

ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო  
უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

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 დისერტაციის

ავტორეფერატი

თბილისი

2006

ნაშრომი შესრულებულია საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ორგანულ  
ნივთიერებათა ტექნოლოგიის კათედრაზე

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:

რამაზ ქაცარავა

ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი,  
პროფესორი

ოფიციალური ოპონენტები:

ომარ მუკბანიანი

ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი,  
პროფესორი

მზია სიმონიძე

ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი,  
პროფესორი

დისერტაციის დაცვა შედგება 2006 წლის 6 დეკემბერს 14<sup>00</sup> საათზე  
ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის  
ქიმიის დარგის სადისერტაციო საბჭოს (შიფრი ჩ3.02.03.ჩN1) სხდომაზე.  
მისამართი: 0128 თბილისი, ი. ჭავჭავაძის გამზ. №3, აუდიტორია 187.

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია ივ. ჯავახიშვილის სახელობის  
თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში.  
მისამართი: 0143, თბილისი, უნივერსიტეტის ქ. №1.

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2006 წლის “1“ ნოემბერს

სადისერტაციო საბჭოს სწავლული მდივანი,  
ქიმიის მეცნიერებათა კანდიდატი, დოცენტი

/ც. ვარდოსანიძე/

## ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

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

სხვადასხვა დანიშნულების ბიოსამედიცინო პოლიმერებს შორის განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს მაღალი ბიომეათავსების უნარის მქონე, ბიოდეგრადირებადი პოლიმერები, რომლებიც იშლებიან ორგანიზმში და რომელთა მიზანია დროებითი ფუნქციის შესრულება, მაგ., ქირურგიული მასალების (მაფების, ფირების, მილაკების და ა.შ.) და წამლების კონტროლირებადი/უწყვეტი გამოყოფის სისტემების სახით. სამკურნალო პრეპარატების ორგანიზმისათვის მიზანმიმართული და კონტროლირებადი მიწოდება თანამედროვე თერაპიის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი პრობლემაა. რომლის წარმატებით გადაჭრა შესაძლებელია მაღალმოლეკულური მატარებლების/მატრიქსების გამოყენებით. სხვადასხვა მკვლევართა მიერ ამ მიზნისათვის გამოცდილია რიგი ბუნებრივი ნაერთებისა, როგორებიცაა ალბუმინი, ლექტინები, გლიკოპროტეინები, დნმ-ი, დექსტრანები, ანტისხეულები, ერიტროციტები, ლიმფური უჯრედები, ლიპოსომები და სხვ. რადგან უმეტესობა ზემოთ ჩამოთვლილი მატარებლებისა ხასიათდება მაღალი იმუნოგენურობით, ამიტომ უპირატესობა ენიჭება ნაკლებად იმუნოგენურ სინთეზურ პოლიმერულ სისტემებს.

აღნიშნულ სისტემებს შორის განსაკუთრებით პერსპექტიულია მაკრომოლეკულური სისტემები, რომლებიც განიცდიან ზედაპირულ ეროზიას მუდმივ და ფართო ზღვრებში რეგულირებადი სიჩქარით. ეს მეტად მნიშვნელოვანია, ვინაიდან ეროზიის სიჩქარე განსაზღვრავს (აკონტროლებს) წამლის გამოყოფის სიჩქარესა და მის კონცენტრაციას მიმდებარე ქსოვილებში. კონტროლირებად ეროზიასთან ერთად პოლიმერულ მატრიქსს უნდა ახასიათებდეს მაღალი ჰიდროფობურობა, რათა გამოირიცხოს ნაკეთობის სიღრმეში წყლის შეღწევა და წამლის არაკონტროლირებადი დიფუზია.

ყველა ამ პარამეტრის გათვალისწინებით, სამკურნალო პრეპარატების მისაღებად პერსპექტიულია ბიოდეგრადირებადი პოლიმერები ბუნებრივი ამინომჟავების საფუძველზე, რომელთა სისტემატური კვლევა 25 წელზე მეტია მიმდინარეობს საქართველოში პროფ. რ. ქაცარავას ხელმძღვანელობით. მათ მიერ განხორციელებულია AABB ტიპის, ორიგინალური ბიონალოგიური ჰეტეროჯაჭვური პოლიმერების სინთეზი, მათ შორის პოლიეთერამიდებისა, რომელთა საფუძველზე მიღებულია არაერთი სამკურნალო თვისებების მქონე პოლიმერული პრეპარატი. ერთ-ერთი ასეთი პრეპარატი - ბიოდეგრადირებადი პოლიეთერამიდი, რომლის გვერდით კარბოქსილის ჯგუფებთან კოვალენტური ბმით მიერთებულია თავისუფალი, ორგანული იმინოქსილური რადიკალი, იწარმოება აშშ-ში ბიოტექნოლოგიური ფირმა MediVas-ის მიერ. აღნიშნული კონტროლირებადი გამოყოფის მექანიზმით მომუშავე პოლიმერული პრეპარატი წარმატებით გამოიყენება სისხლძარღვთა სტენტის საფარის სახით

რესტენოზის დასათრგუნავად.

მიღწეული წარმატების მიუხედავად, ბიოაქტიური ნაერთის პოლიმერ-მატარებელთან კოვალენტური მიერთება საკმაოდ რთული, მრავალსაფეხურიანი და ძვირადღირებული პროცესია. გარდა ამისა, აქტიური საწყისის გამოთავისუფლება ყოველთვის არ ხდება იმ კავშირის გახლეჩის ხარჯზე, რომლითაც ის მიერთებულია პოლიმერთან. ასეთ შემთხვევებში გამოთავისუფლებული პრეპარატი კოვალენტურად რჩება შეკავშირებული პოლიმერული ჯაჭვების ფრაგმენტაციის პროდუქტებთან, რამაც შესაძლოა გამოიწვიოს ბევრი არასასურველი ეფექტი, მათ შორის პრეპარატის აქტივობის დაკარგვა. აღნიშნულის გათვალისწინებით პერსპექტიულად გვესახება ე.წ. «წებვადი» ჯგუფები, რომლებშიც მოლეკულებს შორის ურთიერთქმედება ხორციელდება არაკოვალენტური კავშირებით. ასეთ კავშირებს შორის ერთ-ერთი ყველაზე პერსპექტიულია ჰიდროფობური ურთიერთქმედება, რომელიც უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს ცოცხალ ბუნებაში.

ჩვენი სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა:

ა) ახალი, გვერდით ჯაჭვში ჰიდროფობური ნ-ალკილური 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 პოლიდისპერსულობა ( $M_w/M_n$ ) გელ-ქრომატოგრაფიით, ფაზური მდგომარეობის შეფასება მასკანირებელი კალორიმეტრიითა და რენტგენოსტრუქტურული ანალიზით;

დ) პოლიმერების ბიოდეგრადაციის უნარის შეფასება ცდებში *in vitro* პროტეაზა  $\alpha$ -ქიმოტრიფსინისა და არაპროტეაზული ჰიდროლაზას – ლიპაზას გამოყენებით.

მეცნიერული სიახლე. პირველადაა დასინთეზებული შეუცვლელი ამინომჟავა L-ლიზინის საფუძველზე 3 ახალი მონომერი – L-ლიზინის ნ-ოქტილის, ნ-დოდეცილის და ნ-ჰექსადეცილის ეთერების დი-ჰ-ტოლუოლსულფონატები. მათ საფუძველზე მიღებულია 17 ახალი AABB ტიპის პოლიეთერამიდი, 3 ჰომოპოლიამიდი. პირველადაა შესწავლილი პოლიეთერამიდების ფაზური მდგომარეობა და თერმული მახასიათებლები, განსაზღვრულია მათი მოლეკულური მასები და პოლიდისპერსულობა. შესწავლილია ახალი პოლიეთერამიდების ბიოდეგრადაცია ( $\alpha$ -ქიმოტრიფსინითა და ლიპაზით კატალიზებული სპეციფიური ჰიდროლიზი) ცდებში *in vitro*. ნაჩვენებია, რომ პოლიეთერამიდების ბიოდეგრადაციის სიჩქარის რეგულირება ფართო ზღვრებშია შესაძლებელი როგორც ძირითადი ჯაჭვის, ასევე გვერდითი ჰიდროფობური ჩამნაცვლებლის სტრუქტურისა და თვისებების ვარირებით.

პრაქტიკული მნიშვნელობა. მიღებულ პოლიეთერამიდებს ახასიათებთ თვისებების ფართო სპექტრი: ხსნადობა ორგანულ გამხსნელებში, კარგი ფირწარმოქმნის უნარი, სხვადასხვა სიჩქარით ბიოდეგრადაციის უნარი, მაღალი ელასტიურობა, რაც მათი ნაკეთობად გადამუშავებისა და მიზანდასახული გამოყენების შესაძლებლობას იძლევა. მიღებული თანაპოლიეთერამიდები პერსპექტიულია

პრაქტიკული გამოყენებისათვის ფარმაცოლოგიაში – წამლის კონტროლირებადი გამოყოფის სისტემების, სხვადასხვა შედგენილობის კომპოზიტების; ქირურგიაში – განწოვადი პოლიმერული იმპლანტების, კონსტრუქციული მასალებისა და სხვ. სახით.

**ავტორის პირადი წვლილი.** სადისერტაციო ნაშრომის ყველა ექსპერიმენტი შესრულებულია პირადად ავტორის მიერ. იწ-, <sup>1</sup>H ბმრ და გელ-გამჭოლი ქრომატოგრაფიის შედეგების ინტერპრეტაცია ჩატარებულია უშუალოდ ავტორის მონაწილეობით. ნაერთთა სპექტრები ჩაწერილია სამედიცინო პოლიმერებისა და ბიომასალების კვლევით ცენტრში (სტუ) და სომხეთის რესპუბლიკის მეცნიერებათა ნაციონალური აკადემიის მოლეკულათა აღნაგობის კვლევითი ცენტრის ლაბორატორიებში.

**პუბლიკაციები.** დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულია 3 სტატია, 3 თეზისი

**სამუშაოს აპრობაცია.** დისერტაციის ძირითადი საკითხები მოხსენებულია IV რესპუბლიკურ სამეცნიერო-მეთოდურ კონფერენციაზე ქიმიამი (თბილისი, 2002 წ.), V რესპუბლიკურ კონფერენციაზე ქიმიამი (თბილისი, 2004 წ.) და საერთაშორისო კონფერენციებზე (ულან-უდე, 2002 წ. და ერევანი, 2005წ.).

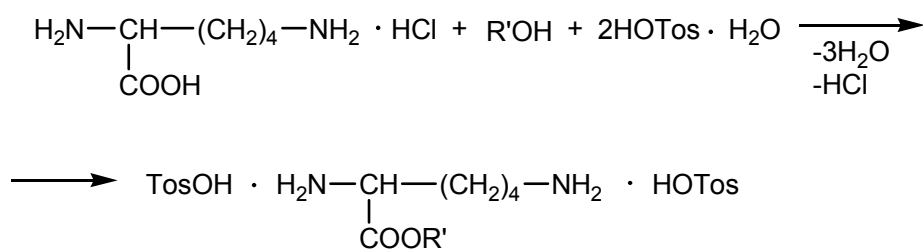
**ნაშრომის სტრუქტურა.** ნაშრომი მოიცავს ----- ნაბეჭდ გვერდს, შესავალს, ლიტერატურის მიმოხილვას, შესრულებული სამუშაოს განსჯას, ექსპერიმენტულ ნაწილს, დასკვნებს, ციტირებული ლიტერატურის ნუსხას (---), ----- ნახაზს, ----- ცხრილს.

## ნაშრომის ძირითადი შინაარსი

### 1. მონომერების სინთეზი

#### 1.1. ბის-ნუკლეოფილების სინთეზი

ა) L-ლიზინის ალკილის ეთერების დი-3-ტოლოლსულფომჟავას მარილებს (I) – ჩვენი კვლევის საკვანძო მონომერებს – ვიღებდით L-ლიზინის მონოჰიდროქლორიდის პირდაპირი კონდენსაციით შესაბამის სპირტთან 3-ტოლოლსულფომჟავას თანაობისას შემდეგი სქემის მიხედვით:



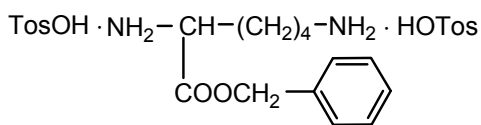
I

R' = (CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub> I,ა: Lys(Oct); (CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>CH<sub>3</sub> I,ბ: Lys(Dod); (CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>CH<sub>3</sub> I,გ: Lys(Hex);  
 ქვემოთ გამოყენებული იქნება აგრეთვე ზოგადი აღნიშვნაც - Lys(Alk).

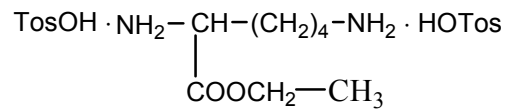
კონდენსაციის რეაქციას ვატარებდით მდულარე ბენზოლის არეში. გამოყოფილ

წყალს ვაგროვებდით დინ-სტარკის დამჭერში. პროცესი მიმდინარეობდა ჰომოგენურად და პრაქტიკულად მთავრდებოდა 6-7 საათის განმავლობაში (რეაქციის დასრულებას ვაკონტროლებდით გამოყოფილი წყლის რაოდენობის მიხედვით). სარეაქციო ნარევის ოთახის ტემპერატურამდე გაცივების შემდეგ, პროდუქტის სრული გამოლექვის მიზნით, ვუმატებდით აბსოლუტურ აბს. ეთილაცეტატს. მიღებულ პროდუქტს – L-ლიზინის ალკილის ეთერების დი-პ-ტოლუოლსულფონატებს – ვაკრისტალებდით აბს. ეთილაცეტატ/ეთანოლის ნარევიდან (3/1).

კვლევის მიზნებისათვის მივიღეთ აგრეთვე L-ლიზინის ბენზილისა **Lys(Bz)** და L-ლიზინის ეთილის **Lys(Et)** ცნობილი ეთერები:



**Lys(Bz)**



**Lys(Et)**

**ცხრილი 1.**

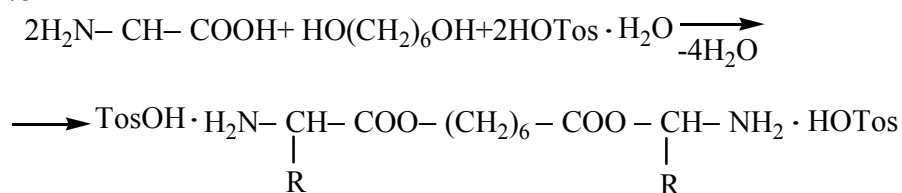
**ლიზინის გრძელჯაჭვიანი ალკილის ეთერების მახასიათებლები**

№	ლიზინის ალკილის ეთერი	გამოსავალი*, %	ტლდ, °C
1.	I,ა	60	123-125
2.	I,ბ	61	121-124
3.	I,გ	70	90-95

\*) გამოსავალი გადაკრისტალების შემდეგ.

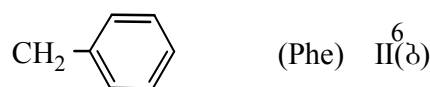
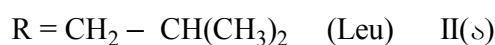
ჩვენს მიერ პირველად მიღებული L-ლიზინის ალკილის ეთერების (I) სტრუქტურა დავადგინეთ ელემენტური ანალიზისა (ცხრ. 1) და იწ-სპექტროსკოპიის მეთოდებით.

დავასინთეზეთ აგრეთვე ცნობილი ბის-(α-ამინომჟავა)-1,6-ჰექსილენდი-ეთერები, რომლებსაც ვიყენებდით ლიზინის ეთერების თანამონომერებად მაკრომოლეკულის ბიოდეგრადირებადი ძირითადი ჯაჭვის ასაგებად. ბის-(α-ამინომჟავა)-1,6-ჰექსილენდიეთერები მივიღეთ შეუცვლელი ამინომჟავების: L-ლეიცინისა და L-ფენილალანინის საფუძველზე, თავისუფალი ამინომჟავების პირდაპირი კონდენსაციით 1,6-ჰექსანდიოლთან პ-ტოლუოლსულფომჟავას მონოჰიდრატის თანაობისას, შემდეგი სქემის მიხედვით:



**II**

სადაც TosOH = პ-ტოლუოლსულფომჟავა

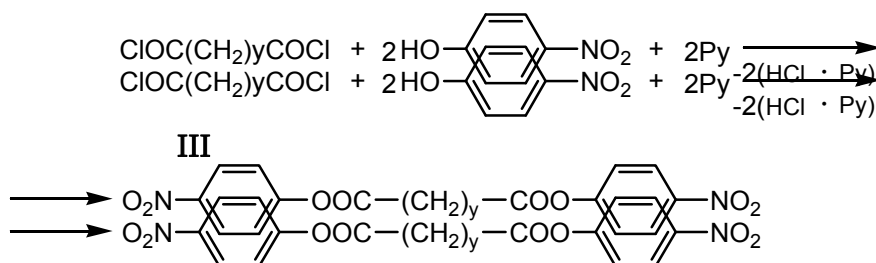


მიღებულ დი-პ-ტოლუოლსულფონატებს ვასუფთავებდით წყლიდან გადაკრისტალებით. მათი ლღობის ტემპერატურები ემთხვეოდა ლიტერატურაში გამოქვეყნებულს.

მონომერებად დი-პ-ტოლუოლსულფომჟავა მარილების შერჩევა განპირობებული იყო, ერთის მხრივ, მათი მიღებისა და გასუფთავების სიმარტივით და მეორეს მხრივ, აღნიშნული ნაერთების მდგრადობით. ამინომჟავების ალკილის ეთერები მდგრადებია მხოლოდ მარილების ფორმით. თავისუფალი ფუძეების სახით ისინი შედიან სხვადასხვა თანამდე რეაქციაში, რომლთა კატალიზი ხდება ჰაერის CO<sub>2</sub>-ით.

### 1.1. ბის-ელექტროფილების სინთეზი

ბის-ელექტროფილური მონომერები – დი-პ-ნიტროფენილადიპინატი (III,ა) და დი-პ-ნიტროფენილსებაცინატი (III,ბ) მივიღეთ ცნობილი აქცეპტორულ-კატალიზური რეაქციით - დიქლორანჰიდრიდების ურთიერთქმედებით პ-ნიტროფენოლთან პირიდინის (Py), როგორც აქცეპტორისა და რეაქციის კატალიზატორის თანობისას ორგანული გამხსნელის არეში (სქემა 3):



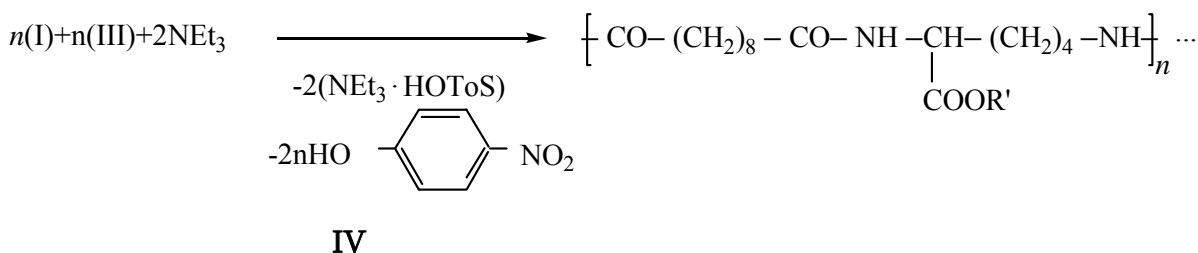
y = 4, 8 (დიკარბონმჟავაში მეთილენის ჯგუფების რიცხვი)

დი-პ-ნიტროფენილადიპინატი (III,ა y=4) მაღალი გამოსავლითა და სისუფთავით მივიღეთ ეთილაცეტატის არეში, ხოლო დი-პ-ნიტროფენილ-სებაცინატისათვის (III,ბ y=8) საუკეთესო აღმოჩნდა აცეტონი. მიღებული დიეთერების ლღობის ტემპერატურა შეესაბამებოდა ლიტერატურულს.

## 2. პოლიმერების სინთეზი

ჩვენს მიერ მიღებული ბის-ნუკლეოფილური და ბის-ელექტროფილური მონომერები გამოვიყენეთ პოლიამიდებისა და თანაპოლიეთერამიდების მისაღებად.

2.1. ლიზინის გრძელჯაჭვიანი ალკილის ეთერების შემცველი პოლიამიდების სინთეზი განვახორციელეთ ე.წ. აქტივირებული პოლიკონდენსაციის მეთოდით L-ლიზინის ალკილის ეთერების დი-პ-ტოლუოლსულფომჟავას მარილების (I) ურთიერთქმედებით აქტივირებულ დიეთერებთან (III) შემდეგი სქემის მიხედვით:



სადაც  $R'=(CH_2)_7CH_3$ ;  $(CH_2)_{11}CH_3$ ;  $(CH_2)_{15}CH_3$

ჩვენს მიერ პირველად დასინთეზებული **Lys-(Alk)** ეთერების (**I,ა-გ**) საფუძველზე თავდაპირველად განვახორციელეთ ჰომოპოლიამიდების სინთეზი ორი ძირითადი მოსაზრებით: ა) მონომერების პოლიკონდენსაციური კვალიფიკაციის (სისუფთავის) შემოწმებისა და ბ) გვერდით ჯაჭვში ჰიდროფობური რთულეთერული ჯგუფების შემცველი პოლიამიდების (ნაილონების) ფიზიკურ-ქიმიური თვისებების შესწავლის, მათი ლიზინის **Lys-(Et)** და **Lys-(Bz)** ეთერების საფუძველზე მიღებულ ანალოგებთან შედარების მიზნით.

დავასინთეზეთ პოლიამიდები სებაცინის მეჯავას საფუძველზე, ვინაიდან პოლისებაცინამიდები ხასიათდებიან უკეთესი ხსნადობით ორგანულ გამხსნელებში შესაბამის პოლიადიპინამიდებთან შედარებით. შესაბამისად, პოლისებაცინამიდები უფრო მოხერხებულნი უნდა ყოფილიყვნენ პოლიამიდების თვისებებზე გვერდითი ჩამნაცვლებლების ბუნების გავლენის შესასწავლად.

პოლიამიდების სინთეზი განვახორციელეთ დი-პ-ნიტროფენილსებაცინატის (**III,ბ**) ურთიერთქმედებით ლიზინის ალკილის ეთერებთან ქვემოთ მოყვანილ ოპტიმალურ პირობებში:

გამხსნელი – N, N' – დიმეთილაცეტამიდი (DMA)  
 აქცეპტორი – ტრიეთილამინი (Net<sub>3</sub>)  
 კონცენტრაცია – 1,2 მოლი/ლ  
 ტემპერატურა – 80°C.  
 ხანგრძლივობა – 18-20 სთ.

მიღებული პოლიამიდების მახასიათებლები მოყვანილია მე-2 ცხრილში

**ცხრილი 2.**  
**ლიზინის ეთერების საფუძველზე მიღებული პოლისებაცინამიდების მახასიათებლები.**

პოლიამიდი	გამოსავალი, %	Mw	Mw/Mn
<b>8-Lys-(Oct)</b>	88	21800	1,17
<b>8-Lys-(Dod)</b>	90	**	**
<b>8-Lys-(Hex)</b>	80	**	**
<b>8-Lys(Bz)</b>	90	92400	1,45
<b>8-Lys(Et)</b>	88	78400	1,56

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

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

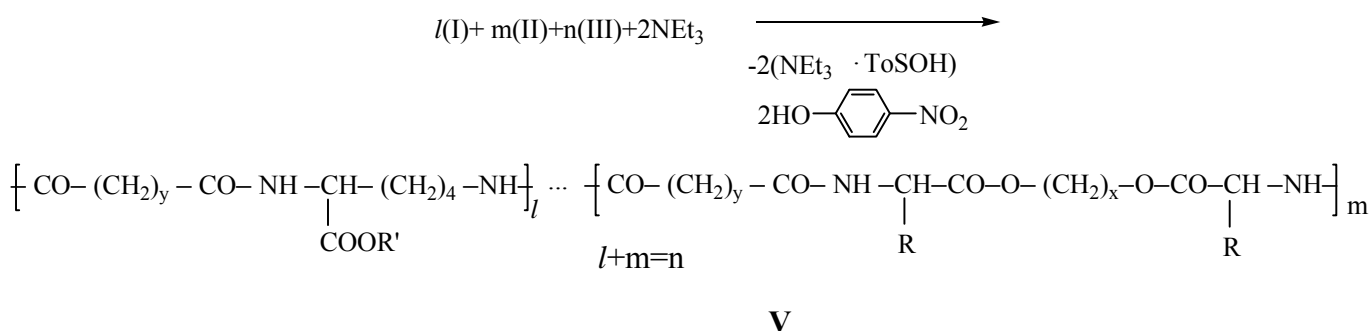


რეაქციის პირობებში ყველა პოლიამიდის სინთეზი მიმდინარეობს ჰომოგენურად და მიიღება ბლანტი სარეაქციო ხსნარები. თუმცა ოთახის ტემპურამდე გაცივებისას პოლიამიდების ხსნარები ჟელირდება (სავარაუდოდ, ძლიერი მოლეკულათშორისი ჰიდროფობური ურთიერთქმედების ხარჯზე). გელისმაგვარი მასა გაცხელებით კვლავ გარდაიქმნება ჰომოგენურ ხსნარად, თუმცა გარდაქმნის ტემპურა იზრდება პოლიმეთილენური სპირტული ნაშთების ჯაჭვის ზრდასთან ერთად და შეადგენს 8-Lys-(Oct) ~ 40°C, 8-Lys-(Dod) ~ 60°C, 8-Lys-(Hex) ~ 80°C, რაც შეიძლება ავხსნათ იმით, რომ სპირტული ნაშთის ჯაჭვის ზრდასთან ერთად იზრდება მოლეკულათშორისი ჰიდროფობური ურთიერთქმედების ძალეები.

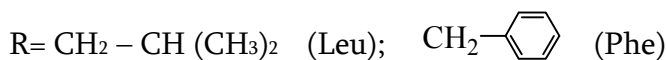
როგორც მე-2 ცხრილიდან ჩანს, პოლიამიდები მიიღება მაღალი გამოსავლით, ვიწრო მოლეკულურ-მასური განაწილებით. პოლიმერების იდენტიფიკაცია მოვახდინეთ ელემენტური ანალიზითა და ფურიე იწ-სპექტრებით.

## 2.2. ლიზინის გრძელჯაჭვიანი ალკილის ეთერების შემცველი პოლიეთერამიდების სინთეზი

გვერდითი ალკილური გრძელჯაჭვიანი ჩამნაცვლებლების შემცველი თანაპოლიეთერამიდების [coPEA(Alk)] სინთეზი განვახორციელეთ ნაერთების (I) და (II), როგორც თანამონომერების პოლიკონდენსაციით 3-ნიტროფენილადიპინატთან (III,ა) და 3-ნიტროფენილსებაცინატთან (III,ბ), აპროტონული ამიდური ტიპის გამხსნელის არეში, ზემოთ მოყვანილ ოპტიმალურ პირობებში, შემდეგი სქემით:



სადაც  $x=6$ ;  $y=4,8$



ბის(α-ამინომჟავა)-α,ω-ალკილენდიეთერების დი-3-ტოლოლსულფომჟავებისა და L-ლიზინის გრძელჯაჭვიანი ალკილის ეთერების დი-3-ტოლოლსულფომჟავას მარილებს ვიღებდით სხვადასხვა თანაფარდობით ( $l/m$ ), რათა გარკვეულ ზღვრებში გვეცვალა, ერთის მხრივ, გვერდითი «წებვადი» ჰიდროფობური ჯგუფების რაოდენობა, ხოლო მეორეს მხრივ ეთერული ბმების კონცენტრაცია მაკრომოლეკულის ძირითად ჯაჭვში და შეგვესწავლა სხვადასხვა შემადგენლობის თანაპოლიეთერამიდების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები და ბიოდეგრადაციის სიჩქარე ცდებში *in vitro*.

სარეაქციო არიდან პოლიმერის გამოყოფას ვახდენდით წყალში გამოლექვით. გამოლექილ პოლიმერს რამდენიმე დღის განმავლობაში ვრეცხავდით გამხსნელისა (DMA) და პოლიკონდენსაციის დაბალმოლეკულური პროდუქტებისაგან (პ-

ნიტროფენოლი და  $\text{NEt}_3 \cdot \text{TosOH}$ ), რის შედეგადაც იგი თანდათან გადადის მყარ ან ელასტიურ კაუჩუკისმაგვარ მასაში (სტრუქტურისაგან დამოკიდებულებით). საბოლოო გაწმენდისათვის ვახდენდით პოლიმერის გადალექვას ქლოროფორმის ხსნარიდან ეთილაცეტატში.

ყველა მიღებულ თანაპოლიეტერამიდს ახასიათებს ფირწარმოქმნის უნარი. პოლიმერების ხსნარების (ქლოროფორმში) დასხმით ჰიდროფობურ ზედაპირზე და გამხსნელის სრული აორთქლებით მივიღეთ ელასტიური ფირები.

მიღებული თანაპოლიეტერამიდების მახასიათებლები მოყვანილია ცხრ. 3-ში. პოლიეტერამიდების სტრუქტურა დავადგინეთ ელემენტური ანალიზით, ფურიე ინფრექტროსკოპიით და ბმრ-სპექტრებით.

### ცხრილი 3.

#### ლიზინის გრძელჯაჭვიანი ალკილის ეთერების საფუძველზე მიღებული თანაპოლიეტერამიდების მახასიათებლები

№	თანაპოლიეტერამიდი	გამოსავალი, %	ρ <sub>დფ</sub>	M <sub>w</sub>	M <sub>w</sub> /M <sub>n</sub>
1	4-[Leu-6] <sub>0,8</sub> [Lys(Oct)] <sub>0,2</sub>	98	0,49	65000	1,25
2	4-[Leu-6] <sub>0,6</sub> [Lys(Oct)] <sub>0,4</sub>	97	0,46	65800	1,25
3	4-[Leu-6] <sub>0,4</sub> [Lys(Oct)] <sub>0,6</sub>	99	0,44	57100	1,27
4	8-[Leu-6] <sub>0,8</sub> [Lys-Oct)] <sub>0,2</sub>	96	0,46	66200	1,28
5	8-[Leu-6] <sub>0,8</sub> [Lys(Dod)] <sub>0,2</sub>	99	0,40	44800	1,29
6	8-[Leu-6] <sub>0,8</sub> [Lys(Hex)] <sub>0,2</sub>	100	0,41	45000	1,26
7	4-[Phe-6] <sub>0,8</sub> [Lys(Oct)] <sub>0,2</sub>	98	0,11	25000	1,25
8	4-[Phe-6] <sub>0,4</sub> [Lys(Oct)] <sub>0,6</sub>	98	-	-	-
9	4-[Phe-6] <sub>0,2</sub> [Lys(Oct)] <sub>0,8</sub>	99	-	-	-
10	8-[Phe-6] <sub>0,8</sub> [Lys(Oct)] <sub>0,2</sub>	97	0,37	41600	1,27
11	8-[Phe-6] <sub>0,4</sub> [Lys(Oct)] <sub>0,6</sub>	98	0,47	70000	1,5
12	8-[Phe-6] <sub>0,8</sub> [Lys(Dod)] <sub>0,2</sub>	99	0,29	32400	1,17
13	8-[Phe-6] <sub>0,6</sub> [Lys(Dod)] <sub>0,4</sub>	100	0,19	22700	1,13
14	8-[Phe-6] <sub>0,4</sub> [Lys(Dod)] <sub>0,6</sub>	99	*	*	*
15	8-[Phe-6] <sub>0,8</sub> [Lys(Hex)] <sub>0,2</sub>	99	0,35	32900	1,38

16	8-[Phe-6] <sub>0,6</sub> [Lys(Hex)] <sub>0,4</sub>	100	*	*	*
17	8-[Phe-6] <sub>0,4</sub> [Lys(Hex)] <sub>0,6</sub>	100	*	*	*

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

### 2.3. პოლიეთერამიდების სინთეზი ბის-(L-ფენილალანინ)- და ბის-(L-ლეიცინ)-1,6-ჰექსანდიოლდიეთერების საფუძველზე

თანაპოლიეთერამიდების სინთეზი ჩავატარეთ აქტივირებული პოლიკონდენსაციის მეთოდით, გარკვეული მოლური თანაფარდობით აღებული თანამონომერების (II, ა) და (II, ბ) ურთიერთქმედებით აქტივირებულ დიეთერებთან (V) ანალოგიურად ზემოთ მოყვანილ ოპტიმალურ პირობებში. შედეგად მივიღეთ მაღალმოლეკულური, შესანიშნავი ფირწარმოქმნის უნარის მქონე პოლიმერები. მათი ზოგიერთი მახასიათებელი მოყვანილია ცხრ. 4-ში.

#### ცხრილი 4.

#### ბის-( $\alpha$ -ამინომჟავა)-1,6-ჰექსანდიოლდიეთერების დი-პ-ტოლუოლსულფონატების საფუძველზე მიღებული თანაპოლიეთერამიდების მახასიათებლები

№	PEA	გამოსავალი, %	ბრუტო ფორმულა მოლ. მასა	η <sub>დფ.</sub> დლ/გ	Mw	Mw/Mn
1	8-[Phe-6] <sub>0,95</sub> [Leu-6] <sub>0,05</sub>	98	(C <sub>34</sub> H <sub>46</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ) <sub>0,95</sub> (C <sub>28</sub> H <sub>50</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ) <sub>0,05</sub> 510.7	0.39	53300	1.47
2	8-[Phe-6] <sub>0,9</sub> [Leu-6] <sub>0,1</sub>	97	(C <sub>34</sub> H <sub>46</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ) <sub>0,9</sub> (C <sub>28</sub> H <sub>50</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ) <sub>0,1</sub> 571.9	0.30	38100	1.40
3	8-[Phe-6] <sub>0,8</sub> [Leu-6] <sub>0,2</sub>	98	(C <sub>34</sub> H <sub>46</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ) <sub>0,8</sub> (C <sub>28</sub> H <sub>50</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ) <sub>0,2</sub> 565.15	0.27	31500	1.37
4	4-[Phe-6] <sub>0,8</sub> [Leu-6] <sub>0,2</sub>	98	(C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ) <sub>0,8</sub> (C <sub>24</sub> H <sub>42</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ) <sub>0,2</sub> 509.04	0.42	60000	1.45
5	4-[Phe-6] <sub>0,6</sub> [Leu-6] <sub>0,4</sub>	96	(C <sub>30</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ) <sub>0,6</sub> (C <sub>24</sub> H <sub>42</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ) <sub>0,4</sub> 509.04	0.31	32300	1.4

ბის-( $\alpha$ -ამინომჟავა)- $\alpha,\omega$ -ალკილენდიეთერების დი-პ-ტოლუოლსულფონატების მარილების ნაშთები აღნიშნულია: Leu-6, Phe-6 (x=6), x – დიოლის ნაშთია (1,6-ჰექსანდიოლი). ფრაგმენტების მოლური წილი მოყვანილია ქვედა ინდექსის სახით. მაგ., 8-[Phe-6]<sub>0,8</sub>[Leu-6]<sub>0,2</sub> ნიშნავს: co-PEA შედგენილია სებაცინის მჟავასაგან (y=8), L-ლეიცინისაგან (Leu), 1,6-ჰექსანდიოლისაგან (x=6);

### 3. პოლიმერების თვისებების შესწავლა

#### 3.1. პოლიმერების სხნადობა

დასინთეზებული პოლიამიდების უმეტესობა იხსნება ორგანულ გამხსნელებში გარკვეულ პირობებში. ეთანოლში, ქლოროფორმში და დიმეთილფორმამიდში იკვეთება

საერთო ტენდენცია - ლიზინის ალკილის ეთერის საფუძველზე მიღებული პოლიამიდების ხსნადობა უარესდება ალკილური ჩამნაცვლებლების ჰიდროფობურობის ზრდით, ბენზოლში კი ადგილი აქვს საპირისპირო მოვლენას – ჩამნაცვლებლის ჰიდროფობურობის ზრდით პოლიამიდის ხსნადობა უმჯობესდება.

ზოგადად, თანაპოლიეთერამიდების ხსნადობის ტენდენცია (ცხრ. 5) პოლიამიდების ხსნადობის ანალოგიურია. გვერდითი ალკილური ჩამნაცვლებლების სიგრძის ზრდით მცირდება თანაპოლიეთერამიდების ხსნადობა ეთანოლში და იზრდება ხსნადობა ბენზოლში, ამასთან ამ პროცესზე გავლენას ახდენს როგორც შეყვანილი ლიზინის ფრაგმენტების რაოდენობა, ისე მათ შედგენლობაში ალკილის რადიკალის სიგრძე (ჰიდროფობურობა).

**ცხრილი 5.**

**ლიზინის გრძელჯაჭვიანი ალკილის ეთერის შემცველი თანაპოლიეთერამიდების ხსნადობა.**

N	თანაპოლიეთერამიდი	10მგ პოლიმერის ხსნადობა 10მლ. გამხსნელში				
		ეთანოლი	CHCl <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	DMΦ	ბენზოლი
1	4-[Leu-6]	+	+	+	+	± tt
2	4-[Leu-6] <sub>0.8</sub> [Lys(Oct)] <sub>0.2</sub>	+	+	+	+	± tt
3	4-[Leu-6] <sub>0.6</sub> [Lys(Oct)] <sub>0.4</sub>	+tt	+	+	+	± tt
4	4-[Leu-6] <sub>0.4</sub> [Lys(Oct)] <sub>0.6</sub>	+tt,p	+	+	+	± tt
5	8-[Leu-6]	+	+	+	+	+ tt
6	8-[Leu-6] <sub>0.8</sub> [Lys(Oct)] <sub>0.2</sub>	+	+	+	+	± tt
7	8-[Leu-6] <sub>0.8</sub> [Lys(Dod)] <sub>0.2</sub>	+	+	+	+	± tt
8	8-[Leu-6] <sub>0.8</sub> [Lys(Hex)] <sub>0.2</sub>	+ t	+	+	+	± tt
9	8-[Phe-6]	± tt	+	+	+	±tt
10	8-[Phe-6] <sub>0.8</sub> [Lys(Oct)] <sub>0.2</sub>	+tt,p	+	+	+	± tt
11	8-[Phe-6] <sub>0.4</sub> [Lys(Oct)] <sub>0.6</sub>	+tt,p	+	+	+	± tt
12	8-[Phe-6] <sub>0.8</sub> [Lys(Hex)] <sub>0.2</sub>	+tt,p	+	+ t,p	+	± tt
13	8-[Phe-6] <sub>0.6</sub> [Lys(Hex)] <sub>0.4</sub>	+ tt,p	+	+	+ t	± tt
14	8-[Phe-6] <sub>0.4</sub> [Lys(Hex)] <sub>0.6</sub>	+ tt,p	+	+ t	+ t,g	+ tt,p

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

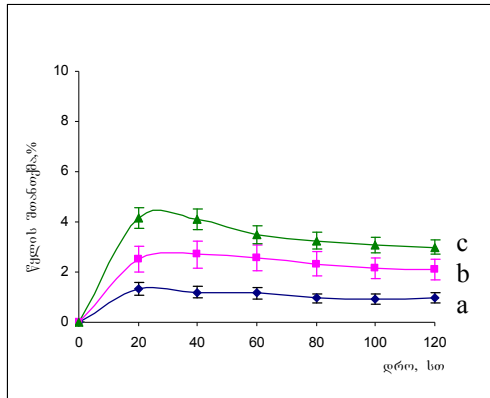
**3.2. წყლის ადსორბცია პოლიმერული ფირებით**

თანაპოლიეთერამიდების ჰიდროფობურობის შესაფასებლად შევისწავლეთ პოლიმერულ ფირების მიერ წყლის ადსორბცია წონითი მეთოდით.

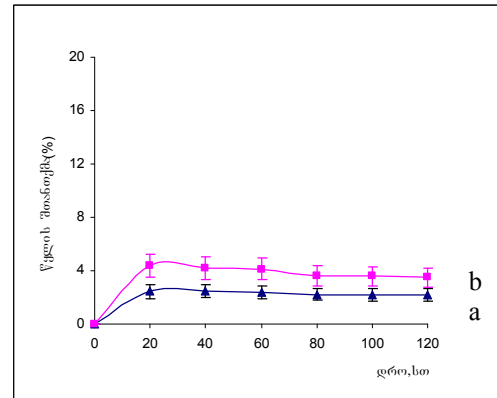
ჩვენს მიერ მიღებული ადსორბციული მრუდების თითქმის უმეტესობის საინტერესო თავისებურებაა ის, რომ 20 საათის შემდეგ პოლიეთერამიდების ფირები კარგავს აღებული მასის ნაწილს (ნახ. 1-4), რაც შეიძლება უკავშირდებოდეს ან ადსორბირებული წყლის დესორბციას პოლიმერში გარკვეული სტრუქტურული

რეორგანიზაციის გამო, ან პოლიმერში არსებული დაბალმოლეკულური მინარევების წყლით თანდათანობით გამორეცხვას.

თავდაპირველად შევავსეთ ბის-(L- $\alpha$ -ამინომჟავა)-1,6-ჰექსანდიოლდიეთერების საფუძველზე მიღებული თანაპოლიეთერამიდების მიერ წყლის შთანთქმის უნარი. აღმოჩნდა, რომ თანაპოლიეთერამიდებში: 8-[Phe-6]<sub>0.95</sub>[Leu-6]<sub>0.05</sub>, 8-[Phe-6]<sub>0.9</sub>[Leu-6]<sub>0.1</sub> და 8-[Phe-6]<sub>0.8</sub>[Leu-6]<sub>0.2</sub> – [Leu-6] ფრაგმენტების მოლური წილის ზრდა წარმოაჩენს წყლის შთანთქმის უნარის გარკვეული ზრდის ტენდენციას, (ნახ. 1) რაც მოსალოდნელიც იყო ლეიცინის მეორეული ბუტილის რადიკალის ნაკლები ჰიდროფობურობის გათვალისწინებით ფენილალანინის ბენზილის რადიკალთან შედარებით.



**ნახ.1.** თანაპოლიეთერამიდებით წყლის შთანთქმა 37°C  
 a) 8-[Phe-6]<sub>0.95</sub>[Leu-6]<sub>0.05</sub>;  
 b) 8-[Phe-6]<sub>0.9</sub>[Leu-6]<sub>0.1</sub>  
 c) 8-[Phe-6]<sub>0.8</sub>[Leu-6]<sub>0.2</sub>

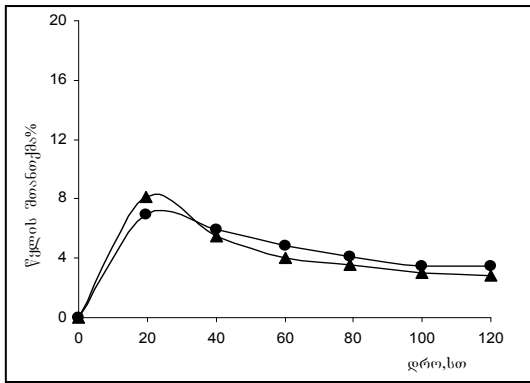


**ნახ.2.** თანაპოლიეთერამიდებით წყლის შთანთქმა 37°C  
 a) 4-[Phe-6]<sub>0.8</sub>[Leu-6]<sub>0.2</sub>  
 b) 4-[Phe-6]<sub>0.6</sub>[Leu-6]<sub>0.4</sub>

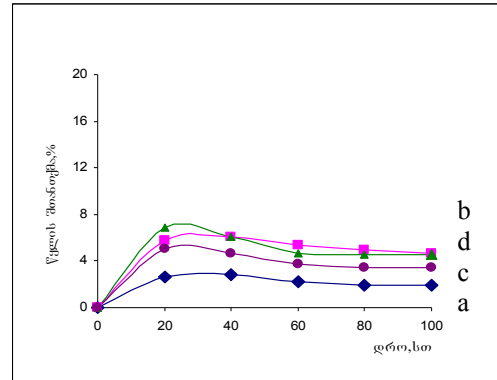
იგივე ტენდენცია ვლინდება 4-[Phe-6]<sub>0.8</sub>[Leu-6]<sub>0.2</sub> და 4-[Phe-6]<sub>0.6</sub>[Leu-6]<sub>0.4</sub> პოლიმერების შედარებისას (ნახ. 2).

გვერდითი გრძელჯაჭვიანი ალკილური ჩამნაცვლებლების შემცველი პოლიმერების შეფასებისათვის ავირჩიეთ ორი თანაპოლიეთერამიდი ჰიდროფობური ამინომჟავების – L-ლეიცინისა და L-ფენილალანინის საფუძველზე: 8-[Leu-6]<sub>0.8</sub>[Lys-(Dod)]<sub>0.2</sub> და 8-[Phe-6]<sub>0.8</sub>Lys(Dod)]<sub>0.2</sub> (ლიზინის დოდეცილის ეთერის მოლური წილი ორივე პოლიმერში თანაბარია).

პირველი 20 საათის განმავლობაში პოლიმერების ფირების მასის ზრდა შეადგენს ~8% (ნახ. 3). როგორც ვხედავთ, ადსორბირებული წყლის რაოდენობა ნაკლებად არის დამოკიდებული ჰიდროფობური ამინომჟავების (Leu და Phe) ბუნებაზე, თუმცა ჰომოპოლიეთერამიდების შემთხვევაში Phe შემცველი პოლიმერები უფრო ჰიდროფობურნი არიან, ვიდრე Leu შემცველი ანალოგები. გაცილებით მაღალი ჰიდროფობურობის დოდეცილური ჯგუფების თანაობისას განსხვავება ბუტილის და ბენზილის რადიკალების ჰიდროფობურობაში, როგორც ჩანს ნიველირდება.



**ნახ. 3.** თანაპოლიეტერამიდებით წყლის შთანთქმა 37°C  
 ა) 8-[Leu-6]<sub>0.8</sub>[lys(Dod)]<sub>0.2</sub>  
 ბ) 8-[Phe-6]<sub>0.8</sub>[lys(Dod)]<sub>0.2</sub>



**ნახ.4.** თანაპოლიეტერამიდებით წყლის შთანთქმა 37°C  
 ა) 4-[Leu-6]<sub>0.8</sub>[Lys(Oct)]<sub>0.2</sub>,  
 ბ) 4-[Leu-6]<sub>0.6</sub>[Lys(Oct)]<sub>0.4</sub>,  
 ც) 4-[Leu-6]<sub>0.4</sub>[Lys(Oct)]<sub>0.6</sub>,  
 დ) 4-[Leu-6]<sub>0.2</sub>[Lys(Oct)]<sub>0.8</sub>,

ალკილური ჩამნაცვლებლების რაოდენობის ვარიაციასა თანაპოლიეტერამიდებში 4-[Leu-6]<sub>0.8</sub>[Lys(Oct)]<sub>0.2</sub>, 4-[Leu-6]<sub>0.6</sub>[Lys(Oct)]<sub>0.4</sub>, 4-[Leu-6]<sub>0.4</sub>[Lys(Oct)]<sub>0.6</sub>, 4-[Leu-6]<sub>0.2</sub>[Lys(Oct)]<sub>0.8</sub> – კორელაცია ალკილური ჩამნაცვლებლების რაოდენობასა და წყლის შთანთქმის უნარს შორის არ შეინიშნება (ნახ. 4). ეს შესაძლოა გამოწვეული იყოს ორი ურთიერთსაწინააღმდეგო ეფექტით: ერთის მხრივ, ლიზინის ალკილის ეთერის წილის ზრდა იწვევს მაკრომოლეკულის ჰიდროფობურობის ზრდას, ხოლო მეორეს მხრივ იგივე ლიზინის შემცველობის ზრდა იწვევს მაკრომოლეკულის ჰიდროფილურობის ზრდას ჰიდროფილური ამიდური ბმების წილის გაზრდისა და ჰიდროფობური რთულეთერული ბმების წილის შემცირების ხარჯზე.

ზოგადად, მიღებული შედეგების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ თანაპოლიეტერამიდების ჰიდროფობურ-ჰიდროფილური ბალანსის ვარიაცია შესაძლებელია მათი სტრუქტურის ცვლილებით. ამ პარამეტრის რეგულირების ფართო შესაძლებლობა მეტად მნიშვნელოვანია პოლიმერების საფუძველზე წამლების კონტროლირებადი გამოყოფის სისტემების კონსტრუირებისას.

### 3.3. თანაპოლიეტერამიდების თერმული თვისებების კვლევა

მიღებული თანაპოლიეტერამიდების თერმული თვისებები შევისწავლეთ დიფერენციალური მასკანირებელი კალორიმეტრით (DSC) ტემპერატურული ინტერვალში – -20°C÷200°C, გაცხელების სიჩქარე – 10 °K/წთ. ჩვენს მიერ მიღებული პოლიეტერამიდების თერმული თვისებები მოყვანილია მე-6 ცხრილში.

მიღებული პოლიეტერამიდების უმეტესობის თერმოგრამებზე შეიმჩნევა გამინების ტემპერატურისათვის (Tg) დამახასიათებელი გადასვლები, ხოლო რიგ შემთხვევებში მკვეთრად გამოხატული, მაგრამ საკმაოდ გაშლილი ენდოთერმული პიკები. რენტგენოსტრუქტურული მონაცემებით, რომელიც ჩატარებული იყო ყველაზე ძლიერი ენდოთერმული პიკის მქონე პოლიმერებისათვის, დასინთეზებული

თანაპოლიეტერამიდები ამორფული ნივთიერებებია. ეს ფაქტი, პიკების საკმაოდ გაშლილი ფორმა და პროცესის ენთალპიის ზრდა გვერდითი ჩამნაცვლებლების შემცველობის ზრდასთან ერთად, უფლებას გვაძლევს დავასკვნათ, რომ ლღობის ენდოთერმები შეესაბამება გვერდითი ჰიდროფობური ჩამნაცვლებლების მიერ წარმოქმნილი დომენების ლღობას.

თანაპოლიეტერამიდების გამინების ტემპერატურა ნაკლებია ფიზიოლოგიურზე (37°C), რაც მათი მედიცინაში ელასტიური ფირების სახით გამოყენების პერსპექტივებს შლის.

### 3.4. თანაპოლიეტერამიდების ბიოდეგრადაცია ცდებში *in vitro*

პოლიმერების ბიოდეგრადაციის უნარის, სიჩქარისა და მექანიზმის შესწავლა ბიოდეგრადირებადი პოლიმერების ქიმიის საკვანძო ამოცანას წარმოადგენს.

დასინთეზებული პოლიმერების ბიოდეგრადაციას ვსწავლობდით გრავიმეტრული მეთოდით ცდებში *in vitro*, ფიზიოლოგიურთან მიახლოებულ პირობებში (pH=7,4; t=37°C). ფერმენტებად ვიყენებდით ჰიდროლაზებს – α-ქიმოტრიფსინსა და ლიპაზას. ბიოდეგრადაციის კინეტიკას (დროში წონის კლება მგ/სმ<sup>2</sup>) ვსწავლობდით სტანდარტული ფირების (d=4სმ, m=0,5-0,6გ) მოთავსებით 0,2 N ფოსფატური ბუფერის ხსნარში, ან ფერმენტებიან ხსნარში იგივე ბუფერში. 20-საათიანი ინკუბაციის შედეგ ფირებს ვიღებდით, ვრეცხავდით გამოხდილი წყლით, ვაშრობდით მუდმივ წონამდე. აღწერილ პროცედურას ვიმეორებდით ბიოდეგრადაციის ჯამური დროის – 120 საათის შესრულებამდე.

### ცხრილი 6.

პოლიამიდებისა და პოლიეტერამიდების თერმული მახასიათებლები

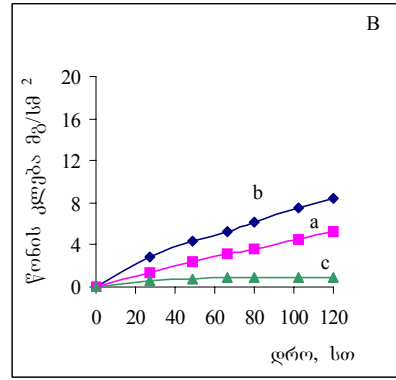
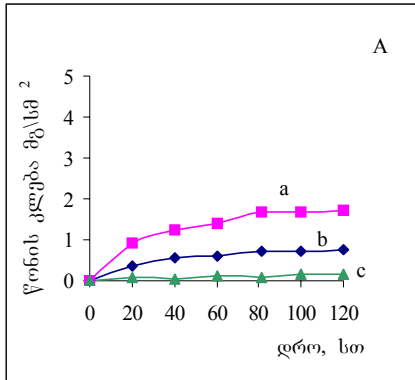
CO-PEA	I გაზომვა				II გაზომვა			
	Tg (C°)	Tm (C°)	ΔH (J/g)	Tp (C°)	Tg (C°)	Tm (C°)	ΔH (J/g)	Tp (C°)
4-[Leu-6] <sub>0.8</sub> [Lys (Oct)] <sub>0.2</sub>	11,5 / 26,2				24,70			
4-[Leu-6] <sub>0.6</sub> [Lys (Oct)] <sub>0.4</sub>	6,2 / 21,9				26,90			
4-[Leu-6] <sub>0.4</sub> [Lys (Oct)] <sub>0.6</sub>	9,3 / 22,1				16,10			
8-[Phe-6] <sub>0.8</sub> [Lys (Oct)] <sub>0.2</sub>	7,4 / 20,4	55,90	5,71	71,40	22,40	59,20	6,40	73,30
8-[Phe-6] <sub>0.4</sub> [Lys (Oct)] <sub>0.6</sub>	11,50	56,20	10,28	71,30	19,00	61,90	10,82	74,00
8-[Leu-6] <sub>0.8</sub> [Lys (Oct)] <sub>0.2</sub>	10,50				13,90			
8-[Leu-6] <sub>0.8</sub> [Lys (Dod)] <sub>0.2</sub>	13,30				18,80			
8-[Phe-6] <sub>0.8</sub> [Lys (Dod)] <sub>0.2</sub>	10,70	56,60	6,72	69,50	19,50	59,00	8,91	72,90
8-[Phe-6] <sub>0.8</sub> [Lys (Hex)] <sub>0.2</sub>	12,40	57,80	18,33	70,40	19,30	60,90	19,88	71,90
8-[Leu-6] <sub>0.8</sub> [Lys (Hex)] <sub>0.2</sub>	9,80	54,70	10,12	64,40	13,70	58,40	12,17	67,10
8-[Phe-6] <sub>0.6</sub> [Lys (Hex)] <sub>0.4</sub>	11,40	54,30	30,50	73,30	19,50	58,50	33,07	73,60
8-[Phe-6] <sub>0.4</sub> [Lys (Hex)] <sub>0.6</sub>	22,40	56,90	51,15	80,10	23,90	58,80	41,05	78,00
8-[Phe-6] <sub>0.4</sub> [Lys (Dod)] <sub>0.6</sub>	12,00	54,9 / 77,4	31,95	86,90	10,60	59,5/80,3	32,45	88,40
8-Lys(Oct)					24,30	73,10	21,84	93,90
8-Lys(Dod)					20,10	51,2/76,3	42,47	87,50

8-Leu-6	9,70						
8-Phe-6	21,00	54,50	15,48	88,90			

Tm - T melting

Tp - T peak

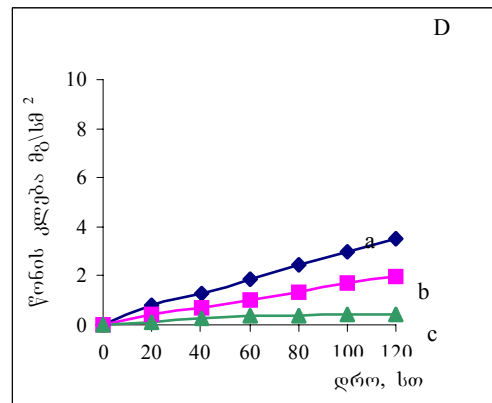
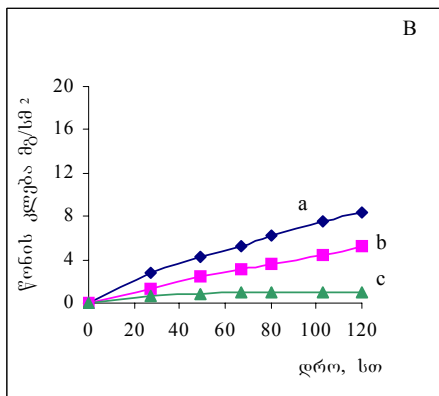
/ - ნიშნავს, რომ თერმოგრამაზე მიღებულია მონაცემები საფეხურების ან ორი პიკის სახით; I გაზომვა ნიშნავს – ნიმუშის თერმოგრამა გადაღებულია პირველად; II



გაზომვა - ნიმუშის თერმოგრამა გადაღებულია დაყოვნების (2 თვის) შემდეგ.

**ნახ.5.** თანაპოლიეთერამიდების 8-[Leu-6]<sub>0,8</sub>[Lys(Oct)]<sub>0,2</sub> (A), 8-[Phe-6]<sub>0,8</sub>[Lys(Oct)]<sub>0,2</sub> (B) ბიოდეგრადაცია ცდებში *in vitro*; a-ლიპაზა; b- $\alpha$ -ქიმოტრიფსინი; c - ბუფერი.

მიღებული შედეგების ანალიზმა აჩვენა, რომ ფერმენტების თანაობისას ჰიდროლიზი გაცილებით ღრმად და სწრაფად მიმდინარეობს, ვიდრე სუფთა ბუფერში, რაც აშკარად მიუთითებს ფერმენტებით კატალიზირებულ პროცესზე; ძირითად ჯაჭვში Lys(Alk) შემცველი თანაპოლიეთერამიდების შემთხვევაში ფენილალანინის საფუძველზე მიღებული პოლიმერები უფრო სწრაფად ჰიდროლიზდებიან ორივე ფერმენტით ლეიციწმემცველ ანალოგებთან შედარებით (ნახ. 5). დადგენილია, რომ ლიზინის ერთი და იგივე მოლური წილის შემცველობისას თანაპოლიეთერამიდურ სუბსტრატებში ალკილის რადიკალის დაგრძელება ამცირებს ბიოდეგრადაციის სიჩქარეს, რაც ნაჩვენებია ფენილალანინის შემცველი პოლიმერული სუბსტრატების 8-[Phe-6]<sub>0,8</sub>[Lys(Oct)]<sub>0,2</sub>, 8-[Phe-6]<sub>0,8</sub>[Lys(Dod)]<sub>0,2</sub>, 8-[Phe-6]<sub>0,8</sub>[Lys(Hex)]<sub>0,2</sub> მაგალითზე (ნახ. 6). სავარაუდოდ, ეს დაკავშირებულია ფერმენტების კონკურენტული ინჰიბირებით,

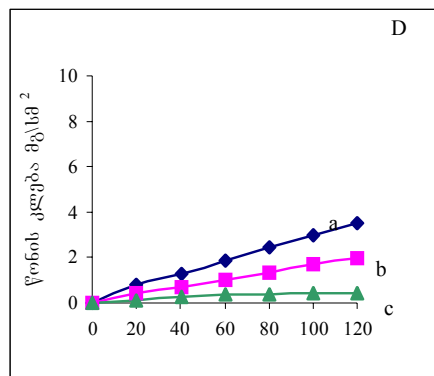


რომლის ხარისხი იზრდება რადიკალის დაგრძელებით.



**ნახ. 6.** L-ლიზინის ალკილის ეთერების შემცველი თანაპოლიეტერამიდების ბიოდეგრადაცია ცდებში *in vitro*: **a-** α,ω ქიმოტრიფსინი, **b-** ლიპაზა, **c-** ბუფერი; **B)** 8-[Phe-6]<sub>0,8</sub>[Lys(Oct)]<sub>0,2</sub>, **D)** 8-[Phe-6]<sub>0,8</sub>[Lys(Dod)]<sub>0,2</sub>, **E)** 8-[Phe-6]<sub>0,8</sub>[Lys(Hex)]<sub>0,2</sub>;

საკონტროლო ცდებით დადგენილია, რომ ლიზინის ეთერების საფუძველზე მიღებული ჰომოპოლიამიდები 8-Lys(Oct), 8-Lys(Dod) და 8-Lys(Hex) არ განიცდიან α-ქიმოტრიფსინითა და ლიპაზით კატალიზირებულ *in vitro* ბიოდეგრადაციას. ეს გვადლევს უფლებას დავასკვნათ, რომ ლიზინთან დაკავშირებული გვერდითი ჯაჭვების რთულეთერული ბმები არ განიცდიან ფერმენტულ ჰიდროლიზს და თანაპოლიეტერამიდების ბიოდეგრადაცია მიმდინარეობს ძირითადი ჯაჭვების



რთულეთერული ბმების გახლეჩის ხარჯზე.

ამგვარად შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ თანაპოლიეტერამიდების ბიოდეგრადაციის მექანიზმისა და სიჩქარის რეგულირება შესაძლებელია ფართო ზღვრებში როგორც მათი ძირითადი ჯაჭვის თვისებების, ასევე გვერდითი ჩამნაცვლებლების სტრუქტურისა და რაოდენობრივი შემცველობის ვარირებით.

## დასკვნები

- 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 თანაპოლიეტერამიდი. მიღებულია ასევე ფენილალანინისა და ლეიცინის შემცველი 5 ახალი თანაპოლიეტერამიდი. დადგენილია დასინთეზებული პოლიმერების სტრუქტურა, განსაზღვრულია მათი მოლეკულური მასები და პოლიდისპერსულობა.
- შესწავლილია მიღებული პოლიმერების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები, მათ შორის ხსნადობა და ჰიდროფობურობა. ნაჩვენებია, რომ ლიზინის ალკილის ეთერების საფუძველზე მიღებული პოლიმერების, როგორც პოლიამიდების, ასევე თანაპოლიეტერამიდების ხსნადობა ამ კლასის პოლიმერების ტრადიციულ გამხსნელებში (ქლოროფორმი, ეთანოლი, დიმეთილფორმამიდი) მცირდება ალკილის რადიკალის დაგრძელებით (ჰიდროფობურობის ზრდით), ხოლო პირიქით, იზრდება ხსნადობა ისეთ არატრადიციულ გამხსნელში, როგორიცაა 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 ( $\alpha$ -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.
  5. 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.

**სადისერტაციო ნაშრომის ძირითადი შედეგები გამოქვეყნებულია შემდეგ შრომებში:**

1. **Непаридзе Н.**, Мачаидзе М., Заврадашвили Н., Мазанашвили Н., Табидзе В., Тугуши Д., Кацарава Р., Биодegradируемые сополиэфирамиды с гидрофобными боковыми заместителями, «Полимеры и медицина», Россия, г. Санкт-Петербург, 2006, т.2, с. 27-33.
2. ჯობაძე გ., **ნეფარიძე ნ.**, მაჩაიძე მ., ხარაძე დ., ქაცარავა რ.. L-ლიზინის ბენზილის ეთერისა და გრძელჯაჭვიანი ალკილის ეთერების შემცველი თანაპოლიეტერამიდების ბიოდეგრადაცია ცდებში *in vitro*,. Georgia Chemical Journal, 2006, v. 2, p. 397-401.
3. Katsarava R., Jokhadze G., **Neparidze N.**, Zavradaшvili N. , Chkhaidze E., Non-Traditional Macromolecular Systems Composed Of  $\alpha$ -amino Acids, Yerevan Institute “Plastpolymer” International conference ”New Polymer systems for Biotechnological and Biomedical

Applicatios” Yerevan, Republic of Armenia July 12-14, 2005, p.66-74.

4. **Neparidze N.**, Katsarava R., Tugushi D., Gverdtsiteli G., Otiashvili G., Bashureli N. „Synthesis and Atudy of Biodegradable Functional Poly(esterethanes)s with Lateral”, Yerevan Institute „Plastpolymer” New Polymer systems for Biotechnological and Biomedical Applicatios Yerevan, Republic of Armenia July 12-14, 2005, p.140-145.

5. **Непаридзе Н.**, Джохадзе Г., Заврадашвили Н., Гогуадзе Ц., Кацарава Р. Новые биодегрируемые сополи(эфирамиды) на основе  $\alpha$ -аминокислот, алифатических диолов и дикарбоновых кислот. Всероссийская конференция с международным участием, Улан-Удэ, 2002, 22-27 августа, с.108-109.

6. **ნეფარიძე ნ.**, ჯოხაძე გ., ზავრადაშვილი ნ., გოგუაძე ც., ქაცარავა რ., ახალი ბიოდეგრადირებადი თანაპოლიეტერამიდები  $\alpha$ -ამინომჟავების, ალიფატური დიოლების და დიკარბონმჟავების საფუძველზე, მეოთხე რესპუბლიკური სამეცნიერო-მეთოდური კონფერენცია ქიმიაში, თბილისი, 2002, 29-31 ოქტომბერი, გვ. 37-38.

7. ჩხაიძე ე., **ნეფარიძე ნ.**, ბიოდეგრადირებადი უჯერი თანაპოლიეტერამიდების სინთეზი და მათი პოლიმერანალოგიური გარდაქმნები საქართველოს ქიმიური საზოგადოება, მეხუთე რესპუბლიკური კონფერენცია ქიმიაში. თბილისი, 2004, 28-30 ოქტომბერი, გვ. 53.