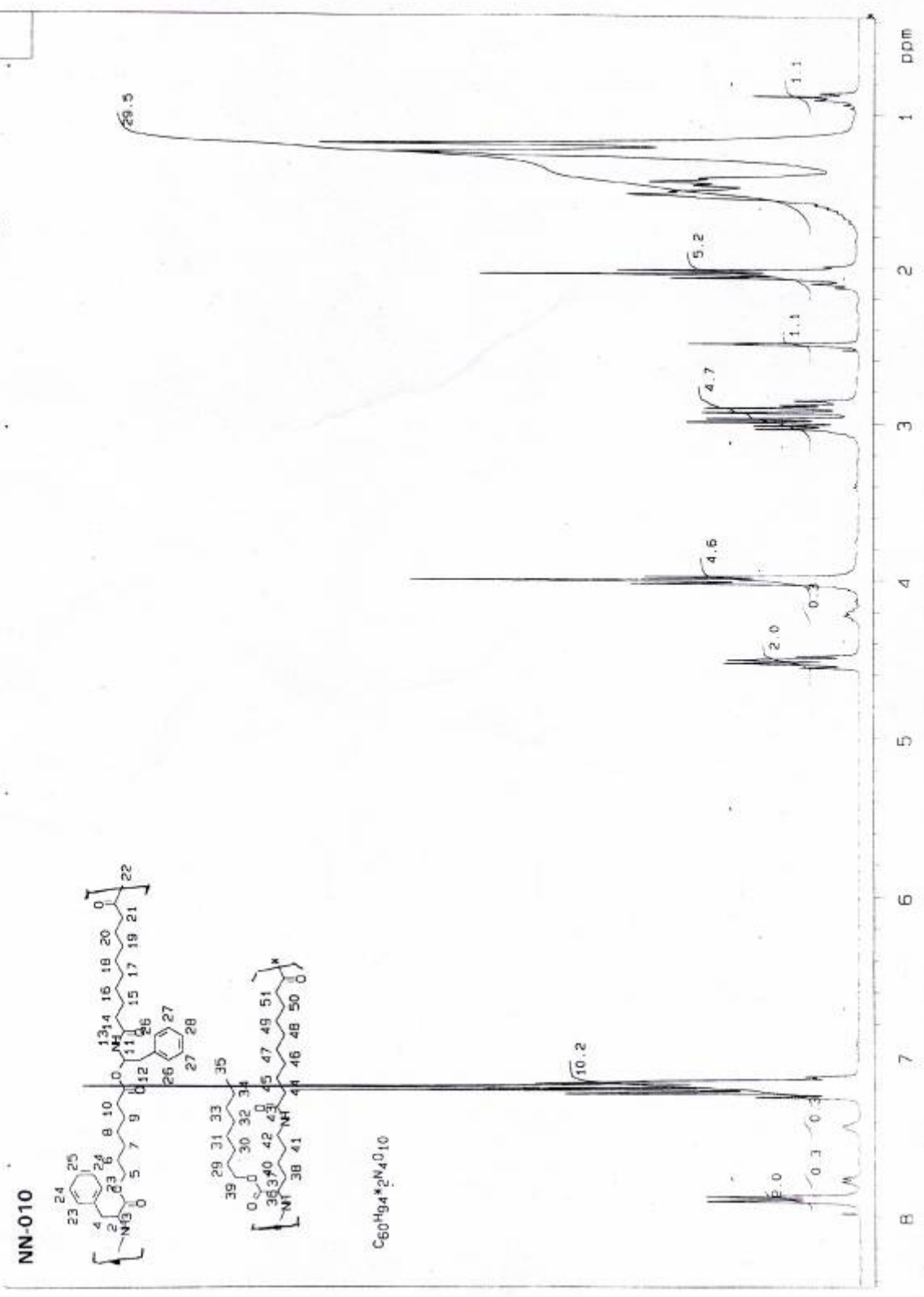
NH 2 NH 19	H-3 H-14 H-29	H-4 H- 15	H-5 H-16	H-6 H- 17	H-7 H- 18	H-8 H- 13 H- 43	NH-28	H-20 H-27 H-35 H-42	NH- 34	H- 33
7,8 დ J= 8,0	4,15 დუბლეტების ტრიპლეტი J = 6,71 J = 5,58	2,1 ტ J = 8,4	2,0-2,2 რთული მულტიპლ ეტი	0,84 დ J = 7,5	0,92 დ J = 7,5	4,02 ტ J = 6,9	7,55 გაფართოებული სინგლეტი	2,85 გაფართოებულ ი სინგლეტი	7,42 ტ J = 5,85	3,06 J = 7,5

TBLISI_05 nn-010

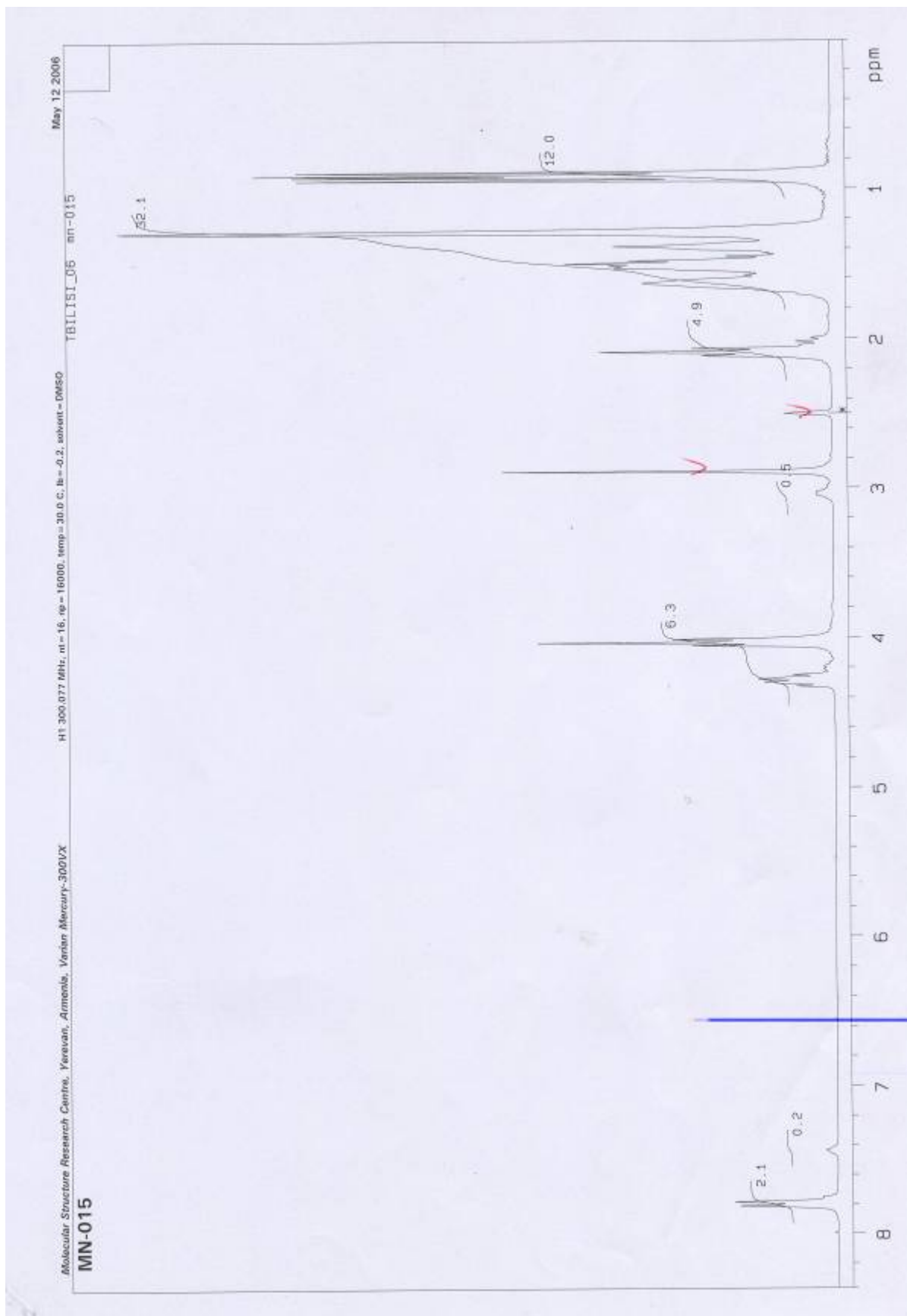
NN-010



C₆₀H₉₄N₂O₁₀



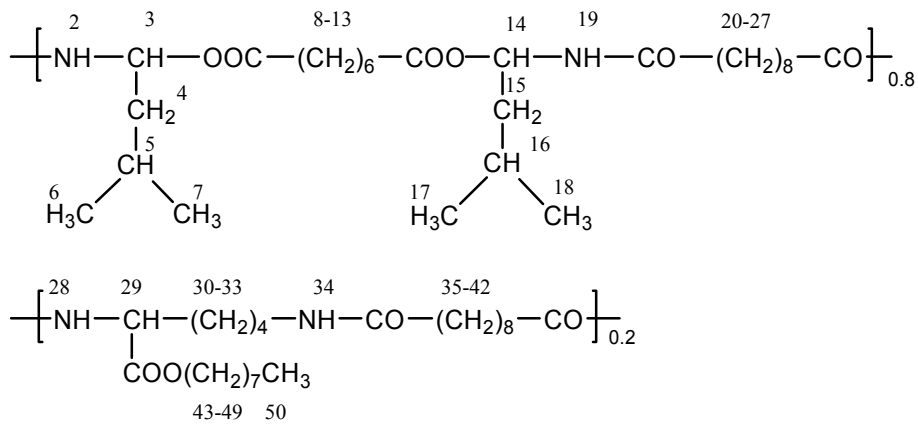
ნახ.7. პოლიტეერამიდის 8-[Phe-6]₀₈[Lys(Dod)]₀₂ – ¹H ბმრ სპექტრი



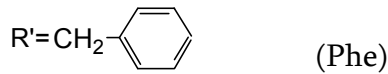
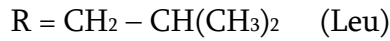
ნახ.8. პოლიეთერამიდის – 8-[Leu-6]₁₀₈[Lys(Oct)]₁₀₂ ¹H ბმრ სპექტრი

რაც შეეხება ამიდურ წყალბადებს, მისი მნიშვნელობა ფენილალანინის ფრაგმენტში 7,9 ppm-ის ტოლია, ხოლო ლეიზინის შემთხვევაში 7,8 ppm და 7,4 ppm. რეზონანსული სიგნალები ქიმიური წანაცვლებით 7,9 და 7,8 ppm სხვადასხვა ელემენტარულ რგოლს ეკუთვნის და შეიძლება გამოყენებულ იქნას ელემენტარული რგოლის თანაფარდობის დასადგენად. აღნიშნული სიგნალების ინტეგრალური ინტენსივობების ფარდობა 20:5 = 4:1, რაც კარგ თანხვედრაშია პოლიმერის მოწოდებულ სტრუქტურასთან (თეორიული თანაფარდობა = 4:1).

2. 8-[Leu-6]_{0.8}[Lys(Oct)]_{0.2}



სპექტრში (ნახ. 8) ლეიცილის ნაშთი ვლინდება ორი ძლიერველიანი დუბლეტის სახით ქიმიური წანაცვლებებით 0,92 და 0,84 ppm, J = 7,5 ჰერცი. შესაბამისი მეთინური პროტონი რთული მილტიპლეტის სახით რეზონირებს 2,0-2,2 ppm. იგივე უბანში რეზონირებენ ლეიცილის მეთილენური პროტონები ორი ზედდებული დუბლეტის სახით, ცენტრით 2,1 ppm და J = 8,4 ჰერცი. რაც შეეხება ამინოჯგუფთან დაკავშირებულ მეთინურ პროტონს მისი ქიმიური წანაცვლება 4,15 ppm-ის ტოლია, ხოლო J = 6,5 ჰერცს შეადგენს. დანარჩენი სიგნალებიდან გამოსაყოფია უშუალოდ რთულეთერულ ჯგუფთან მდგომი CH₂ ჯგუფის ტრიპლეტური სიგნალი ქიმიური წანაცვლებით 4,02 ppm, J = 7,5 ჰერცი. დანარჩენი პროტონების შესაბამისი სიგნალების განკუთვნება იხ. მე-7 ცხრილში.



რეაქციას ვატარებდით გვერდითი ალკილური გრძელჯაჭვიანი ჩამნაცვლებლების შემცველი პოლიამიდების სინთეზის ანალოგიურად, ზემოთ მოყვანილ ოპტიმალურ პირობებში (80°C). მიღებული პოლიმერების იდენტიფიკაცია განვახორციელეთ სტანდარტული მეთოდებით. თანაპოლიეტერამიდების მახასიათებლები მოყვანილია მე-8 ცხრილში,

როგორც ცხრილიდან ჩანს ყველა შემთხვევაში პოლიმერები მივიღეთ მაღალი გამოსავლებით (96-98%) და დამაკმაყოფილებელი სიდიდის სიბლანტის მახასიათებლებითა და მოლეკულური მასებით. აღსანიშნავია პოლიმერების საკმაოდ ვიწრო მოლეკულურ-მასური განაწილება და კარგი ფირწარმოქმნის უნარი.

ცხრილი 8

ბის- α -ამინომჟავა-1,6-ჰექსანდიოლდიეტერების დი- β -ტოლუოლსულფონატების საფუძველზე მიღებული თანაპოლიეტერამიდების მახასიათებლები

№	თანაპოლიეტერ-ამიდიPEA	გამოსავალი, %	ბრუტო ფორმულა (მოლ. მასა)	MM _w	MM _n	M _w /M _n	η_{sp}/c
1	8-[Phe-6] _{0.95} [Leu-6] _{0.05}	98	(C ₃₄ H ₄₆ N ₂ O ₆) _{0.95} (C ₂₈ H ₅₀ N ₂ O ₆) _{0.05} 510.7	53300	35000	1.47	0.39
2	8-[Phe-6] _{0.9} [Leu-6] _{0.1}	97	(C ₃₄ H ₄₆ N ₂ O ₆) _{0.9} (C ₂₈ H ₅₀ N ₂ O ₆) _{0.1} 571.9	38100	27000	1.40	0.30
3	8-[Phe-6] _{0.8} [Leu-6] _{0.2}	98	(C ₃₄ H ₄₆ N ₂ O ₆) _{0.8} (C ₂₈ H ₅₀ N ₂ O ₆) _{0.2} 565.15	31500	23000	1.37	0.27
4	4-[Phe-6] _{0.8} [Leu-6] _{0.2}	98	(C ₃₀ H ₃₈ N ₂ O ₆) _{0.8} (C ₂₄ H ₄₂ N ₂ O ₆) _{0.2} 509.04	60000	41000	1.45	0.42
5	4-[Phe-6] _{0.6} [Leu-6] _{0.4}	96	(C ₃₀ H ₃₈ N ₂ O ₆) _{0.6} (C ₂₄ H ₄₂ N ₂ O ₆) _{0.4} 509.04	32300	22800	1.4	0.31

2.2.3. პოლიმერების თვისებები

შევისწავლეთ მიღებული პოლიმერების თვისებები: ხსნადობა სხვადასხვა გამხსნელებში, თანაპოლიეთერამიდებით წყლის შთანთქმის უნარი, თერმული და მექანიკური თვისებები; მიღებული პოლიმერების ბიოდეგრადაციის უნარი.

2.2.3.1. პოლიმერების ხსნადობა

ორგანულ გამხსნელებში პოლიამიდების ხსნადობის შესწავლამ შემდეგი სურათი წარმოაჩინა: 8-Lys-(Bz), რომელიც ეთილის რადიკალთან შედარებით უფრო ჰიდროფობურ ბენზილის რადიკალს შეიცავს, ეთანოლში მხოლოდ გაცხელებით იხსნება, მაშინ როცა იგი ხსნადია ამიდურ გამხსნელებში ოთახის ტემპერატურაზე და იხსნება ქლოროფორმშიც 40-50°C-მდე გაცხელებისას. პოლიამიდები გრძელი ალკილური გვერდითი ჩამნაცვლებლებით - ეთანოლში არ იხსნებიან ოთახის ტემპერატურაზე, თუმცა 8-Lys-(Oct) მცირეოდენი გაცხელებით ეთანოლში იხსნება და ხსნარში რჩება ოთახის ტემპერატურამდე გაცივებისას, 8-Lys-(Dod) და 8-Lys-(Hex) ეთანოლში იხსნებიან ძლიერი გაცხელებით, ხოლო ოთახის ტემპერატურამდე გაცივებისას ხსნარები ჟელირდება. ზოგადად პოლიამიდები ხსნადებია ქლოროფორმში, თუმცა რაც უფრო გრძელია გვერდითი ჯაჭვი, პოლიმერების გასახსნელად მით უფრო მაღალი ტემპერატურაა საჭირო. პოლიამიდი - 8-Lys-(Oct) DMF-ში იხსნება ოთახის ტემპერატურაზე და დროთა განმავლობაში არ ჟელირდება, 8-Lys-(Dod) იხსნება შეთბობით, ხოლო 8-Lys-(Hex) - გაცხელებით და ამ პოლიმერების ხსნარები ოთახის ტემპერატურამდე გაცივებისას ჟელირდება. (იხ. ცხრ. 9)

ამგვარად, ეთანოლში, ქლოროფორმში და დიმეთილფორმამიდში იკვეთება საერთო ტენდენცია - ლიზინის ეთერის საფუძველზე მიღებული პოლიამიდების ხსნადობა უარესდება (რთულდება) ჰიდროფობური გვერდითი ჩამნაცვლებლების სიგრძის ზრდასთან ერთად. თუმცა ბენზოლში (რომელშიც პოლიამიდები, რომლებიც არ შეიცავენ სპეციფიკურ ჩამნაცვლებელს, ან მეორეულ ამიდურ კავშირს არ იხსნებიან) პირიქით ამ პოლიმერების ხსნადობა იზრდება ჰიდროფობური გვერდითი

ჩამნაცვლებლის სიგრძის ზრდასთან ერთად. ძლიერი გაცხელებისას 8-Lys-(Hex) აღნიშნულ გამხსნელში იხსნება. ბენზოლში ხსნადობით ეს პოლიმერი გავს პოლიამინომჟავა პოლილეიცინს (რომელიც შეიცავს გვერდით, მეორეული ბუტილის ჩამნაცვლებელს, რომელიც ისეთი ჰიდროფობური არაა, როგორც ნ-ჰექსადეცილის რადიკალი, მაგრამ მისი სიმკვრივე მაკრომოლეკულის ჯაჭვის გასწვრივ საკმაოდ მაღალია). პოლილეიცინის ხსნარის ანალოგიურად 8-Lys-(Hex)-ის ბენზოლის ხსნარი გაცივებისას ჟელირდება და წარმოქმნის გამჭვირვალე, ერთგვაროვან გელს.

ზოგადი სახით თანაპოლიეტერამიდების ხსნადობის ტენდენცია, რომელიც შესწავლილია ზოგიერთი ნიმუშების მაგალითზე (იხ. ცხრ. 10) პოლიამიდების ხსნადობის მსგავსია, გვერდითი ალკილური ჩამნაცვლებლების სიგრძის ზრდით - ეთანოლში ხსნადობა მცირდება და იზრდება ბენზოლში ხსნადობა, ამასთან ამ პროცესზე გავლენას ახდენს როგორც შეყვანილი ლიზინის ფრაგმენტების რაოდენობა, ისე მათ შემადგენლობაში შემავალი ალკილის რადიკალის სიგრძე.

ცხრილი 9

ლიზინის ეთერის საფუძველზე მიღებული პოლისებაცინამიდების ხსნადობა

პოლიამიდი	10მგ პოლიმერის ხსნადობა 10მლ. გამხსნელში				
	ეთანოლი	CHCl ₃	CH ₂ Cl ₂	DMF	ბენზოლი
8-Lys-(Oct)	+t	+	+tt	+t	-
8-Lys-(Dod)	+tt,g	+t	+tt,g	+ t,g	±tt
8-Lys-(Hex)	+tt,g	+tt	+tt,g	+tt,g	+tt,g
8-Lys(Bz)	±t	+t	-	+	-
8-Lys(Et)	+	+	+	+	-

«+» - ხსნადია ოთახის ტემპერატურაზე; «-» -უხსნადია ძლიერი გაცხელებისას; «+t» - ხსნადია მცირედ გაცხელებისას (~ 40-45°C); «+tt» ხსნადია ძლიერი გაცხელებისას (დუდილის ტემპერატურამდე); «±tt» იჯირჯება ძლიერი გაცხელებით, «g» - ოთახის ტემპერატურამდე გაცივებისას წარმოქმნის გელს.; «,p» - ვარდება ოთახის ტემპერატურამდე გაცივებისას;

ასე მაგალითად, ლეიცინის საფუძველზე რეგულარული პოლიეტერამიდის 4-[Leu-6]-ის მაკროჯაჭვში (ნიმუში №1, ცხრ. 10) Lys-(Oct) ფრაგმენტების 20 მოლ%-მდე შეყვანა არ ცვლის პოლიმერის ხსნადობას ეთანოლში, ხოლო აღნიშნული ფრაგმენტის

მოლური წილის შემდგომი გაზრდა ხსნადობას ამცირებს; Lys-(Oct) ფრაგმენტების 40მოლ% შემცველი პოლიმერი მხოლოდ ძლიერი გაცხელების პირობებში იხსნება (ნიმუში №3), ხოლო 60 მოლ%-მდე Lys-(Oct)-ისა კი - აღნიშნული გამხსნელიდან ილექება როგორც ძლიერი გაცხელებისას, ასევე გაცივებისას.

ლეიცინშემცველი პოლიეთერამიდის - 8-[Leu-6] (ნიმუში №5) ხსნადობა ეთანოლში ასევე არ იცვლება 20%-მდე Lys-(Oct) (ნიმუში №6) და Lys-(Dod) (ნიმუში №7) ფრაგმენტების შეყვანით, თუმცა უარესდება ალკილის რადიკალის სიგრძის შემდგომი გაზრდით - Lys-(Hex)-ის შეყვანით (ნიმუში №8). რეგულარული, ფენილალანინის შემცველი პოლიეთერამიდის 8-[Phe-6]-ის (უხსნადია მდუღარე ბენზოლში) მაკროჯაჭვში 60 მოლ% Lys-(Hex)-ის ფრაგმენტის შეყვანით პოლიმერი აღნიშნულ გამხსნელში ხსნადი ხდება, თუმცა ზოგ შემთხვევაში რეგულარული პოლიეთერამიდების მაკროჯაჭვში ლიზინის ეთერების (IIIa- IIIc) ფრაგმენტების შეყვანით შეინიშნება უკუტენდენცია. მაგ: ფენილალანინის საფუძველზე მიღებული პოლიეთერამიდი, რომელიც უხსნადია ცხელ ეთანოლში, Lys-(Oct)-ისა (ნიმუში №10) და Lys-(Hex)-ის (ნიმუში №12,14) შეყვანით იძენს მოცემულ გამხსნელში ხსნადობის უნარს. (თუმცა ოთახის ტემპერატურამდე გაცივებით პოლიმერი ილექება (ვარდება).

ცხრილი 10

ლიზინის გრძელჯაჭვიანი ალკილის ეთერის შემცველი თანაპოლიეთერამიდების ხსნადობა

N	თანაპოლიეთერამიდი	10მგ პოლიმერის ხსნადობა 10მლ. გამხსნელში				
		ეთანოლი	CHCl ₃	CH ₂ Cl ₂	DMF	ბენზოლი
1	4-[Leu-6]	+	+	+	+	± tt
2	4-[Leu-6] _{0.8} [Lys(Oct)] _{0.2}	+	+	+	+	± tt
3	4-[Leu-6] _{0.6} [Lys(Oct)] _{0.4}	+tt	+	+	+	± tt
4	4-[Leu-6] _{0.4} [Lys(Oct)] _{0.6}	+tt,p	+	+	+	± tt
5	8-[Leu-6]	+	+	+	+	+ tt
6	8-[Leu-6] _{0.8} [Lys(Oct)] _{0.2}	+	+	+	+	± tt
7	8-[Leu-6] _{0.8} [Lys(Dod)] _{0.2}	+	+	+	+	± tt
8	8-[Leu-6] _{0.8} [Lys(Hex)] _{0.2}	+ t	+	+	+	± tt
9	8-[Phe-6]	± tt	+	+	+	±tt
10	8-[Phe-6] _{0.8} [Lys(Oct)] _{0.2}	+tt,p	+	+	+	± tt
11	8-[Phe-6] _{0.4} [Lys(Oct)] _{0.6}	+tt,p	+	+	+	± tt
12	8-[Phe-6] _{0.8} [Lys(Hex)] _{0.2}	+tt,p	+	+ t,p	+	± tt
13	8-[Phe-6] _{0.6} [Lys(Hex)] _{0.4}	+ tt,p	+	+	+ t	± tt

14	8-[Phe-6] _{0.4} [Lys(Hex)] _{0.6}	+ tt,p	+	+ t	+ t,g	+ tt,p
----	--	--------	---	-----	-------	--------

«+» - ხსნადია ოთახის ტემპერატურაზე; «-» -უხსნადია ძლიერი გაცხელებით; «+t» - ხსნადია მცირედ გაცხელებისას (~ 40-45°C); «+tt» ხსნადია ძლიერი გაცხელებით - (დუდილის ტემპერატურამდე); «±tt» იჯირჯევა ძლიერი გაცხელებით, «,g»-ოთახის ტემპერატურამდე გაცივებისას წარმოქმნის გელს.; «,p» -ვარდება ოთახის ტემპერატურამდე გაცივებისას;

რეგულარული პოლიეთერამიდი 8-[Leu-6] (ნიმუში №5) 20მოლ% Lys-(Oct), Lys(Dod) და Lys(Hex) (ნიმუში №6-8) ფრაგმენტების შეყვანით ცხელ ბენზოლში ხსნადობას კარგავს. ლიზინის ეთერების (IIIa) და (IIIc) ფრაგმენტების შეყვანით მაკრომოლეკულების ძირითად ჯაჭვებში, თანაპოლიეთერამიდები ინარჩუნებენ ზოგად ტენდენციას, (მონათესავე რეგულარული პოლიეთერამიდების მსგავსად) იხსნებიან ქლოროფორმში [138-140], ბევრი მათგანი - მეთილენქლორიდშიც.

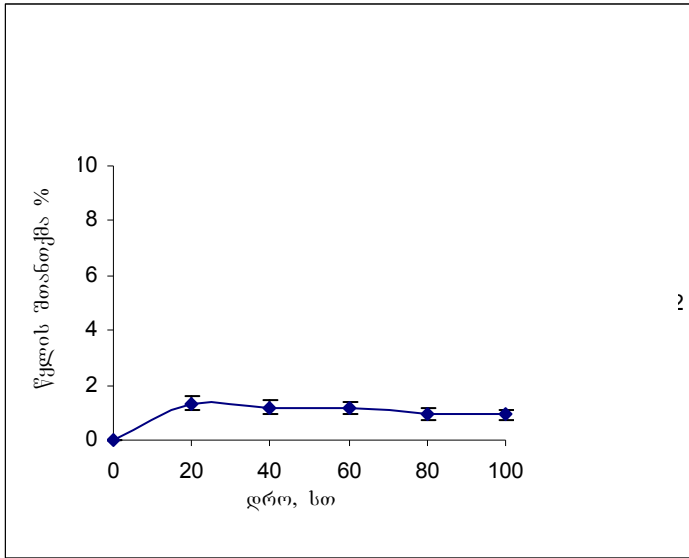
პოლიმერების უმეტესობას ახასიათებს აგრეთვე DMF-ში ხსნადობის უნარი, თუმცა გრძელი (Hex) რადიკალის მაღალპროცენტული შემცველობისას ეს უნარი მცირდება. (ნიმუში №13, 14) (იხ. ცხრ. 10).

2.2.3.2 თანაპოლიეთერამიდებით წყლის შთანთქმის (ადსორბციის) უნარის შესწავლა

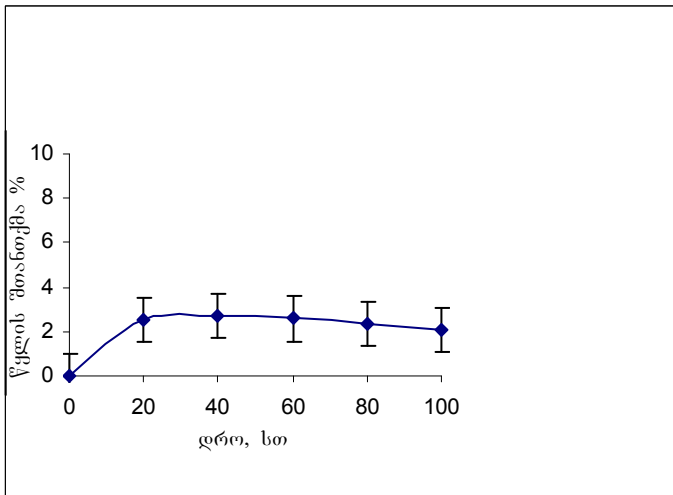
თანაპოლიეთერამიდების ჰიდროფობურობის შესაფასებლად შევისწავლეთ პოლიმერულ ფირების მიერ წყლის ადსორბციის უნარი. პოლიმერის ფირფიტას ვათავსებდით გამოხდილ წყალში d=2 სმ, m=0.5გ 37°C -ზე თერმოსტატში. 20სთ-ის შემდეგ ფირფიტას ვიღებდით წყლიდან, ვაშრობდით ფილტრის ქაღალდით, ვწონდით და კვლავ ვათავსებდით გამოხდილ წყალში. ექსპერიმენტის ჯამური დროის 120 სთ-ის შესრულებამდე. ექსპერიმენტის შედეგები მოცემულია გრაფიკულად. (იხ. ქვემოთ).

ჩვენს მიერ მიღებული თითქმის უმეტესი ადსორბციული მრუდების საინტერესო თავისებურებაა ის, რომ 20 საათის შემდეგ პოლიეთერამიდების ფირები კარგავს აკრეფილი მასის დაახლოებით 50%-ს, რაც შეიძლება უკავშირდებოდეს ან წყლის დესორბციას, ან პოლიმერში არსებული დაბალმოლეკულური მინარევების წყალში გახსნას ანდა, რაც ყველაზე მეტად სავარაუდოა, პოლიმერების სტრუქტურულ რეორგანიზაციას დროში (იხ თავი 2.2.3.3).

შევისწავლეთ ლეიცინისა და ფენილალანინის 1,6-ჰექსანდიოლდიეტერების საფუძველზე მიღებული თანაპოლიეტერამიდების (VI) წყლის შთანთქმის უნარი (იხ.ნახ. 9,10,11).



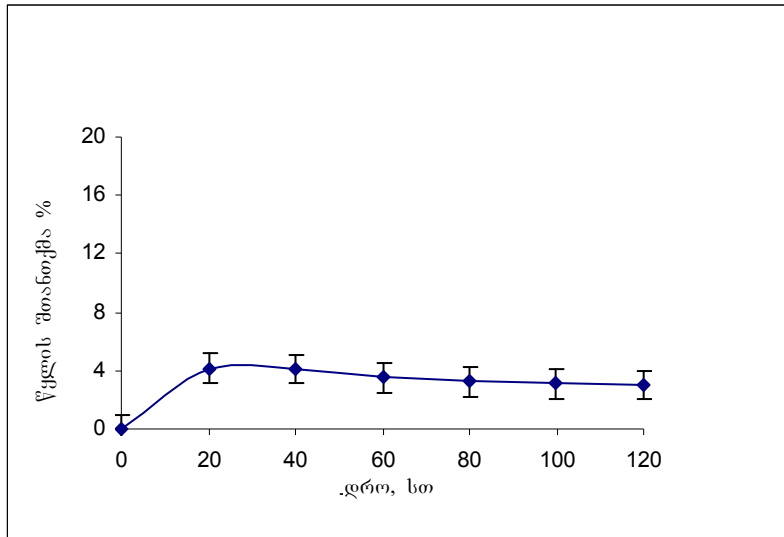
ნახ. 9. 8-[Phe-6]_{0.95}[Leu-6]_{0.05} თანაპოლიეტერამიდით წყლის შთანთქმა 37°C



ნახ. 10. თანაპოლიეტერამიდით 8-[Phe-6]_{0.9}[Leu-6]_{0.1} წყლის შთანთქმა 37°C

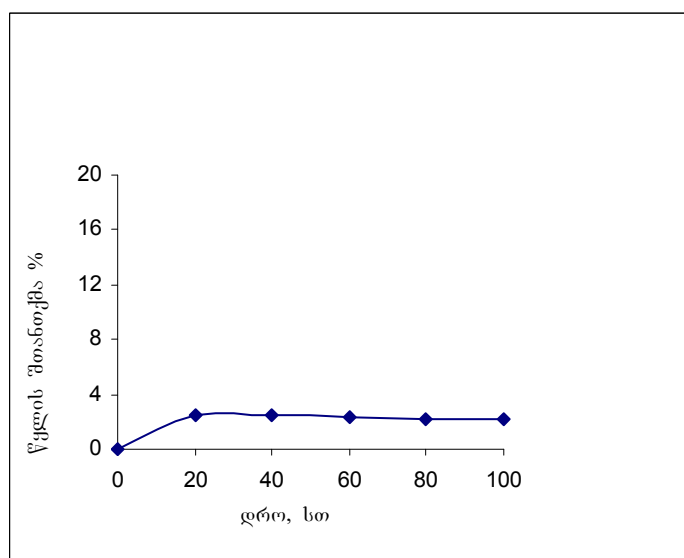
თანაპოლიეტერამიდებში: (8-[Phe-6]_{0.95}[Leu-6]_{0.05}, 8-[Phe-6]_{0.9}[Leu-6]_{0.1}, 8-[Phe-6]_{0.8}[Leu-6]_{0.2}) Leu-6 ფრაგმენტების შემცველობის გაზრდა წარმოაჩენს წყლის შთანთქმის უნარის

გარკვეული ზრდის ტენდენციას, რაც მოსალოდნელიც იყო ბენზილის რადიკალის შედარებით მაღალი ჰიდროფობურობის გამო მეორეული ბუტილის რადიკალთან შედარებით.

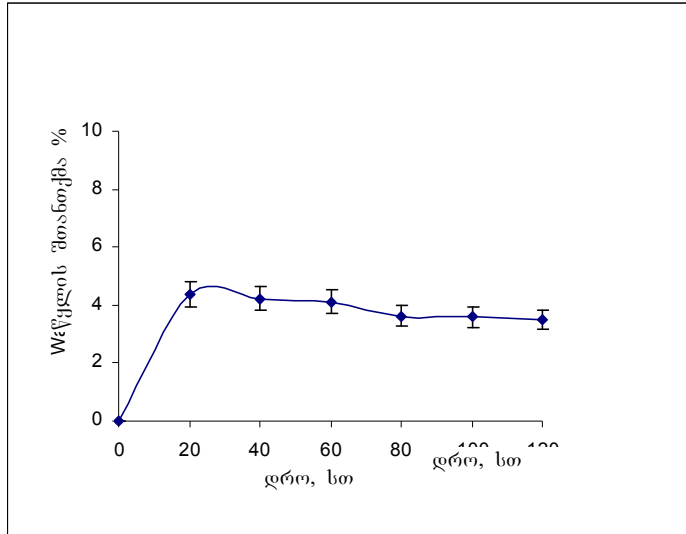


ნახ. 11. თანაპოლიეტერამიდიტ 8-[Phe-6]_{0.8}[Leu-6]_{0.2} წყლის შთანთქმა 37°C;

იგივე ტენდენცია, მაგრამ გაცილებით უფრო მკვეთრადაა გამოხატული 4-[Phe-6]_{0.8}[Leu-6]_{0.2} და 4-[Phe-6]_{0.6}[Leu-6]_{0.4} პოლიმერების შემთხვევაში (ნახ. 12, 13).

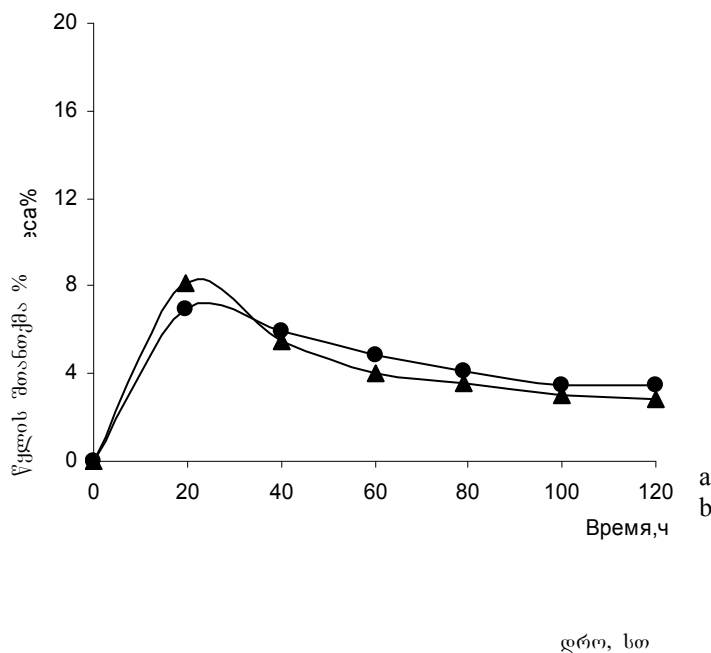


ნახ. 12. თანაპოლიეტერამიდიტ 4-[Phe-6]_{0.8}[Leu-6]_{0.2} წყლის შთანთქმა 37°C



ნახ 13. თანაპოლიეტერამიდით 4-[Phe-6]_{0.6}[Leu-6]_{0.4} წყლის შთანთქმა 37°C

გვერდითი ჰიდროფობური გრძელჯაჭვიანი თანაპოლიეტერამიდებით წყლის შთანთქმის უნარის წინასწარი შეფასებისათვის ავირჩიეთ ორი თანაპოლიეტერამიდი ჰიდროფობური ამინომჟავების – ლეიცინისა და ფენილალანი-ნის საფუძველზე: 8-[Leu-6]_{0.8}[Lys-(Dod)]_{0.2} და 8-[Phe-6]_{0.8}Lys(Dod)_{0.2} ლიზინის დოდეცილის ეთერის (III b) მოლური წილი ორივე პოლიმერში თანაბარია (ნახ 14).

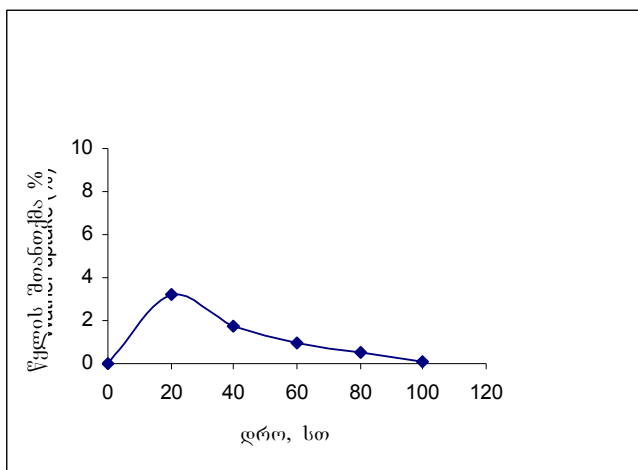


ნახ 14. თანაპოლიეტერამიდებით წყლის შთანთქმა 37°C

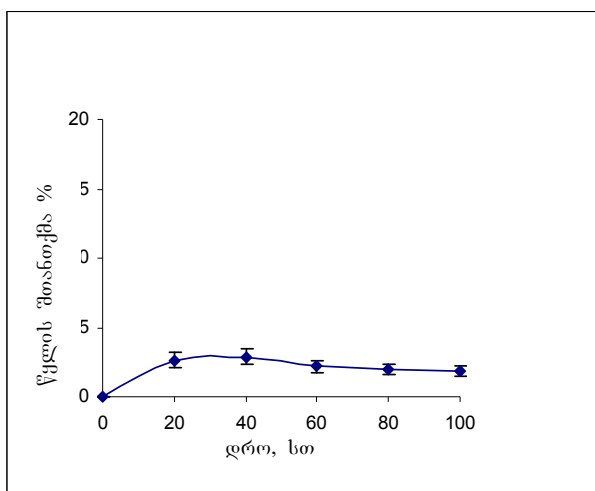
a) 8-[Leu-6]_{0.8}[Lys(Dod)]_{0.2}, b) 8-[Phe-6]_{0.8}[Lys(Dod)]_{0.2}

პირველი 20 საათის განმავლობაში პოლიმერის ფირზე ადსორბირდება დაახლოებით 8% წყალი (პოლიმერის ფირის წონის გათვალისწინებით). მიღებული შედეგის თანახმად ადსორბირებული წყლის რაოდენობა ამ შემთხვევაში ნაკლებად არის დამოკიდებული ჰიდროფობური ამინომჟავების (Leu და Phe)-ს ბუნებაზე, თუმცა რეგულარული პოლიეთერამიდების შემთხვევაში Phe შემცველი პოლიმერები უფრო ჰიდროფობური არიან, ვიდრე Leu შემცველი ანალოგები, რაც ადვილად აიხსნება ბენზილის რადიკალის მეტი ჰიდროფობურობით მეორეული ბუტილის რადიკალთან შედარებით. მაკრომოლეკულის ჯაჭვში უფრო ჰიდროფობური დოდეცილური ჯგუფების თანაარსებობისას, განსხვავება აღნიშნული რადიკალების ჰიდროფობურობაში, როგორც ჩანს, არ შეინიშნება.

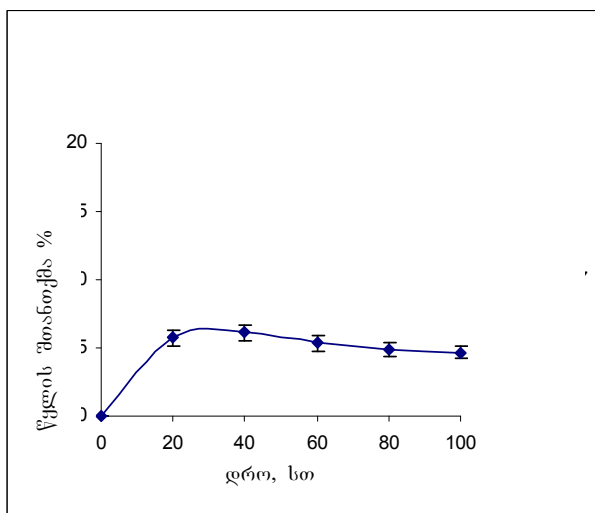
თანაპოლიეთერამიდებით 4-[Leu-6]_{0.8}[Lys(Oct)]_{0.2}, 4-[Leu-6]_{0.6}[Lys(Oct)]_{0.4}, 4-[Leu-6]_{0.4}[Lys(Oct)]_{0.6}, 4-[Leu-6]_{0.2}[Lys(Oct)]_{0.8}, წყლის ადსორბციის უნარის შედარებისას შესაძლოა გარკვეული ვარაუდი გამოვთქვათ Lys-(Oct) ფრაგმენტების რაოდენობის ზრდით განპირობებული (იხ. ნახ. 15,16,17,18) წყლის ადსორბციის უნარის მომატების ტენდენციის შესახებ.



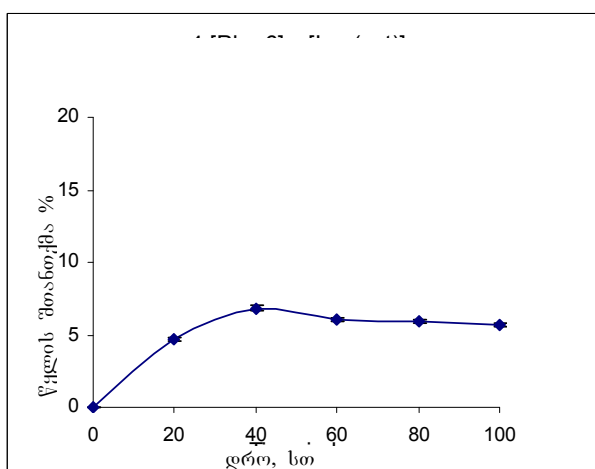
ნახ 15. თანაპოლიეთერამიდით 4-[Leu-6]_{0.8}[Lys(Oct)]_{0.2} წყლის შთანთქმა 37⁰ C



ნახ 16. თანაპოლიეტერამიდით 4-[Leu-6]_{0,6}[Lys(Oct)]_{0,4} წყლის შთანთქმა 37°C



ნახ 17. თანაპოლიეტერამიდით 4-[Leu-6]_{0,4}[Lys(Oct)]_{0,6} წყლის შთანთქმა 37°C

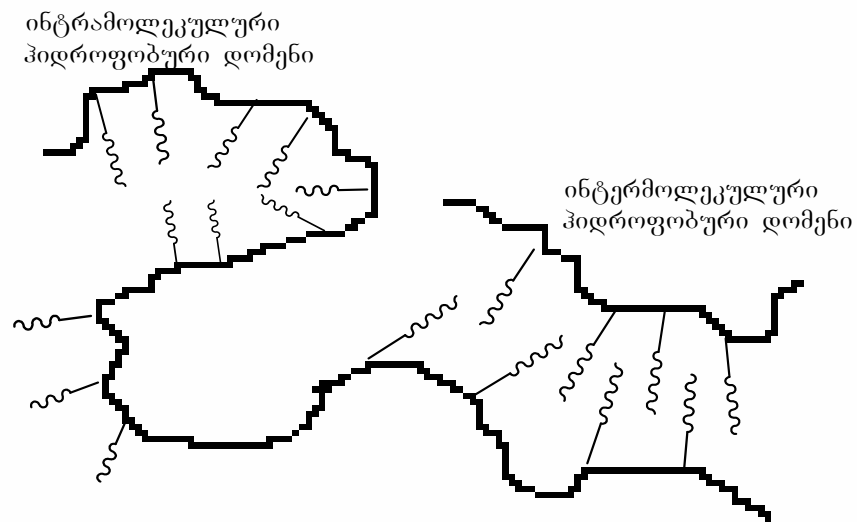


ნახ 18. თანაპოლიეტერამიდით 4-[Phe-6]_{0,2}[Lys(Oct)]_{0,8} წყლის შთანთქმა 37°C

ამრიგად, მიღებული შედეგების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ თანაპოლიეტერამიდების სტრუქტურული ცვლილებებით შესაძლებელია მათი ჰიდროფობურ-ჰიდროფილური თვისებების ვარირება, რაც მეტად მნიშვნელოვანია მათ საფუძველზე წამლის კონტროლირებადი გამოყოფის სისტემების კონსტრუირებისათვის.

2.2.3.3 თანაპოლიეტერამიდების თერმული და მექანიკური თვისებები

ჩვენს მიერ წინამდებარე კვლევაში დასინთეზებული პოლიეტერამიდები შეიცავენ გრძელ ლატერალურ ალკილის ჯგუფებს და შეიძლება განვიხილოთ როგორც “სავარცხლისმაგვარი” (comb-like) პოლიმერები:



მოსალოდნელი იყო, რომ ეს ლატერალური ჯგუფები განაპირობებდნენ ძლიერ ჰიდროფობურ ურთიერთქმედებას (როგორც ინტრა-, ასევე ინტერმოლეკულურს, იხ. ზემოთ მოყვანილი სქემა), რაც თავის მხრივ განაპირობებდა პოლიმერების სუპრამოლეკულურ (ზემოლეკულურ) სტრუქტურას და, შესაბამისად, მოახდენდა

გავლენას პოლიმერების თერმულ თვისებებზე. ამიტომ გადავწყვიტეთ ჩაგვეტარებინა დასინთეზებული თანაპოლიეთერამიდების სისტემატური კალორიმეტრიული კვლევა.

პოლიმერების თვისებების შეფასება შესაძლებელია გამინების ტემპერატურისა (T_g) და კუთრი სითბოტევადობის (ΔC_p) ცვლილებით. პოლიმერული ჯაჭვების შიგა- და გარემოლექულური მოქნილობის შეზღუდვისას T_g იზრდება, ΔC_p კი გვიჩვენებს, თუ რა მოჰყვება მაკრომოლეკულების კონფორმაციული ცვლილებას - ამორფული ნაწილის თავისუფალი ენერჯის შემცირება (ΔC_p იზრდება) თუ ზრდა (ΔC_p მცირდება). თერმული კვლევები გვიჩვენებენ ასევე აქვს თუ არა ადგილი კრისტალური ფაზის ან სხვა სახის მაღალორგანიზებული დომენების წარმოქმნას. აქვე შევნიშნავთ, რომ პოლიმერების თერმული და მექანიკური (იხ. ქვემოთ არის ქვემოთ?) თვისებების შესწავლა მნიშვნელოვანია ბიოსამედიცინო დანიშნულების პოლიმერებისთვის, რადგან ისინი დიდ გავლენას ახდენენ პოლიმერების მრავალ სხვა თვისებაზე, მათ შორის ბიოდეგრადაციის უნარზე და შესაბამისად განაპირობებენ მათი გამოყენების სფეროს. მაგალითად, კრისტალური პოლიმერების ბიოდეგრადაცია გაცილებით დაბალი სიჩქარით მიმდინარეობს, ვიდრე ამორფულებისა. პოლიმერები მაღალი გამინების ტემპერატურით პერსპექტიული ნაერთებია განწოვადი ქირურგიული და კონსტრუქციული მასალების სახით, დაბალი გამინების ტემპერატურით კი - ხელოვნური კანის, სტენტის საფარის სახით, წამლების კონტროლირებადი გამოყოფის სისტემების მისაღებად და სხვ.

თერმული თვისებები შევისწავლეთ დიფერენციალური მასკანირებელი კალორიმეტრით (DSC) ტემპერატურულ ინტერვალში $-20^{\circ}\text{C} \div 200^{\circ}\text{C}$; გაცხელების სიჩქარე $10^{\circ}\text{K}/\text{წთ}$. მეთოდი საშუალებას გვაძლევს რაოდენობრივად განვსაზღვროთ საკვლევ ნიმუშში ენთალპიის ცვლილება, შევაფასოთ პოლიმერების ფაზური მდგომარეობა და განვსაზღვროთ მათი გამინების (ამორფული ნაწილის) და ლღობის (კრისტალებისა და დომენების) ტემპერატურა [163]. ნიმუშებს ვამზადებდით ფირების სახით, რომლებსაც ვასხამდით ქლოროფორმიდან გლუვ ჰიდროფობურ ზედაპირზე, ქლოროფორმს ვაორთქლებდით სრულ სიმშრალემდე ოთახის ტემპერატურასა და ატმოსფერულ წნევაზე, შემდეგ კი ვაშრობდით ვაკუუმში 60°C -ზე ერთი კვირის განმავლობაში და ვიღებდით თერმოგრამებს (DSC მრუდებს). შემდეგ ფირებს

ვინახავდით ოთახის ტემპერატურაზე ექსიკატორში და ორი თვის შემდეგ კვლავ ვიღებდით თერმოგრამებს რათა გვენახა, ადგილი აქვს თუ არა დროში რაიმე სტრუქტურულ ცვლილებებს. მიღებული შედეგები მოყვანილია მე-11 ცხრილში, ხოლო თერმოგრამების ორიგინალები მოყვანილია დანართში.

გამინების ტემპერატურა T_g. როგორც ცხრ. 11-ის მონაცემებიდან ჩანს, ზოგიერთი პოლიეთერამიდი (ნიმუშები 1-3 და 7) «უშუალოდ გაშრობის შემდეგ» ხასიათდება T_g-ს ორი მნიშვნელობით, რაც სავარაუდოდ მიუთითებს ორი ტიპის ამორფული ფაზის არსებობაზე. ორი თვის შემდეგ ფიქსირდება T_g-ს მხოლოდ ერთი მნიშვნელობა, რაც მეტყველებს სუპრამოლეკულური (ზემოლეკულური) სტრუქტურის რეორგანიზაციასა და ერთი ტიპის ამორფული ფაზის არსებობაზე.

იმ შემთხვევებში, სადაც «უშუალოდ გაშრობის შემდეგ» შეინიშნებოდა T_g-ს მხოლოდ ერთი მნიშვნელობა (ნიმუშები 4-6, 8,9, 11 and 12) სიტუაცია არ იცვლებოდა და ორი თვის შემდგომ კვლავ შეინიშნებოდა T_g-ს ერთი მნიშვნელობა, მაგრამ გაზრდილი 4-9°C-ით. გამინების ტემპერატურეს ეს ზრდა შეიძლება ავხსნათ მაკრომოლეკულების უფრო მჭიდრო ჩალაგებით, ანუ უფრო მკვრივი სუპრამოლეკულური სტრუქტურის წარმოქმნით. ამაზევე მიგვითითებს უმეტეს შემთხვევებში სითბოტევადობის (ΔC_p) ზრდაც (ცხრ. 11).

და მხოლოდ მე-10 და მე-13 ნიმუშების შემთხვევაში (შეიცავენ 60 მოლ. % Lys(Dod) და Lys(Hex)) გამინების ტემპერატურების მნიშვნელობა პრაქტიკულად არ იცვლება; ასე პრაქტიკულად უცვლელი რჩება ამ პოლიმერების ლღობის (T_m) ტემპერატურებიც (იხ. ქვემოთ), რაც მეტყველებს იმაზე, რომ ჩვენს მიერ სინთეზირებულ თანაპოლიეთერამიდებიდან მაქსიმალური სტრუქტურული სტაბილურობით გამოირჩევიან მე-10 და მე-13 ნიმუშები.

აღსანიშნავია ის ფაქტი, რომ სხვადასხვა სტრუქტურის პოლიმერებისათვის (ნახ. 19.1 - 19.9) სითბოტევადობის ΔC_p ცვლილება ხდება გამინების ტემპერატურის T_g-ს პარალელურად – ისევე, როგორც პოლიმერების შენახვისას, რაზეც საუბარი გვექონდა ზემოთ - T_g-ს ზრდის პარალელურად იზრდება ΔC_p -ც და პირიქით.

გვერდითი რადიკალის მოლური წილის ზრდა მაკრომოლეკულაში 20-40 მოლურ %-მდე უმნიშვნელო (გაზომვის ცდომილების ფარგლებში) გავლენას ახდენს

როგორც ლეიცინის, ასევე ფენილანინის შემცველ პოლიეთერამიდების გამინების ტემპერატურაზე (ნახ. 19.1-19.4). გვერდითი რადიკალის მოლური წილის შემდგომი ზრდა 60 მოლურ %-მდე ოქტილისა და დოდეცილის ეთერების შემთხვევაში საგრძნობლად აქვეითებს გამინების ტემპერატურას (ნახ. 19.1-19.3); ჰექსილის ეთერის შემთხვევაში კი მოლური წილის ზრდა 3-4°C-ით ამაღლებს Tg-ს (ნახ. 19.4).

ზოგადად, გვერდითი რადიკალის სიგრძის გავლენა Tg-ზე არაცალსახაა და დამოკიდებულია როგორც პოლიეთერამიდის სრტუქტურაზე, ასევე Lლიზინის ალკილის ეთერის მოლურ წილზე მაკრომოლეკულაში. მაგალითად, 8-Leu-6-ის შემთხვევაში (ნახ. 19.5) 20 მოლ.% ალკილის ეთერების ჩართვა მაკრომოლეკულაში ზრდის Tg-ს, თუმცა ეს ზრდა მაქსიმალურია დოდეცილის ეთერისათვის. 8-Phe-6-ის მაკრომოლეკულაში 20 მოლ. % ლიზინის ალკილის ეთერების ჩართვისას მაქსიმალური და ჰომოლიმერთან ახლო Tg-ით ხასიათდება ოქტილის ეთერის შემცველი პოლიმერი (ნახ. 19.6), ხოლო დოდეცილისა და ჰექსადეცილის ეთერების Tg ჰომოპოლიმერზე ოდნავ დაბალია. ალკილის ეთერების წილის გაზრდისას 60 მოლ. %-მდე 8-Phe-6-ის მაკრომოლეკულაში (ნახ. 19.7) პოლიეთერამიდის Tg მაქსიმალურია და ოდნავ (~3 °C-ით) აღემატება ჰომოპოლიმერის Tg-ს ჰექსილის ეთერის შემთხვევაში, ხოლო ოქტილის (მცირედ, 2 °C-ით) და განსაკუთრებით კი დოდეცილის ეთერები (საგრძნობლად, ~10 °C-ით) ამცირებენ ჰომოპოლიმერის გამინების ტემპერატურას.

რაც შეეხება თანაპოლიეთერამიდის მაკრომოლეკულის ბიოდეგრადირებადი ნაწილის ასაგებად გამოყენებულ ჰიდროფობურ ამინომჟავას - Phe და Leu ჩვენს შემთხვევაში – გავლენას, Lys ალკილის ეთერის ერთი და იგივე მოლური წილისას (20 მოლ.% ლიზინის ოქტილის ეთერი, ნახ. 19.8) უფრო ჰიდროფობული ფენილალანინის შემცველი პოლიმერის Tg მეტია და უახლოვდება ჰომოპოლიეთერამიდის 8-Lys(Oct) გამინების ტემპერატურას (22,4 °C და 24,3 °C, შესაბამისად).

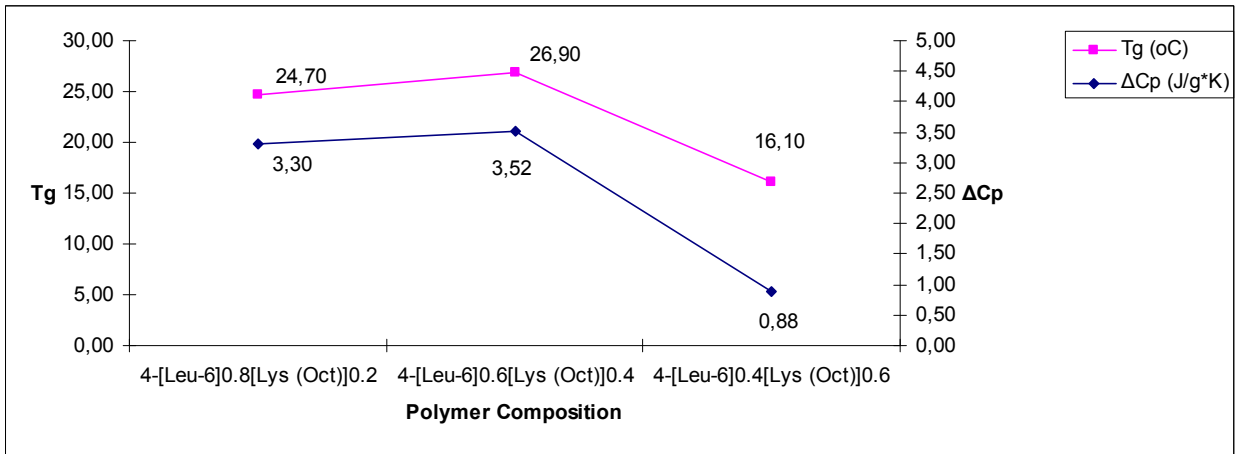
პოლიეთერამიდის ძირითადი ჯაჭვის ასაგებად გამოყენებული დიკარბომჟავების (ადიპინის და სებაციინის ჩვენ შემთხვევაში) გავლენის შედარებისას, როგორც მოსალოდნელი იყო, პოლიმერი უფრო მოკლეჯაჭვიანი

ადიპინის მჟავას საფუძველზე ხასათდება საგრძნობლად მაღალი (10 °C მეტი) გამინების ტემპერატურით (ნახ. 19.9).

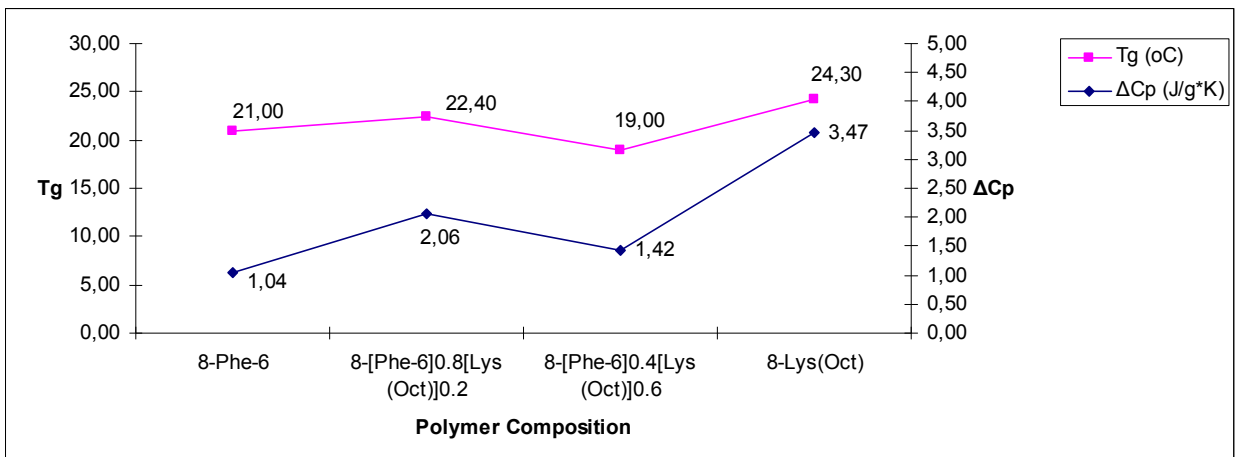
ლლობის ტემპერატურა T_m რიგი თანაპოლიეთერამიდის (ერთი – Leu-ის საფუძველზე Lys(Hex) შემცველი და ყველა Phe-ს საფუძველზე) და Lys-საფუძველზე მიღებული ჰომოპოლიამიდების შემთხვევაში თერმოგრამებზე შეინიშნება ენდოთერმული პიკები, რომლებიც ჩვეულებრივ განეკუთვნებენ კრისტალური ფაზის ლლობას. მაგრამ ხსენებული პოლიმერების შემთხვევაში ეს პიკები არ უნდა იყოს დაკავშირებული კრისტალურ ფაზასთან თანაპოლიეთერამიდებისა და Lys-ჰომოპოლიამიდების არასიმეტრიული პირველადი სტრუქტურიდან (მიკროსტრუქტურიდან) გამომდინარე, რაც გამოწვეულია როგორც თვით ამინომჟავა ლიზინის არასიმეტრიული სტრუქტურით, ასევე თანამონომერების არარეგულარული, სტატისტიკური განაწილებით მაკრომოლეკულებში (აღნიშნული პოლიმერების ამორფული სტრუქტურა შემდგომში დადასტურებულ იქნა აგრეთვე რენტგენოსტრუქტურული ანალიზით). ამიტომ, ჩვენი ვარაუდით, ენდოთერმული პიკები დაკავშირებული უნდა იყოს ჰიდროფობური დომენების ლლობასთან, რომლებიც წარმოიქმნება ლიზინის ფრაგმენტის გრძელჯაჭვიანი ალკილის ეთერების მონაწილეობით. ამ აზრს ამტკიცებს ლეიცინ-შემცველი თანაპოლიეთერამიდის 8-[Leu-6]_{0.8}[Lys(Hex)]_{0.2} ლლობის პიკი, რომელიც არ აღინიშნება არც ურო მაღალი სიმეტრიის მქონე ჰომოპოლიეთერამიდის 8-Leu-6 -თვის და არც უფრო მოკლე ალკილის ჯაჭვიანი თანაპოლიეთერამიდებისათვის 8-[Leu-6]_{0.8}[Lys(Oct)]_{0.2} და 8-[Leu-6]_{0.8}[Lys(Dod)]_{0.2} - მხოლოდ გრძელჯაჭვიანი 8-[Leu-6]_{0.8}[Lys(Hex)]_{0.2} ჰიდროფობური ურთიერთქმედება წარმოქმნის ხსენებულ დომენებს; აღსანიშნავია, რომ ეს ურთიერთქმედება leu-შემცველი პოლიმერისათვის უფრო სუსტია ($\Delta H = 12.17$ J/g), ვიდრე ანალოგიური სტრუქტურის Phe-შემცველი პოლიეთერამიდისათვის ($\Delta H = 19.88$ J/g), თუმცა პოლიმერების ლლობის ტემპერატურები ახლოა ერთმანეთთან (58,4 და 60,9°C, შესაბამისად). ზოგადად, უმეტესი თანაპოლიეთერამიდის ლლობის ტემპერატურები ახლოა ერთმანეთთან და საკმაოდ დაბალია (მერყეობს 58,4-დან 61,9 °C-მდე), რაც კიდევ ერთხელ მეტყველებს ჰიდროფობური დომენების სასარგებლოდ. ამაზევე მეტყველებს ლლობის პიკების საკმაოდ გაშლილი ფორმებიც (იხ. დანართი).

ლღობის ენთალპიების მნიშვნელობებიც (ცხრ. 11), რომლების იზრდება ალკილის ჯგუფის დაგრძელებით, ასევე ლაპარაკობენ ჰიდროფობური დომენების სასარგებლოდ.

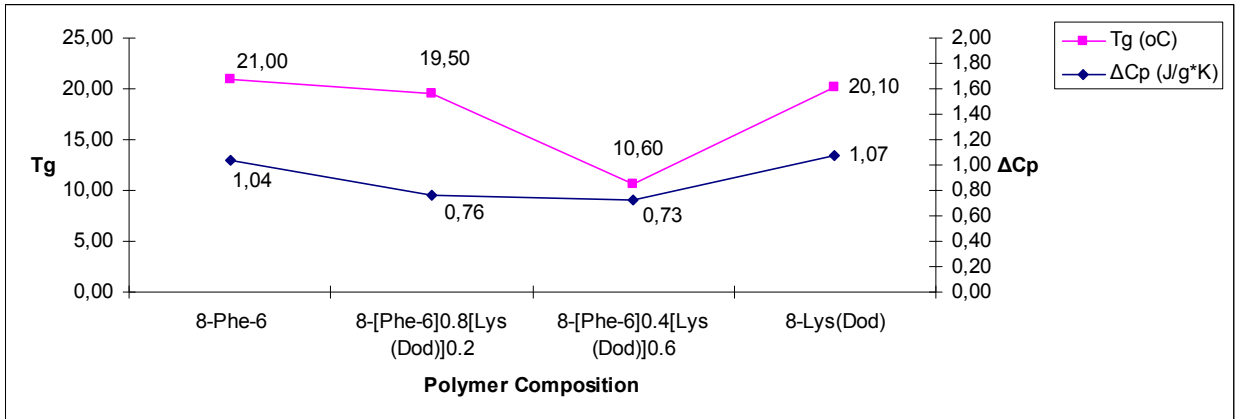
აღსანიშნავია, რომ “მდგრადი” მე-10 ნიმუშის შემთხვევაში შეინიშნება ლღობის ორი ტემპერატურა, რომლებიც განსხვავებით გამინების ტემპერატურებისაგან (რაზედაც საუბარი გვქონდა ზემოთ), შენარჩუნებულია ორი თვის შემდეგაც. პრაქტიკულად უცვლელი რჩება ამ პიკების შესაბამისი ენთალპიების მნიშვნელობაც (ცხრ. 11, ნიმუში №10).



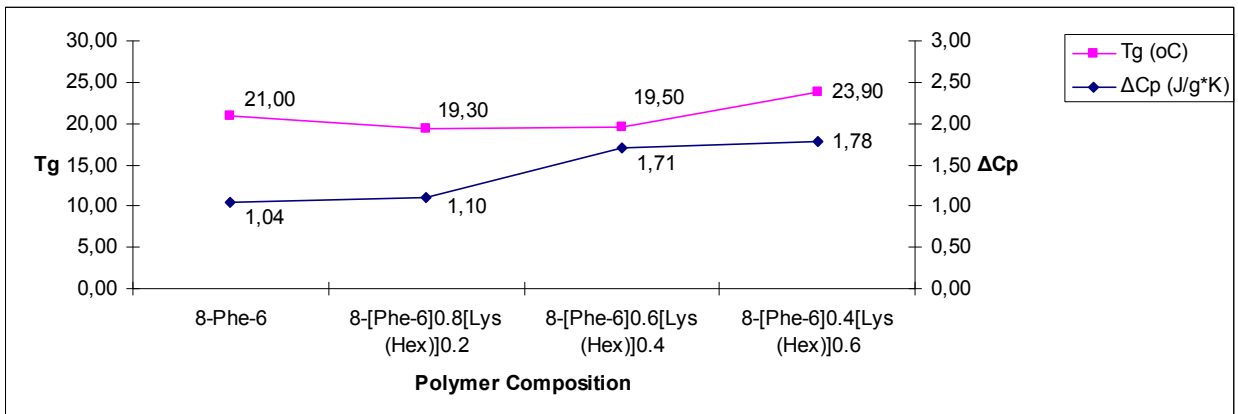
ნახ. 19.1. Tg და ΔC_p-ს დამოკიდებულება თანამონომერების მოლურ თანაფარდობაზე 4/Leu-6/Lys(Oct) შემცველი პოლიეთერამიდებისათვის.



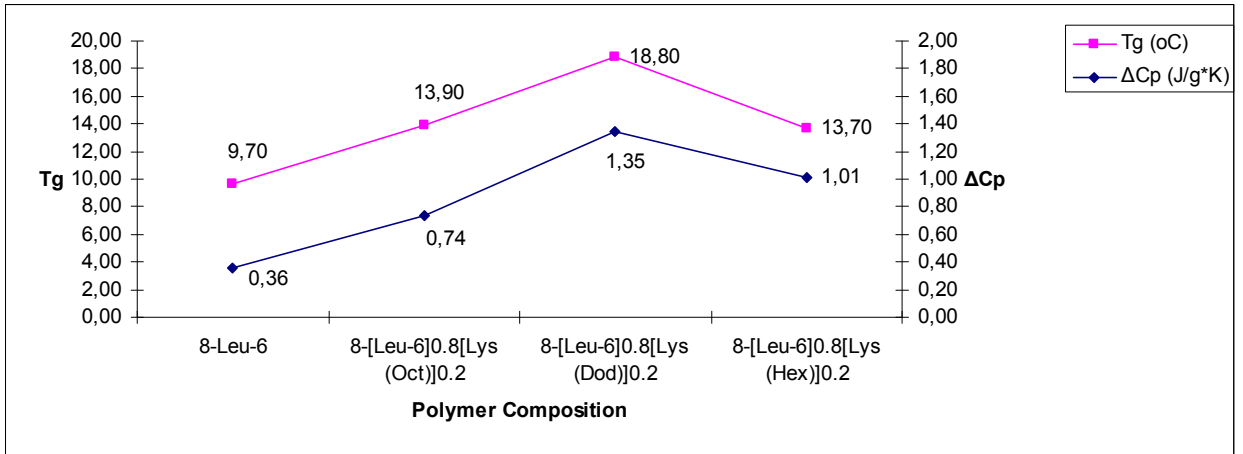
ნახ. 19.2. Tg და ΔC_p-ს დამოკიდებულება თანამონომერების მოლურ თანაფარდობაზე 8/Phe-6/Lys(Oct) შემცველი პოლიეთერამიდებისათვის.



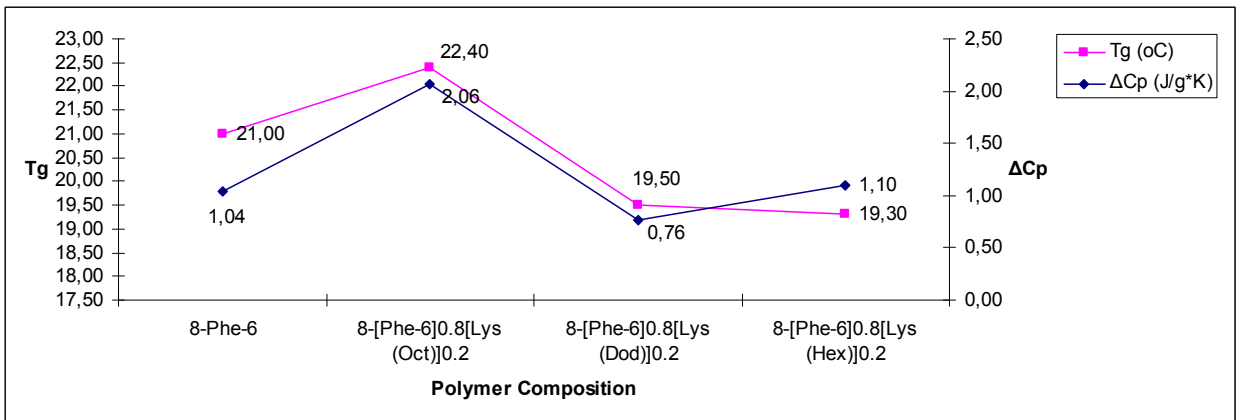
ნახ. 19.3. Tg და ΔCp-ს დამოკიდებულება თანამონომერების მოლურ თანაფარდობაზე 8/Phe-6/Lys(Dod) შემცველი პოლიეთერამიდებისათვის.



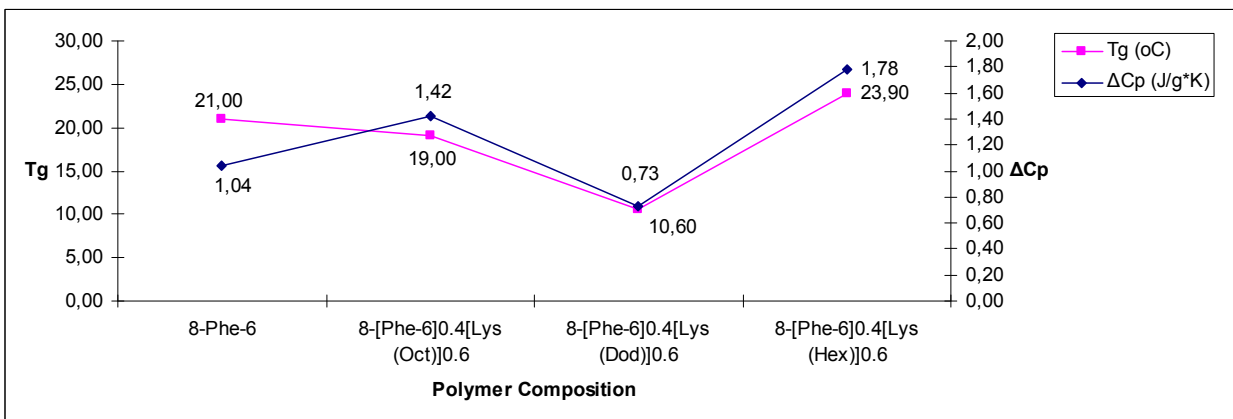
ნახ. 19.4. Tg და ΔCp-ს დამოკიდებულება თანამონომერების მოლურ თანაფარდობაზე 8/Phe-6/Lys(Hex) შემცველი პოლიეთერამიდებისათვის.



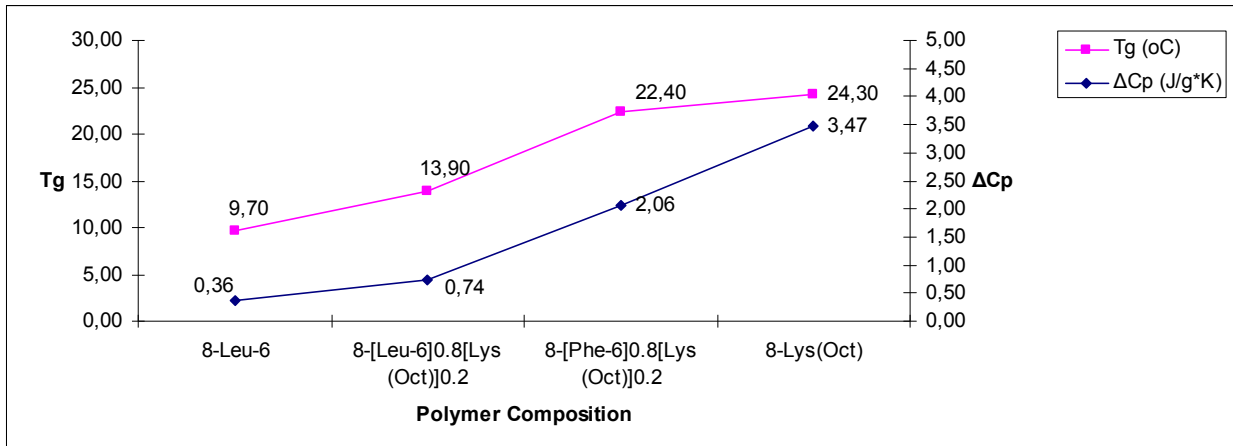
ნახ. 19.5. Tg და ΔCp-ს დამოკიდებულება ალკილის რადიკალის სიგრძეზე 8/Leu-6_{0.8}/Lys_{0.2} შემცველი პოლიეთერამიდებისათვის.



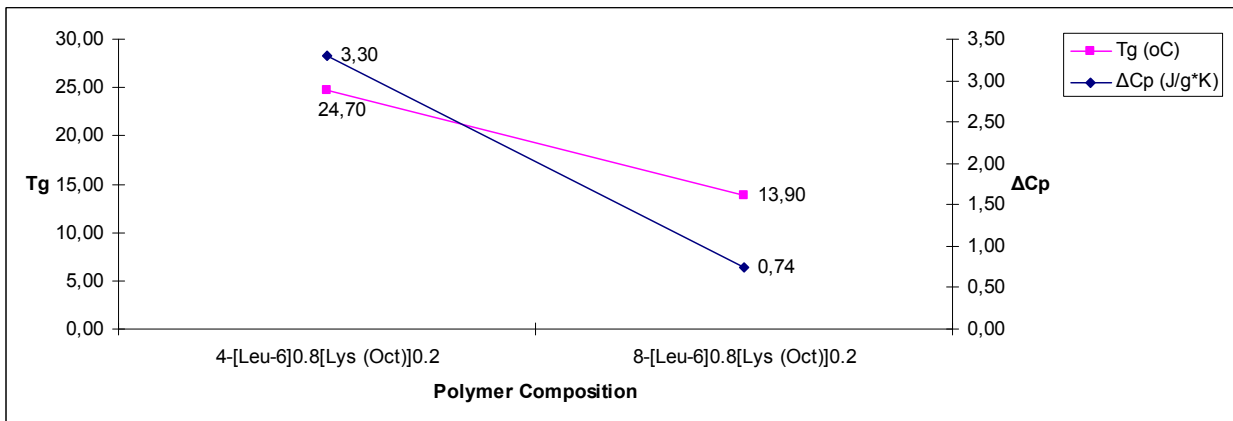
ნახ. 19.6. Tg და ΔCp-ს დამოკიდებულება ალკილის რადიკალის სიგრძეზე 8/Phe-6_{0.8}/Lys_{0.2} შემცველი პოლიეთერამიდებისათვის.



ნახ. 19.7. Tg და ΔCp-ს დამოკიდებულება ალკილის რადიკალის სიგრძეზე 8/Phe-6_{0.4}/Lys_{0.6} შემცველი პოლიეთერამიდებისათვის.



ნახ. 19.8. Tg და ΔC_p-ს დამოკიდებულება ჰიდროფობური ამინომჟავის (Leu_{0.8} და Phe_{0.8}) ბუნებაზე 8 /Lys(Oct)_{0.2} შემცველი პოლიეტერამიდებისათვის.



ნახ. 19.9. Tg და ΔC_p-ს დამოკიდებულება დიკარბომჟავას (4-ადიპინის და 8-სეპტინის) ბუნებაზე Leu-6_{0.8} /Lys(Oct)_{0.2} შემცველი პოლიეტერამიდებისათვის.

ამრიგად, მიღებული შედეგების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ ჩვენს მიერ დასინთეზებული თანაპოლიეტერამიდების შედგენილობის ვარირებით, მისი თერმული თვისებების რეგულირება შესაძლებელია ფართო ზღვრებში.

Lys-პოლიამიდებისა და პოლიეთერამიდების თერმული მახასიათებლები

#	CO-PEA	პირველი განსაზღვრა (ფირების გაშრობის შემდეგ)					მეორე განსაზღვრა (ორი თვის შემდეგ)				
		Tg (C°)	ΔCp (J/g*K)	Tm (C°)	ΔH (J/g)	Tp (C°)	Tg (C°)	ΔCp (J/g*K)	Tm (C°)	ΔH (J/g)	Tp (C°)
1	4-[Leu-6] _{0.8} [Lys(Oct)] _{0.2}	11,5/ 26,2	0,57 / 0,14				24,70	3,30			
2	4-[Leu-6] _{0.6} [Lys(Oct)] _{0.4}	6,2 / 21,9	0,21 /0,27				26,90	3,52			
3	4-[Leu-6] _{0.4} [Lys(Oct)] _{0.6}	9,3 / 22,1	0,38 /0,19				16,10	0,88			
4	8-[Leu-6] _{0.8} [Lys(Oct)] _{0.2}	10,50	0,66				13,90	0,74			
5	8-[Leu-6] _{0.8} [Lys(Dod)] _{0.2}	13,30	0,19				18,80	1,35			
6	8-[Leu-6] _{0.8} [Lys(Hex)] _{0.2}	9,80	0,40	54,70	10,12	64,40	13,70	1,01	58,40	12,17	67,10
7	8-[Phe-6] _{0.8} [Lys(Oct)] _{0.2}	7,4 /20,4	0,37 /0,19	55,90	5,71	71,40	22,40	2,06	59,20	6,40	73,30
8	8-[Phe-6] _{0.4} [Lys(Oct)] _{0.6}	11,50	0,55	56,20	10,28	71,30	19,00	1,42	61,90	10,82	74,00
9	8-[Phe-6] _{0.8} [Lys(Dod)] _{0.2}	10,70	0,74	56,60	6,72	69,50	19,50	0,76	59,00	8,91	72,90
10	8-[Phe-6] _{0.4} [Lys(Dod)] _{0.6}	12,00	0,44	54,9 / 77,4	31,95	86,90	10,60	0,73	59,5 / 80,3	32,45	88,40
11	8-[Phe-6] _{0.8} [Lys(Hex)] _{0.2}	12,40	0,40	57,80	18,33	70,40	19,30	1,10	60,90	19,88	71,90
12	8-[Phe-6] _{0.6} [Lys(Hex)] _{0.4}	11,40	0,43	54,30	30,50	73,30	19,50	1,71	58,50	33,07	73,60
13	8-[Phe-6] _{0.4} [Lys(Hex)] _{0.6}	22,40	0,77	56,90	51,15	80,10	23,90	1,78	58,80	41,05	78,00
14	8-Lys(Oct)						24,30	3,47	73,10	21,84	93,90
15	8-Lys(Dod)						20,10	1,07	51,2 / /	42,47	87,50

									76,3		
16	8-Leu-6	9,70	0,36								
17	8-Phe-6	21,00	1,04	54,50	15,48	88,90					

ჩვენს მიერ შესწავლილი ზოგიერთი პოლიმერის მექანიკური თვისებები მოყვანილია მე-12 ცხრილში.

ცხრილი 12

პოლიეთერამიდების მექანიკური თვისებები

პოლიმერი	σ , MP _a	ϵ , %	E, GP _a
8-[Phe-6] _{0,9} [Leu-6] _{0,1}	14,4	315	0,4
8-[Phe-6] _{0,8} [Leu-6] _{0,2}	8,2	30	1,58
4-[Phe-6] _{0,8} [Leu-6] _{0,2}	20,7	300	1,2
4-[Phe-6] _{0,4} [Leu-6] _{0,6}	myifea		

σ , MP_a - გაგლეჯის ზღვარი; ϵ , % - ფარდობითი წაგრძელება;
E, GP_a - იუნგის მოდული

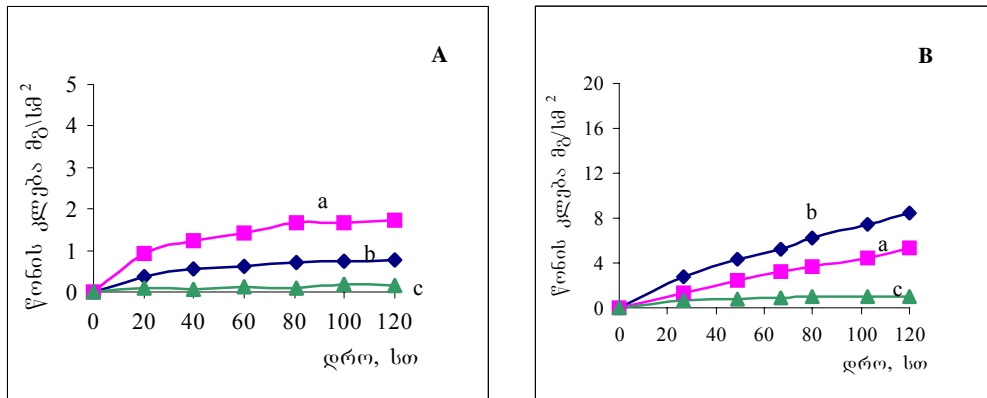
როგორც მიღებული მონაცემები გვიჩვენებს, მაღალელასტიური თვისებები ახასიათებთ პოლიეთერამიდებს: 8-[Phe-6]_{0,9}[Leu-6]_{0,1} და 4-[Phe-6]_{0,8}[Leu-6]_{0,2}. პოლიმერების მექანიკური მახასიათებლები (წაგრძელების მრუდები) მოყვანილია დანართში.

2.2.3.4. თანაპოლიეთერამიდების ბიოდეგრადაციის კვლევა ცდებში *in vitro*

პოლიმერების ბიოდეგრადაციის უნარის, სიჩქარისა და მექანიზმის შესწავლა პოლიმერული ქიმიის საკვანძო ამოცანას წარმოადგენს. ამ პროცესების შესწავლა და შემდგომ რეგულირება აუცილებელია მიზნობრივი ბიოლოგიური თვისებების მქონე მასალების წარმოებისათვის. დასინთეზებული პოლიმერების ბიოდეგრადაციას ვსწავლობდით გრავიმეტრული (წონითი) მეთოდით ცდებში *in vitro*, ფიზიოლოგიურთან მიახლოებულ პირობებში (pH=7,4; t=37°C). ფერმენტებად ვიყენებდით ჰიდროლაზებს – α -ქიმოტრიფსინისა და ლიპაზას. ვამზადებდით სტანდარტულ ფირებს (d=4სმ, m=0,5-0,6გ) პოლიმერების ხსნარების (გამხსნელი – ქლოროფორმი, c=5-10%) დასხმით ჰიდროფობურ ზედაპირზე, გამხსნელის სრული

აორთქლებითა და ფირების გამოშრობით 60°C-ზე მუდმივ წონამდე. ბიოდეგრადაციის კინეტიკას (დროში წონის კლება მგ/სმ²) ვსწავლობდით პოლიმერული ფირების მოთავსებით 0,2 N ფოსფატური ბუფერის ხსნარში, (რომელსაც ყოველ 24 საათში ვცვლიდით) ან იგივე ბუფერში ფერმენტებიან ხსნარში. 20-საათიანი ინკუბაციის შედეგ ფირებს ვიღებდით, ვრეცხავდით გამოხდილი წყლით, ვაშრობდით მუდმივ წონამდე. შემდგომში ფირებს ვათავსებდით ახალ ხსნარებში და აღწერილ პროცედურას ვიმეორებდით ბიოდეგრადაციის ჯამური დროის – 120 საათის შესრულებამდე. მიღებული შედეგების ანალიზმა აჩვენა შემდეგი:

ყველა მოყვანილ შემთხვევაში ფერმენტების თანაობისას ჰიდროლიზი მიმდინარეობს გაცილებით ღრმად, ვიდრე სუფთა ბუფერში, რაც აშკარად მიუთითებს

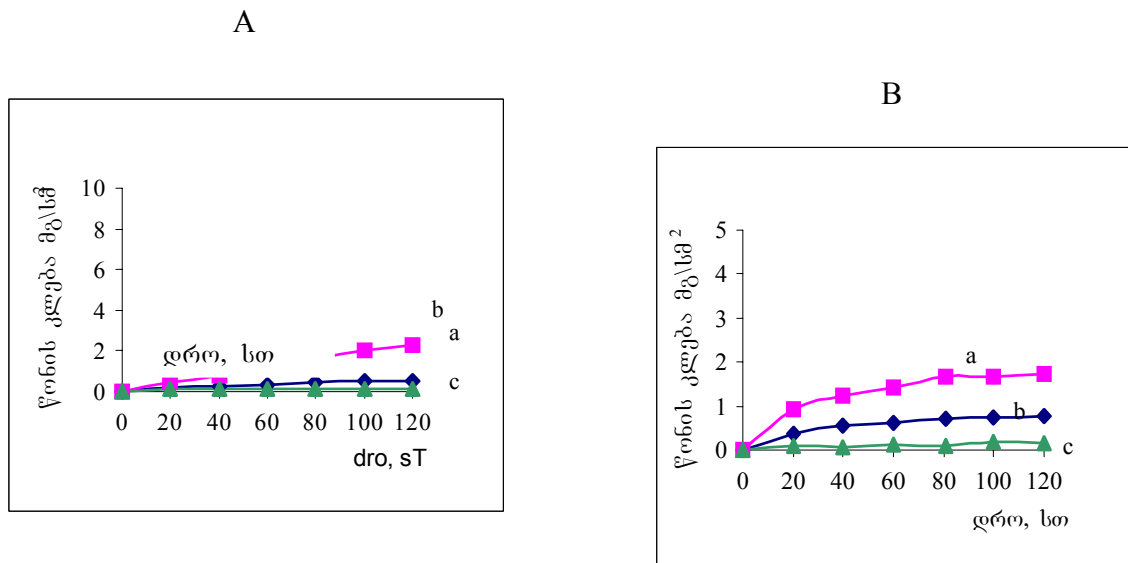


ფერმენტების კატალიზურ ზემოქმედებაზე.

ნახ. 20. თანაპოლიეტერამიდების **A) 8-[Leu-6]_{0,8}[Lys(Oct)]_{0,2}, B) 8-[Phe-6]_{0,8}[Lys(Oct)]_{0,2} ბიოდეგრადაცია ცდებში *in vitro*; a-ლიპაზა; b – α -ქიმოტრიფსინი; c – ბუფერი.**

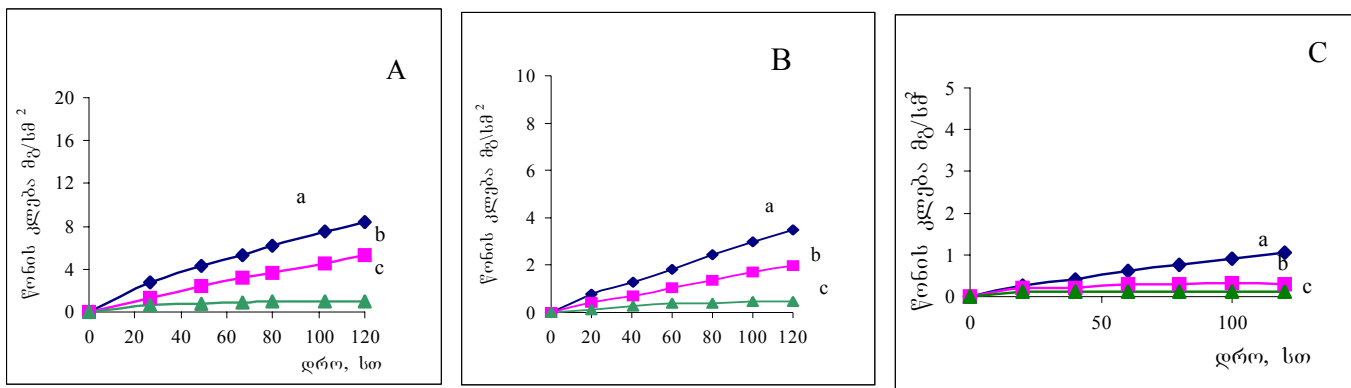
აღსანიშნავია, რომ ძირითად ჯაჭვში Lys(Alk) შემცველი, ფენილალანინის საფუძველზე მიღებული თანაპოლიეტერამიდები უფრო სწრაფად ჰიდროლიზდებიან ორივე ფერმენტით, ვიდრე Leu-ანალოგები [7,8,139,140] (იხ.ნახ. 20).

კვლევებმა აჩვენა, რომ ორივე ფერმენტის თანაობისას Lys(Alk)-ის შემცველი თანაპოლიეტერამიდების ბიოდეგრადაციაზე უარყოფით გავლენას (სუსტად გამოხატულს) ახდენს დიკარბომჟავას ნაშთში მეთილენური ჯგუფების ზრდა.



ნახ. 21. თანაპოლიეტერამიდების: **A)** 4-[Leu-6]_{0,8}[Lys(Oct)]_{0,2}, **B)** 8-[Leu-6]_{0,8}[Lys(Oct)]_{0,2} ბიოდეგრადაცია ცდებში *in vitro*. a-ლიპაზა; b – α -ქიმოტრიფსინი; c _ ბუფერი.

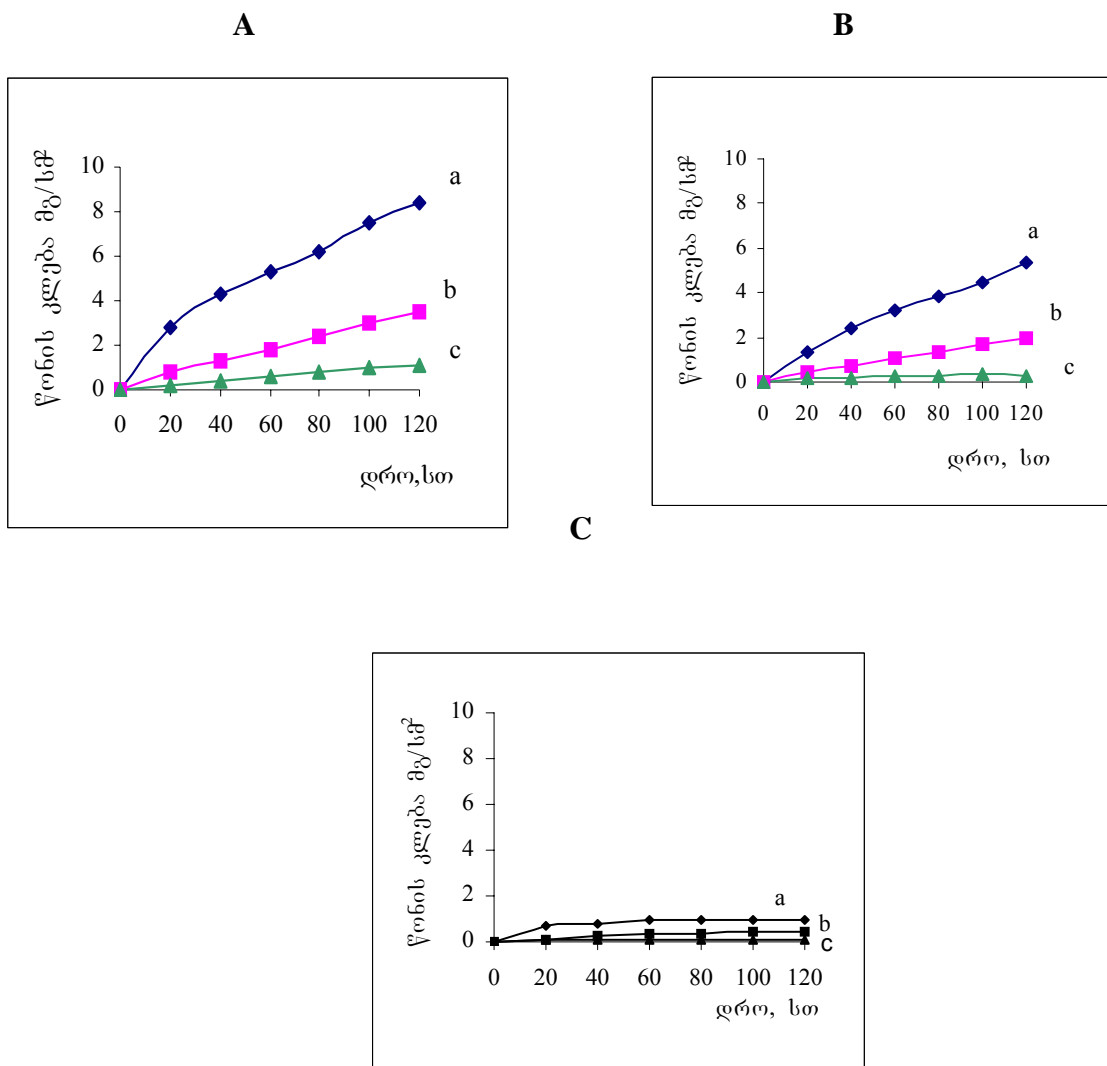
გვერდითი ჰიდროფობური ჩამნაცვლებლების Lys(Alk) სიგრძის გავლენა პოლიეტერამიდების ბიოდეგრადაციის უნარზე წარმოდგენილია ფენილალანინის შემცველი პოლიმერების მაგალითზე: 8-[Phe-6]_{0,8}Lys(Oct)]_{0,2}; 8-[Phe-6]_{0,8}Lys(Dod)]_{0,2}; 8-



[Phe-6]_{0,8}Lys(Hex)]_{0,2} (ნახ.22).

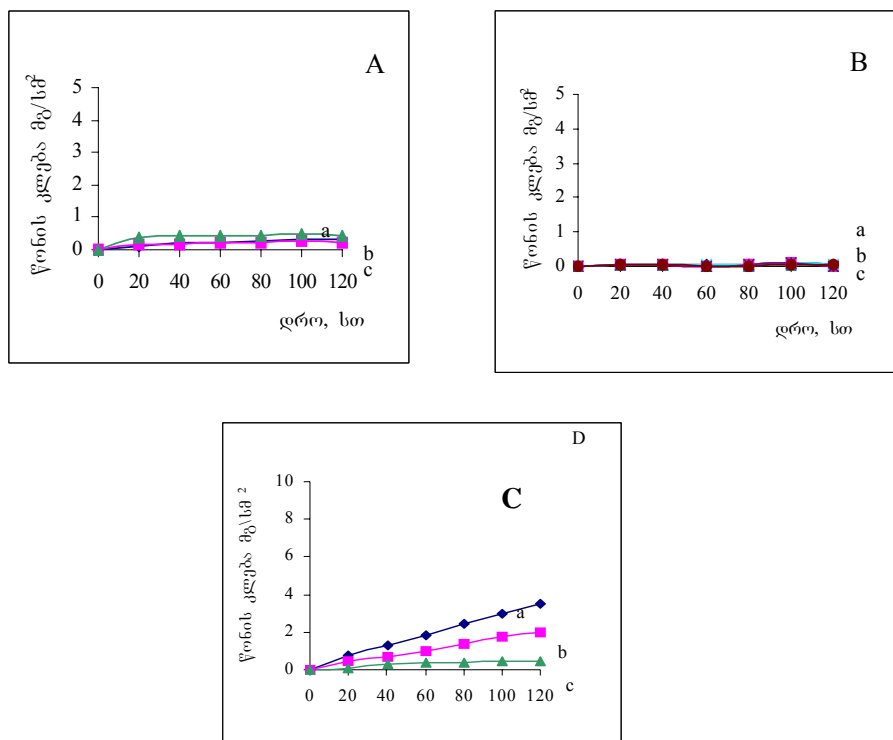
ნახ. 22. თანაპოლიეტერამიდების: **A)** 8-[Phe-6]_{0,8}[Lys(Oct)]_{0,2}, **B)** 8-[Phe-6]_{0,8}[Lys(Dod)]_{0,2}, **C)** 8-[Phe-6]_{0,8}[Lys(Hex)]_{0,2} ბიოდეგრადაცია ცდებში *in vitro*. a-ლიპაზა; b – α -ქიმოტრიფსინი; c _ ბუფერი.

გვერდითი ჰიდროფობური ჯაჭვის Lys(Alk) სიგრძის ზრდით (CH₂)₇-დან (CH₂)₁₅-მდე, პოლიეთერამიდების ბიოდეგრადაციის უნარი როგორც α-ქიმოტრიფსინით, ისე ლიპაზით – მცირდება. სავარაუდოდ, გვერდითი ჯაჭვის სიგრძის ზრდა იწვევს ფერმენტ-სუბსტრატული ურთიერთქმედების შესუსტებას ბიოდეგრადირებადი ეთერული ბმების ეკრანირების გამო (ნახ 23).



ნახ. 23. A) თანაპოლიეტერამიდების 8-[Phe-6]_{0,8}[Lys(Oct)]_{0,2} (a); 8-[Phe-6]_{0,8}[Lys(Dod)]_{0,2} (b); 8-[Phe-6]_{0,8}[Lys(Hex)]_{0,2} (c) – α-ქიმოტრიფსინოლიზი; B) თანაპოლიეტერამიდების (a,b,c) – ჰიდროლიზი ლიპაზით; C) თანაპოლიეტერამიდების (a,b,c) – ჰიდროლიზი ბუფერში.

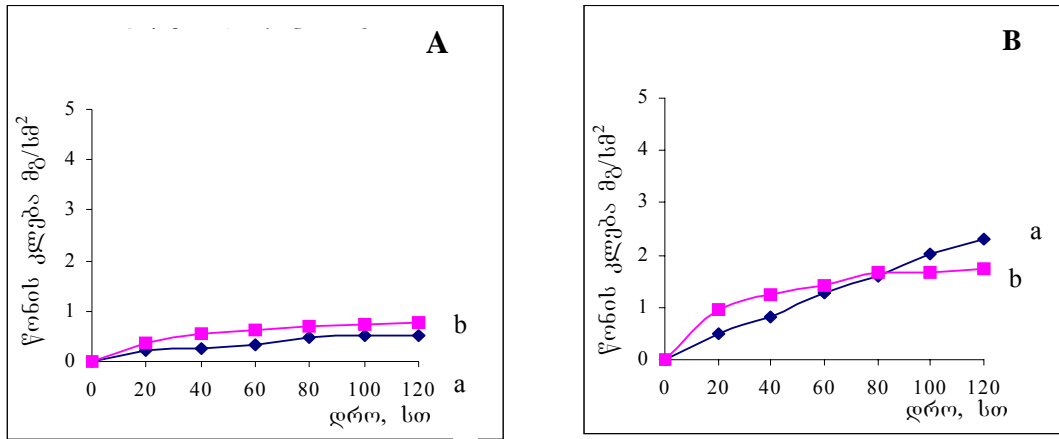
აღსანიშნავია, რომ გრძელი ალკილური ჩამნაცვლებების, მაგ. Lys(Dod) ფრაგმენტის მოლური წილის ზრდით, პოლიეტერამიდების 8-[Phe-6]_{0,8}[Lys(Dod)]_{0,2}, 8-[Phe-6]_{0,6}[Lys(Dod)]_{0,4}, 8-[Phe-6]_{0,4}[Lys(Dod)]_{0,6} დეგრადაციის უნარი ბუფერული ხსნარის (კონტროლი) ბიოდეგრადაციის უნარს უტოლდება (ნახ 24).



ნახ. 24. თანაპოლიეტერამიდების: A) 8-[Phe-6]_{0,8}[Lys(Dod)]_{0,2}; B) 8-[Phe-6]_{0,6}[Lys(Dod)]_{0,4}; C) 8-[Phe-6]_{0,4}[Lys(Dod)]_{0,6}. a-ლიპაზა; b – α-ქიმოტრიფსინი; c – ბუფერი.

ფერმენტების შედარებითი აქტივობა დამოკიდებულია პოლიმერული სუბსტრატის ბუნებაზე. ასე მაგალითად: Lys(Alk) შემცველი თანაპოლიეტერამიდების შემთხვევაში ხშირად ლიპაზა უფრო მაღალ აქტივობას ამჟღავნებს, ვიდრე α-

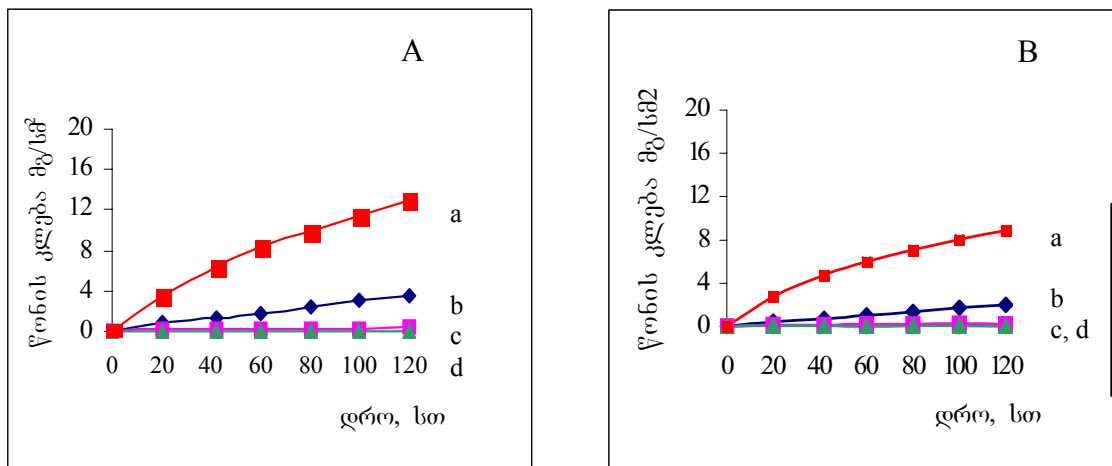
ქიმოტრიფსინი. (ერთიდაიგივე წონითი რაოდენობის ფერმენტის თანაობისას (4 მგ) ფოსფატური ბუფერის ხსნარში)ნახ. 25.



ნახ. 25. თანაპოლიეტერამიდების: 4-[Leu-6]_{0,8}[Lys(Oct)]_{0,2} (a); 8-[Leu-6]_{0,8}[Lys(Oct)]_{0,2} (b);
 A) α-ქიმოტრიფსინოლიზი; BB) ჰიდროლიზი ლიპაზით.

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ანალოგიურ პირობებში ჰომოპოლიამიდები 8-Lys(Oct), 8-Lys(Dod), Lys(Hex) არ განიცდიან ბიოდეგრადაციას (არ ხდება წონის კლება), ამიტომ შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ გვერდითი ალკილური ჩამნაცვლებლების Lys(Alk) შემცველი პოლიეტერამიდების ბიოდეგრადაცია მიმდინარეობს ძირითად ჯაჭვებში რთულეთერული ბმების გახლეჩის ხარჯზე.

აღნიშნულს ადასტურებს, ჩვენს მიერ მიღებული რეგულარული პოლიეტერამიდის 8-[Phe-6]-ისა (100%-იანი) და, მასში შეყვანილი ლიზინის ეთერის (კერძოდ, Lys(Dod) (IIIb) 20,40,60 მოლ. %) ბიოდეგრადაციის გრაფიკები (იხ. ნახ 26).



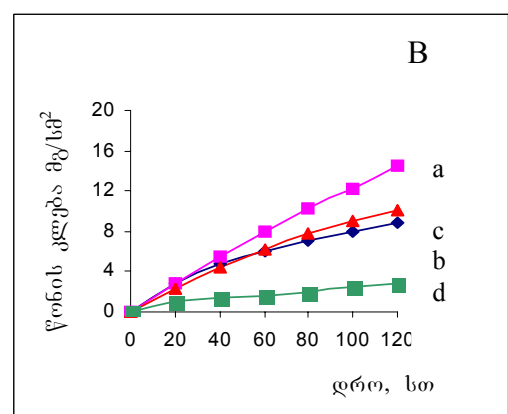
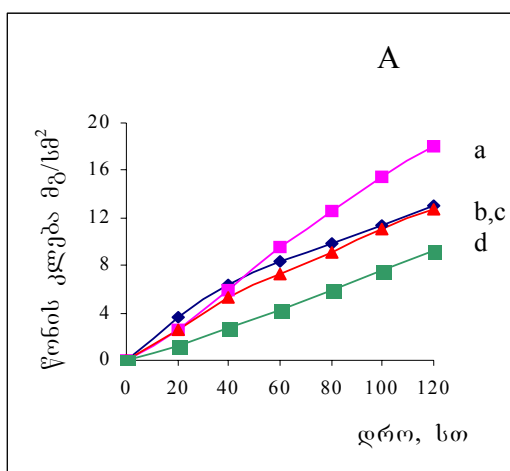
ნახ. 26. თანაპოლიეტერამიდების: 8-[Phe-6] (a); 8-[Phe-6]_{0,8}[Lys(Dod)]_{0,2} (b); 8-[Phe-6]_{0,8}[Lys(Dod)]_{0,4} (c); 8-[Phe-6]_{0,4}[Lys(Dod)]_{0,6} (d); A) α-ქიმოტრიფსინოლიზი; B) ჰიდროლიზი ლიპაზით

როგორც ნახ. 26-დან ჩანს, პოლიეტერამიდის – 8-[Phe-6]-ის ჰიდროლიზის სიჩქარე მუდმივია (ე.ი. ნულოვანი რიგისაა). ზემოაღნიშნული პოლიეტერამიდის ჰიდროლიზის სიჩქარე შეგვიძლია ვარეგულიროთ ფართო ზღვრებში ფერმენტის რაოდენობის ვარირებით. წინასწარ განსაზღვრული სიჩქარით ბიოდეგრადირებადი პოლიმერების გამოყენება მეტად მნიშვნელოვანია სხვადასხვა ბიოსამედიცინო ამოცანის გადასაწყვეტად.

ფენილალანინის საფუძველზე მიღებული პოლიეტერამიდების სწრაფვა α-ქიმოტრიფსინოლიზისადმი, შეესაბამება ამინომჟავების გვერდითი ჩამნაცვლებლების მაღალ ჰიდროფობურობას (ჰანშის მაღალ კონსტანტებს) და მათ ეფექტურ ურთიერთქმედებას α-ქიმოტრიფსინის «ჰიდროფობურ ჯიბესთან» [164].

მაგალითად, L-ფენილალანინის საფუძველზე მიღებულ პოლიეტერამიდებს ახასიათებთ ბიოდეგრადაციის მაღალი სიჩქარე. ეს პოლიმერი პერსპექტიულია ხელოვნური კანის სახით გამოყენებისათვის, მაგრამ მას არ გააჩნია საკმარისი ელასტიკურობა. ამ თვისებების მინიჭება პოლიმერისათვის შესაძლებელია მაკრო-ჯაჭვში (Leu) ფრაგმენტის ჩართვით.

ამ ტიპის თანაპოლიეტერამიდების ბიოდეგრადაციის სიჩქარე ისეთივე მაღალია, როგორც ჰომოპოლიმერისა 8-[Phe-6] (იხ. ნახ. 27).



ნახ.27. თანაპოლიეტერამიდების: 8-[Phe-6]_{0,95}[Leu-6]_{0,05} (a) ; 8-[Phe-6] (b); 8 [Phe-6]_{0,9}[Leu-6]_{0,1} (c); 4-[Phe-6]_{0,4}[Leu-6]_{0,6} (d), A) α -ქიმოტრიფსინოლიზი; B) ჰიდროლიზი ლიპაზით.

მიღებული შედეგები უფლებას გვაძლევს დავასკვნათ, რომ თანაპოლიეტერამიდების ბიოდეგრადაციის უნარის ფართო ზღვრებში რეგულირება შესაძლებელია როგორც მათი ძირითადი ჯაჭვის, ასევე გვერდითი ჩამნაცვლების სტრუქტურისა და თვისებების ცვლილებით [165].

თავი 3. ექსპერიმენტული ნაწილი

3.1. გამხსნელებისა და გამოსავალი ნივთიერებების გასუფთავება

გამოყენებულ გამხსნელებს – დიმეთილაცეტამიდს (DMA), ბენზოლს და ტრიეთილამინს (T \ddot{E} A) გასუფთავებდით სტანდარტული მეთოდიკების მიხედვით; მათი კონსტანტები შეესაბამებოდა ლიტერატურულს.

ექსპერიმენტში გამოყენებული 1,6 ჰექსანდიოლი, ოქტილის, დოდეცილისა და ჰექსადეცილის სპირტები, L-ლეიცინი, L-ფენილალანინი, L-ლიზინის მონოჰიდროქლორიდი, β -ნიტროფენოლი, ქლოროფორმი, ადიპოილქლორიდი, სებაციოლლორიდი, გამოწერილი იყო კატალოგიდან “Aldrich”; მათ ვიყენებდით დამატებითი გაწმენდის გარეშე.

ცდებში *in vitro* ვიყენებდით ორ ფერმენტს – ხარის პანკრეასის α -ქიმოტრიფსინს (Fluka) აქტივობით 400÷420 ერთეული/მგ. 1 ერთეული იწვევს 1 μ M ATEE-ს (Sigma) ჰიდროლიზს 1 წთ-ში და ლიპაზას (Wako Pure Chemicals) აქტივობით 56÷60 ერთეული/მგ. 1 ერთეული იწვევს 1 μ M ტრიაცეტინის (Aldrich) ჰიდროლიზს 1 წთ-ში.

3.2.1. ბის- α -ამინომჟავა- α , ω -ალკილენდიეთერების დი- β -ტოლუოლსულფონატების სინთეზი

α -ამინომჟავას (1 მოლი), β -ტოლუოლსულფომჟავას მონოჰიდრატსა (1,2 მოლი) და დიოლს (0,5 მოლი) ვადულებდით ბენზოლში (გამოყოფილ წყალს ვაგროვებდით დინ-სტარკის დამჭერში) მუდმივი მორევის პირობებში. რეაქცია მიმდინარეობდა ჰომოგენურად და პრაქტიკულად მთავრდებოდა 6-7 საათის განმავლობაში (პროცესი

კონტროლდებოდა გამოყოფილი წყლის რაოდენობის მიხედვით). სარეაქციო ხსნარის ოთახის ტემპერატურამდე გაცივების შემდეგ პროდუქტს ვფილტრავდით, ვრეცხავდით წყლით, ვაშრობდით და ვაკრისტალვდით წყლიდან.

3.2.2. L-ლიზინის ალკილის ეთერების დი-პ-ტოლუოლსულფონატების სინთეზი

L-ლიზინის ოქტილის, დოდეცილისა და ჰექსადეცილის ეთერების დი-პ-ტოლუოლსულფონატებს ვიღებდით ერთსაფეხურიანი პირდაპირი L-ლიზინის მონოჰიდროქლორიდის (1 მოლი) შესაბამის სპირტთან (1-ოქტანოლი, 1-დოდეკანოლი, 1-ჰექსადეკანოლი) (3,88 მოლი), კონდენსაციით პ-ტოლუოლსულფომჟავას მონოჰიდრატის (2,2 მოლი) თანაობისას, მდულარე ბენზოლის არეში. პროცესი კონტროლდებოდა დინ-სტარკის დამჭერში გამოყოფილი წყლის რაოდენობით და გრძელდებოდა $\approx 8-9$ საათის განმავლობაში. რეაქციის პროდუქტს ვაყოვნებდით მაცივარში 0°C -ზე, 12 საათის განმავლობაში. პროდუქტი ვარდებოდა თეთრი, მყარი ნალექის სახით. გაფილტვრის შემდეგ მიღებულ პროდუქტს ვაკრისტალვდით აბსოლუტური ეთილაცეტატ/ეთანოლის (3:1) ნარევიდან. ჩვენს მიერ პირველად მიღებული ეთერების გამოსავალი, ღლობის ტემპერატურა, ელემენტური ანალიზის მონაცემები მოყვანილია ცხრილში 3 (იხ. თავი 2). ეთერების სტრუქტურა დასტურდება იწ-სპექტრებით.

3.3. ბის-ელექტროფილების _ დი-პ-ნიტროფენილადიპინატისა და დი-პ-ნიტროფენილსეზაცინატის სინთეზი

პ-ნიტროფენოლისა (2 მოლი) და პირიდინის (2 მოლი) ნარევეს 200 მლ ეთილაცეტატში, გაცივებისა და მორევის პირობებში წვეთწვეთობით ვამატებდით ადიპინის მჟავას დიქლორანჰიდრიდის (1 მოლი), ან სეზაციინის მჟავას დიქლორანჰიდრიდის ეთილაცეტატთან ხსნარს; დიქლორანჰიდრიდების მთლიანი მასის დამატების შემდეგ, გაცივებას ვწყვეტდით და 30 წთ-ის შემდეგ მიღებულ ნარევეს ვფილტრავდით, მყარ ნივთიერებას ვრეცხავდით შემჟავებული წყლით, ვაშრობდით და ვაკრისტალვდით აცეტონიდან, ან მშრალი ეთილაცეტატიდან.

მიღებული აქტივირებული დიეთერების მახასიათებლები შეესაბამებოდა ლიტერატურულს.

3.4. პოლიმერების სინთეზი

პოლიამიდებისა და პოლიეთერამიდების სინთეზს ვატარებდით აქტივირებული პოლიკონდენსაციით ხსნარში, სტანდარტული მეთოდის შესაბამისად.

პოლიამიდის მისაღებად სამყელა კოლბაში ვათავსებდით ბის-ელექტროფილს – დი-პ-ნიტროფენილადიპინატს ან დი-პ-ნიტროფენილსებაცინატს (1 მოლი) და ბის-ნუკლეოფილს – L-ლიზინის ალკილის ეთერის დი-პ-ტოლუოლსულფონატს (1 მოლი), ხოლო თანაპოლიეთერამიდების მისაღებად ზემოაღნიშნულ ბის-ელექტროფილთან და ბის-ნუკლეოფილთან ერთად, ვამატებდით მეორე ნუკლეოფილურ თანამონომერსაც (ბის-(α -ამინომჟავა) α,ω -ალკილენ დიეთერის პ-ტოლუოლსულფონატს) (ორივე ნუკლეოფილი – ჯამში 1 მოლი), ვხსნიდით DMA-ში და ვუმატებდით TDA-ს (2,2 მოლი). სარეაქციო ხსნარის კონცენტრაცია შეადგენდა 1,2 მოლი/ლ-ზე (TDA-ის მოცულობის გათვალისწინებით). რეაქციას ვატარებდით თავდაპირველად ოთახის ტემპერატურაზე (30 °C) მორევის პირობებში, შემდეგ სარეაქციო ნარევეს ვაცხელებდით 80°C-მდე. რეაქციის ხანგრძლივობა შეადგენდა 20 საათს. პროცესის დამთავრებისთანავე პოლიმერს ვლექავდით წყალში. მიღებულ კაუჩუკისმაგვარ მასას ორი კვირის განმავლობაში ვრეცხავდით წყლით, ტრიეთილამინის პ-ტოლუოლსულფომჟავა მარილის და ნაწილობრივ პ-ნიტროფენოლის მოსაცილებლად. შემდეგ პოლიმერს ვაშრობდით და პ-ნიტროფენოლისაგან საბოლოო გასუფთავებისათვის ვახდენდით ექსტრაქციას ეთილაცეტატით (ოთახის ტემპერატურაზე). პოლიმერის სრულ სისუფთავეს ვამოწმებდით შემდეგნაირად: პოლიმერის ნიმუშს (50 მგ) ვადულებით 10 მლ NaOH-ის 10%-იან ხსნარში, ხსნარს ვაცივებდით ოთახის ტემპერატურამდე, ვათავსებდით UV-VIS სპექტროფოტომეტრის კიუვეტაში ($l=1$ სმ), ვიღებდით სპექტრს. შთანთქმის პიკი 430 ნმ-ზე მიუთითებდა პ-ნიტროფენოქსიდური ანიონის არსებობას.

3.5. ბიოდეგრადაცია ცდებში *in vitro* (გრავიმეტრული მეთოდი)

პოლიმერების ბიოდეგრადაციას ვსწავლობდით გრავიმეტრული მეთოდით ფერმენტებით (α -ქიმოტრიპსინი, ლიპაზა) ფიზიოლოგიურთან მიახლოებულ პირობებში ($\text{pH}=7,4$; $t=37^{\circ}\text{C}$).

ვამზადებდით სტანდარტული ზომის ფირებს - $d=4\text{სმ}$, $m=0,5-0,6\text{გ}$. პოლიმერების ხსნარებს ქლოროფორში ($c = 5-10\%$) ვასხამდით ჰიდროფობურ ზედაპირზე, გამხსნელს სრულად ვაორთქლებდით და ფირებს ვაშრობდით 60°C -ზე მუდმივ წონამდე. ბიოდეგრადაციის კინეტიკას (დროში წონის კლება მგ/სმ^2) ვსწავლობდით პოლიმერული ფირების მოთავსებით: 1. $0,2\text{ N}$ ფოსფატური ბუფერის ხსნარში (ხსნარს ვცვლიდით ყოველ 24 საათში), 2. პოლიმერული ფირების მოთავსებით ფერმენტების ხსნარში (იგივე ბუფერი). 20-საათიანი ინკუბაციის შედეგ ფირებს ვიღებდით, ვრეცხავდით გამოხდილი წყლით, ვაშრობდით მუდმივ წონამდე. შემდგომში ფირებს ვათავსებდით ახალ ხსნარებში და აღწერილ პროცედურას ვიმეორებდით ბიოდეგრადაციის ჯამური დროის _ 120 საათის შესრულებამდე.

3.6. გაზომვები და გამოთვლები

მონომერების, პოლიმერების ინფრაწითელი სპექტრები გადავიღეთ FTIR-ფურიე გარდაქმნის ინფრაწითელ სპექტროფოტომეტრზე THERMO-NICOLET, AVATAR 370. დიაპაზონი _ $400-4000\text{ სმ}^{-1}$, გაზომვის სიზუსტე _ $0,5\text{ სმ}^{-1}$.

ულტრაიისფერ სპექტრებს ვიღებდით ულტრაიისფერ UV-VIS ხილულ სპექტროფოტომეტრზე VARIAN, CARRY 100. დიაპაზონი _ $900-190\text{ ნმ}$.

ვიყენებდით ორგანულ ნივთიერებათა ლღობის ტემპერატურის განმსაზღვრელ აპარატს MEL TEMP 3.

ოპტიკური ბრუნვის კუთხეს ვზომავდით ციფრული პოლარიმეტრით DIGIPOL-781 (578 მმ ტალღის სიგრძე Hg ნათურა). გაზომვებს ვაწარმოებდით 1 მლ მოცულობის 1 დმ სიგრძის კიუვეტაში. პოლიმერული ხსნარების კონცენტრაცია არის 2% DMA-ში.

გამოყენებული გამხსნელების სისუფთავეს გამოწმებით ციფრული რეფრაქტომეტრით SHMIDT+HAENSCH.

დაყვანილ სიბლანტეს (η_{დაყ.}) ვზომავდით ავტომატური ვისკოზიმეტრით LAUDA (c=0,5 გ/დლ; t=25°C, DMF-ში).

გამინების ტემპერატურას ვსაზღვრავდით დიფერენციალური მასკანირებელი კალორიმეტრით NETZSCH DSC 200PC PHOX, ტემპერატურული ინტერვალი – -20°C ÷ 200°C; გაცხელების სიჩქარე – 10° K/წთ.

თანაპოლიეთერამიდების ჰიდროფობურობას ვსწავლობდით წყლის ადსორბციით პოლიმერის ფირფიტაზე. გამოხდილ წყალში ვათავსებდით პოლიმერის ფირფიტას d=2 სმ, m=0.5გ, 37°C-ზე, თერმოსტატში. ყოველი 20სთ-ის შემდეგ ფირფიტას ვიღებდით წყლიდან, ვაშრობდით ფილტრის ქაღალდით, ვწონდით და კვლავ ვათავსებდით გამოხდილ წყალში. ექსპერიმენტის ჯამური დროის 120სთ-ის შესრულებამდე.

პოლიმერის მოლეკულური მასებს ვსაზღვრავდით GPS ქრომატოგრაფით დიფერენციალური რეფრაქტომეტრით “Waters-1525”, ელუენტი DMF + 1N LiBr, სტანდარტი-PEA.

დასკვნები

1. დასინთეზებულია 3 ახალი მონომერი – შეუცვლელი ამინომჟავა L-ლიზინის გრძელჯაჭვიანი ალკილის (ოქტილის, დოდეცილის და ჰექსადეცილის) ეთერები მდგრადი დი-პ-ტოლუოლსულფომჟავა მარილების სახით. მათ საფუძველზე მიღებულია 3 ახალი ჰომოპოლიამიდი (ნაილონი) და 17 ახალი თანაპოლიეთერამიდი. მიღებულია ასევე ფენილალანინისა და ლეიცინის შემცველი 5 ახალი თანაპოლიეთერამიდი. დადგენილია დასინთეზებული პოლიმერების სტრუქტურა, განსაზღვრულია მათი მოლეკულური მასები და პოლიდისპერსულობა.

2. შესწავლილია მიღებული პოლიმერების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები, მათ შორის ხსნადობა და ჰიდროფობურობა. ნაჩვენებია, რომ ლიზინის ალკილის ეთერების საფუძველზე მიღებული პოლიმერების, როგორც პოლიამიდების, ასევე თანაპოლიეთერამიდების ხსნადობა ამ კლასის პოლიმერების ტრადიციულ გამხსნელებში (ქლოროფორმი, ეთანოლი, დიმეთილფორმამიდი) მცირდება ალკილის

რადიკალის დაგრძელებით (ჰიდროფობურობის ზრდით), ხოლო პირიქით, იზრდება ხსნადობა ისეთ არატრადიციულ გამხსნელში, როგორცაა ბენზოლი. დადგენილია, რომ შესაძლებელია მიღებული პოლიმერების ჰიდროფობურ/ჰიდროფილური ბალანსის რეგულირება როგორც ძირითადი ჯაჭვის, ასევე გვერდითი ჰიდროფობური ჩამნაცვლებლის სტრუქტურისა და თვისებების ვარირებით;

3. შესწავლილია დასინთეზებული თანაპოლიეტერამიდების თბოფიზიკური თვისებები. ნაჩვენებია, რომ აღნიშნულ პოლიმერებს ახასიათებთ ფიზიოლოგიურზე დაბალი გამინების ტემპერეტურა, რაც სახავს ბიომედიცინაში მათი ელასტიური ფირების სახით გამოყენების პერსპექტივას. ზოგიერთი თანაპოლიეტერამიდის თერმოგრამაზე შეიმჩნევა ძლიერი ენდოთერმული პიკები, რაც პოლიეტერამიდების ამორფული სტრუქტურის გათვალისწინებით (დადგენილია რენტგენოსტრუქტურული ანალიზით) უნდა მიეწეროს ჰიდროფობური დომენების ლლობას.

4. ჩატარებულია თანაპოლიეტერამიდების ბიოდეგრადაციის კვლევა (α -ქიმოტრიფსინითა და ლიპაზით კატალიზებული სპეციფიური ჰიდროლიზის) ცდებში *in vitro*. დადგენილია, რომ ალკილის რადიკალის როგორც დაგრძელება, ასევე მისი შემცველობის ზრდა პოლიმერულ ჯაჭვში ამცირებს ორივე ფერმენტით კატალიზებული ბიოდეგრადაციის სიჩქარეს, სავარაუდოდ კონკურენტული ინჰიბირების ხარჯზე. ნაჩვენებია, რომ ბიოდეგრადაციის სიჩქარეზე მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს აგრეთვე იმ ამინომჟავის ბუნება, რომლის მეშვეობითაც პოლიმერულ ჯაჭვში ფორმირდება ბიოდეგრადირებადი ეთერული ბმა (ჩვენს შემთხვევაში ფენილალანინი ან ლეიცინი). ამგვარად, თანაპოლიეტერამიდების ბიოდეგრადაციის სიჩქარისა და მექანიზმის ცვლილება შესაძლებელია მოქნილად და ფართო ზღვრებში სხვადასხვა პარამეტრის ვარირებით.

მიღებული შედეგების საფუძველზე ვასკვნით, რომ დასინთეზებული ახალი, ჰიდროფობური გვერდითი ჯაჭვის შემცველი ბიოდეგრადირებადი თანაპოლიეტერამიდები პერსპექტული მასალებია ბიომედიცინაში გამოყენებისათვის როგორც წამლებისა და სხვა ფიზიოლოგიურად აქტიური ნაერთების პოლიმერ-მატარებლები, რომლებშიც აქტიური საწყისის შეკავშირება ხდება არაკოვალენტური, ჰიდროფობური ბმების მეშვეობით.

ლიტერატურე

1. Vert M. Degradation of polymeric biomaterials with respect to temporarytherapeutic applications: tricks and treats, First Intern. Scientific Consensus Workshop on Degradable Materials, Toronto, Canada, 1989, 2-4 Nov., p.11.
2. Кацарава Р.Д. О некоторых путях синтеза гетероцепных полимеров на основе природных аминокислот. Полиамиды, Композиционные полимерные материалы.(Киев), 1986, №29, 70.
3. Törmälä P., Bioabsorbable Surgical Composite Materials, Adv. Mater., 1992, v.4, p.589- 592.
4. Кацарава Р.Д., Достижения и проблемы активированной поликонденсации, Успехи химии, 1991, т.60, с. 1419-1448 .
5. Кацарава Р.Д. Синтез гетероцепных полимеров (Метод „активированного эфира“), Высокотемп. соед., 1989, сер. А., 31. с .1555-1571.
6. ხარაძე დ. ახალი ბიოორგანული მაკრომოლეკულური სისტემები ბუნებრივი ამინომჟავების საფუძველზე. დისერტაცია ქიმიის მეცნ. დოქტ. სამეცნ. ხარისხის მოსაპოვებლად. თბილისი, 1998 წელი.
7. Tsitlanadze G., Machaidze M., Kviria T., Djavakhishvili N., Chu C.C., Katsarava R. Biodegradation of amino acid based poly(ester amide)s: *in vitro* weight loss and preliminary *in vitro* studies, J. Biomater. Sci., Polym. Ed. 2004, v.15(4), p.1-24.
8. Tsitlanadze G., Kviria T., Chu C.C., Katsarava R. Biodegradation of amino acid based poly(ester amide)s: *in vitro* study using potentiometric titration, J. Mater in Medicine 2004, v.15, p185-190.
9. Markoishvili K., Tsitlanadze G., Katsarava L.R., Morris J.G., Sulakvelidze A. A. Novel Sustained-Release Matrix Based on Biodegradable Poly(Ester Amide)s and Impregnated with Bacterio-phages and an Antibiotic Shows Promise in Healing Wounds Infected with Various Pathogenic Bacteria, Intern. J. Dermatology, 2002,v.41, p. 453-458.
10. Jikia D, Chkhaidze N, Imedashvili E, Mgaloblishvili I, Tsitlanadze G,Katsarava R, Morris J.G., Jr., Sulakvelidze A. The use of PhagoBioDerm, a novel biodegradable preparation capable

of the sustained release of bacteriophages and ciprofloxacin, in the complex treatment of Staphylococcus aureus-infected local radiation injuries caused by the exposure to Sr90. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2005, v. 30, 23-26.

11. Gvasalia G., Alavidze Z., Dzeladze Z., Gogokhia L., A. Meifariani et al. „Local Phage Therapy in the Complex Treatment of Severe Wound Infections“. 6th Evergreen International Gathering of the Phage Family, Olympia, USA, 2005.

12. Katsarava R, Alavidze Z, Polymeric blends as biodegradable matrices for preparing biocomposites, U.S. Patent 6, 2004, 703,040.

13. Defife K.,Gopalan S., Cruz Aranda G., Chantung R., Turnell B. TCT Conferevce, Washington DC, 2004, 27Sept-1Oct (2004).<http://www.tct.com>

14. www.medivas.com

15. Klotz I.M, Royer G. P., Sloniewsky A. R., Macromolecule-small molecule interactions. Strong binding and cooperativity in a model synthetic polymer. *Biochemistry*, 1969, v.8, p.4752-4756.

16. Takagishi T., Nakata Y., Kuroki N. Binding of methyl orange and its homologs by polycations containing apolar pendant groups. *J. Polym.Sci., Polym.Chem Ed.*, 1974, v.12, p.807-816.

17. Kunitake T., Shinkai S., Hirotsu S. Catalyses of Polymer Complexes. 4. Polysoap-Catalyzed Decarboxylation of 6-Nirtobenzisoxazole-3-carboxylate Anion. Importance of the Hydrophobic Environment in Activation of the Anion, *J. Org.Chem.* 1977. v.42, p.306-312.

18. Suh J., Ioanis S., Scarpa I.S., Klotz I.M., Catalysis of decarboxylation of nitrobenzisoxazolecarboxylic acid and of cyanophenylacetic acid by modified polyethylenimines, *J.Amer. Chem. Soc.*, 1976. v. 98, p.7060-7064.

19. Overberger C.G., Morimoto M. Conformational effects and nonpolar interactions in poly [4(5)-vinylimidazole]-catalyzed solvolyses of neutral substrates , *J.Amer.Chem Soc.*, 1971, v. 93, p. 3222-3228.

20. KunitakeT., Shinkai S., Hirotsu S., Enhanced esterolytic activity of a hydroxamate - polymer complex., *J.Polym. Sci., Polym. Lett. Ed.*, 1975, v.13. p.377-381. Catalysis by polymer

complexes. I. Enhanced esterolytic reactivity of hydroxamate-polymer complexes, *Biopolymers*, 1976, v. 15, p.1143-1153.

21. Shinkai S., Kunitake T., Catalyses by Polymer Complexes. VI. Catalysis of Proton Abstraction from α -Ketols by Hydroxamate Ions Bound to Polymer Micelles, *Polymer J.*, 1977, v.9, p.423-428.

22. Shinkai S., Kunitake T., Catalyses by polymer complexes, 2. Enhanced esterolytic reactivity of complexes of polymeric soaps and dodecanethiol towards 4-nitrophenylacetate, *Makromol. Chem.*, 1977, v. 178, p.1613-1620.

23. Reaction on Polymers, Overberger C.C., Smith. T.W., I.A.Moore Ed.Reidel Publishing Co., Boston, 1973.

24. Jonson T.W., Klotz I.M., Spectrophotometric Detection of Acylimidazole Poly(ethylenimine), an Intermediate in Catalytic Hydrolysis, *Macromolecules*. 1978, v.6, p.788-790.

25. Shinkai S., Kunitake. T. The Michaelis-Menten-Type Hydrolysis of an Anionic Phenyl Ester by Partly Quaternized Poly(1-vinyl-2-methylimidazole) and Its Copolymers, *Polym. J.* 1973, v. 4, p. 253- 26.

26. Everaerts A., Samyn C., Smets. G. Hydrolysis of activated esters by polyampholytes, IUPAC Macro, Florence, Int.Symp. Pisa, *Macromol.* 1980, 4, p. 167-169.

27. Fernandez-Prini R., Turyn D., Effect of polyethyleneimine on the decomposition of p-nitrophenyl phosphate in aqueous solutions at 73 °C, *J. Chem. Soc, Chem. Commun.*,1972, p. 1013-1014.

28. Turun D., Baumgartner E., Fernandez-Prini R. Effect of polyelectrolytes on the kinetics of ionic reactions: III. Hydrolysis of pyrophosphate in poly-(ethyleneimine) solutions, *Biophys. Chem.*, 1974, v.2, p. 269-272.

29. Klots L.M., Stryker V.H. Macromolecule-small molecule interactions. A synthetic macromolecule with high esterolytic activity, *J. Amer.Cem.Soc.*, 1968, v.90, p.2717-2719.

30. Royer G.P., Klots I.M. Enhanced rates due to apolar interactions between polymer and substrate, *J.Amer.Chem.Soc.*, 1969, v.91, p. 5885-5886.

31. Birk Y., Klots I.M. Enhanced esterolytic activities of several derivatives of polyethyleneimine, *Bioorg. Chem.*, 1971, v.1, p.275-281.
32. Pshezhetskii V.S., Murtazaeva G.A., Kabanov V.A. A study of the mechanism of hydrolysis of nitrophenyl esters catalyzed by polyethyleneimine containing benzyl groups, *Eur. Polym. J.*, 1974, v.10, p. 571-580.
33. Spetnagel W.J., Klotz I.M. Acceleration of aminolysis of nitrophenyl esters by quaternized modifications of polyethylenimine polyethylenimine, *J.Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, 1977, v.15, p.621-625.
34. Suh J., Klotz I.M., Catalysis of hydrolysis of a schiff base by a carboxyl-containing poly(ethylenimine) derivative, *J. Polym.Sci.,Polym. Chem. Ed.*, 1978, v.16, p.1943-1951.
35. Suh J., Klots I.M. Catalysis by modified polyethylenimine of nucleophilic substitution reactions of azide ions, *Bioorg. Chem.*, 1977 v.6, p. 165 -179.
36. Okahata Y., Kunitake T., Catalysis by polymer complexes. VIII. Enhanced nucleophilic reactivity of hydroxamate anions bound to quaternized polyethylenimines and related compounds, *J. Polym.,Chem.Ed.*, 1978, v.16, p.1865-1881.
37. Klots I.M., Roger G.P. Scarpa I.S. Synthetic Derivatives of Polyethyleneimine with Enzyme-Like Catalytic Activity (Synzymes), *Proc. Nat. Acad. Sci.USA* 1971, v.68, p.263.-264.
38. Lege C.S., Degnup Y.A.. pH-Dependent Esterolysis by Dodecylated Poly(ethylenimine), *Macromolecules*, 1981, v.14, p.1629-1633.
39. Klotz I.M., Stryker, V.H., Macromolecule-small molecule interactions. A synthetic macromolecule with high esterolytic activity, *J.Am. Chem. Soc.* 1968, v.90, p.2717-2719.
40. Royer, P., Klotz, I.M. Enhanced rates due to apolar interactions between polymer and substrate, *J.Amer.Chem.Sos.*, 1969, v.91, p. 5885-5886.
41. Klotz, I.M., Royer, G.P., Searper, Synthetic Derivatives of Polyethyleneimine with Enzyme-Like Catalytic Activity (Synzymes), *I.S.Proc. Nati. Acad. Sci. USA*, 1971, v.68, p.263-264.
42. Pranis, R.A., Klotz, I.M., Conformational behavior of polyethylenimine derivatives revealed by fluorescence spectroscopy, *Biopolymers*, 1977, v.16, p.299-316.
43. Kiefer, H.C., Congdon, W.I., Scarpa, I.S., Klotez I.M., Catalytic Accelerations of 10^{12} -Fold by an Enzyme-Like Synthetic Polymer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1972, v.69, p.2155-2159.

44. Pavlisko J.A., Overberger C.G. Polyethylenimine Catalysts Containing an Isolated Apolar Binding Site: Solvolysis of p-Nitrophenyl Esters, *J. Polym. Sci., Polym. Chem Ed.* 1981, v. 19, p. 1621-1634.
45. Манеке Г., Ройтер П., Крамер А. Некоторые новые достижения в химии полимеров. Вып. 3., Л. 1986, с. 77-109.
46. Tomil M., Abe O., Ikeda M. Syntheses of hydroxy group containing crown ethers and polymer-supported crown ethers, *Tetrahedron Lett.*, 1998, N33, p. 3031-3034.
47. Feigenbaum W.M., Michel R.H., Novel polyamides from macrocyclic ethers, *J. Polym. Sci., part A1*, 1971, v. 9, p. 817-820.
48. Dotsevi G., Sogah Y., Cram D.J., Chromatographic optical resolution through chiral complexation of amino ester salts by a host covalently bound to silica gel, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, v. 97, p. 1259-1261.
49. Molinari H., Montanari F., Tundo P., Heterogeneous phasetransfer catalysts: high efficacy of catalysts bonded by a long chain to a polymer matrix, *J. Chem. Soc.*, 1977, p.639-641.
50. Regen S.L., Triphase catalysis. Applications in organic synthesis, *J. Org. Chem.*, 1977. v. 42, p.875-879.
51. Mekenzie W.M., Sherrington D.C. Polymer-supported phase transfer catalysts in solid-liquid reactions. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1978, p.541-543.
52. Hiratanl K., Reuter P., Menecke G., Preparation and catalytic behavior of polymers with pendant oligoethyleneoxy groups (polymers of non-cyclic crown ethers), *Isr. J. Chem*, 1979, v. 18, p.208-213.
53. Weber E., Vögtle F., Kristalline 1:1-alkalimetallkomplexe nichtcyclischer neutralliganden, *Tetrahedron Lett.*, 1975, N29, p.2415-2418.
54. Korolow S., Hogen Esch T.E., Smid J., Caton binding properties of poly(vinyl macrocyclic polyesters), *Macromolecules*, 1971, v. 4, p.359-360.
55. Cinquini M., Colonna S., Molinari H. Heterogeneous phase-transfer catalysts: onium salts, crown ethers and cryptands immobilized on polymer supports, *J. Chem. Sci., Chem. Com.*, 1976, p.394-396.

56. Dotsevi G., Segah Y., Cram D.J., Total chromatographic optical resolutions of α -aminoacid and ester salts through chiral recognition by a host covalently bound to polystyrene resin, J. Amer. Chem. Soc., 1976, v. 98, p.3038-3041.
57. Manecke G., Winter H.J. Chirale kronenether-monomere, abgeleitet von 15-krone-5 und 18-krone-6, Makromol. Chem., Rapid Commun., 1981, b. 2, s. 569-571.
58. Sonhori E., Jagur-Grodzinski J., Permeabilities to salts and water of macrocyclic polyether-polyamide membranes, J. Appl. Polym. Sci., 1976, v. 20, p. 773-788.
59. Warshawsky A., Kahana N. Temperature-regulated release of alkali metal salts from novel polymeric crown ether complexes, J. Amer. Chem. Soc., 1982, v. 104, p.2663-2664.
60. Manecke G., Krämer A. Über polymere kokonanden auf der basis von 18-krone-6 enthaltenden vinylmonomeren, Makromol. Chem., 1981, b. 182, s.3017-3030.
61. Montanari F., Tundo P., Hydroxymethyl 18-crown-6 and hydroxymethyl [2,2,2] cryptand: versatile derivatives for binding the two polyethers to lipophilic chains and to polymer matrices, Tetrahed. Lett. 1979, N52, p. 5055-5058.
62. Fukuniashi K., Czech B., Reken S.L. Polyether-based triphase catalysts. A synthetic comparison, J. Org. Chem., 1981, v. 46, p.1218-1221.
63. Blasius E., Janzen K., Adrian P., Herstellung W. charakterisierung und Anwendung Komplexbildender austauscher mit kronenverbindungen oder kryptanden als ankergruppen, Z. Anal. Chem., 1977, b. 284, s. 337-360.
64. Manecke G., Reuter P., Polymere kryptanden. 1., Makromol. Chem., 1981, b. 182, p.1973-1985.
65. Israelachvili J.N., Mitchell D.J., Ninham B.W. Theory of self-assembly of hydrocarbon amphiphiles into micelles and bilayers, J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2, 1976, v.72, p. 1525-1568.
66. Gregoriadis G., Enzyme entrapment in liposomes, Meth Enzymol. 1976, v.44, p.218-244.
67. Huang C., Phosphatidylcholine vesicles. Formation and physical characteristics, Biochemistry 1969, v.8, p.344-352.

68. Barenholz Y., Gibbes D., Litman B.J., Goll J., Thompson T.E., Carlson F.D. A simple method for the preparation of homogeneous phospholipid vesicles, *Biochemistry* 1977, v.16, p.2806-2810.
69. Dean R.T. Direct evidence of importance of lysosomes in degradation of intracellular proteins, *Nature (London)* 1975, v. 257, p.414-416.
70. Yoshikami S., Noll G.N., Isolated retinas synthesize visual pigments from tetinol congeners delivered by liposomes, *Science (N.Y.)* 1978. v. 200, p. 1393-1395.
71. Gregoriadis G., Buckland R.A., Enzyme-containing Liposomes alleviate a Model for Storage Disease, *Nature (London)* 1973, v. 244, p. 170-172.
72. Desnick R.J., Thorpe S.r., Fiddler M.B. Toward enzyme therapy for lysosomal storage diseases, *Physiol. rev.*, 197, v, 56, p. 57-99.
73. Gregoriadis G. Liposomes in the therapy of lysosomal storage diseases, *Nature (London)* 1978, v. 275, 695- 696.
74. Brady R.O. Inherited metabolic diseases of the nervous system, *Science (N.Y)*, 1976, v.193, p.733-739.
75. Colley C.M., Ryman B.E. The use of a liposomally entrapped enzyme in the treatment of an artificial storage condition, *Biochim.Biophys.Acta*, 1976, v.451, p.417-425.
76. Drug carriers in biology and medicine, Ed. Gregoriadis G.Academic press, London, 1979.
77. Tsuji K., Sunamoto J., fendler J.H., Improved entrapment of drugs in modified liposomes, *Life Sci.*, 1976, v.19, p.1743-1750.
78. Gregoriadis G., Neerunjun E.D., Hunt R. Fate of a liposome-associated agent injected into normal and tumour-bearing rodents. Attempts to improve localization in tumour tissues, *Life Sci.*, 1977, v.21, p.357-369.
79. Bonventre P., Gregoriadis G. Iling of Intraphagocytic *Staphylococcus aureus* by Dihydrostreptomycin Entrapped Within Liposomes, *Antimicrob. Agents chemother.* 1978, v.13, p. 1049-1051.
80. Zelphati O., Szoka Jr. F.C., Liposomes as a carrier for intracellular delivery of antisense oligonucleotides: a real or magic bullet? , *J. Cont. Real.* 1996, v. 42, p. 99-119.

81. Dapergolas G., Neerunjun E.D., Gregoriadis G., Penetration of target areas in the rat by liposome-associated bleomycin, glucose oxidase and insulin, FEBS Lett, 1976, v. 63, p. 235-239.
82. Patel H.M., Ryman B.E. Oral administration of insulin by encapsulation within liposomes // FEBS Lett, 1976. v. 62, p.60-63.
83. Shaw I.H., Knight C.G., Dingle J.T., Liposomal retention of a modified anti-inflammatory steroid, Biochem J. 1976, v. 158,p. 473-476.
84. Dingle J.T., Gordon J.L. et al. Novel treatment for joint inflammation, Nature (London) 1978, v. 271, p.372-373.
85. Caride V.J. Zanet B.L. Liposome accumulation in regions of experimental myocardial infarction, Science (N.Y.) 1977, v.198, p.735-737.
86. Ch. Sinico, M.Manconi, M.Peppi, F.Lai, D.Valentini, A.M.Fadda., Liposomes as carriers for dermal delivery of trerinoic acid in vitro evaluation of drug permeation and vesicle-skin interaction, J.Cont. Rel. 2005, v.103, N 1-2, p. 123-136.
87. Chen S.S-H, Keenan R.M., Effect of phosphatidylcholine liposomes on the mitogen-stimulated lymphocyte activation, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1977, v. 79, p. 852-858.
88. Bruni A., Yoffano G., Leon A. Boarato E., Pharmacological effects of phosphatidylserine liposomes, Nature (London), 1976, v.260, p. 331-333.
89. Regen S.L., Singh M. Singh A., Polymerized phosphatidylcholine Liposomes as potential drug carriers, J. Am. Chem. Soc., Polym.Prepr. 1983, v.24 (1), p.54-55.
90. Regen S.L., Singh A., Oehme G., Singh M. Polymerized phosphatidylcholine vesicles. Synthesis and characterization, J.Am.Chem.Soc. 1982, v.104, p.791-795.
91. Langer R., New Methods of drug delivery. Science 1990, v.249 p.1527-1533.
92. Inoue T., Chem G., Nakamae K. Hoffman A., Hydrophobically modifies bioadhesive polyelectrolytes for controlled drug delivery in mucosal surfaces. Proc. 7th Intern. Sym. Rec. advan. in Drug Delivery Systems. Salt Lake CityUT, 1995, p. 147-148.
93. Park H.R. Mechanism of mucoadhesion poly(acryl acid)hydrogels, Pharm. Res. 1987, v. 4, p.457- 464.

94. Thomas L.A., Law F.C. James K.H., Mathew C.A., Rushton N. Biocompatibility of particulate polymethylmethacrylate bone cements: a comparative study in vitro and in vivo, *Biomaterials* 1992, v.13 p.811-818.
95. Bader H., Ringsdorf H., Schmidt B., Water soluble polymers in medicine. *Angew. Makromol. Chem.* 1981, v.123-124 p. 457-485.
96. Xie Y., Ye L., Zhang X, Cui W. et al. Transport of nerve growth factor encapsulated into liposomes across the blood-brain barrier: In vitro and in vivo studies, *J. Contr. Rel.* 2005, v. 105, N 1-2, p.106-119.
97. Umeda T., Nakaya T., Imoto M.. Polymeric phospholipid analogs. XXV. preparation and polymerization of p-vinylbenzyl-2-[trimethylammonium] ethyl phosphate, *J. Macromol. Sci. Chem.*, 1987, A24(9), p.1099-1105.
98. Ogata N., Sanui K., Fujimura H., Active Transport Membrane for Anions. III. Effect of Crown Ether and Tautomeric Functional Groups, *J. Appl. Polym. Sci.*, 1981, v. 26, p.4149-4159
99. Langer R. New methods of drug delivery, *Science*, 1990, v. 249, p.1527-1533.
100. Murthy N., Campbell J., Fausto N., Hoffman A. S. Stayton P. S. Design and synthesis of pH-responsive polymeric carriers that target uptake and enhance the intracellular delivery of oligonucleotides, 2003, *J. Contr. Rel.*, v.89, p.365-374.
101. Stayton P., Sayed M., Johns R., Hoffman A. Smart delivery systems for biomolecular therapeutics, ACS Meet. "Polymers in Medicine and Biology" Sonoma Valley, California, USA, 2005.
102. El-Sayed. M.N. Rational design of composition and activity correlations for pH-sensitive and glutathione-reactive polymer therapeutics, 2005, *J. Contr. Rel.*, v. 101, p.47-58.
103. Bulmus V., Woodward M., Lin L., Murthy N., Stayton P., Hoffman A. A new pH-responsive and glutathione-reactive, endosomal membrane-disruptive polymeric carrier for intracellular delivery of biomolecular drugs, *J. Contr. Rel.* 2003, v.93, p.105-120.
104. Stephens J.S., Dutta Roy T., Dunkers J.P, Becker M.L., Cicerone ML, Kee T., Kohn J., Developing metrologies for tissue engineering, ACS Meet. "Polymers in Medicine and Biology" Sonoma Valley, California, USA, 2005.

105. Hruby M., Konak C., Ulbrich K. Polymeric micellar pH-sensitive drug delivery system for doxorubicin, *J. Cont. Rel.* 2005, v. 103, N1,2 , p.137-148.
106. Meng F., Engbers G.H.M., Feijin J. Biodegradable polymersomes as basis for artificial cells: encapsulation, release and targeting, *J.Cont. Rel.* 2005, v. 101, N 1-3, p.187-198.
107. Xu J.-P., Ji J., Chen W.-D., Shen J.-C. Novel biomimetic polymersomes as polymer therapeutics for drug delivery, *J.Cont. Rel.* 2005, v. 103, N 2, p.369-380.
108. Inoue T., Chen G., Nakamae K., Hofman A.S. Hydrophobically-modified bioadhesive polyelectrolyte hydrogel for drug delivery, *J.Control. Rel.* 1997, v. 49, p.167-176 .
109. Inoue T., Chen G., Nakamae K. Hofman A. S. An AB block copolymer of oligo(methyl methacrylate) and poly(acrylic acid) for micellar delivery of hydrophobic drugs, *J.Control. Rel.* 1998, v. 51, p. 221-229.
110. Rathi R., Zentner G.M., Jeong B. Biodegradable low molecular weight triblock poly(lactide-co-glycolide) polyethylene glycol copolymers having reverse thermal gelation properties, US Patent 6, 2000, 117, 949, september 12.
111. Rathi R., Zentner G.M., Biodegradable low molecular weight triblock poly(lactide-co-glycolide) polyethylene glycol copolymers having reverse thermal gelation properties, US Patent 6, 1999, 004, 563, December 21.
112. Cha Y., Choi Y.K, Bae Y.H., Thermosensitive biodegradable polymers based on poly(ether-ester) block copolymers. US Patent 5, 1997, 702,717, december 30.
113. Jeong B., Bae Y.H., Lee D.S., Kim S.W. Biodegradable block copolymers as injectable drug-delivery system, *Nature*, 1997, v.388, p.860-862.
114. Zentner G.M. Biodegradable, thermally reversible gels for drug delivery, in: *The 9th International Symposium on Recent Advances in drug delivery systems*, Salt Lake City, UT, 2005, 2/22/99-2/25/99.
115. Zentner G.M., Rathi R., Chung Sh., McRea J.C. et al., Biodegradable block copolymers for delivery of proteins and water-insoluble drugs, *J. Contr. Real.* 2001, v. 72, p.203-215.
116. Henry O., Brem O., Abraham O., Brem H., Domb A., Lenartz D., Dureza C., Olivi A., Epstein J.I., Brain biocompatibility of a biodegradable controlled release polymer consisting of anhydride copolymer of fatty acid dimer and sebacic acid, *J. Cont. Rel.* 1992, v.19 p.325-330.

117. Domb A., Langer R. I., Preparation of high molecular weight polyanhydride, *J. Polymer Sci.*, 1987, v.24 p.3373-3386.
118. Leong K.W., Brott B.C., Langer R. Bioerodible polyanhydrides as drug-carrier materials. I. Characterization and release characteristics. *J. Biomed. Mat. Res.* 1985, v.19, p.941-955.
119. Leong K.W., D'Amore P, Marletta M et al., Bioerodible polyanhydrides as drug-carrier materials. II. Biocompatibility and chemical reactivity. *J. Biomed. Mat. Res.* 1986, v.20 p.51-64.
120. Mathiowitz E, Saltzman M, Domb A et al., Polyanhydride microspheres as drug carriers. II. Microencapsulation by solvent removal, *J. Appl. Polymer Sci.*, 1988, v.35 p.755-774.
121. Brem H., Controlled-release polymer systems for drug delivery to the brain. *Polymer Preprints*, 1990. v.31 p.229- 235.
122. Reinhard C.S., Radomsky M., Saltzman M and Brem H. polymeric controlled release of dexamethasone in normal rat brain, *J. Cont. Rel.*, 1991, v.16 p.331-340.
123. a) Frances M.F., Piredda M., Winnik F.M. Solubilization of poorly water soluble drugs in micelles of hydrophobically modified hydroxypropylcellulose copolymers, *J. Cont. Rel.* 2002, v.93, p.59-68.
- b) Nicolas Joli, Patrick Martin, Lec Lienard, Delohien Rutort, Fabrice Stassin, Robert Granet, Pierre Kraucz, Gean-Paul Caevrot. Effect of degree of substitution on the mechanical and thermometrical properties of lauroul cellulose ester films. *E-Polymers* 70, (2006).
124. Couvreur P., Fattal E., Alphandary H., Puisieux F., Andremont A. Intracellular targeting of antibiotics by means of biodegradable nanoparticles, *J. Cont. Real.* 1992, v.19, p.259-267.
125. Leroux J.C., Allemann E., Jaeghere F.D., Doelker E., Gurny R., Biodegradable nanoparticles - From sustained release formulations to improved site specific drug delivery, *J Cont. Rel.*, 1996, v.39, p.339-350.
126. Gref R., Minamitake Y., Peracchia M.T., Trubetskoy V., Torchilin V., Langer R. Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres, *Science*, 1994, v.263, p.1600-1603.
127. Kataoka K., Kwon, G.S., Yokoyama M., Okano T., Sakurai Y. Block copolymer micelles as vehicles for drug delivery, *J. Cont. Rel* 1993, v.24, p.119-132.
128. Lasic D.D., Mixed micelles in drug delivery, *Nature*, 1992, v.355, p.279.

129. Nah J.W., Jeong Y.L, Cho C.S. Clonazepam release from core-shell type nanoparticles composed of poly(β -benzyl L-glutamate) as the hydrophobic part and poly(ethylene oxide) as the hydrophilic part, *J Polym Sci., B, Polym Phys* 1998, v.36, p.415-423.
130. Peracchia M.T., Gref R., Minamitake Y., Domb A., Lotan N., Langer R., PEG-coated nanospheres from amphiphilic diblock and multiblock copolymers: Investigation of their drug encapsulation and release characteristics, *J. Cont. Rel.* 1997, v.46, p.223-231.
131. Scholes P.D., Coombes A.G.A., Illum L., Davis S.S., Ver M., Davies M.C. The preparation of sub-200 nm poly(lactide-co-glycolide) microspheres for site-specific drug delivery, *J. Cont. Rel.* 1993, v.25, p.145-153
132. Akiyama Y., Yoshioka M., Horibe H., Hirai Sh., Kitamori N., Toguchi H., Novel oral controlled-release microspheres using polyglycerol esters of fatty acids, *J.Cont. Real.*, 1993, v. 26, p.1-10.
133. Davis, S S.; Illum, L., Moghimi, S. M.; Davies, M. C., Porter, C.J.H.; Muir, I. S.; Brindley, A.; Christy, N. M.; Norman, M. E.; Williams, P. Dunn, S. E., Microspheres for targeting drugs to specific body sites, *J Control Rel*, 1993, v.24, p.157-163.
134. Yokoyama, M.,Miyachi, M., Yamada, N.,Okano, T.,Sakurai, Y., Kataoka, K., Inoue, S., Polymer micelles as novel drug carrier: Adriamycin-conjugated poly(ethylene glycol)-poly(aspartic acid) block copolymer, *J. Cont. Rel*, 1990, v.11, p.269-278.
135. Yokoyama M., Miyachi, M., Yamada, N., Okano, T., Sakurai, Y., Kataoka, K., Inoue, S., Characterization and anticancer activity of the micelle-forming polymeric anticancer drug adriamycin-conjugated poly(ethylene glycol)-poly(aspartic acid) block copolymer, *Cancer Res* 1990, v.50, p.1693-1700.
136. Yokoyama M., Okano T., Sakurai Y., Ekimoto H.,Shibasaki C., Kataoka K. ,Toxicity and antitumor activity against solid tumors of micelle-forming polymeric anticancer drug and its extremely long circulation in blood, *Cancer. Res.* 1991, v.51, p.3229-3236.
137. Nah J-W., Jeong Y-I, Cho C-S, Kim S-I., Drug-Delivery System Based on Core-Shell-Tyre Nanoparticles Composed of Poly(γ -benzyl-L-glytamate) and Poly (ethylene oxside), *J. Appl. polym. Sei.*, 2000, v 75. p.1115-1128.

138. Arabuli N., Tsitlanadze G., Edilashvili L., Kharadze D., Gogvadze Ts., Beridze V., Katsarava R. // Heterochian polymers based on natural α -amino acids. Synthesis and enzymatic hydrolysis of regular poly(ester amide)s based on bis(L-phenylalanine) α,ω -alkyne diesters and adipic acid. *Makromol.Chem.Phys*, 1994, v. 195, p. 2279-2284.
139. Katsarava R, Beridze V, Arabuli N, Kharadze D, Chu C.C, C.Won Y. Amino acid based bioanalogous polymers. Synthesis and study of regular poly(ester amide)s based on bis(β -amino acid) α,ω – alkylene diesters and aliphatic dicarboxylic acids. *J.Polym.Sci.: Part A:Polym.Chem.* 1999, v. 37, p.391-411.
140. Gomurashvili Z., Kricheldorf H.R, Katsarava R.. Amino acid based bioanalogous polymers. Synthesis and study of new regular poly(ester amides)s composed of hydrophobic α -amino acids and dianhydrohexitols. *J.Macromol. Sci.-Pure and Appl. Chem.* 2000, v.37(3), p.215-219.
141. Kartvelishvili T., Tsitlanadze G., Edilashvili L., katsarava R.D, Amino acid based bioanalogous polymers. Regular poly(ester urethane)s and poly(ester urea)s based on bis(phenylalanine) α,ω -alkyne diesters. *Makromol.Chem.Phys.*, 1997, v.198, p. 1921-1933.
142. Chu C.C., Katsarava R., Guo K., Unsaturated biodegradable poly(ester amide)s. US Patent Application 60/638, 385.
143. Lee S.H., Szinai I., Carpenter K., Katsarava R., Jokhadze G., Chu C.C., Huang Y., Verbeken E., Bramwell O., Scheerder De, Hong M.K. In Vivo Biocompatibility Evaluation of Stents Coated With A New Biodegradable Elastomeric and Functional Polymer. *Coronary Artery Disease*, 2002, v. 13 (4), p.237-241.
144. Мономеры для поликонденсации, под.ред. Дж.К.Стилла и Т.М.Кемпбела, Мир,1976, с.546.
145. Коршак В.В., Разнозвенность полимеров. Н.: Наука, 1977, с. 302
146. Кацарава Р.Д., Достижения и проблемы активированной поликонденсации//Успехи химии, 1991, т.60, с. 1419.
147. არაბული ნ.მ. //ახალი პოლიამიდოეთერები ბის-(ფენილალანინ) α,ω -ალკილენ-დიეთერების საფუძველზე. სინთეზი და ბიოდეგრადაციის კვლევა. საკანდიდატო დისერტაცია, თბილისი, თსუ, 1995.

148. Кацарава Р.Д., Харадзе Д.П., Авалишвили Л.М., Заалишвили М.М. Синтез и ИК-спектральное исследование активированных фениловых эфиров дикарбоновых кислот. //Изв. АН ГССР, сер-хим., 1982, т. 8, с.13-21.
149. Huang S.J., Bochsleben D.A., Knox J.R. Biodegradable Polymers: Chymothrypsin degradation of a low Molecular Weight Poly (ester-urea) containing phenylalanine. J.Appl. Polym. Sci., 1979, v. 23, p. 429-437.
150. Кацарава Р.Д., Харадзе Д.П., Арабули Н.М., Беридзе В.Д., Синтез гетероцепных полимеров поликонденсацией активированных диэфиров с солями диаминов, Изв. АН Грузии, сер. хим., 1993, т. 3-4, с.190.
151. Saotome Y., Miyasawa T., Endo T. Novel enzymatically degradable polymers containing β -amino acid 1,2-ethandiol and adipic acid, Chemistry Letters, 1991, N 1, p. 21-34.
152. Гринштейн Д., Виниц М. Химия аминокислот и пептидов, М., Мир, 1965, с. 821.
153. Katsarava R.D., Kharadze D.P., Japaridze N.Sh., Avalishvili L.M., Omiadze T.N., Heterochain polymers based on natural acids.Synthesis of polyamides on the base of N^{α},N^{ϵ} -bis-trimethylsilyl lysine alkyl esters.Makromol.Chem. 1985, v. 186, p. 939 -944.
154. Сенцова Т.Н., Бутаева В.Н., Давидович Ю.А., Рогожин Ф.В., Коршак В.В. Синтез оптически активных полимочевин на основе природных диаминокарбоновых кислот. Докл.АН.СССР, 1977, 232, 335 -339.
155. Katsarava R.D., Kartvelishvili T.M., Davidovich Yu.A., Zaalishvili M.M., Rogozin S.V. //A new method of the syntesis of polyureas by the interaction of active diphenilcarbomates with diamines and their methylsilylated derivatives.Dokl.Akad.Nauk.SSSR, 1982, v. 266, p. 363-371.
156. Кацарава Р.Д., Картвелишвили Т.Н., Давидович Ю.А., Рогожин Ф.В. Новый метод синтеза путем взаимодействия дифенилкарбонатов с диаминами и их бис- N,N' -триметилсилильными производными. Докл.АН.СССР, 1982, 266, 363.
157. Katsarava R.D., Kartvelishvili T.M., Zaalishvili M.M. //Heterochian polymers based on natural acids.Synthesis of novel,opticall actve polyurethanes by interaction of N^{α},N^{ϵ} -bis-carbonyl-L-lisine ethyl ester with diols. Dokl.Akad.Nauk.SSSR ,1985, v. 281, p. 591-603.

158. Katsarava R.D., Kartvelishvili T.M., Khadarze D.P., Zaalishvili M.M., Patsuria M.M. //Synthesis of polyurethanes by polycondensation of active bis-carbonates of diols with diamines under mild conditions. *Vysokomol. Soed. Ser.* 1987, v.29, p. 2069-2075.
159. Jokhadze G., Machaidze M., Panosyan H., Chu C.C., Katsarava R., Synthesis and characterization of functional elastomeric poly(easteramide)s copolymers. *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.* (in press).
160. Непаридзе Н., Мачаидзе М., Заврадашвили Н., Мазанашвили Н., Табидзе В., Тугуши Д., Кацарава Р., Биодegradуемые сополиэфирамиды с гидрофобными боковыми заместителями, «Полимеры и медицина», Россия, г. Санкт-Петербург, 2006, т.2, с. 27-33.
161. Кацарава Р.Д., Харадзе Д.П., Картвелишвили Т.М., Гомурашвили З.Д. Роль третичного амина в активированной поликонденсации. *Известия АН Грузииб сер.хим.*, 1993, 2, 118-123.
162. Морган П.У. //Поликонденсационные процессы синтеза полимеров. Л-д, Химия, 1970, с 447
163. Benzler B.: Dynamische Differenzkalorimetrie- Hohe Reproduzierbarkeit Plastverarbeiter 47 (1996) 9, Seite 66.
164. Клесов А.А. // Ферментативный катализ, г.1., Изд-во МГУ, 1984, с. 216.
165. ჯობაძე გ., ნეფარიძე ნ., მაჩაიძე მ., ხარაძე დ., ქაცარავა რ.. L-ლიზინის ბენზილის ეთერისა და გრძელჯაჭვიანი ალკილის ეთერების შემცველი თანაპოლიეთერამიდების ბიოდეგრადაცია ცდებში *in vitro*. *Georgia Chemical Journal*, 2006, v. 2, p. 397-401.