

[ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ
ՆԱԽՆԱԽԱՐԱՆ]

Ն.Ա. ԴՈՒՐԳԱՐՅԱՆ

ԿԵՆՍԱԿԿՏԻՎ ՊՈԼԻՄԵՐՆԵՐ



ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

Ն.Ա. ԴՈՒՐԳԱՐՅԱՆ

ԿԵՆՍԱԱԿՏԻՎ ՊՈԼԻՍԵՐՆԵՐ

ԴԱՍԱԽՈՍՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՇԱՐՔ

ԵՐԵՎԱՆ

ԵՊՀ ՀՐԱՏԱՐԱԿՉՈՒԹՅՈՒՆ

2016

ՀՏԴ 615.31 (042.4)

ԳՄԴ 52.81 ց7

Դ 980

*Հրատարակության է երաշխավորել
ԵՊՀ դեղագիտության և քիմիայի
ֆակուլտետի գիտական խորհուրդը*

Գրախոս՝ ք.գ.դ. Ս. Գ. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ

*ՀՀ ԳԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի
գիտատեխնոլոգիական կենտրոնի կոմպոզիտների
լաբորատորիայի վարիչ*

ԴՈՒԳԱՐՅԱՆ ՆԱՐԻՆԵ

Դ 980 **Կենսաակտիվ պոլիմերներ** (Դասախոսությունների շարք) /
Ն. Դուրգարյան. -Եր.: ԵՊՀ հրատ., 2016, 90 էջ:

Ուսումնական ձեռնարկը կազմված է ԵՊՀ դեղագիտության և քիմիայի ֆակուլտետի «Կենսաակտիվ պոլիմերներ» առարկայի ուսումնական ծրագրին համապատասխան: Վերջին ժամանակներս կենսաակտիվ պոլիմերները լայն կիրառություն են գտել տարբեր բնագավառներում, այդ թվում՝ բժշկության, դեղագործության մեջ, կենսասենտրոններում և այլուր: Ձեռնարկում համառոտակի քննարկվում են այդ պոլիմերների տեսակները, դրանց ներկայացվող պահանջները, կառուցվածքի մոդելավորման և օրգանիզմում դրանց գործելու հիմնական սկզբունքները, սինթեզի եղանակները, ինչպես նաև դրանց կիրառությունը և կիրառական հնարավորությունները:

Ուսումնական ձեռնարկը նախատեսված է դեղագիտության և քիմիայի ֆակուլտետի մագիստրատուրայի ուսանողների համար: Այն կարող է օգտակար լինել նաև դեղերի սինթեզով զբաղվող մասնագետների, ինչպես նաև նոր կենսատեխնոլոգիաների կիրառմամբ հետաքրքրվող անձանց համար:

ՀՏԴ 615.31 (042.4)

ԳՄԴ 52.81 ց7

ISBN 978-5-8084-2076-2

© ԵՊՀ հրատ., 2016

© Դուրգարյան Ն., 2016

ՆԵՐԱՄՈՒԹՅՈՒՆ

Պոլիմերները բարձր մոլեկուլային զանգված ունեցող միացություններ են, որոնց մոլեկուլները կազմված են բազմաթիվ անգամ կրկնվող ատոմային խմբավորումներից՝ օղակներից, որոնք իրականում կամ ապրիորի ստացվել են ցածր մոլեկուլային զանգված ունեցող մոլեկուլներից: Դրանց մոլեկուլային զանգվածը տատանվում է 1000-մինչև մի քանի միլիոն: Գոյություն ունեն բնական և սինթետիկ պոլիմերներ: Բնական անօրգանական պոլիմերներից են՝ գրաֆիտը, սիլիցիումի երկօքսիդը, ալմաստը: Օրգանական բնական պոլիմերներից են՝ բնական կաուչուկը, սպիտակուցները, օսլան, նուկլեինաթթուները: Կենսապոլիմերներից են կազմված կենդանի օրգանիզմների բոլոր բջիջները:

Սինթետիկ միացությունները ստացվում են հիմնականում նավթից և գազից: Ստացման եղանակով դրանք բաժանվում են *պոլիմերման* (շղթայական աճի մեխանիզմ) և *պոլիկոնդենսման* (աստիճանական աճի մեխանիզմ): Նոր պոլիմերներ կարելի է ստանալ նաև սինթետիկ և բնական պոլիմերների քիմիական մոդիֆիկացիայի ճանապարհով:

Պոլիմերների կիրառությունը տնտեսության տարբեր բնագավառներում, այդ թվում՝ նաև բժշկության մեջ, կապված է դրանց ֆիզիկաքիմիական և ֆիզիկամեխանիկական բնութագրիչների յուրահատուկ կոմպլեքսի, հումքի մատչելիության, լայն սահմաններում դրանց մշակելիության մոդիֆիկացիոն ունակության հետ: Սինթետիկ պոլիմերներից պատրաստված իրերն իրենց հատկություններով հաջողությամբ մրցակցում են ավանդական նյութերից՝ մետաղներից, ապակուց, բնական կաուչուկից պատրաստված անալոգ նմուշների հետ՝ նշանակալիորեն գերազանցելով դրանց իրենց տնտեսական ցուցանիշներով: Որոշ դեպքերում սինթետիկ պոլիմերները անփոխարինելի նյութեր են, օրինակ՝ արյան փոխներարկման էլաստիկ, թափանցիկ խողովակների պատրաստման

համար: Պոլիմերային նյութերի հիմնական առավելություններն են.

- բարձր կայունությունը մթնոլորտային և ռադիացիոն ազդեցությունների, ազդեսիվ միջավայրների, մեծ ծանրաբեռնվածությունների նկատմամբ,
- ցածր ջերմահաղորդականությունը,
- բարձր արտադրողականությունը,
- ստացման և վերամշակման մեթոդների ցածր էներգատարությունը
- էժանությունը,
- իրերի թեթևությունը,
- կենսահներատությունը:

Պոլիմերները կարող են լինել *թերմոպլաստիկ* (թերմոպլաստներ) և *թերմոռեակտիվ* (ռեակտոպլաստներ)՝ կախված տաքացնելիս պոլիմերների վարքից: Թերմոպլաստները կարող են բազմաթիվ անգամ փափկել տաքացնելիս և պնդանալ սառեցնելիս: Այսինքն՝ իրի պատրաստումից հետո դրանք պահպանում են իրենց հատկությունը երկրորդային վերամշակման համար: Հատկապես շատ են տարածված պոլիէթիլենային, պոլիպրոպիլենային, պոլիվինիլքլորիդային, պոլիստիրոլային թերմոպլաստները: Թերմոպլաստ են, օրինակ, բուժական պրակտիկայում օգտագործվող պոլիմեթիլմետակրիլատը, պոլիվիլը: Ռեակտոպլաստները իրեր պատրաստելու գործընթացում տաքացնելիս նախ փափկում են, ապա այդ պրոցեսը ուղեկցող անդամալի քիմիական փոխակերպումների հետևանքով վեր են ածվում չհալվող և անլուծելի նյութերի: Ավելի կիրառական ռեակտոպլաստները ստացվում են ֆենոլֆորմալդեհիդային, պոլիէսթերային, էպօքսիդային, կարբամիդային խեժերի հիման վրա: Պահանջվող հատկություններով (բարձր կոշտություն, մաշվածակայունություն, էլաստիկություն, բարելավված հակաֆրիկցիոն հատկությունները և այլն) պոլիմեր ստանալու համար կարող են ավելացվել տարբեր լցոններ, պլաստիֆիկատորներ, կայունացուցիչներ և այլ բա-

ղաղրամասեր: Այսպիսով՝ անհրաժեշտ հասկությունների կոմպլեքսն ապահովելու համար պոլիմերային նյութերի ստացման համար կարևոր է ճիշտ ընտրել դրանց կառուցվածքը և օժանդակ նյութերը:

ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

«Կենսաբանական ակտիվություն» հասկացությունը ներառում է ազդեցությունների լայն շրջանակ: Քիմիական ազդեցության տեսանկյունից կենսաբանական ակտիվ միացություններ ասելով ընդունված է հասկանալ նյութեր, որոնք կարող են ազդել կենսաբանական համակարգերի, այդ թվում՝ նաև մարդկային օրգանիզմի վրա՝ կարգավորելով նրա կենսազործունեությունը: Նման ազդեցության հնարավորությունն էլ հենց համարվում և դիտարկվում է որպես կենսաբանական ակտիվություն:

«Կարգավորում» տերմինը վերաբերում է ազդեցությունների լայն շրջանակին, օրինակ՝ խթանում, արգելակում, այս կամ այն ախտանիշների զարգացում և այլն:

Կենսաբանական ակտիվության ծայրահեղ դրսևորում է բիոցիդ ազդեցությունը: Լատիներենից թարգմանությամբ *բիոցիդ* նշանակում է «կյանք սպանող»: Բիոցիդները քիմիական նյութեր են, որոնք ստեղծված են որպես պայքարի միջոց վնասատու օրգանիզմների դեմ: Այդպիսի բիոցիդներից են հերբիցիդները, ֆակտերոցիդները, ֆունգիցիդները, ինսեկցիդները, որոնք համապատասխանաբար ոչնչացնում են սնկերին, բակտերիաներին, միջատներին, տզերին: Անհրաժեշտ է բիոցիդներին դիտարկել կենսաակտիվ միացությունների շարքում, քանի որ շատ հաճախ փոքր կոնցենտրացիաների դեպքում դրանք կենդանի օրգանիզմների վրա թողնում են ոչ թե լետալ, այլ խթանող ազդեցություն:

Մարդիկ քաղաքակրթության զարգացման բոլոր փուլե-

րում փորձել են բուժել հիվանդությունները՝ դրա համար մինչև 19-րդ դարի վերջը օգտագործելով հիմնականում բուսական կամ կենդանական ծագում ունեցող նյութեր: Ավելի հաճախ օգտագործվել են խառնուրդներ՝ հաճախ անհայտ բաղադրության: Օրգանական քիմիայի զարգացումը հնարավորություն տվեց լայնորեն կիրառելու բժշկության բնագավառում առաջին որոշակի բաղադրությամբ սինթետիկ պատրաստուկներ, որոնք համարյա ամբողջությամբ դուրս են մղել բնականներին: Ներկայումս հայտնի են բազմաթիվ նման նյութեր, որոնց լայն կիրառումը հնարավորություն է տալիս ստեղծելու բարձր արդյունավետ դեղեր, բիոցիդներ, օգտակար միկրոօրգանիզմների և բույսերի աճի խթանիչներ և այլն: Մակայն շատ դեպքերում հայտնի կենսաակտիվ միացությունների կիրառման հնարավորությունները օգտագործվում են ոչ լիարժեք, ցածր արդյունավետությամբ: Այսպես՝ որոշ դեղեր և կենսակարգավորիչներ բնութագրվում են ազդող դեղաչափերի և կոնցենտրացիաների նեղ տիրույթներով, որոնց գերազանցումը բերում է կողմնակի ազդեցությունների: Դեղը կարող է ազդել ոչ միայն վնասված օրգանի վրա, այլ նաև կարող է տարածվել՝ օրգանիզմի այլ մասերը հանգեցնելով սուր թունավորումների:

Կենսաակտիվ միացության օգտագործման դեպքում դրա կենսաաքայքայումը (բիոդեգրացիան), ինչպես նաև կառուցվածքային փոփոխությունները անհրաժեշտություն են առաջացնում դեղը օգտագործելու առավելագույն չափաբաժնով և բազմաթիվ անգամներ: Սինթետիկ դեղերի հետ են արդարացիորեն կապում դեղագործական թերապիայի հսկայական հաջողությունները: Համարյա բոլոր կիրառվող դեղերը ցածրամոլեկուլային միացություններ են այն դեպքում, երբ բնական ծագում ունեցող շատ դեղամիջոցներ կենսապոլիմերներ են՝ սպիտակուցներ, պեպտիդներ, կամ պոլիշաքարներ:

Պոլիմերային դեղերին անցումը հնարավորություն է տալիս.

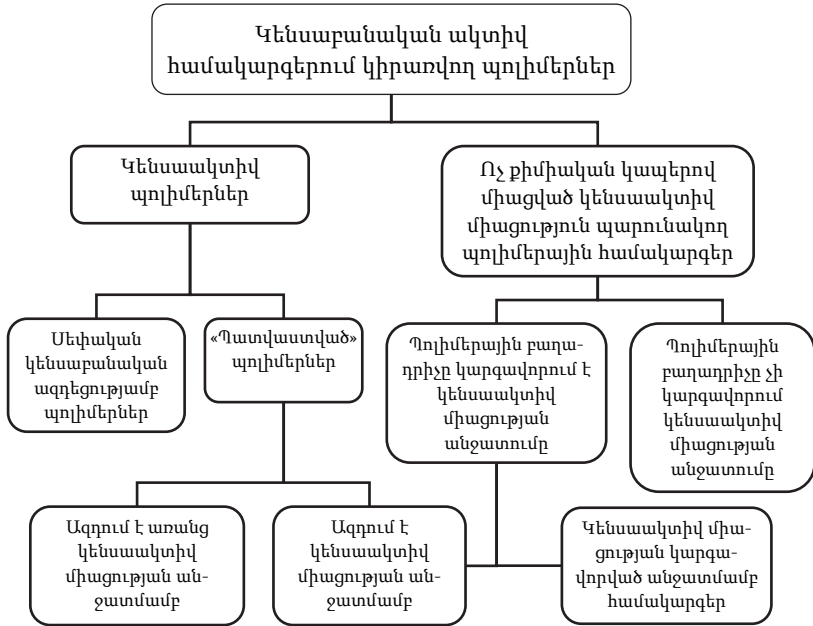
1. դեղի ազդեցության պրոլանգացում, այսինքն՝ երկարացնել դրա ազդեցության ժամանակամիջոցը՝ օրգանիզմում պոլիմերի հետ միացած կենսաակտիվ միացության աստիճանաբար անջատման շնորհիվ,
2. դեղը ընտրողաբար ուղղել որոշակի օրգաններ և հյուսվածքներ,
3. ստանալ առավել կատարելագործված դեղաձևեր. անլուծելի նյութը վերածել լուծելիի և, հակառակը, ներարկման դեղերը վերածել ներքին ընդունման դեղերի և այլն:

Պոլիմերները, որոնք կիրառվում են կենսաբանական ակտիվությամբ օժտված համակարգերում, կարելի է բաժանել երկու մեծ խմբի՝ կենսաակտիվ պոլիմերներ և ոչ քիմիական կապերով միացված կենսաակտիվ միացություն պարունակող պոլիմերային համակարգեր (նկ. 1): Կենսաակտիվ պոլիմերները նույնպես պայմանականորեն կարելի է բաժանել երկու մեծ խմբի.

1. *Մեփական, բնորոշ ակտիվությամբ օժտված պոլիմերներ*, որոնց համապատասխան ցածրամոլեկուլային անալոգները կենսաբանական ակտիվություն չեն դրսևորում, և վերջինս պայմանավորված է հենց դրանց պոլիմերային վիճակով:

2. *Պոլիմերը կրիչի դեր է կատարում, և կենսաբանական ակտիվությամբ օժտված է դրան միացած ցածրամոլեկուլային միացությունը*: Նման համակարգերն անվանվում են այսպես կոչված «պատվաստված» պոլիմերներ, պոլիմեր-դեղ գուգորդված համակարգեր կամ կոնյուգատներ: Քիմիական կապը, որով ցածրամոլեկուլային դեղը միացված է պոլիմերին, կարող է կառույն մնալ օրգանիզմում դեղի գործելու ընթացքում (սման համակարգերին անվանում են նաև իմմոբիլիզացված՝ անշարժացված կենսաակտիվ միացություն պարունակող) և կարող է նաև քայքայվել որոշակի արագությամբ: Այս դեպքում կենսաակտիվ ցածրամոլեկուլային միացության աստիճանաբար անջատման արագությունը և հետևաբար նաև ազդեցության ժամանակամիջոցը (պրոլանգացում) կարող են կարգավորվել կա՛մ պոլիմերի,

կան ամբողջ կենսասկտիվ համակարգի կառուցվածքի ընտրությամբ: Նման համակարգերը կարելի է համարել դեղի կարգավորված անջատմամբ (controlled release) դեղեր:



Երկրորդ խմբին պատկանող հիմնականում ոչ քիմիական կապերով միացված կենսասկտիվ միացություն պարունակող պոլիմերային համակարգերում պոլիմերը ավելի շուտ «օգնականի» դեր է կատարում. կառուցվածքից կախված՝ այն կարող է նպաստել կենսաբանական սկտիվությամբ օժտված ցածրամոլեկուլային միացության կարգավորված անջատմանը (օրինակ՝ հիդրոգելեր, միկրոպատիճներ), կամ օժանդակ նյութ է, որը դեղին ավելացվում է յուրահատուկ ձևավորում, կայունություն և այլ հատկություններ հաղորդելու համար:

1. ՄԵՓԱԿԱՆ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՄԲ ՕԺՏՎԱԾ ՊՈԼԻՄԵՐՆԵՐ

Պոլիմերի սեփական կենսաբանական ակտիվություն ասելով՝ հասկանում ենք ակտիվություն, որը կապված է հենց պոլիմերային վիճակի հետ և հատկանշական չէ ցածրամոլեկուլային անալոգներին կամ մոնոմերներին: Այդպիսի պոլիմերների հիման վրա ստանում են դեղեր և բիոցիդ պատրաստուկներ: Կարելի է առանձնացնել այդպիսի պոլիմերների երկու հիմնական խմբեր՝

1. *ոչ իոնոզեն ջրալույծ պոլիմերներ,*

2. *իոնոզեն ջրալույծ պոլիմերներ* (պոլիէլեկտրոլիտներ):

Այս նյութերը, ըստ կառուցվածքի, կարելի է բաժանել հինգ մեծ խմբերի՝

1. *Ոչ յուրահատուկ ակտիվությամբ չեզոք պոլիմերներ,* որոնց ֆիզիոլոգիական ակտիվությունը պայմանավորված է դրանց ֆիզիկաքիմիական հատկություններով (օրինակ՝ մոլեկուլային զանգված, մոլեկուլային զանգվածի բաշխվածություն) և շատ քիչ է կախված հիմնական շղթայի կառուցվածքից, ինչով էլ պայմանավորված է նման պոլիմերների բազմազանությունը: Նման պոլիմերների կարևոր հատկություններից է օրգանիզմը կազմող տարրերի, հատկապես բջջաթաղանթների և կենսապոլիմերների հետ դրանց աննշան փոխազդեցությունը:

2. *Իոնոզեն ջրալույծ պոլիկատիոններ,* որոնց ֆիզիոլոգիական ակտիվությունը առաջնահերթ կախված է պոլիմերում դրական լիցքերի բաշխումից և խտությունից և միայն հետո՝ պոլիմերի կոնկրետ կառուցվածքից (հիդրոֆիլ-հիդրոֆոբային բալանսից, այլ ֆունկցիոնալ խմբերի առկայությունից, մոլեկուլային զանգվածից, մոլեկուլային զանգվածի բաշխվածությունից և այլն): Պոլիկատիոնները կոռպերատիվ փոխազդում են կենսապոլիմերների հետ պոլիէլեկտրոլիտային կոմպլեքսների առաջացմամբ (կենսապոլիմերների մեծ մասը պոլիանիոններ են) և ուժեղ կապվում են բջիջների մակերևութներին:

3. *Իռնոզեն ջրալույծ պոլիանիոններ*, որոնց ակտիվությունը գլխավորապես պայմանավորված է բացասական լիցքով, սակայն, ի տարբերություն պոլիկատիոնների, դրանք սովորաբար մրցակցում են կենսապոլիմերների հետ բնական պոլիէլեկտրոլիտային կոմպլեքսներում:

4. *Նուկլեինաթթուների սինթետիկ անալոգներ*, որոնցում կենսապոլիմերի ածխածին-ֆոսֆատային կմախքի փոխարեն սինթետիկ պոլիմերի շղթան է, որը կարող է լինել լիցքավորված կամ էլեկտրաչեզոք: Մնացորդային պուրինային և պիրիմիդինային հիմքերի միջև յուրահատուկ փոխազդեցության պահպանմանը զուգընթաց առաջանում են նոր էֆեկտներ, որոնք հատուկ չեն բացասական լիցքավորված նուկլեինաթթուներին:

5. *Տարբեր ֆունկցիոնալ խմբերով պոլիմերներ*, որոնք կենսաբանական ակտիվությամբ օժտված, տարբեր կառուցվածք և ազդեցության մեխանիզմ ունեցող պոլիմերներ են, և բնորոշվում են նրանով, որ, ի տարբերություն պատվաստված տիպի պոլիմերների (սխեմա 1), սրանց մեջ չի կարելի առանձնացնել որևէ առանձին կառուցվածքային խումբ կամ էլեմենտ (ֆարմակաֆոր), որը պատասխանատու է ֆիզիոլոգիական ակտիվության համար, քանզի այս խմբի պոլիմերների ցածրամոլեկուլային անալոգները նման ակտիվություն չեն ցուցաբերում: Ամենայն հավանականությամբ ինչպես պոլիէլեկտրոլիտների, այս դեպքում ևս կարևորվում են կոոպերատիվ փոխազդեցությունները կենսապոլիմերների և օրգանիզմը կազմող այլ տարրերի հետ:

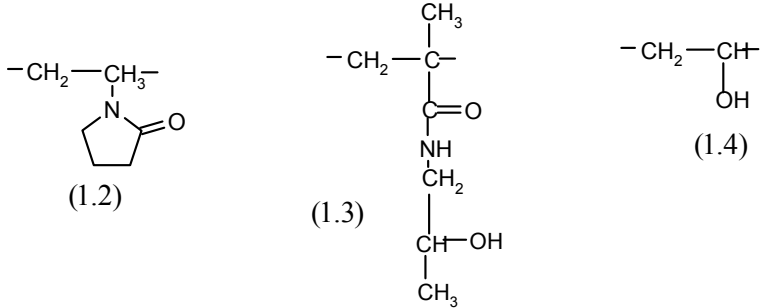
1.1. Ոչ յուրահատուկ ակտիվությամբ օժտված չեզոք պոլիմերներ

Նման պոլիմերների կիրառման ամենահայտնի շրջանակը դրանց՝ որպես լրացում արյան պակաս բաղադրամասերի կիրառումն է, որը առաջանում է արյան մեծաքանակ շոկային կորստի դեպքում: Այս պոլիմերների ներմուծումը թույլ է տա-

լիս վերականգնել արյան կորուստը՝ ապահովելով օրգանիզմի նորմալ կենսագործունեությունը:

Մասնավորապես ջրալույծ պոլիմերները կազմում են արյան փոխարինիչների երկու խմբերի հիմքը՝ *հեմոդինամիկ* և *դեզինտօքսիկացիոն*: Արյան փոխարինիչները իրականացնում են պլազմայի սպիտակուցների, հատկապես շիճուկային ալբումինի ֆունկցիաները, որը ապահովում է արյան օսմոտիկ ճնշումը: Քանի որ այդ ֆունկցիայի իրականացման համար պոլիմերը պետք է ունենա բավական մեծ մոլեկուլային զանգված 50 – 60 կԴա, որպես դեղաձևի հիմք՝ օգտագործում են որոշակի քիմիական ձևափոխությունների ենթարկված բնական ծագում ունեցող պոլիմերներ, որոնք հետագայում հեշտությամբ ենթարկվում են կենսաքայքայման և դուրս գալիս օրգանիզմից: Նման նյութերից են դեքստրանը, մասնակի հիդրօքսիէթիլացված օսլան և կոլագենից ստացվող ժելատինի դենատուրացված սպիտակուցը: Որպես հակաշոկային արյան փոխարինիչ ավելի հաճախ օգտագործվում է «կլինիկական» դեքստրանը (պատրաստուկներ՝ «Պոլիզյուկին», «Ռեոպոլիզյուկին», «Մակրոդեքս» և այլն): «Կլինիկական» դեքստրանը ստացվում է բարձրամոլեկուլային նատիվ դեքստրանի թթվային հիդրոլիզով: Վերջինս բակտերիալ պոլիսախարիդ է, որն արտադրվում է *Leuconostoc mesenteroides* տիպի և այլ շտամերով: Դեքստրանը 1,6- α - պոլիզյուկոզիդ է, որը պարունակում է 1,2-, 1,3- և 1,4-կապերով հիմնական շղթային միացված փոքր թվով ճյուղավորումներ: Նատիվ դեքստրանի նուրբ կառուցվածքը և $M(10^5-10^8)$ կախված են շտամից և կուլտիվացման պայմաններից: Հիդրոլիզված նատիվ դեքստրանի ֆրակցիոնացումից ստացվում է «կլինիկական» դեքստրանը՝ երկու տարբեր M_w արժեքներով՝ 60 ± 10 հզր և 35 ± 5 հզր: Վերջինս օգտագործում են արյան բաղադրիչների (երիթրոցիտ, լեյկոցիտ, տրոմբոցիտ) ագրեգացիայի և միկրոշրջանառության խաթարումների դեպքում: Դեքստրանի քայքայման վերջնական արդյունքը հանդիսանում է գլյուկոզը: Վերջին ժամանակներս

դեքստրանի մրցակից է հանդիսանում O(2-հիդրօքսիէթիլ)օսլան: Այն ստանում են ամիլոպեկտինային օսլայի ակիլացմամբ էթիլէնօքսիդով: Չնայած այս տիպի արյան փոխարինիչները կարող են կոմպլեքսներ առաջացնել օրգանիզմ թափանցած տոքսինների հետ՝ դրանց օրգանիզմից հետագա դանդաղ դուրսբերումով, սակայն այդ գործընթացը արագացնելու համար օգտագործում են դեզօքսիդանտ արյան փոխարինիչների հատուկ խումբ: Դրանց հիմքում ընկած են ավելի փոքր մոլեկուլային զանգվածով պոլիմերներ (մոտավորապես 10 կԴա): Նման պոլիմերները հեշտությամբ են հեռանում օրգանիզմից մեզի միջոցով: Այդ պատճառով այս պատրաստուկներում կարող են օգտագործվել և կարբոշղթայական պոլիմերներ պոլի(N-վինիլպիրոլիդոն) (1.2), պոլի(N-2-հիդրօքսիպրոպիլմէթակրիլամիդ) (1.3), պոլիվինիլսպիրտ (1.4)



Սակայն, քանի որ այս տիպի պոլիմերները չեն ենթարկվում կենսաքայքայման, դրանց ներկայացվում են ավելի խիստ պահանջներ, հատկապես մոլեկուլային զանգվածի առումով: Օրինակ՝ պարզվել է, որ 25 հզր-ից փոքր մոլեկուլային զանգված ունեցող պոլիմերները օրգանիզմից դուրս են գալիս մի քանի օրում երկկամների միջոցով, մինչև 110 հզր մոլեկուլային զանգված ունեցողները՝ ամիսներ անց, իսկ ավելի բարձր մոլեկուլային զանգվածով նյութերն ունեն կոմուլատիվ հատկություն, այսինքն՝ տարիներ շարունակ կարող են մնալ օրգանիզմում՝ դառնալով պաթոլոգիական գործընթացների առա-

ջացման պատճառ: Պոլիվինիլապիրտի դեպում կարևոր նշանակություն ունի նաև պոլիմերի ասոցված ցանցի առաջացումը, որը ազդում է դրա կենսաբանական ակտիվության վրա և այդ պատճառով կարևորվում են հատկապես մնացորդային ացետատային խմբերի բաշխվածությունը և քանակը պոլիմերային շղթայում:

Այս խմբի պոլիմերների կոմպլեքսագոյացնող հատկությունը օգտագործվում է նաև կենսաակտիվ միացության ազդեցության երկարացման համար: Օրինակ՝ պոլի(N-վինիլպիրոլիդոնի) խիտ լուծույթներում կենսաակտիվ միացություն օրգանիզմ մտցնելիս նկատվում է կենսաակտիվ միացության ավելի լավ լուծելիություն, քիչ տոքսիկություն և 2-3 անգամ ազդեցության ժամանակահատվածի երկարացում: Այս ամենը և կիրառման պարզությունն են պատճառը, որ այս տիպի դեղաձևերը արդեն իսկ մեծ կիրառություն են գտել: Այս տիպի դեղերից են՝ *մորֆոլոնգը, յոդինոլը, ամիլոյոդինը, բետատդինը*:

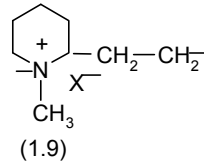
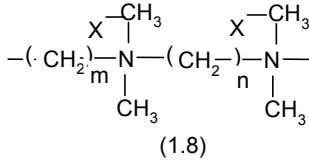
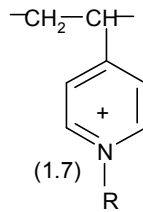
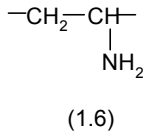
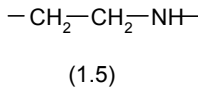
1.2. Ջրալույծ պոլիէլեկտրոլիտներ

Պոլիէլեկտրոլիտները կարող են ցուցաբերել տարբեր տիպի կենսաբանական ակտիվություններ: Մասնավորապես դրանք կարող են հանդիսանալ որպես բիոցիդներ միկրոօրգանիզմների համար՝ նմանակելով բնական պոլիմերների ազդեցությունը: Տարբեր բիոցիդային ակտիվությամբ են օժտված շատ սինթետիկ պոլիէլեկտրոլիտներ:

1.2.1. ՊՈԼԻԿԱՏԻՈՆՆԵՐ

Մասնավորապես միկրոբիցիդ ակտիվություն են ցուցաբերում հատկապես պոլիկատիոնները: Դրանք գլխավորապես ազոտ պարունակող պոլիմերներն են, որոնք կողմնային կամ հիմնական շղթայում պարունակում են *առաջնային, երկրորդային,*

երրորդային ամինային խմբեր կամ չորրորդային ամոնիումային աղեր: Այս նյութերը կարող են փոխազդել բջջային մեմբրանի հետ առաջացնելով բջջի քայքայում և ազյուտինացիա կամ կարող են խթանել մակրոֆագերի կողմից միկրոօրգանիզմների կլանումը: Դրանցից են, օրինակ, պոլիէթիլենիմինը (1.5), վինիլամինի համա- և հոմոպոլիմերը (1.6), պոլիվինիլպիրիդինիումային աղերը (1.7), իոնենները՝ պոլիմերներ, որոնք հիմնական շղթայում պարունակում են չորրորդային ամոնիումային խմբեր (1.9):



Իոնենների ստացման համար սովորաբար օգտագործում են կամ դիալկիլամինոալկիլբրոմիդների պոլիկոնդենսման (այդ դեպքում՝ (1.8) բանաձևում $m=n$) կամ Մենշուտկինի ռեակցիանները՝ α,ω -բիսդիալկիլամինների փոխազդեցությամբ α,ω -դիալկիլբրոմիդների հետ: Որոշ իոնենների համար հնարավոր են սինթեզի այլ եղանակներ, օրինակ՝ կոնիդինի կատիոնային պոլիմերումը ցիկլի բացումով և հետագա ալկիլացմամբ (1.9): Ի տարբերություն ցածրամոլեկուլային *բիսչորրորդային* ամոնիումային աղերի՝ իոնենները օժտված են բավական ուժեղ բակտերիոցիդ հատկությամբ: Բակտերիոցիդ հատկությունների համար կարևոր նշանակություն ունի կառուցվածքը, օրինակ՝ մեթիլենային խմբերի թիվը, այսինքն՝ m և

ո արժեքները (1.8) բանաձևում: Օրինակ՝ պարզվել է, որ բարձր բակտերիոցիդ ակտիվություն ցուցաբերում են իոնեն-6,10; 3,3 բրոմիդները, այն դեպքում երբ 6,6-ի ակտիվությունը մոտ երկու անգամ ավելի փոքր է: Ընդ որում՝ կարևոր նշանակություն ունի նաև հակաիոնը, ցույց է տրվել, որ նույն իոնենների դեպքում ավելի մեծ է բրոմիդների ակտիվությունը: Ամենայն հավանականությամբ բակտերիոցիդ հատկության մեխանիզմը ներառում է իոնենների ադսորբցիան բակտերիաների բջջային պատերին, սակայն դա միշտ չէ, որ կատարվում է: Բջիջ ներթափանցելով՝ իոնենները կարող են առաջացնել պոլիէլեկտրոլիտային կոմպլեքսներ ԴՆԹ-ի հետ, ընդ որում՝ կոմպլեքսի ամրությունը կախված է իոնենի կառուցվածքից: Հայտնի է, որ ցածրամոլեկուլային պոլիամինները՝ *սպերմինը*, *սպերմիդինը*, *պուտրեցինը*, միանում են ռիբոսոմների հետ դրանց հադորդելով որոշակի կառուցվածքային կայունություն և որոշակի դեր ունեն կանցերոգենեզում: Լիովին հնարավոր է, որ նման դեր կարող են կատարել նաև իոնենները:

Գանգլիոբլոկացնող հատկությամբ կենսաակտիվ միացություն դեկամետոնիումի պոլիմերային անալոգ 10,10- իոնենը ոչ միայն ավելի արդյունավետ է, քան ցածրամոլեկուլային միացությունը, այլ նաև պակաս թունավոր: Պոլիմերի ազդեցության ժամանակամիջոցը զգալիորեն ավելի մեծ է, հավանաբար դա պայմանավորված է ացետիլխոլինային ռեցեպտորների հետ ավելի կայուն պոլիէլեկտրոլիտային կոմպլեքսի առաջացմամբ: Մեթիլենային խմբերի քանակությունը որոշիչ դեր է խաղում նման ազդեցության դրսևորման համար:

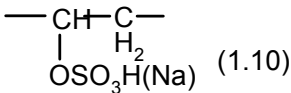
Օրգանիզմի կենսապոլիմերների հետ իոնենների անմիջական փոխազդեցությունը ցույց է տրված հեպարինի օրինակով: Մասնավորապես պոլիկատիոնները կարող են կոմպլեքս առաջացնել հեպարինի բնական պոլիսախարիդի հետ, որը կարգավորում է արյան մակարդելիությունը: Հեպարինը պարունակում է սուլֆո- և սուլֆամիդային խմբեր, և դրա կոմպլեքսները իոնենների հետ առաջացնում են հակամակարդելիությամբ չօժտված կայուն կոմպլեքսներ, որոնք հետագայում կլանվում են մակրոֆագերի կողմից: Նման տիպի ակտիվութ-

յամբ են օժտված նաև *պոլիկոնիդինը*(1.9), կենսաքայքայման ընդունակ *կոնիդին/β-պրոպիոլակտոն համապոլիմերը* և ամինային խմբեր պարունակող այլ պոլիմերներ, այդ թվում՝ նաև այն պոլիմերները, որոնք պարունակում են ամինո խմբերը կողմնային շղթայում:

Բջջաթաղանթի կողմից պոլիկատիոնների բավական մեծ սորբվելու ունակությունը, որը բնորոշ է այս դասին, կախված է մեմբրանի բացասական լիցքից: Այդ պատճառով իոնենները ընտրողաբար փոխազդում են ուռուցքային բջիջների հետ, որոնք ունեն ավելի մեծ բացասական լիցք, քան նորմալ բջիջները: Այս փաստը կարող է օգտագործվել դիագնոստիկայում: Իոնենների ցիտոտոքսիկությունը արտահայտվում է հատկապես լեյկոցիտային բջիջների նկատմամբ:

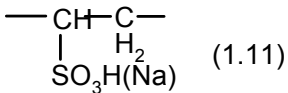
1.2.2. ՊՈԼԻԱՆԻՈՆՆԵՐ

Կենսաբանական ակտիվությամբ են օժտված նաև ջրալույծ պոլիմերային անիոնները (պոլիանիոններ): Պոլիանիոնները, որոնց ակտիվությունը որոշվում է առավելապես բացասական լիցքով, ի տարբերություն պոլիկատիոնների՝ սովորաբար մրցակցում են կենսապոլիմերների հետ բնական պոլիէլեկտրոլիտային կոմպլեքսներում: Պոլիանիոնների ակտիվությունը բազմազան է՝

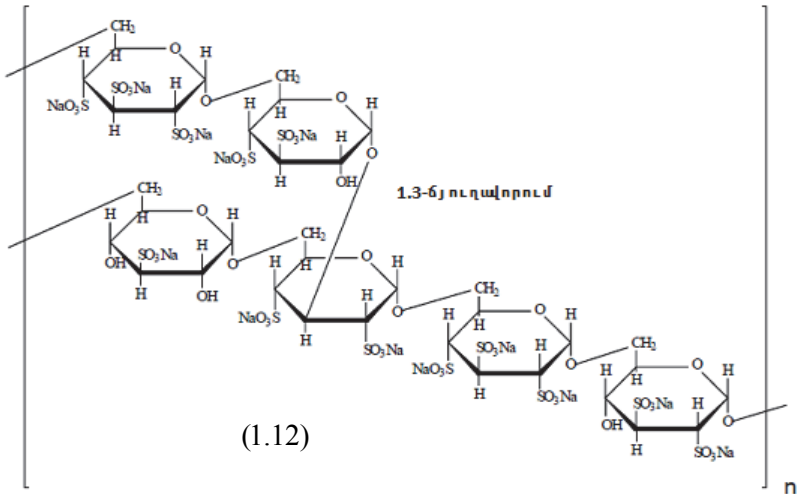


հակաուռուցքային, հակավիրուսային, ինտերֆերոնոզեն և այլն:

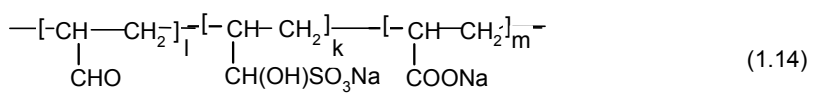
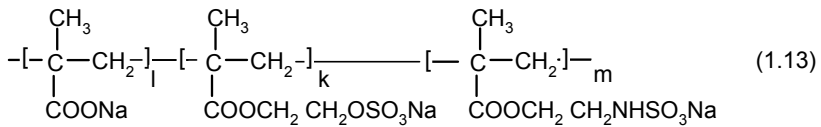
Որպես անիոնային պոլիմերներ՝ օգտագործվում են հիմնականում թթվային, օրինակ՝ սուլֆո և կարբօքսի խմբեր պարունակող պոլիմերները: Սուլֆո խումբ պարունակող պոլիմերները իրենց կառուցվածքով հիշեցնում են հեպարինին և կարող են օգտագործվել որպես հակակոագուլյանտներ, այսինքն՝ օրգանիզմում ունենան այն դերը, ինչ հեպարինը: Նման պատրաս-



տուկներից են՝ պոլիվինիլսուլֆատը (1.10), պոլիվինիլսուլֆոնատը (1.11), դեքստրանի սուլֆատը (1.12) և այլն: Որպես հակակոագուլյանտ կիրառվող առաջին սինթետիկ պոլիանիոն՝ օգտագործվել է պոլիվինիլսուլֆատի նատրիումական աղը (արտադրվել է Գերմանիայում), որը, սակայն, բավականին տոքսիկ էր (1.11):

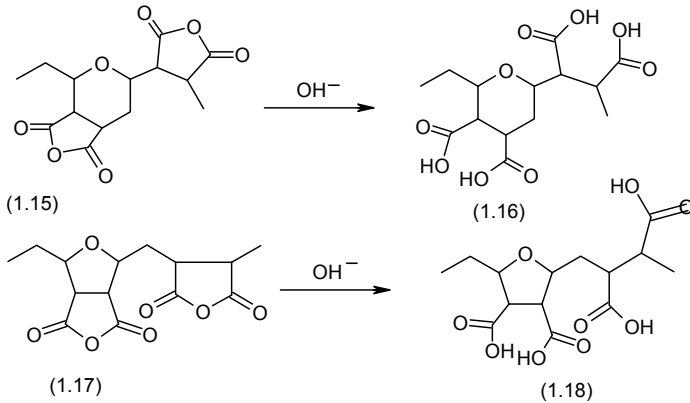


Մինթեզվել են նաև հեպարինի նման կառուցվածք ունեցող այլ պոլիմերներ, որոնք պարունակում են կամ կարբօքսի կամ սուլֆամինային խմբեր: Կարբօքսի խումբ պարունակող պոլիանիոնները ավելի քիչ թունավոր են, քան պոլիսուլֆատները:



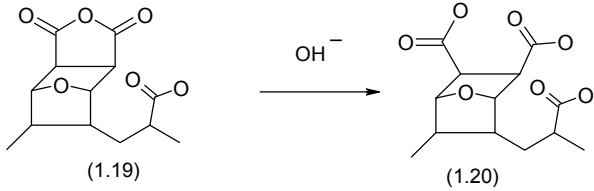
Հետաքրքիր խումբ են կազմում բնական մուկոպոլիսախարիդների անալոգները, որոնք ստացվում են պերյոդատով շաքարների օքսիդացմամբ, ապա ստացված ալդեհիդային խմբերի օքսիդացմամբ քլորիտ իոնով: Այս դեպքում ստացված պոլիմերները պարունակում են կարբօքսիլային խմբեր, և պոլիակրիլաթթվի նման դրանք ևս ցուցաբերում են հակավիրուսային ակտիվություն, արգելակում են ուռուցքների աճը, սակայն, առանց ուղեկցող թունայնության: Բացի այդ դրանք կարող են ենթարկվել կենսաքայքայման և օժտված են բացասական լիցքերի բավական մեծ խտությամբ:

Բավական մեծ հակաուռուցքային ակտիվությամբ է օժտված այսպես կոչված *պիրանային համապոլիմերը* (1.16), որը ստացվում է դիվինիլթերի և մալեինաթթվի անհիդրիդի ռադիկալային համապոլիմերմամբ՝ 1:2 մոլային հարաբերությամբ (1.15) և ստացված պոլիմերի հետագա հիդրոլիզով:

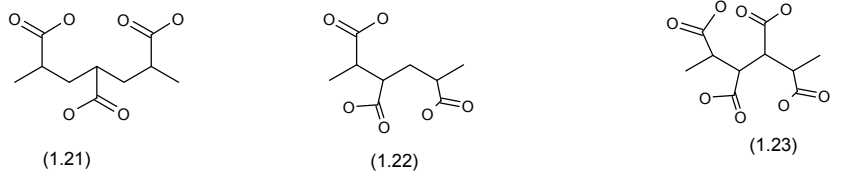


Պիրանային համապոլիմերների թունայնությունը պայմանավորված է բարձրամոլեկուլային ֆրակցիաներով, իսկ ակտիվությունը բավականաչափ պահպանվում է նաև ցածրամոլեկուլային անալոգների մոտ: Ավելի նեղ մոլեկուլային զանգվածի բաշխվածություն ունեցող պոլիմեր ստանալու նպատակով պոլիմերումը տանում են տետրահիդրոֆուրանի ներկայությամբ՝ որպես փոխանցող ագենտ: Ֆիզիոլոգիական ակտիվության

վրա ազդող մյուս կարևոր գործոնը պոլիմերային հիմնական շղթայում կարբօքսի խմբերի բարձր խտությունն է: Մինթեզվել են պիրանային համապոլիմերի բազմաթիվ անալոգներ, որոնցից պակաս տոքսիկ, սակայն ավելի մեծ ակտիվությամբ օժտված է ֆուրանի, մալեինանհիդրիդի և ակրիլաթթվի համապոլիմերմամբ ստացված պոլիմերը (1.19; 1.20):



Պոլիակրիլաթթուն (1.21) և պոլիմեթակրիլաթթուն ակտիվությամբ և թունայնությամբ նման են «պիրանային» համապոլիմերին, ընդ որում՝ այդ հատկությունները կախված են շղթայի միկրոկառուցվածքից: Ավելի մեծ քանակությամբ կարբօքսի խմբեր պարունակող ակրիլաթթու-մալեինանհիդրիդ համապոլիմերը (1.22) և մալեինանհիդրիդի հոմոպոլիմերը (1.23) թեև ավելի քիչ թունային են (տոքսիկ են), բայց օժտված են նաև ավելի փոքր հակավիրուսային և հակառուռուցքային ակտիվությամբ:



Դրանց ֆիզիոլոգիական ակտիվությունը և թունայնությունը հիմնականում կախված են մոլեկուլային զանգվածից: Պոլիանիոնների տոքսիկությունը կարելի է նվազեցնել՝ կիրառելով ցածր մոլեկուլային զանգվածով ֆրակցիաներ: Այդ դեպքում նվազում է նաև դրանց ակտիվությունը, բայց ավելի քիչ, քան տոքսիկությունը: Պոլիանիոնները բավականին մեծ արգելակիչ ազդեցությունը են թողնում միտոզի վրա, այդ պատ-

ճառով դրանք կարելի է դիտարկել որպես պոտենցիալ հակաուռուցքային միջոցներ: Պոլիանիոնների հակաուռուցքային ազդեցությունը պայմանավորված է ինտերֆերոնի կոնցենտրացիայի աճով, որը նպաստում է օրգանիզմի դիմադրողականության բարձրացմանը, մասնավորապես օնկոլոգիական հիվանդությունների նկատմամբ:

Մակայն պոլիանիոնների մեծ մասին բնորոշ են անեմիայի խթանումը, լեյկոցիտոզի հարուցումը և օրգանիզմի գերզգայունությունը էնդոտոքսինների նկատմամբ: Սրանք ազդում են նաև լյարդում դեղերի մետաբոլիզմի վրա: Այսպես պոլիանիոնները պրոլոնգացնում են բարբիտուրատների ազդեցությունը և արգելակում են դրանց դետոքսիկացիայի պրոցեսները:

Պոլիանիոնները կարող են ազդել ֆագոցիտոզի վրա, որով և հավանաբար պայմանավորված է դրանց հակավիրուսային ակտիվությունը, որը թույլ է տալիս ակնկալել պոլիանիոնների կիրառությունը՝ որպես հակավիրուսային վակցինացիայի բաղադրիչներ: Առավելագույն էֆեկտ դրսևորվում է պրոֆիլակտիկ ներմուծման դեպքում: Այդ ժամանակ պաշտպանական ազդեցությունը տևում է բավականին երկար: Հակավիրուսային ազդեցության մեխանիզմը կապված է մակրոֆագերի ակտիվացման, ինչպես նաև ինֆեկցիաների վաղ փուլերում վիրուսների ռեպլիկացիայի ինհիբիցման հետ:

Պոլիանիոնները խթանում են ռեդիկուլոէնդոթելային համակարգը, ինչը հանդիսանում է հակաուռուցքային ազդեցության մեխանիզմներից մեկը: Պոլիանիոնների հակաուռուցքային ակտիվությունը կապված է ոչ թե նրանց անմիջական ցիտոտոքսիկության, այլև, ըստ երևույթին, մակրոֆագերը ակտիվացնելու ընդունակության հետ: Կարգավորելով պոլիանիոնների ֆարմակոկինետիկան, օրինակ, ներմուծման տեղի ընտրությամբ, կարելի է հասնել օրգան-թիրախում դրա առավելագույնս կուտակման և դրանով ուժեղացնել հակաուռուցքային ազդեցությունը: Պոլիանիոնները ակտիվ ինտերֆերոնո-

գեններ են: Ինտերֆերոնը սպիտակուց է, որը սինթեզվում է՝ ի պատասխան վիրուսային ինֆեկցիայի և խթանում օրգանիզմի յուրահատուկ դիմադրողականությունը: Ինտերֆերոնը ոչ միշտ է հասցնում վիրուսի բազմացմանը զուգընթաց արտադրվել բնական ճանապարհով, այդ պատճառով ինտերֆերոնի ինդուկցիան ինտերֆերոնոգենների օգնությամբ վիրուսային ինֆեկցիաների թերապիայի միջոցներից մեկն է: Ենթադրվում է, որ ինտերֆերոնի ինդուցման դեպքում տեղի է ունենում պոլիմուկլեոտիդների փոխազդեցություն բջջի՝ դրանց կառուցվածքը յուրահատկորեն ճանաչող ռեցեպտորների հետ: Կապվելով պլազմատիկ թաղանթների ռեցեպտորների հետ՝ պոլիմուկլեոտիդները արագ և արդյունավետ կերպով խթանում են ինտերֆերոնի կենսասինթեզը՝ նպաստելով վերջինիս զգալի քանակով արտադրմանը, և ներմուծումից 2-6 ժամ անց արյան պլազմայում դիտվում է դրա առավելագույն կոնցենտրացիան: Պոլիմուկլեոտիդները արտադրվում են հատկապես պրոֆիլակտիկ կիրառման ժամանակ: Պոլիանիոնները, ի տարբերություն պոլիկատիոնների, նման են բնական պոլիմերներին. ունեն անիոնային բնույթ և հանդես են գալիս ոչ թե կոմպլեքսազոյացնող բնական պոլիմերների հետ, այլ շատ բնական գործընթացներում ավելի շուտ դրանց մրցակից են: Պարզվել է, որ նման պոլիմերները կարող են ցուցաբերել հակամիկրոբային, հակաբակտերիային, հակաուռուցքային ակտիվություն, ինչը հիմնականում պայմանավորված է միտոզի վրա դրանց ազդեցությամբ: Դրանք ունեն նաև դիուրետիկ ազդեցություն. ազդում են նաև սպիտակուցների իզոնեյթրիկ կետի, արյան մածուցիկության, կալցիումի ներբջջային պարունակության և այլ պարամետրերի վրա:

Պոլիանիոնների թունայնությունը մեծ չափով պայմանավորված է դրանց մոլեկուլային զանգվածով, մոլեկուլային զանգվածի բաշխվածությամբ: Ցածր թունայնությամբ օժտված են ավելի փոքր մոլեկուլային զանգված ունեցող պոլիանիոնները: Հակաուռուցքային և հակավիրուսային դրսևորման հա-

մար կարևոր դեր է խաղում նաև բացասական լիցքերի խտությունը:

Պոլիանիոնների և բջիջների փոխազդեցության վրա գործնականորեն կարևոր ազդեցություն ունի մեմբրանների կարճաժամկետ տեղային թափանցելիության մեծացումը: Դա կապված է այն բանի հետ, որ ընդհանուր առմամբ բացասական լիցքավորված բջջաթաղանթը ունի պոլիկատիոնային շրջաններ, որոնց վրա էլ սորբվում են պոլիանիոնները: Արդյունքում լիպիդային երկշերտի մեջ առաջանում են «ճեղքեր», որոնք մեծացնում են թաղանթի թափանցելիությունը ինչպես բջիջ ներս ներթափանցող պոլիանիոնների, այնպես էլ բջջի պարունակության համար: Արյան պլազմայի սպիտակուցները բավական արագ փակում են առաջացած «ճեղքերը»: Այս դեպքում ազդեցության մեխանիզմը նման է պոլիկատիոններին:

1.3. Նուկլեինաթթուների սինթետիկ նմանակներ (ՆՄՆ)

Նուկլեինաթթուները պարունակում են կառուցվածքի երեք հիմնական միավորներ: Այն կազմված է շաքարֆոսֆատային կմախքից և դրան միացած հետերոցիկլիկ հիմքերից, որոնք սպիրալային կառուցվածքում ընդունակ են առաջացնել զույգեր: Հենց սա էլ գենետիկական ինֆորմացիայի կոդավորման հիմքն է: ՆՄՆ դեպքում առաջին շաքարֆոսֆատային կմախքը փոխարինվել է ածխաջրածնայինով, այսինքն՝ կմախքը արդեն չունի հիմնային բնույթ, սակայն պահպանվել է հետերոցիկլիկ հիմքով պայմանավորված զույգեր առաջացնելու ընդունակությունը: Եթե պոլիմերում պահպանվում է հետերոցիկլիկ հիմքի միացման խիստ ստերեոկարգավորվածությունը, ապա սկզբունքորեն հնարավոր է դառնում սինթետիկ պոլիմերի կոմպլեքսագոյացումը պոլինուկլեոտիդների հետ:

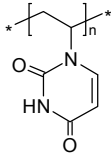
Մինչև այժմ սինթեզված *ՆՄՆ-ները* կարելի է բաժանել 3 խմբի, որոնք տարբերվում են մոլեկուլում առկա լիցքերով՝ *էլեկտրաչեզոք, դրական և բացասական:*

1-ին խմբի պոլիմերները հեշտությամբ առաջացնում են հիմնային զույգեր, մասնավորապես հատուկ կոմպլեքսներ պոլինուկլեոտիդների հետ, քանի որ վանումը, որը բնորոշ է միևնույն լիցք ունեցող մուլեկուլներին, դրանցում բացակայում է (1.23): Այս նույն պատճառով դրանք թույլ են փոխազդում նուկլեինաթթուների վրա ազդող ֆերմենտների հետ: Առաջին խմբի *ՆՄՆ-ները* և պոլինուկլեոտիդների միջև կոմպլեքսների առաջացումը արգելակում է կենսասպինթեզում պոլինուկլեոտիդային մատրիցան, այսինքն՝ դրանք կարող են հանդես գալ որպես հզոր ինհիբիտորներ նուկլեինաթթու որպես մատրիցա պահանջող կենսասպինթեզի համար:

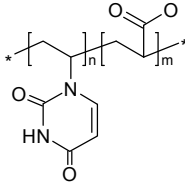
2-րդ խումբը կազմում են *անիոնային բնույթ ունեցող ՆՄՆ-ները*, սակայն, ի տարբերություն պոլինուկլեոտիդների, այն պոլիֆոսֆատ չէ, այլ ավելի թույլ պոլիկարբոնաթթուներ: 2-րդ խմբի և պոլինուկլեոտիդների ասոցումը շատ փոքր է, իսկ որոշ դեպքերում կարող է նաև իսպառ բացակայել՝ մի կողմից նույնանուն լիցքերի, մյուս կողմից էլ ոչ կարգավորված կառուցվածքի պատճառով: Սակայն այս խմբի *ՆՄՆ-ները*՝ որպես պոլիանիոններ, կապվում են նուկլեինաթթուների ֆերմենտների հետ:

3-րդ խումբը կազմում են *պոլիկատիոնային ՆՄՆ-ները*, որոնց կառուցվածքում հետերեցիկլիկ հիմքերը միացված են կատիոնային բնույթ ունեցող պոլիմերային կմախքին: Դրանց հատկությունները կտրուկ տարբերվում են մյուս երկու խմբերից: Դրանք ուժեղ կապվում են պոլինուկլեոտիդների հետ պոլիէլեկտրոլիտային կոմպլեքսների առաջացումով, իսկ փոխազդեցությունը հիմքերի միջև ունի ճնշված բնույթ:

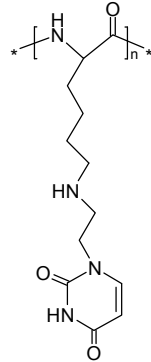
ՆՄՆ-ները ստացվում են նուկլեոտիդային հիմք պարունակող մոնոմերների (համա)պոլիմերմամբ կամ (ավելի հազվադեպ) պոլիմեր-կրիչի մոդիֆիկացիայով նույն հիմքերի ռեակցիոնունակ ածանցյալներով: Նման պոլիմերների բոլոր տիպերը ներկայացված են ուրագիլի օրինակով:



(1.23)



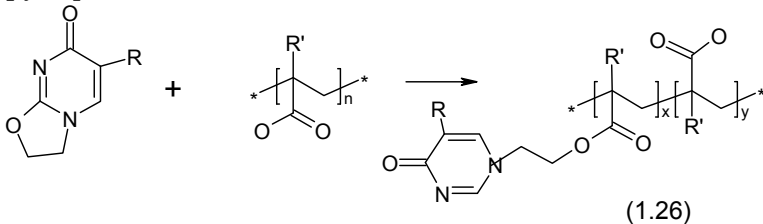
(1.24)



(1.25)

Եթե չեզոք *ՆՄՆ-ների* (1.23, 1.24) ստացման համար որպես մոնոմեր օգտագործվում են նուկլեինային հիմքերի վինիլային ածանցյալները, ապա այս դեպքում հնարավոր է նաև անլուծելի պոլիմերների ստացում կարման ռեակցիաների հետևանքով: Եթե այս խմբի ատակտիկ *ՆՄՆ-ները* ստացվում են մոնոմերների պոլիմերմամբ, ապա իզոտակտիկ և սինդիոտակտիկ *ՆՄՆ-ները*՝ ստերեոռեգուլյար պոլի(2-բրոմէթիլմեթակրիլատի) և նուկլեինային հիմքի նատրիումական ածանցյալի փոխազդեցությամբ:

Անիոնային տիպի *ՆՄՆ-ները* ստացվում են թիմինի և ուրացիլի ցիկլիկ ածանցյալների և պոլիակրիլաթթվի փոխազդեցությամբ (1.26)



(1.26)

$R, R' = H, CH_3$

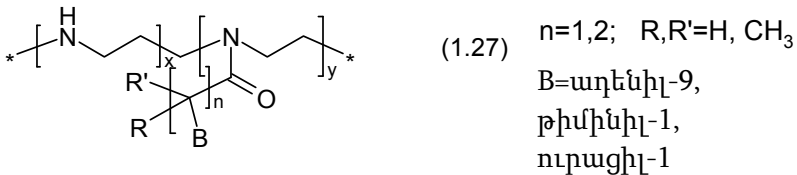
$x+y=n$

ՆՄՆ-ների երրորդ խմբի ներկայացուցիչները ստացվում են *N-β*-ալանիլային հիմքերի *α*-նիտրոֆենիլ եթերների փոխազդեցությամբ պոլիէթիլենիմինի հետ, ինչպես նաև՝ պոլիէթիլենիմինի այլ տիպի մոդիֆիկացիաներով: Գծային պոլիէթի-

լենիմինին միացնում են *L*-ամինաթթվային ներդիրներ, իսկ կարբոքսիլ խմբերին՝ նուկլեինային հիմքեր:

Պոլի(*N*-վինիլադենինը) թունավոր չէ անգամ մեծ դեղաչափերի դեպքում, չի ազդում իմունային համակարգի և մակրոֆագերի վրա: Այն արգելակում է լեյկոզի վիրուսի ռեպլիկացիան հյուսվածքի կուլտուրայում և կուտակվում է փայծախում, որտեղ այս վիրուսը ենթարկվում է ռեպլիկացիայի: Սակայն սպասվող ուժեղ հակավիրուսային ազդեցության փոխարեն անհրաժեշտ է լինում պոլիմերի ամենօրյա ներմուծում օրգանիզմ:

Հատկապես հետաքրքրություն են ներկայացնում աշխատանքները, որոնք վերաբերում են օպտիկական ներդիրների օգնությամբ նուկլեինային հիմքերի հետ միացած պոլիէթիլենամիններին: Քիրալ կենտրոնների առկայությունը պատճառ է դառնում պոլիկատիոնային *ՆՄՆ-ների*՝ իրար և պոլինուկլեոտիդների հետ կոմպլեքսներում սպիրալային կառուցվածքի առաջացման (1.27):



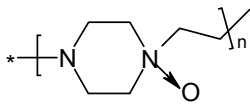
Այս ուղղությունը շատ հեռանկարային է և կարիք ունի կենսաբանական և կենսաքիմիական ավելի մանրամասն հետազոտությունների:

1.4. Տարբեր ֆունկցիոնալ խմբերով պոլիմերներ

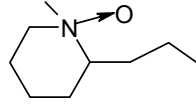
Հայտնի են բազմաթիվ սեփական ակտիվությամբ օժտված կենսաակտիվ պոլիմերներ, որոնց, հիմնվելով պոլիմերի կառուցվածքի վրա, դժվար է ներառել որևէ խմբի մեջ: Դրանց ազդեցության մեխանիզմները շատ դեպքերում անհասկանալի

են, իսկ այս դասի բավականաչափ ուսումնասիրված միացությունների քանակը՝ քիչ: Այս խմբի ներկայացուցիչներից են, օրինակ, երրորդային ամինների պոլի(*N*-օքսիդները), որոնցում *N*-օքսիդային խումբը կարող է պարունակվել ինչպես հիմնական, այնպես էլ կողմնային շղթաներում:

Յուրյց է տրվել, որ պոլի(2-վինիլպիրիդին-*N*-օքսիդը) օժտված է բավականաչափ հակասիլիկոզային, հակաֆիբրոզային և համեմատաբար լայն թերապևտիկ ազդեցությամբ (*P-204*): Ներերակային կամ ինհալյացիոն (բայց ոչ *Per oral*) ընդունման դեպքում այն արգելակում է արդեն զարգացող սիլիկոզը: Ինչպես մնացած պոլիմերային *N*-օքսիդների, այնպես էլ դրա ակտիվությունը մեծապես կախված է մոլեկուլային զանգվածից, երրորդային ամինո խմբերի *N*-օքսիդայինի փոխարկման աստիճանից և հիմնական պոլիմերային շղթայում տեղակալիչների կոնֆիգուրացիայից: Մոլեկուլային զանգվածի օպտիմալ արժեքները ընկած են 30-150 հզր սահմաններում, չնայած ըստ որոշ տվյալների՝ $M \approx 2$ հզր նույնպես կարող են ցուցաբերել կենսաբանական ակտիվություն: Ցածրամոլեկուլային *N*-օքսիդները հակասիլիկոզային ակտիվություն չեն ցուցաբերում: Կա կարծիք, որ պոլիմերային *N*-օքսիդների հակասիլիկոզային ակտիվությունը պայմանավորված է թույլ հիմնային պոլիմերի ադսորբցիայով բջիջների և թթվային SiO_2 վրա: Պրոցեսն ամենայն հավանականությամբ ունի կոոպերատիվ բնույթ: Պոլի(2-վինիլպիրիդին-*N*-օքսիդի) նման ազդեցությամբ են օժտված նաև դրա 3- և 4- իզոմերները, ինչպես նաև պոլի(*N*-դիմեթիլամինոստիրոլ-*N*-օքսիդը), պոլի(*N,N*-դիմեթիլամինոալիլամին-*N*-օքսիդ) և պոլիմերային այլ *N*-օքսիդներ: Այս պոլիմերների կլինիկական կիրառությունը առայժմ հետաձգվում է կենսաքայքայման անընդունակության և որոշ կողմնակի ազդեցությունների հետևանքով: Ստացված են նաև ալիֆատիկ *N*-օքսիդները՝ այն *երրորդային* ամինների օքսիդացմամբ, որոնք օգտագործվում էին իոնենների սինթեզի համար՝ պոլիպիպերազին (1.28), պոլիկոնիդին (1.29):

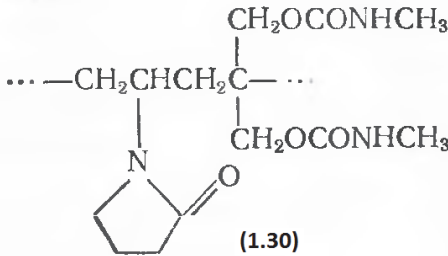


(1.28)



(1.29)

Պոլիմերային *N*-օքսիդները, որոնցում օքսիդային խմբավորումը գտնվում է հիմնական շղթայում, լուծելի են ջրում, թունավոր են և օժտված վառ արտահայտված հակաֆիբրոգային ակտիվությամբ: Ի տարբերություն կարբոշղթայական *N*-օքսիդներնեի՝ այս հետերոշղթայական պոլիմերների հիմնական շղթաները կարող են ենթարկվել կենսաքայքայման, որը հնարավորություն է տալիս դուրս բերելու դրանք օրգանիզմից: Ավելի արդյունավետ են 20-40 հզր մոլեկուլային զանգված ունեցող պոլիմերները: Բացի պոլիմերային *N*-օքսիդներից՝ հակասիլիկոզային ակտիվությամբ են օժտված նաև այլ պոլիմերներ, օրինակ՝ պոլի(1-վինիլ-1,2,4-տրիազոլները): Կարելի է եզրակացնել, որ *N*-օքսիդային խմբերի առկայությունը պարտադիր չէ հակասիլիկոզային ակտիվության ցուցաբերման համար: Տարբեր ֆունկցիոնալ խմբեր պարունակող պոլիմերներ ցուցաբերում են նաև հակաուռուցքային ակտիվություն, որոնց ազդեցության մեխանիզմը հայտնի չէ: Այսպես՝ ջրալույծ համապոլիմեր վինիլպիրոլիդոն-1,1-դի-(մեթիլամինոկարբոնիլօքսիմեթիլ)էթիլենը (1.30), որը կոչվում է *կոպոլիտալ*, ակտիվ է ուռուցքների նկատմամբ: 12 - 30 հզր մոլեկուլային զանգված ունեցող ֆրակցիան դուրս է բերվում երիկամների միջոցով: Դրա տոքսիկությունը բավական փոքր է (4-10 գ/կգ ազդող 0,25-25 կգ/կգ դեղաչափի դեպքում):



Այս խմբին պատկանող բազմաթիվ պոլիմերների շարքում լավ նկարագրված են միայն մի քանիսը: Այդ խմբին է պատկա-

նում Շոստակովսկու բալզամը: Այն վինիլբուտիլենթերի ջրում անլուծելի պոլիմերն է, որը օգտագործվում է վերքերի, այրվածքների, ստամոքսի խոցի և այլ հիվանդությունների դեպքում:

2. ԴԵՂԵՐՈՆ ՏԵՂ ՀԱՍՑՆՈՂ ԵՎ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԿԵՏԸ ԵՐԿԱՐԱՑՆՈՂ ՀԱՄԱԿԱՐԳԵՐ

Մարդկանց առողջությունը վնասված է աուտոիմունային, ներյոդեգեներատիվ, մետաբոլիկ և քաղցկեղ հիվանդություններով, որոնք շատ դժվար է վերացնել ստանդարտ դեղերով: Սովորական ֆարմակոթերապիայում օգտագործվում են դեղեր, որոնց աբսորբցիան, հետևաբար դրանց կենսաբժեքը, կախված են շատ գործոններից, ինչպես լուծելիությունը, pKa, մոլեկուլային զանգված, ջրածնի մեկ ատոմին բաժին ընկնող կովալենտ կապերի թիվը և քիմիական կայունությունը: Նշվածներից յուրաքանչյուրը կարող է դժվարացնել թերապևտիկ արձագանքի գործընթացը: Սովորաբար ավանդական դեղերը իրենց ցածր մոլեկուլային զանգվածի հետևանքով հնարավորություն ունեն թափանցելու տարբեր օրգան համակարգեր՝ հասանելի լինելով բազմաթիվ բջիջների և ներբջջային օրգանոիդների համար, որով պայմանավորված է դրանց կիրառումը: Նման ոչ ընտրողական, պատահական բաշխումը օրգանիզմում բերում է կողմնակի էֆեկտների և կարիք է լինում թերապևտիկ արձագանք ստանալու համար օգտագործել դեղերի ավելի մեծ չափաբաժիններ: Ուսումնասիրություններն այժմ իրականացվում են նոր դեղերի սինթեզի ուղղությամբ, որոնք կապահովեն ավելի արագ ֆարմակոլոգիական արձագանք, որն իր հերթին կհանգեցնի դեղաչափերի և հետևաբար կողմնային էֆեկտների փոքրացման: Այդ պատճառով անհրաժեշտ է բարելավել դեղերի կենսամատչելիությունը, որը նվազում է մի քանի պատճառներով: Դրանցից են դեղերի ֆիզիկա-

կան և քիմիական բնութագրիչները, դեղաչափերը և կիրառման հաճախականությունը: Այդ պատճառով դեղը տեղ հասցնող համակարգերից պահանջվում է դեղերի ֆարմակոլոգիական ակտիվության բարձրացում, ֆարմակոկինետիկայի (աբսորբցիա, բաշխում, մետաբոլիզմ, օրգանիզմից դուրս բերում), ֆարմակոլոգիական արձագանքի և ազդեցության ընտրողականության բարելավում: Դեղերի կազմում ակտիվ ֆարմացուտիկ բաղադրիչների հետ միասին սովորաբար կիրառվում են նաև օժանդակ նյութեր, որոնք ավելացվում են դեղերի ձևավորման ժամանակ նպատակ ունենալով բարելավել դրանց կենսամատչելիությունը և հեշտացնել դեղի ընդունումը հիվանդի կողմից: Դրանք լինում են տարբեր տեսակի՝ էմուլգատորներ, ներկեր, նոսրացնողներ, կրիչներ, կայունացուցիչներ: Այս նյութերը համարվում էին ինդեֆերենտ, քանի որ չունեն որևէ թերապևտիկ ազդեցություն և ըստ էության չեն փոխում դեղի կենսաբանական ազդեցությունը: Այժմ գտնում են, որ այդ կիրառվող նյութերը, այնուամենայնիվ, ազդում են դեղերի ադսորբցիայի արագության և չափի, հետևաբար նաև դեղերի կենսամատչելիության վրա: Այդ պատճառով վերջին տարիներին ինտենսիվ հետազոտություններ են իրականացվում կենսաակտիվ միացության անջատման և աբսորբցիայի փոփոխությունների ուղղությամբ:

Ցածրամոլեկուլային կենսաակտիվ միացության կարգավորված անջատմամբ նյութերը պոլիմեր-կենսաակտիվ միացություն, օրինակ՝ դեղ, պեպտիդ, ֆերմենտ, հորմոն, քիմիական կամ այլ տիպի կապերով միացված համակարգեր են, որոնք ոչ միայն օժտված են պահանջվող կենսաբանական ակտիվությամբ, այլ նաև կարգավորվող ֆարմակակինետիկայով: Կենսաակտիվ միացություն, հիմնականում դեղ, պարունակող պոլիմերային համակարգերի ձևավորման ժամանակ պոլիմերի ընտրությունը պայմանավորված է ոչ միայն դրա հատկություններով՝ կենսամատչելիությամբ, կենսաքայքայման ունակությամբ, մոլեկուլային զանգվածով, մոլեկուլային զանգվածի

բաշխվածությամբ, ֆիզիկամեխանիկական հատկություններով, բյուրեղայնության չափով, ծակոտկենությանբ, մածուցիկությամբ և այլն, այլ նաև դեղանյութի կարգավորված անջատումը իրականացնելու ունակությամբ: Այս մոտեցման կիրառումը հնարավորություն է տալիս լուծելու պրոբլեմներ, որոնք առաջանում են, երբ կենսաակտիվ միացություն օգտագործելիս անհրաժեշտ է ապահովել.

1. թերապևտիկ ակտիվ բաղադրիչի՝ կենսաակտիվ միացության, հաստատուն կոնցենտրացիան արյան մեջ,
2. անջատման կանխագուշակվող ու վերարտադրելի արագություն երկարատև ժամանակահատվածում,
3. կյանքի կիսաքայքայման կարճ ժամանակամիջոց ունեցող կենսաակտիվ միացությունների պահպանում,
4. դեղի կողմնակի ազդեցության և ընդունման հաճախականության փոքրացում,
5. թերապիայի օպտիմալացում,
6. դեղի կայունության հետ կապված պրոբլեմների լուծում:

Որպես դեղը տեղ հասցնող համակարգերի հիմնական բաղադրիչ՝ սովորաբար օգտագործում են բարձր մոլեկուլային զանգված ունեցող կրիչներ, որոնցում դեղանյութերը կարող են ներառվել կամ կովալենտ կապով միացվել: Պոլիմերային կրիչների հիմնական ֆունկցիան դեպի թիրախ օրգան դեղի տեղ հասցնելն է և դրա պահպանումն այլ մոլեկուլների հետ փոխազդեցությունից, ինչը կարող է պատճառ դառնալ ակտիվ բաղադրիչի քիմիական կառուցվածքի փոփոխության և ֆարմացևտիկ ազդեցության կորուստի: Ավելին, պոլիմերային կրիչների կիրառումը հանգեցնում է նրան, որ դեղը չի փոխազդում այնպիսի մակրոմոլեկուլների հետ, ինչպիսին են սպիրտակուցները, որոնք ունակ էին կապել ակտիվ բաղադրիչը՝ թույլ չտալով դրա տեղ հասնելը թիրախ օրգան: Պոլիմերային կրիչ օգտագործելիս հաջորդ փուլը պոլիմերային կառուցվածքի այնպիսի դիզայնն է, որ կբավարարի կենսաակտիվ միացության նպատակային անջատման պայմաններին:

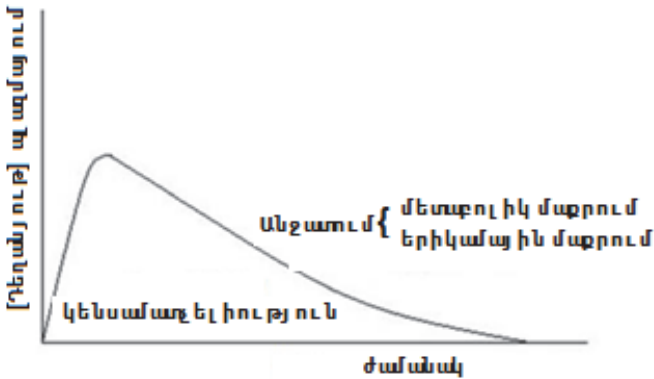
Նշված պոլիմերների հիմնական առավելությունը օրգանիզմից հեռացումն է երիկամներով (երիկամային մաքրում) կամ կենսաքայքայումը (մետաբոլիկ մաքրում) ավելի փոքր մոլեկուլների, որոնք հետո հեշտությամբ հեռացվում են: Անցումը կարող է իրականանալ երիկամային կծիկային թաղանթի միջով, եթե միացության մոլեկուլային զանգվածը 50 ԿԴաից ավելի փոքր է, չնայած այս արժեքը, պոլիմերի կառուցվածքից կախված, կարող է փոփոխվել: Մոլեկուլային զանգվածը հատկապես կարևորվում է այն պոլիմերների համար, որոնք կենսաքայքայման չեն կարող ենթարկվել, քանի որ միայն կծիկային սահմանից ավելի փոքր մոլեկուլային զանգված ունեցող մակրոմոլեկուլները կարող են հեշտությամբ հեռացվել օրգանիզմից, հետևաբար չկուտակվել՝ կանխարգելելով դրանց պոտենցիալ թունայնությունը: Կենսաքայքայվող պոլիմերների դեպքում մյուս հնարավորությունը, որը պետք է քննարկվի, քիմիական կառուցվածքն է (հիդրոֆոբության աստիճանը, մոնոմերային միավորների միջև կովալենտային կապերի բնույթը՝ ամիդային, էսթերային, եթերային և այլն), որով կարելի է մոդելավորել կենսաակտիվ միացության անջատման տեղը և արագությունը: Եթե պոլիմերը կենսաքայքայման չի ենթարկվում, ապա կենսաակտիվ միացությունը կարող է միացվել պոլիմերին կապող օղակի՝ ներդիրի միջոցով, որը կարող է քայքայվել տարբեր պայմանների ազդեցությամբ, ինչպիսին են թթվային միջավայրը կամ ֆերմենտները: Մյուս կողմից էլ հնարավոր է պոլիմերի կառուցվածք մտցնել նյութեր՝ այսպես կոչված վեկտորներ, որոնք ուղղորդում են պոլիմերին դեպի թիրախ օրգան: Կիրառվող մեկ այլ մոտեցումն է «խելացի» պոլիմերների օգտագործումը: Այս պոլիմերները օրգանիզմի արտաքին ազդակների շնորհիվ փոխում են իրենց կառուցվածքը այնպես, որ դա բերում է դեղի անջատման համապատասխան վայրում և անհրաժեշտ ժամանակին: Կախված կառուցվածքից և անջատման մեխանիզմից՝ դեղը տեղ հասցնող համակարգերը դասակարգվում են հետևյալ խմբերի:

- *Մեմբրանային համակարգեր*, որտեղ դեղը դիսպերսված է պոլիմերային մեմբրանի մեջ, և անջատումը կարգավորվում է դեղի դիֆուզիայով կամ օսմոտիկ ճնշմամբ:
- *Մատրիցային համակարգեր*, որտեղ դեղը դիսպերսված է պոլիմերային մատրիցայում, և դրա անջատումը կարող է կարգավորվել կա՛մ դեղի դիֆուզիայով, կա՛մ մատրիցայի էրոզիայով քայքայմամբ:
- *Հիդրոֆիլ մատրիցներ*, որտեղ դեղի անջատումը կարգավորվում է կամ մատրիցայի ուռչելով կամ դանդաղ լուծմամբ:
- *Ազդակային արձագանքող համակարգեր*, որտեղ դեղի անջատումը կարգավորվում է որևէ ազդակին ի պատասխան, ինչպես օրինակ՝ ջերմաստիճան կամ pH:
- *Պոլիմեր-դեղ գույքորդված համակարգեր*, որոնցում դեղի անջատումը կարգավորվում է քիմիական եղանակով:

2.1. Կենսաակտիվ միացության կարգավորված անջատման եղանակներ

Այս համակարգերը նպատակ ունեն բարելավելու դեղային թերապիան: Փոփոխելով դեղերի որոշ պարամետրեր, այդ թվում՝ անջատման ձևը, կենսաբաշխվածությունը, մաքրումը և կայունությունը, դրանք հնարավորություն են տալիս անցնելու կենսաբանական արգելքների միջով (կախված մասնիկի չափերից), այլ կերպ ասած՝ փոխում են դեղերի ֆարմակոկինետիկան և ֆարմակոդինամիկան: Կարգավորված անջատման հնարավորություն ընձեռող նյութերի կիրառումը ավանդական դեղերի ձևավորման գործընթացում բազմաթիվ առավելություններ է առաջացնում. մասնավորապես այն բերում է դեղերի չափաբաժինների և ընդունման հաճախականության, դեղերի կողմնային ազդեցությունների նվազման և թերապևտիկ ակտիվության մեծացման: Կարգավորված անջատումը կարե-

վորվում է նաև թիրախ օրգան և ազդեցության որոշակի կարգավորված ժամանակում դեղի տեղ հասցնման տեսանկյունից, հատկապես երկու դեպքերում:

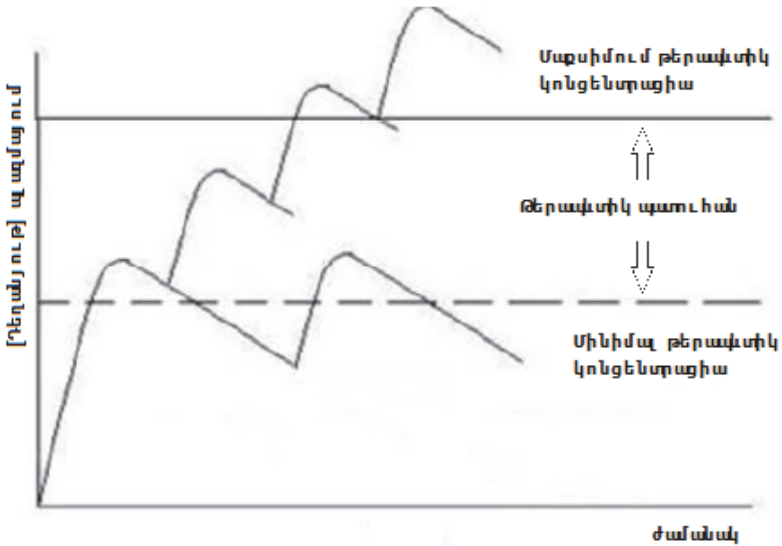


Նկ. 1. Պլազմայում դեղանյութի կոնցենտրացիայի կախվածությունը ժամանակից մեկանգամյա չափաբաժնի դեպքում

Առաջինը, երբ դեղի բնական բաշխվածությունը այլ հյուսվածքների հետ փոխազդեցության հետևանքով բերում է կողմնակի ազդեցությունների, իսկ *երկրորդը*, երբ բնական բաշխվածությունը դեղի քայքայման հետևանքով հնարավորություն չի տալիս հասնելու թիրախ օրգան:

Կենսաակտիվ պոլիմերները ժամանակի մեջ կարգավորված անջատման շնորհիվ հնարավորություն են տալիս հյուսվածքում հասնելու դեղանյութի թերապևտիկ կոնցենտրացիային: Դեղի սովորական նշանակված չափաբաժինը կարող է բերել ակտիվ բաղադրիչի ակնթարթային թերապևտիկ կոնցենտրացիայի (կարճաժամկետ) (նկ. 1): Սակայն ինչպես երևում է նկարից, դեղի աբսորբցիան մաքսիմում կոնցենտրացիայի հասնելուց հետո սովորաբար միանգամից չի դադարում, այլ շարունակում է նվազել դեռևս որոշ ժամանակահատվածի ընթացքում և դադարում է, երբ կլանվում է դեղի կենսամատչելի քանակը: Այդ պատճառով պլազմայում դեղի

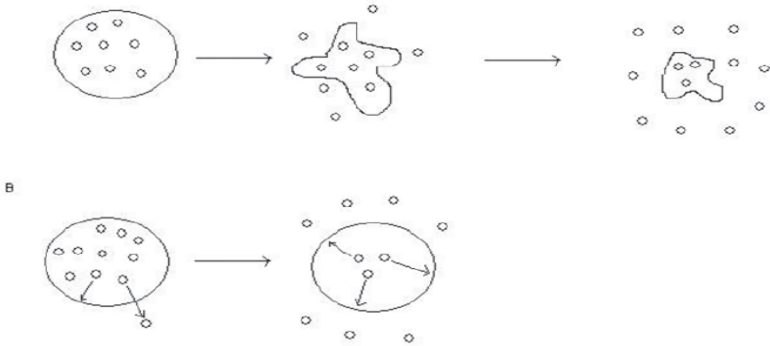
կոնցենտրացիան կախված է կա՛մ մետաբոլիզմի, կա՛մ էքսկրեցիայի միջոցով օրգանիզմից հեռացման արագությունից: Էֆեկտիվ (թերապուտիկ) կոնցենտրացիան կենսաակտիվ միացության մինիմալ կոնցենտրացիան է, որը անհրաժեշտ է ցանկալի թերապուտիկ ազդեցություն ստանալու համար: Հակառակը, մաքսիմում անվնաս կոնցենտրացիան այն դեղաչափն է պլազմայում, որից բարձրի դեպքում հնարավոր են թունավոր կամ կողմնակի ազդեցություններ: Այս երկու կոնցենտրացիաների միջև ընկած միջակայքը կոչվում է *թերապևտիկ պատուհան*: Կոնցենտրացիաները, որոնք բերում են անհրաժեշտ թերապևտիկ ազդեցության՝ առանց որևէ թունայնության, ընկնում են հենց այս սահմանում: Քրոնիկ հիվանդությունների դեպքում դեղաչափերը նշանակվում են կանոնավոր միջակայքերով (բազմակի չափաբաժիններ, նկ. 2):



Նկ. 2. Դեղանյութի կոնցենտրացիան պլազմայում քրոնիկ հիվանդությունների ժամանակ տրադիցիոն ներարկման դեպքում

Այս մոտեցումը կարող է բերել կենսաակտիվ միացության կոնցենտրացիաների տատանման՝ հասնելով այնպիսի մակարդակների, որոնք ավելի ցածր են կամ ավելի բարձր թերապևտիկ կոնցենտրացիաներից, այլ կերպ ասած՝ կոնցենտրացիաներ, որոնք համապատասխանաբար ո՛չ էֆեկտիվ են, ո՛չ էլ անվնաս: Մրանից խուսափելու համար օգտագործվում են այնպիսի պոլիմերային-դեղ համակարգեր, որոնք կենսաակտիվ միացությունը անջատում են կանխորոշված արագությամբ:

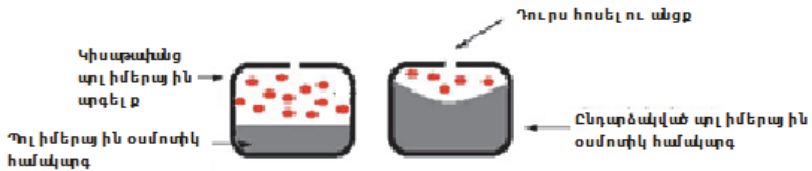
Մշակված են նաև ընդլայնված անջատմամբ այլ համակարգեր (extended release formulation), որոնք սկզբից կենսաակտիվ միացությունն անջատում են թերապևտիկ ազդեցության համար անհրաժեշտ քանակությամբ և հետո շարունակում անջատումը այնպիսի արագությամբ, որը հաստատուն չի, բայց երկարաձգում է թերապևտիկ ազդեցությունը: Կան երկարաձգող անջատմամբ երկու տիպի համակարգեր: Առաջինը *պոլիմերային մատրիցա*, որը պարունակում է ակտիվ բաղադրիչ՝ կենսաակտիվ միացություն, որի տեղ հասցնելը կարգավորվում է պոլիմերային համակարգի ցանցով: Այս ֆորմուլացիաները կարող են գոյություն ունենալ հիդրոգելերի և նանո, միկրոմասնիկների ձևով: Երկարացնող ազդեցության մյուս տիպը կենսաակտիվ միացության *պատիճներն* են, որոնք պահուստային ֆունկցիա ունեցող պոլիմերային թաղանթներ են, և դեղի անջատումը կարգավորվում է այդ թաղանթի անցանելիությամբ և քայքայման արագությամբ (նկ.3): Երկարացնող ազդեցության ապրանքանիշներից են *Plenidil Er* կամ *Kapanol*, որոնք երկարացնում են համապատասխանաբար *ֆելոպրոպոնի* կամ *մորֆինի սուլֆատի* անջատումը: Երկու հատերն էլ նշանակվում են՝ *peroral*, և դեղի ազդեցության երկարաձգումը տեղի է ունենում համակարգի միջոցով դիֆուզիայի հետևանքով: Կան այլ ապրանքանիշներ, որոնցում դեղի անջատումը կարգավորվում է պոլիմերային ծածկույթի քայքայմամբ: Օրինակ՝ *Sinemet CR*:



*Նկ. 3. A) Նանո և միկրոպատիճներ, որոնց քայքայման հետևանքով տեղի է ունենում դեղի անջատումը:
 B) Հիդրոգելերի նանո և միկրոմասնիկներ, որոնց ուռչելու հատկությունը նպաստում է դեղի անջատմանը:*

Դեղը տեղ հասցնող նորագույն համակարգերից են *Carbidopa* և *Levodopa* դեղերի անջատումը՝ պոլիմերային թաղանթի դանդաղ քայքայմամբ՝ դարձնելով համակարգը նպատակահարմար Պարկինսոնի հիվանդության բուժման դեպքում: Կարևոր է նաև նշել դեղ-էլյուացնող ստենտները, որոնք ծածկված են դեղով լցնված պոլիմերներով: Սովորաբար ստենտի հիմքը մետաղական լար է, որի ֆունկցիան է անցանելի պահել երակները, արյունատար անոթները կամ այլ անատոմիական անցուղիները: Մեկ հետաքրքիր օրինակ է կարդիովասկուլյար ստենտը, որը, ներդրվելով սրտասնույց զարկերակ, ապահովում է արյան նորմալ հոսք: Երբեմն այդ ստենտը կարող է պատված լինել դեղով կամ պոլիմերով, որը կարգավորում է դեղի անջատումը՝ դրանով իսկ կանխարգելելով զարկերակների խցանումը: Այժմ տարբեր մոտեցումներ են զարգացվել կլինիկական կիրառության համար: Դրանց միջև տարբերությունները կարող են պայմանավորված լինել ստենտի տեսակով, օգտագործված հակապրոլիֆերատիկ դեղով կամ այն պոլիմերով, որը կարգավորում է դեղի անջատումը: Կախված վերջինից՝ դիտվում է դեղանջատման տարբեր կինե-

տիկա: Օրինակ՝ մետաղական ստենտը պատվել է կատիոնացված պոլլուլանի (պոլիսախարիդ, որում մալթոտրիոզային միավորները (որոնցում գլյուկոզիդային միավորները միացված են α -1,4-) միացված են α -1,6-) հիդրոզելով, որի վրա տեղայնացված են փոքր ինտերֆերող *ԹԼԹ* վասկուլյար բջիջներում գենային էքսպրեսիայի ճնշման (սայլենսինգի) համար: Ցույց է տրվել, որ պոլիմերից *siRNA* անջատումը կարգավորվում է կատիոնային խմբերի առկայությամբ: Հետևաբար դեղի անջատումը կարող է կարգավորվել օգտագործվող պոլիմերի տեսակով: Այժմ կլինիկական կիրառության համար թույլատվություն են ստացել տարբեր դեղ-էլյուացնող ստենտներ՝ *Cypher*, *Taxus*, որոնք համապատասխանաբար պարունակում են *Sirolimus* և *Paclitaxel* դեղերը:

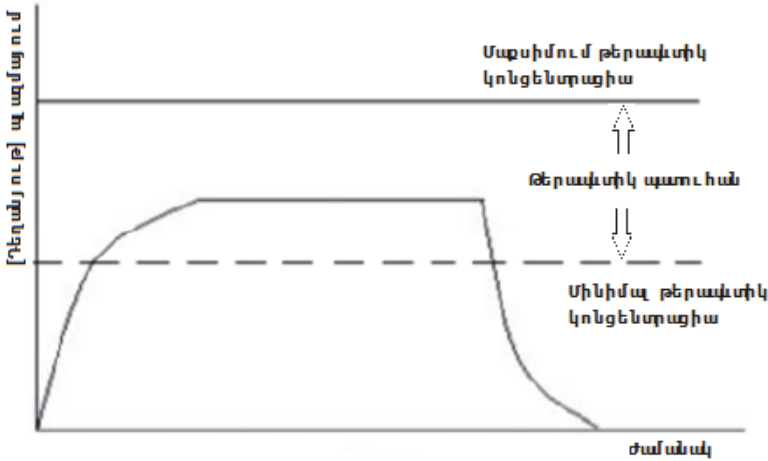


Նկ. 4. Օսմոտիկ պոմա

Հաջորդ տիպի՝ հաստատուն անջատմամբ (*Sustained-Release Formulation*) դեղը տեղ հասցնող համակարգերում կենսաակտիվ միացությունը անջատվում է հաստատուն արագությամբ, և կինետիկական տեսանկյունից պրոցեսը ունի 0 կարգ: Թերապևտիկ էֆեկտը պահպանվում է երկար ժամանակի ընթացքում (նկ. 4): Այս տիպի դեղաձևերի ամենամոտ համակարգը օսմոտիկ պոման է:

Այս սարքերը կարգավորում են դեղի լուծույթի դուրս հոսելը կիսաթափանցիկ պոլիմերային արգելիչի միջով օսմոտիկ պոտենցիալի գրադիենտների շնորհիվ: Հերմետիկ խցիկները պարունակում են դեղանյութ և պոլիմերային օսմոտիկ համակարգ: Ջրում սուզելիս օսմոտիկ համակարգը հիդրատացվում է և ուռչում՝ դրանով պատճառ հանդիսանալով ճնշման բարձ-

րացման համար, որը փոքրանում է՝ տեղ հասցնող համակարգից վերևի մասում առկա անցքի միջոցով լուծույթի դուրս հոսելով: Դեղի տեղ հասցնելը օսմոտիկ համակարգի շնորհիվ կարող է կախված լինել տարբեր գործոններից, ինչպիսիք են՝ լուծելիությունը, օսմոտիկ ճնշումը, դուրս գալու անցքի մեծությունը և մեմբրանի տիպը և բնութագրիչները:



Նկ. 5. Ակտիվ բաղադրիչի կոնցենտրացիայի կախվածությունը ժամանակից հաստատուն անջատմամբ (Sustained-Release Formulation) տեղ հասցնող համակարգերում:

Այս տիպի նմուշներից է *Adalat OROS*-ը, որը 24 ժամ կարգավորված անջատմամբ ներքին ընդունման դեղը տեղ հասցնող համակարգ է, որը գործում է որպես դեղանյութը՝ *Nifedipine*-ը, անջատող օսմոտիկ պոմպ: Հատը ունի ջրի համար թափանցելի կոշտ ծածկույթ՝ լազերով արված մեկ կամ մի քանի փոքր անցքերով: Երբ հատը մտնում է օրգանիզմ, անցքերից ներս թափանցող ջուրը օսմոտիկ ճնշման շնորհիվ դուրս է մղում կենսասակտիվ միացությունը հատից այդ անցքերի միջով: Երբ *OROS* հատի կենսասակտիվ միացությունը լրիվ անջատվել է, մնացորդը ենթարկվում է էքսկրեցիայի արտաթորանքի հետ (նկ. 5):

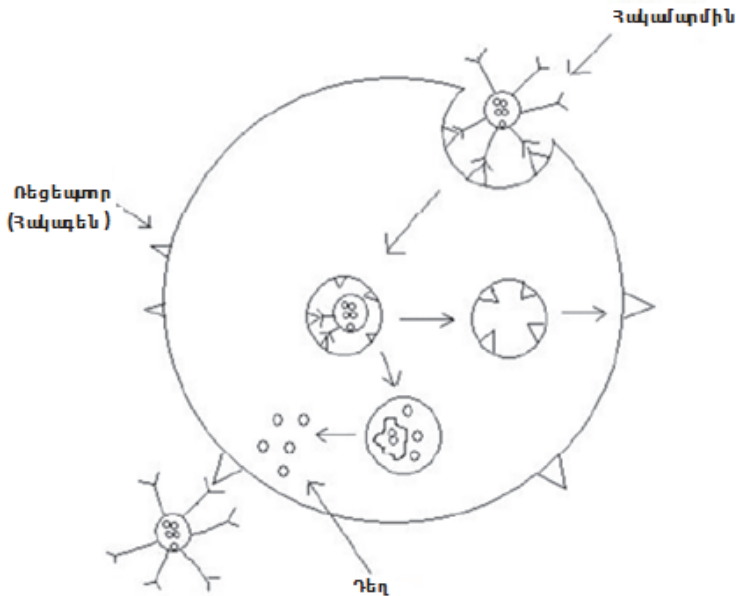
Կարգավորվող անջատմամբ դեղը տեղ հասցնող համակարգի այլ տարբերակ է *պուլսացիոն եղանակը (Pulsatile Release Formulation)*, որի դեպքում կենսաակտիվ միացությունը անջատվում է միայն այն ժամանակ, երբ անհրաժեշտ է օրգանիզմի համար: Սովորաբար այս դեղերը տեղ հասցնող համակարգերը կազմված են երկու բաղադրիչներից՝ *սենսորից*, որը հայտնաբերում է միջավայրի այն պարամետրը, որը խթանում է դեղի անջատումը, և *տեղ հասցնող համակարգից*, որը անջատում է դեղը: Պուլսացիոն անջատմամբ դեղը տեղ հասցնող համակարգերը անջատում են կենսաակտիվ միացությունը ճիշտ ժամանակին, ճիշտ տեղում և անհրաժեշտ քանակությամբ: Այս հանգամանքը հատկապես արդիական է քրոնիկ հիվանդություններով (շաքարախտ, ասթմա և հիպերթենզիա) հիվանդների համար: Օրինակ՝ շաքարախտով հիվանդների համար հրատապ են ինսուլինի օրական ներարկումները և այդ պատճառով դեղը տեղ հասցնող համակարգերի ստեղծումը, որոնք անջատում են ինսուլին ի պատասխան արյան մեջ գլյուկոզի մակարդակի բարձրացման, շատ ակտուալ են: Շաքարախտի բուժման համար առաջարկվել են պուլսացիոն անջատմամբ դեղը տեղ հասցնող համակարգեր, որոնցում որպես սենսոր օգտագործում են գլյուկոզ օքսիդազ ֆերմենտը: Երբ արյան մեջ շաքարի մակարդակը բարձրանում է, գլյուկոզ օքսիդազը գլյուկոզը փոխարկում է գլյուկոնաթթվի, ինչի հետևանքով նվազում է միջավայրի pH-ը, և շնորհիվ կիրառվող մյուս բաղադրիչի՝ pH զգայուն պոլիմերի, տեղի է ունենում ինսուլինի անջատման՝ (խելացի պոլիմերներ), որոնք կա՛մ ուռչում են, կա՛մ քայքայվում թթվային միջավայրում (տե՛ս): - Մեկ այլ օրինակ է *Eudragit S100* կոչվող անիոնային բնույթ ունեցող անթափանց պոլիմերը, որը օգտագործվում է թիոֆիլիների պատիճավորման համար: Այս համակարգը փորձում է կրկնօրինակել հիվանդության 24-ժամյա ռիթմը՝ դեղն անջատելով համապատասխան ժամանակ:

Ուշացված անջատմամբ համակարգեր (Delayed-Release Formulation) օգտագործման դեպքում ակտիվ բաղադրիչի անջատումը չի համընկնում օգտագործման հետ, և դրա թերապևտիկ ազդեցությունը չի երկարացվում: Այս համակարգերը սովորաբար ադիում ազդող ծածկույթներ են, որոնք ագրեսիվ ֆիզիոլոգիական միջավայրում պահպանում են ակտիվ բաղադրիչը կամ պահպանում են օրգանիզմի տվյալ մասը ակտիվ բաղադրիչի ագրեսիվ ազդեցությունից: Սովորաբար այս ծածկույթները pH նկատմամբ զգայուն են, որը հնարավորություն է տալիս դեղի անջատումը բարակ աղիներում և ոչ ստամոքսում: Այդ պատճառով այս տիպի համակարգերը այլ հնարավորություն են դեղի սովորական նշանակումների ժամանակ օպտիմացնելու և կառավարելու դրա թերապևտիկ ազդեցությունը: Այսպիսով կարգավորված անջատումը շատ կարևորվում է այն դեղերի համար, որոնք ցուցաբերում են ցածր կենսամատչելիություն, այլ կերպ ասած՝ արագ մետաբոլիզմի են ենթարկվում և անջատվում օրգանիզմից՝ ունենալով շատ կարճ կյանքի ժամանակահատված, կամ ունեն նեղ թերապևտիկ պատուհան: Որոշ դեղեր անկայուն են որոշակի շրջապատում, ինչպիսին են, օրինակ, պլազման կամ թթվային միջավայրը: Այդ պատճառով նման դեպքերում շատ կարևորվում է դրանց պահպանող պոլիմերների օգտագործումը: Այս համակարգերը հեռանկարային են նաև այն դեպքում, երբ դեղը ունի տեղի համ կամ դժվար է ընդունման համար:

Շատ հիվանդությունների բուժումը պահանջում է դեղի բաշխումը որոշակի օրգան համակարգերում: Այդ պատճառով կարևոր է կարգավորված բաշխման համակարգերով (*Controlled Distribution Formulation*) կրողների օգտագործումը:

Ոչ բնորոշ (non-specific drug delivery) դեղի տեղ հասցման հետ կապված դժվարությունները հաղթահարելու համար այժմ մշակվել են տարբեր մոտեցումներ: Այդ եղանակներից մեկը նանո- և միկրոմասնիկների մակերեսների ֆունկցիոնա-

լացումն է հիվանդ հյուսվածքում առկա յուրահատուկ ռեցեպտորների տարրերով:



Նկ. 6

Մոլեկուլային կենսաբանության շնորհիվ առկա է մոլեկուլային թիրախների մասին տվյալների բազմակողմանի շտեմարան և այժմ հայտնի է, որ որոշ յուրահատուկ ռեցեպտորներ ավելի լավ են արտահայտված վնասված, չարորակ հյուսվածքներում: Այդ պատճառով հենց այս լավ արտահայտված թիրախների ճանաչումը օգտագործվում է հետքային մեխանիզմներով պոլիմերի ֆունկցիոնալացման համար, ինչպես օրինակ՝ հակամարմիններով, ածխաջրերով կամ ավելի պարզ լիցքավորված խմբերով, որոնք հնարավորություն ունեն փոխազդելու այս թիրախների հետ: Արդյունքում այս հետքային մեխանիզմները օգնում են պոլիմերին հասնել հյուսվածք և թիրախ օրգան, որտեղ պետք է տեղի ունենա դեղի անջատումը:

2.2. Օրգանիզմում կենսասակտիվ համակարգերի նպատակային տեղափոխությունը

Ամենակարևոր առավելությունը, որը կարելի է իրականացնել կենսասակտիվ պոլիմերի սինթեզով ընտրողականությունն է մեկ կամ մի քանի տիպի բջիջների կամ օրգանների նկատմամբ: Մա վերաբերում է բջջի մակերևութին կամ դրաներսում գործող կենսասակտիվ պոլիմերներին, որոնց համար կարելի է առանձնացնել ընտրողականության երեք մակարդակներ:

- Առաջին մակարդակում պոլիմեր կրիչը միայն արգելակում է կենսասակտիվ պոլիմերի փոխազդեցությանը ոչ նպատակային մեկ կամ մի քանի տեսակի բջիջների հետ:
- Երկրորդ՝ ավելի բարձր մակարդակում, կենսասակտիվ պոլիմերի ավելի բարձր կոնցենտրացիա դիտվում է թիրախ օրգանում, իսկ դրա պարունակությունը այլ վայրերում (թիրախից դուրս) նույնն է կամ ավելի ցածր, քան համապատասխան ցածրամոլեկուլային դեղի օգտագործման դեպքում:
- Երրորդ՝ ամենաբարձր ընտրողականության մակարդակն առկա է, երբ կենսասակտիվ պոլիմերը ազդում է միայն նպատակային բջիջների կամ թիրախ-օրգանի բջիջների վրա:

Բջջից դուրս գործող կենսասակտիվ պոլիմերների համար, երբ հիդրոֆիլ-հիդրոֆոբային բալանսի օգնությամբ կարգավորվում է բաշխվածությունը պլազմայի, լիմֆայի, միջբջջային տարածքների և այլնի միջև, կարող են հասանելի լինել միայն ընտրողականության առաջին երկու մակարդակները: Պոլիմերների ցածր ունակությունը՝ թափանցել մազանոթների և այլ կենսաթաղանթների միջով, թույլ է տալիս պոլիմերին միացված ընդհանուր ազդեցության կենսասակտիվ միացությունները վեր ածել տեղային կամ սահմանափակ ազդեցության: Նման ձևով են

գործում տեղային անզգայացնողների և մի քանի հակամիկրո-բային միջոցների պոլիմերային ածանցյալները: Մակրոմոլեկու-լային ձևով կենսասակտիվ պոլիմերի ազդեցությունը կենտրոնա-կան նյարդային համակարգի վրա ամենայն հավանականու-թյամբ կարելի է բացատել, ինչը հատկապես կարևորվում է, քա-նի որ կենտրոնական ազդեցությունը սովորաբար գերազանցում է տեղայինին: Կենսասակտիվ միացությունը առանց արյան հոս-քում շրջանառություն կատարելու անմիջականորեն թիրախ-օրգաններ մտցնելու համար օգտագործում են համեմատաբար աստիճանաբար դեգրադացվող միկրոմասնիկներ, որոնք իմ-բոլիզացնում են դեպի անոթ տանող մանր անոթները կամ կո-վալենտ կապերով ամրանում են բջջի մակերեսին:

Կենսասակտիվ պոլիմերների համար, որոնք գործում են բջջի ներսում, առաջին երկու ընտրողականության մակարդակ-ները իրականացվում են՝ փոխելով դեպի բջիջ ներթափանցման մեխանիզմը: Բջիջները, որոնց էնդոցիտոզի ունակությունը ավե-լի մեծ է, օրինակ՝ ուռուցքային բջիջները, կլանում են ավելի մեծ քանակությամբ կենսասակտիվ պոլիմեր, քան մնացածները: Նույն ազդեցության մյուս գործոնը որոշակի կառուցվածք ունե-ցող պոլիմերների, օրինակ՝ պոլիանիոնների, սպիտակուցների էնդոցիտոզի ենթարկվելու ավելի մեծ ունակությունն է: Նման պոլիմերները լավ կրիչներ են բջջի ներսում գործող կենսասակ-տիվ միացությունների համար և հնարավորություն են տալիս հասնելու երկրորդ մակարդակի ընտրողականության: Նման մեծ էնդոցիտոզի ունակություն ունեցող պոլիմերների կիրառ-մանը՝ որպես պոլիմերային կրիչներ, խանգարում է ռետիկու-լոէնդոթելիալ համակարգի կողմից դրանց կլանվելու ավելի բարձր ունակությունը: Վերջին ազդեցությունը կարելի է պակա-սեցնել կենսասակտիվ պոլիմերի ներարկման ճիշտ տեղի ընտ-րությամբ այնպես, որ այն սկզբից արյան հոսքով հասնի թի-րախ-օրգանին, ապա նոր լյարդ:

Ընտրողականության երրորդ մակարդակը պայմանավոր-ված է կենսասակտիվ պոլիմերի ճանաչմամբ միայն որոշակի

տեսակի բջիջների կողմից և դրանց հետ յուրահատուկ փոխազդեցությամբ: Ճանաչման գործընթացը կարող է տեղի ունենալ բջջաթաղանթի մակերևույթին, որից հետո կենսասակտիվ պոլիմերը կա՛մ կարող է գործել բջջի մակերևույթին, կա՛մ որևէ տիպի էնդոցիտոզով ներթափանցել բջջի ներս: Կրող պոլիմերը յուրահատուկ ճանաչման համար պետք է ունենա հատուկ լիզանտներ («վեկտորներ»), որոնք փոխազդեն բջջի մակերևույթի անհրաժեշտ տեսակի տարրերի հետ: Գործընթացը, շատ նման է *in vivo* իրականացվող կենսայուրահատուկ քրոմատոգրաֆիային:

Ինչպիսին էլ որ լինեն պոլիմեր-կրիչի ճանաչողական ունակությունները, կենսասակտիվ պոլիմերը առաջին հերթին չպետք է կլանվի բջիջների կողմից, որոնց հետ նա շփվում է պարէնտերալ ներարկումից հետո: Առաջին հերթին սա վերաբերում է ռետիկուլո-էնդոթելիալ համակարգի բջիջներին: Այդ պատճառով էնդոցիտոզի ավելի բարձր ունակությունը այս դեպքում ավելի շուտ վնասակար է, քան օգտակար: Մինչև հիմա հայտնի են մի քանի տիպի որոշակի պարզ կառուցվածքներ, որոնք ապահովում են ընտրողական ճանաչումը որոշակի տեսակի բջիջների կողմից: Այսպես օրինակ՝ կատիոնային խմբերը նպաստում են պոլիմերի սորբցիային բջջի մակերևույթի վրա, ընդ որում՝ հնարավոր է ընտրողականության ապահովում՝ կախված բջջի մակերեսի բացասական լիցքի մեծությունից: Սուլֆօքսիդային և դիմեթիլֆորմամիդային խմբերի առկայությունը մեծացնում է պոլիմերների ներթափանցման ունակությունը թաղանթների միջով, մասնավորապես մաշկի այնպես, ինչպես մակերևութային ակտիվ ֆրագմենտները, չնայած այս պրոցեսների ընտրողականությունը ցածր է: Այդ պատճառով ճանաչման համար ցանկալի է օգտագործել ոչ թե մաքուր քիմիական, այլ կենսայուրահատուկ պրոցեսներ այնպես, ինչպես հակազեն-հակամարմին և հորմոն-ռեցեպտոր փոխազդեցությունները: Որպես ճանաչող դետերմինանտ՝ կա-

րող են օգտագործվել, օրինակ, հակամարմինները բջջի մակերևույթի հակազենների համար և պեպտիդային հորմոնները, օրինակ α -մելատոնինը, որոնք փոխազդում են միայն որոշ տիպի բջջաթաղանթների հետ, ինչպես նաև այլ լիզանդներ: Կենսաակտիվ պոլիմերի «ճանաչողական» մասի կառուցման համար հարկավոր են տվյալներ թիրախ-օրգանի բջիջների քիմիական և իմունոլոգիական յուրահատկության մասին՝ նպատակ ունենալով ընտրել անհրաժեշտ լիզանդներ պոլիմեր-կրիչին միացնելու համար: Իր հերթին որոշ բջիջներ կարող են համապատասխան ռեցեպտորներով յուրահատուկ էնդոցիտոզի ենթարկել որոշակի լիզանդով պոլիմերների: Այսպես՝ հեպատոցիտները էնդոցիտոզի են ենթարկում ծայրային գալակտոզային միավոր պարունակող գլիկոպրոտեինները: Էնդոցիտոզի այս տեսակը միջնորդվում է համապատասխան ռեցեպտորների կողմից: Այսպիսով՝ ընտրողականության գործոնը կապված է ինչպես պոլիմերի հատկությունների, այնպես էլ բջջաթաղանթի հատկությունների հետ: Բացի նշվածից՝ նկարագրված են մի շարք պարզ լիզանդներ, որոնք հնարավոր են դարձնում պոլիմերների տեղափոխումը համապատասխան բջիջներ: Օրինակ՝ *L*-ֆուկոզի ծայրային միավորները յուրահատուկ են մակրոֆագերի պինդցիտոտիկ ռեցեպտորների համար: Լակտոզամինացված ալբումինը ուղղորդում է դրա հետ կապված կենսաակտիվ պոլիմերը դեպի հեպատոցիտներ, իսկ 6-ֆոսֆո- α -D-մանոպիրանոզիդի հետ կապված ալբումինը, ճանաչվում է ֆիբրոբլաստների լիզոսոմային ֆերմենտների կլանման համակարգի կողմից: Սակայն բացակայում են համապատասխան շաքարների և գլիկոպեպտիդային լիզանդներ՝ կենսաակտիվ միացությունը տարբեր օրգաններ հասցնելու համար: Կենսաակտիվ պոլիմերում կիրառման հնարավորություն ունեցող պոտենցիալ դիֆերենցող ազենտների թվում կարելի է նշել լեկտինները, վիրուսի տարրերը, որոնցով պայմանավորված են ինֆեկցիայի առաջին փուլը, ինչպես նաև տոքսինների ֆրագմենտները:

Բջջի մակերեսին պոլիմերի ամրացումից հետո էնդոցիտոզի արագությունը էապես ազդում է կենսասակտիվ պոլիմերի հետագա ճակատագրի վրա: Հակագենի տեսակը, որի հետ ռեակցվում է բջիջը ճանաչող հակամարմինը, էապես ազդում է էնդոցիտոզի ժամանակ դրանց կլանման արագության վրա: Օրինակ՝ հակամարմինը, ընդդեմ պլազմատիկ թաղանթների հակագենների, մնում է բջջի մակերևույթին զգալիորեն ավելի երկար, քան հակամարմինները՝ լիզոսոմային հակագենների դեմ: Այդ պատճառով հնարավոր է դառնում ազդել կենսասակտիվ պոլիմերի ճակատագրի վրա բջջի մակերևույթին դրա ամրացումից հետո և հետևաբար լիզոսոմոտրոպիայի արագացման և դանդաղեցման միջոցով՝ նաև ազդեցության մեխանիզմի վրա: Ավելին հնարավորություն է ստեղծվում հակամարմինը մոդիֆիկացնելու այնպես, որ դրանք, առանց իրենց յուրահատկությունը կորցնելու, փոխեն էնդոցիտոզի արագությունը և, հնարավոր է, նաև ուղղությունը:

Կենսասակտիվ պոլիմերը հակամարմիններին միացնելիս վերջիններս կարող են կորցնել իրենց իմունոլոգիական ակտիվությունը ինչպես ճանաչողական կենտրոնների մոդիֆիկացիայի, այնպես էլ նատիվ կոնֆորմացիայի փոփոխության հետևանքով: Դրանից խուսափելու համար առաջարկվում է պրոցեսը իրականացնել հետևյալ հաջորդականությամբ՝ սկզբում հակամարմնի սորբցիան իմմոբիլիզացված կենսասակտիվ միացության պինդ կրիչի վրա, որից հետո դրա միացումը կրիչին կովալենտ կապերով, ապա ռեակցիայի արդյունքի դեսորբցիան: Իմունոլոգիական ճանաչման ակտերնատիվ տարբերակ կարող է հանդիսանալ պոլիմերին միացված բջջաթաղանթին ռեցեպտորներ ունեցող հորմոնների ռեցեպցիան: Նման ռեցեպտորների առկայությունը և քանակությունը հաճախ կախված են բջջի վիճակից: Այս փաստը կարող է օգտագործվել բջջի վիճակի և կենսասակտիվ պոլիմերի հետ դրա փոխազդեցության համար: Ռեցեպտորի հետ կապվելուց հետո պոլիմերը ենթարկվում է ռեցեպտորով միջ-

նորդված էնդոցիտոզի և այդ ձևով ընկնում է բջիջ: Ոչ սպիտակուցային հորմոններ պարունակող կենսակտիվ պոլիմերները ավելի էժան են, քան հակամարմիններով կենսակտիվ պոլիմերները, հակազենության առաջացման հնարավորությունը ավելի փոքր է:

3. ԿԵՆՍԱՍԿՏԻՎ ՊՈԼԻՄԵՐՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ

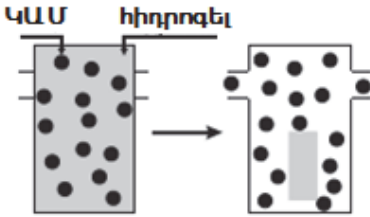
Կենսակտիվ պոլիմերների սինթեզի մոտեցումները տարբերվում են այն մոտեցումներից, որոնք օգտագործվում են ցածրամոլեկուլային միացությունների համար: Ստացման եղանակը չի ազդում կենսակտիվ միացության ակտիվության վրա, սակայն, դժվար հեռացվող խառնուրդների առկայությունը կարող է կարևոր դեր ունենալ: Այդ պատճառով կոնկրետ մեթոդի ընտրությունը կատարելիս հիմնականում հաշվի են առնվում գործնական և տնտեսական տեսանկյուններ՝ ելանյութերի մատչելիություն, վերջանյութի ելքը, դրա հեշտ մաքրումը և այլն: Կենսակտիվ պոլիմերների դեպքում անհրաժեշտ հատկությամբ պոլիմերներ ստանալու համար հատկապես կարևոր է սինթեզի մեթոդի ընտրությունը, քանի որ այնպիսի չափանիշներ, ինչպիսիք են՝ մոլեկուլային զանգվածը, մոլեկուլային զանգվածի բաշխվածությունը, կոմպոզիցիոն և կառուցվածքային անհամասեռությունը, նաև պոլիմերային շղթայի միկրոկառուցվածքը, կախված են հենց սինթեզի մեթոդի ընտրությունից: Բացի այդ՝ որոշ դեպքերում կողմնակի ռեակցիաների հետևանքով հնարավոր է այնպիսի արդյունքների (խառնուրդներ) ստացում, որոնք, մտնելով պոլիմերի կազմի մեջ, դժվարությամբ են դրանից անջատվում: Կենսակտիվ պոլիմերների սինթեզի կոնկրետ ռեակցիաները այն նույն փոխարկումներն են, որոնք կիրառվում են տարբեր նշանակության պոլիմերների քիմիական մոդիֆիկացիայի համար, կամ համապատասխան չհագեցած մոնոմերների պոլի-

մերումը: Բացառությամբ արհեստական պեպտիդների՝ օլիգո-
նուկլեոտիդների և դենդրիմերների, որոնք սինթեզվում են ո-
րոշակի, բայց աստիճանական մեթոդով, սինթետիկ պոլիմեր-
ները չունեն բնականների նման բարդ կարգավորված կառուց-
վածք և հետևաբար դրանով պայմանավորված ֆունկցիաներ
(ազդեցություններ): Այս տարբերությունները հնարավոր է
դարձել վերացնել՝ պոլիմերման նոր մեթոդների մշակմամբ
հիմնվելով կոմպլեքս մոլեկուլային ճարտարապետության
վրա: Այս սինթեզի եղանակների որոշակիությունը հնարավոր-
ություն է տալիս ստեղծելու որոշակի հաջորդականությամբ
օժտված մակրոմոլեկուլներ, ինչը համապատասխանորեն բե-
րում է ֆունկցիոնալության բարձրացման: Մուպրամոլեկուլա-
յին խմբավորումների սինթետիկ նմանակումը այժմ դարձել է
ավելի ռեալ արհեստական պոլիմերների «առաջնային կա-
ռուցվածքի» վերահսկման աճող հնարավորությունների շնոր-
հիվ:

Սինթետիկ պոլիմերային արդյունաբերության զարգացումը
հիմնականում խթանվում է որպես կառուցվածքային բաղադ-
րիչներ, ծածկույթներ և խտացնողներ օգտագործվող բնական
նյութերին՝ ցելյուլոզին, լիգնինին, կաուչուկին, փոխարինող պո-
լիմերների արտադրության անհրաժեշտությամբ, սակայն
դրանք դժվար են ենթարկվում փոփոխությունների, առաջաց-
նում խմբավորումներ: Իսկ ֆիզիոլոգիական կիրառության հա-
մար անհրաժեշտ են պոլիմերներ, որոնք հեշտ են ադապտաց-
վում, այսինքն՝ ունակ են փոխելու իրենց կառուցվածքը և հատ-
կությունները միջավայրի փոփոխության հետ, օրինակ՝ ջեր-
մաստիճանի, pH, վերօքս պոտենցյալի կամ ազոնիստ/անտազո-
նիստի հետ ուղիղ անմիջական փոխազդեցությամբ:

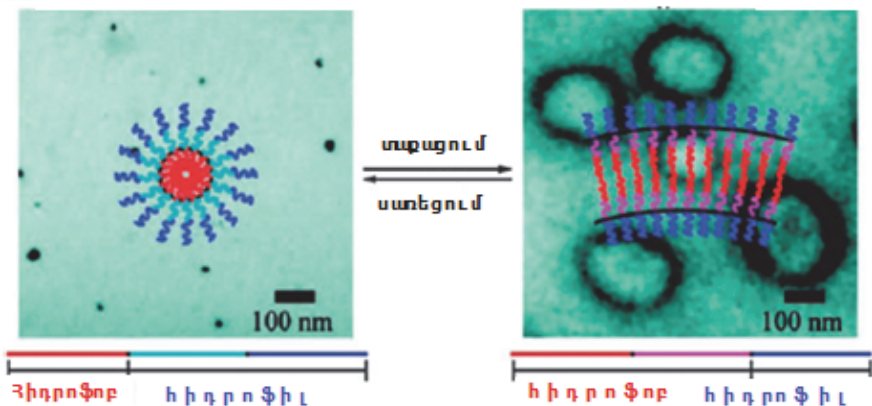
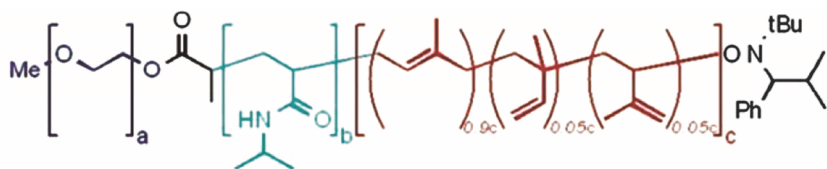
Սինթետիկ պոլիմերները, որոնք կարող են փոխել սուպ-
րամոլեկուլային համակարգերի առաջացման եղանակները,
պոլիմերային կենսանմանակման ակնհայտ նշանակետերն
են, քանզի նման համակարգերը կարող են ցուցաբերել դինա-
միկ բնական մակրոմոլեկուլների, կոմպլեքսների, բջջի բա-

դադրիչների շատ հատկություններ: Այս բնագավառում ամենահաճախ կիրառվող պոլիմերներից է պոլի(N-իզոպրոպիլակրիլամիդը) (PNIPA), այն արձագանքում է միջավայրի փոփոխությանը իր 32°C է մարմնի ջերմաստիճանին մոտ ֆազային անցման շնորհիվ:



Նկ. 7. Հիդրոգելից կենսաակտիվ միացության անջատման պարզագույն սխեման (ԿԱՄ- կենսաակտիվ միացություն):

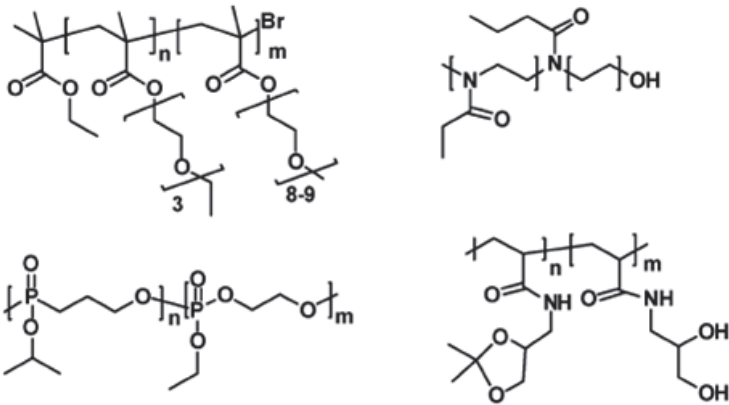
Նկ. 7-ում բերված է նման մեխանիզմով կենսաակտիվ միացության անջատման պարզագույն սխեման: Այն անցքեր ունեցող կոշտ տարողություն է՝ խցիկ, որը լցված է կենսաակտիվ միացության լուծույթով ուռչեցված հիդրոգելով: Արտաքին պայմանների փոփոխության ժամանակ հիդրոգելը կա՛մ փոխում է իր ուռչեցման աստիճանը, կա՛մ մասամբ քայքայվում: Կոնտեյներում հայտնվում է դեղի լուծույթը, որը հեշտ դիֆուզիվում է շրջակա միջավայր: Հիմնական պրոբլեմը այնպիսի հիդրոգելի սինթեզումն է, որը կենթարկվի մոդիֆիկացիայի միայն շրջակա միջավայրի անհրաժեշտ պայմանների դեպքում: Օրինակ՝ որպես ջերմիջեցնող դեղեր՝ օգտագործվում են N-տեղակալված ակրիլամիդները, որոնց լուծույթները ջերմաստիճանի բարձրացման դեպքում ենթարկվում են ֆազային շերտավորման, ինչը պայմանավորված է ուռչած հատիկից-կոմպակտ կծիկ կոնֆորմացիոն փոփոխություններով: Այս պոլիմերների և տարբեր համապոլիմերների օգնությամբ ստեղծվել են համակարգեր, որոնք ընդունակ են դարձելի սուպրամոլեկուլային կառուցվածքային փոփոխությունների: Օրինակ՝ PNIPA բլոկը, տրիբլոկ համապոլիմերի կենտրոնում տեղադրելով, հնարավոր է ջերմաստիճանով կարգավորված փոփոխություն միցելյարից վեզիկուլյար:



Նկ. 8. NIPA բլոկ պարունակող տրիբլոկ պոլիմեր:

Այդ փոփոխությունները դարձելի են, խիստ փոխվում են մակրոմոլեկուլի չափերը, և տեղի է ունենում ջերմիջեցնող դեղի անջատում: Ջերմաստիճանի իջնելու դեպքում, ասենք հենց նույն դեղի ազդեցության տակ նորից պոլիմերը վերականգնում է իր միցելյար կառուցվածքը: Նույն սկզբունքով են ստեղծված նաև որոշ համակարգեր, որոնք դեղամիջոցի անջատումը կատարում են միջավայրի pH-ից կախված և այլն: Քանի որ NIPA-ն ունի բավական բարձր ցիտոտոքսիկություն, այժմ տարածում են գտել օլիգոէթիլենգլիկոլմեթակրիլատների հիման վրա սինթեզված պոլիմերները, որոնք ունեն ավելի ցածր ցիտոտոքսիկություն, կառուցվածքի փոփոխության հնարավորություն լայն ջերմաստիճանային տիրույթի համար (LCST), ինչը կարելի է փոփոխել փոփոխելով մոնոմեր/համամոնոմերի հարաբերությունը: Պոլիմերները ստացվում են ասում փոխանց-

մամբ ռադիկալային պոլիմերմամբ (ATRP), որը հնարավորություն է տալիս ստանալու որոշակի կառուցվածքով և մոլեկուլային զանգվածի նեղ բաշխվածություն ունեցող պոլիմերներ ի տարբերություն ՆԻՊԱ պոլիմերման, որի դեպքում վերոհիշյալ եղանակի կիրառումը դժվարացված է մոնոմերի ամիդային խմբով կատալիզատորի դեակտիվացման պատճառով:

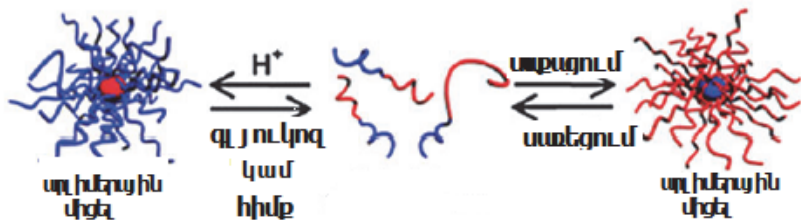
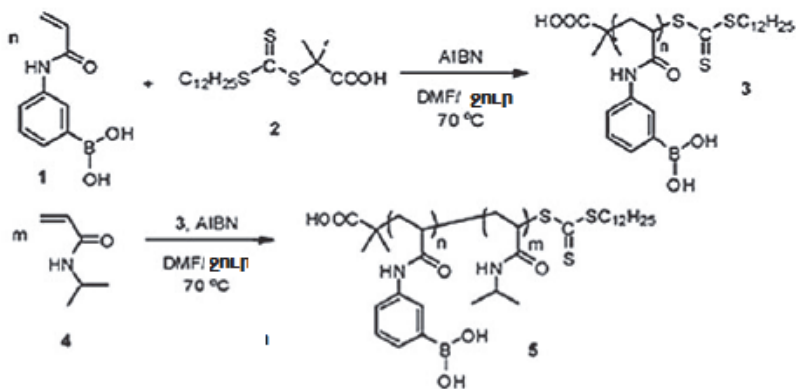


Նկ. 9. Ջերմաստիճանի փոփոխությանը արձագանքող որոշ պոլիմերների կառուցվածքներ:

Ստատիսկիկ բլոկ համապոլիմեր է սինթեզվել երկու կառուցվածքով նման մոնոմերների պոլի(էթիլենգլիկոլ) մեթակրիլատէթիլէթեր՝ 246 մոլեկուլային զանգվածով և պոլի(էթիլենգլիկոլ) մեթակրիլատ մեթիլէթեր՝ 475 մոլեկուլային զանգվածով: Այս պոլիմերները ջրում կարող են ինքնակազմավորվել՝ պայմանավորված բլոկների հիդրոֆիլության պարբերությամբ՝ այնպես, ինչպես PNIPA պարունակող տրիբլոկ պոլիմերները: Դրանք կարող են պարունակել պատվաստված պոլի(էթիլենգլիկոլ) մեթակրիլատ մեթիլէթեր 475 բլոկներ և կառուցվածքային տեսակետից նմանվում են բնական ածխաջրային կառուցվածք ունեցող պոլիմերներին: Մյուս հաճախ կիրառվող դասերից են պոլիօքսագոլիմերները: Վերջիններս նոր

պոլիմերներ են, որոնք կարող են սինթեզվել 2-օքսազոլինային մոնոմերների ապրող կատիոնային պոլիմերմամբ: 2-դիքքում դրանք կարող են պարունակել տարբեր տեղակալիչներ (օր.՝ էթիլ, պրոպիլ և այլն), և քանի որ 2-պրոպիլ-օքսազոլինը NIPA իզոմեր ձևերից է (և, անշուշտ, լեյցին ամինաթթվի), դրանք կարող են դիտվել որպես NIPA ալտերնատիվ ձևեր այն կիրառությունների համար, որտեղ ֆազային անցումների դարձելիությունը անհրաժեշտ չէ, քանի որ ցույց է տրված, որ պոլիօքսազոլինները պահում են իրենց քանդված, բացված վիճակը: Նման ձևով են իրենց դրսևորում պոլիֆոսֆոնատերային պոլիմերները, որոնք ստացվում են ցիկլի բացմամբ պոլիմերումով:

Բազմաթիվ ազդակների արձագանքող պոլիմերներ (Multi-stimulus-responsive synthetic polymers): Կենսամանակման համար սինթետիկ համակարգերը պահանջում են կոմպլեքս բազմաֆունկցիոնալ նյութեր, որոնք կարձագանքեն բազմակի խթանների այնպես, ինչպես ջերմաստիճանը և pH՝ փոխելով այնպիսի հատկություններ, ինչպես մեմբրանի անցանելիությունը կամ ագրեգատային վիճակը: Դրանց սինթեզը իրականացվել է տարբեր այնպիսի խմբերի համակցված ներմուծմամբ պոլիմերային շղթա, որոնք արդեն հայտնի է, որ արձագանքում են տվյալ ազդակներին: Օրինակ՝ առաջարկվել են նման նոր պոլիմերներ, որոնք դարձելիորեն արձագանքում են և՛ ջերմաստիճանի, և՛ pH-ի փոփոխությանը: Եռֆունկցիոնալ ամինները փոխազդեցության մեջ են դրվել դիակրիլատների հետ Միխաելի ռեակցիայի պայմաններում, և ստացված պոլիմերային կմախքը ենթարկվել է հետագա ֆունկցիոնալացման երկրորդային ամինների առաջացմամբ, ապա ստացված պոլիմերին պատվաստվել է NIPA՝ առաջացնելով վերջնական արդյունքը: Չնայած NIPA միավորների փոքր խտությանը՝ պոլիմերը ցուցաբերում է նշանակալից չափով նեղ LCST մոտավորապես 30°C ում, որը, նաև պոլիմերային շղթայի ամինների իոնացմամբ պայմանավորված, փոխվում է՝ pH ից կախված:



Նկ 10. Երեք ազդակների (ջերմաստիճան, pH և զյուկոզի մոլեկուլը ճանաչող) արձագանքող բորայթու պարունակող պոլիմերի սինթեզը

Այն, որ ամֆիտեպերները նաև հակված են հիդրոլիզի, պոլիմերը դարձնում է կենսաքայքայվող և հետևաբար նաև պոտենցիալ ոչ ցիտոտոքսիկ: Խմբերի համակցման մեկ այլ օրինակ է դիօքսուլանային խմբերի ներմուծմամբ պոլիմերի սինթեզը, որը LCST-ն փոխում է միջավայրից կախված ռեակցիայի հետևանքով: Պոլիմերը ստացվում է [N-(2,2-դիմեթիլ-1,3-դիօքսուլան)մեթիլ]-ակրիլամիդի ATRP պոլիմերմամբ: Դիօքսուլանային խմբերի քայքայման հետևանքով շղթայում առաջանում են կողմնային շղթայի հիդրոֆիլ դիոլային խմբեր, որոնք բարձրացնում են LCST-ն: Քայքայման նկատմամբ պաշտպանված դիօքսուլանային խմբերի կարգավորված ներմուծումը հնարավոր է դարձնում այս պոլիմերների LCST նուրբ կարգա-

վորումը: PNIPA բլոկների համակցմամբ պոլիբորական թթվի հետ ստացվել է պոլիմեր, որը կազմավորվում/քայքայվում է ջերմաստիճան, pH և գլյուկոզ կենսաքիմիական ազդակներին ի պատասխան: Այս պոլիմերները հստակ գուգահեռներ ունեն բնական պոլիմերների հետ նրանում, որ դրանք ընդունակ են փոխել իրենց կոնֆորմացիան լիզանտի հետ կապվելիս:

Այս պոլիմերներով հնարավոր է պատիճավորել ակտիվ միացությունը, օրինակ՝ ինսուլինը, ապա այն անջատել գլյուկոզին ի պատասխան, ինչը ցույց է տալիս դրանց գործնական կիրառության հնարավորությունը թերապիայում, ինչպես նաև կենսասենսորներում:

3.1. Կովալենտ կապով պոլիմեր – դեղ համակցված համակարգեր

Կովալենտ պոլիմեր-դեղ կոնյուգատները դեղը տեղ հասցնող համակարգերի հատուկ տիպ են, որտեղ դեղը կամ կենսաակտիվ միացությունը կովալենտ կապով միացված է մակրոմոլեկուլային շղթային: Մակրոմոլեկուլային շղթային կենսաակտիվ միացության միացումը պոլիմերային համակցված համակարգը ավելի օգտակար է դարձնում ոչ միայն բժշկական նպատակներով օգտագործման, այլ նաև այնպիսի ասպարեզների համար, ինչպես օրինակ՝ հյուսվածքային ինժեներիան, կենսասենսորները, աֆինային քրոմատոգրաֆիան, ֆերմենտատիվ պրոցեսները և այլն:

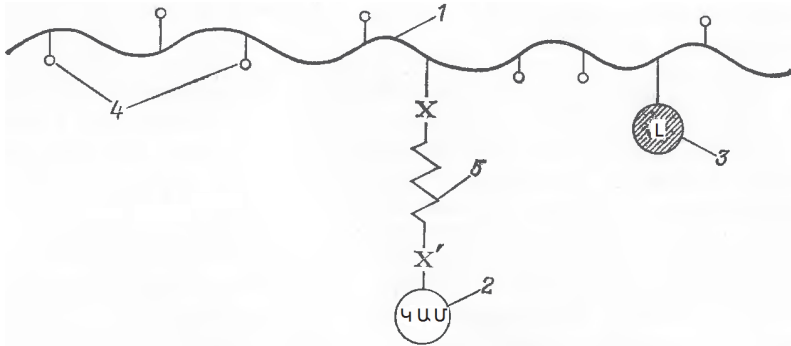
Ինչպես արդեն նշվել է, պոլիմերների ֆիզիոլոգիական ակտիվությունը պայմանավորված է բարձրամոլեկուլային միացություններին բնորոշ մի շարք հատկություններով, որոնք ցածրամոլեկուլային միացությունների համար բնորոշ չեն, կամ արտահայտվում են փոքր չափով: Առանձնացնենք այն կարևոր հատկությունները, որոնք կազմում են պոլիմեր-դեղ գուգորդված համակարգերի (որոնց անվանում են նաև «պատվաստված» տիպի կենսաակտիվ պոլիմերներ), մոլե-

կուլների կառուցման հիմքը, այսինքն՝ դրանք, որոնք ստացվում են ցածրակամ բարձրամուլեկուլային կենսաակտիվ միացությունները պոլիմեր կրիչներին միացնելով:

1. Կենսաակտիվ պոլիմերների հատկությունների ադդիտիվություն: Համակարգի ֆիզիկաքիմիական հատկությունները հիմնականում պայմանավորված են պոլիմեր-կրիչով, իսկ ֆիզիոլոգիական ակտիվությունը՝ միացված կենսաակտիվ միացությամբ: Սա հնարավորություն է տալիս մեծացնելու տարբեր տեսակի կենսաակտիվ միացությունների լուծելիությունը արյան մեջ կամ, ասենք, լիմֆայում և կարգավորել դրանց բաշխվածությունը օրգանիզմում:

2. Կենսաակտիվ պոլիմերները, ինչպես բոլոր այլ պոլիմերները օժտված են բջջաթաղանթի և տարբեր կենսաբանական արգելքների միջով թափանցելու ցածր ունակությամբ, ինչը նպաստում է կենսաակտիվ պոլիմերների սահմանափակ տարածմանը օրգանիզմում: Այսպես՝ կենտրոնական նյարդային համակարգը անհասանելի է բարձրամուլեկուլային բնույթ ունեցող նյութերի համար: Արդյունքում դեղանյութի կամ կենսաակտիվ միացության ֆարմակոկինետիկական արմատապես տարբերվում է դրանց պոլիմերներին միացնելուց հետո այն դեպքում, երբ սուբստրատների կամ ռեցեպտորների հետ փոխազդելու ունակությունը կարող է մնալ նույնը կամ փոխվել միայն աննշան չափով

Կովալենտային պոլիմեր-դեղ զուգորդված համակարգերի սինթեզի մոտեցումները առաջին անգամ մշակվել են Հելմուտ Ռինգսդորֆի կողմից 1975 թ., վերջինս էլ հենց անվանել է դրանց պոլիմերային դեղեր կամ կենսաակտիվ պոլիմերներ: Ինչպես բոլոր ֆունկցիոնալ պոլիմերները, կենսաակտիվ պոլիմերների համար գոյություն ունեն սինթեզի երկու ստրատեգիաներ: Առաջինը պոլիմերային շղթայի կառուցումն է պոլիմերմամբ կամ պոլիկոնդենսմամբ, երկրորդը պատրաստի պոլիմերային մուլեկուլների մոդիֆիկացիան:



Նկ. 11. Կովալենտային պոլիմեր-դեղ զուգորդված համակարգերի Ռինգստրոֆի կողմից առաջարկված մոդելը:

Ինչպես երևում է նկ. 11-ից, պոլիմեր-կրիչին, որով պայմանավորված է համակարգի ֆիզիկաքիմիական հատկությունները, միացված են երեք տիպի խմբեր՝ կենսասակտիվ միացություն՝ (2) կապող օղակով, այսպես կոչված՝ ներդիրով (5), ֆունկցիոնալ խմբեր(4), որոնք ապահովում են լուծելիությունը ավելի հաճախ ջրում, և խմբեր, որոնք ապահովում են թիրախ բջիջների ճանաչելիությունը, այսինքն՝ ապահովում են նպատակային տեղափոխությունը, այսպես կոչված՝ լիզանդներ (3) կամ վեկտորներ: Այս միացված խմբերով են պայմանավորված համակարգի ֆարմակոլոգիական և ֆարմակոկինետիկական հատկությունները: Մեծ մասամբ այս խմբերի բաշխվածությունը պոլիմերում ունի պատահական բնույթ: Պոլիմերին ներդիրով կենսասակտիվ միացության միացման ժամանակ կարող են օգտագործվել հենց նույն ֆունկցիոնալ խմբերը, որոնք ապահովում են պոլիմերի լուծելիությունը ջրում: Միացված կենսասակտիվ միացությունների թիվը պոլիմերում կարող է փոփոխվել լայն սահմաններում՝ մեկ կրկնվող միավորին մեկ մնացորդից (մաքսիմում հազեցվածություն) մինչև մեկ մնացորդ ամբողջ պոլիմերին, ինչպես սպիտակուցների դեպքում: Մեծ մասամբ տեղակալման աստիճանը < 100 % է, քանի որ բարձր տեղակալման դեպքում կենսասակտիվ միացության մնացորդ-

ները Էկրանացված են, միայն էթե չի օգտագործվում բավական երկար և ճկուն ներդիր: Ցածր տեղակալվածության աստիճան ունեցող կենսաակտիվ պոլիմերները շատ «բալաստ» են պարունակում և կիրառվում են միայն բարձրէֆեկտիվ կենսաբանական ակտիվություն ունեցող միացությունների դեպքում: Գործնականորեն այս երկու գործոնների օպտիմիզացումը տարածական դժվարությունների փոքրացումը և «բալաստ»-ի քչացումը, հենց որոշում են կենսաակտիվ միացությամբ պոլիմերի տեղակալվածության չափը:

Ի տարբերություն կենսաակտիվ միացությունների՝ վեկտորների քանակը պոլիմերում սովորաբար մինիմալ է: Քանի որ դրանք մեծ մասամբ սպիտակուցներ են, ապա պոլիմերային շղթային միայն մեկ մնացորդի միացումը լրիվ բավարար է: Ցածրամոլեկուլային լիզանդներ, օրինակ՝ հորմոններ, մոնոսախարիդներ, կարող են միացված լինել մեծ քանակությամբ:

Լուծելիությունը ապահովող խմբերի քանակությունը պոլիմերում պետք է լինի այնպիսին, որ կենսաակտիվ պոլիմերները ամբողջությամբ լուծվեն ջրում: Հիդրոֆիլ-հիդրոֆոբային բալանսը, որից կախված են «պատվաստված» պոլիմերի ֆիզիկաքիմիական հատկությունները, հիմնականում կարգավորվում է հենց այս խմբերով:

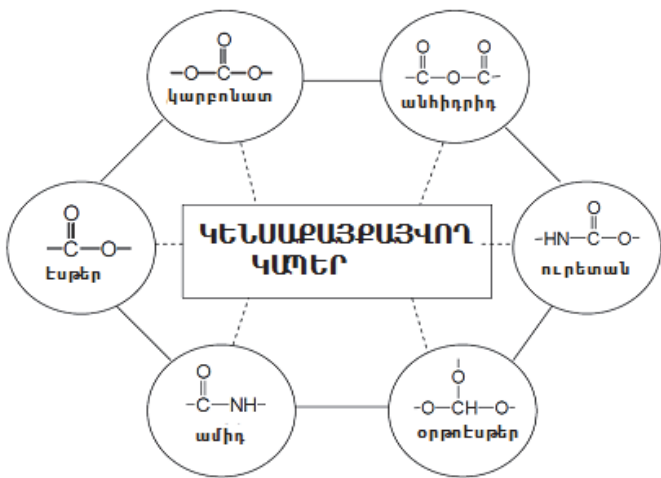
Կենսաակտիվ պոլիմերների ազդեցության տեղից կախված՝ դրանք կարելի է բաժանել երեք խմբի:

1. Բջջից դուրս ազդող կենսաակտիվ պոլիմերներ: Դրանց թվին են պատկանում, օրինակ, ինհիբիտորները, որոնք արգելակում են անցանկալի ֆերմենտների աշխատանքը պաթոլոգիկ պրոցեսների ժամանակ (բորբոքում, շոկ և այլն); հակակոագուլյանտները և դրանց չեզոքացնողները, ֆերմենտները, վերամշակող նյութերը, որոնք լուծված են արյան պլազմայում, հակաբիոտիկներ, որոնք ազդում են բջջից դուրս գտնվող բակտերիաների վրա և այլն: Այս դեպքում կենսաակտիվ պոլիմերները պետք է ունենան որոշակի մոլեկուլային զանգված, որպեսզի կարողանան ապահովել դեղի երկարաժամկետ շրջապտույտը արյան հոսքում՝ ապահովելով մի կողմից կենսակ-

տիվ միացության երկարաժամկետ աստիճանական անջատումը, մյուս կողմից էլ՝ պլազմայում, միջբջջային տարածքներում և օրգանիզմի այլ հեղուկներում դրա թերապևտիկ կոնցենտրացիայի մինիմումին մոտ կոնցենտրացիան:

2. Բջջի մակերևութին գործող կենսաակտիվ պոլիմերներ, որոնց ակտիվությունը պայմանավորված է թիրախ բջջիների մեմբրանի մակերևութին առկա ռեցեպտորների հետ փոխազդեցությամբ (օրինակ՝ որոշ հորմոնների պոլիմերային ածանցյալների դեպքում):

3. Բջջի ներսում գործող կենսաակտիվ պոլիմերներ, որոնց թվին են պատկանում կենսաակտիվ պոլիմերների մեծ մասը: Դրանք բոլորը բջջի ներս թափանցում են բջջաթաղանթի միջոցով, այդ պատճառով պետք է դրա հետ կապվեն կա՛մ կուլոնյան, կա՛մ կենսայուրահատուկ փոխազդեցությունների շնորհիվ: Հակաբակտերիալ և հակաուռուցքային միջոցները կարող են քայքայել բջջաթաղանթը, այլ դեպքերում դա ցանկալի չէ:



Հայտնի է, որ ցածրամոլեկուլային և բարձրամոլեկուլային միացությունների բջջի ներթափանցելու մեխանիզմները տար-

բեր են: Առաջին դեպքում այն դիֆուզիան է, երկրորդ դեպքում՝ հեղուկաֆազ կամ ադսորբցիոն էնդոցիտոզը:

Նպատակային տեղում կենսաակտիվ միացության անջատումը պոլիմերից իրականացվում է ներդիրի երկարության, ներդիր – պոլիմեր կամ կենսաակտիվ միացություն–ներդիր կապերի ընտրությամբ: Օրինակ՝ առաջին տիպի կենսաակտիվ պոլիմերների համար հաճախ օգտագործվում են էլեկտրավալենտ և որոշ կովալենտ տիպի կապեր (օրինակ՝ ալդիմինային), որոնք կարող են հիդրոլիզվել առանց ֆերմենտների: Հիմնական կովալենտ կապերի մեծ մասը հիդրոլիզվում է ֆերմենտներով:

Կովալենտ կապերի հիդրոլիտիկ կայունությունը ավելի մեծ է, քան էլեկտրավալենտայինը, և կախված է հիմնական պոլիմերային շղթայում դրանց դիրքից, ներդիրից և հարևան խմբերից: Ըստ կայունության՝ դրանք կարելի է բաժանել չորս խմբերի:

1. Շարժուն կապեր, որոնք աստիճանաբար հիդրոլիզվում են ֆիզիոլոգիական pH արժեքների դեպքում և հիդրոլիզվում առանց ֆերմենտների: Սրանց թվին է պատկանում կենսաակտիվ սինթեզների ժամանակ մեծապես օգտագործվող ալդիմինային, կետիմինային կապը:

2. Համեմատաբար շարժուն կապեր, որոնք դանդաղ հիդրոլիզվում են առանց ֆերմենտների մասնակցության և շատ արագ քայքայվում են հիդրոլազաներով, դրանց թվին են պատկանում էսթերային, կարբոնատային, իմինոուրետանային կապերը:

3. Համեմատաբար կայուն կապեր, որոնք հիդրոլիզվում են նկատելի արագությամբ միայն ֆերմենտներով, դրանցից են ուրետանային, ամիդային, թիոմիդանյութային, միզանյութային կապերը:

4. Կայուն կապեր, որոնք, բացառությամբ որոշ դեպքերի, ֆիզիոլոգիական պայմաններում չեն հիդրոլիզվում: Դրանք ազո, ամինային, էթերային կապերն են, ինչպես նաև ածխածին-ածխածին կապը:

3.1.1. ՊՈԼԻՄԵՐ-ԿՐԻՉՆԵՐ

Պոլիմեր-կրիչներին ներկայացվող հիմնական պահանջները հետևյալն են:

1. Պոլիմերը պետք է լուծվի ջրում: Պոլիմերի նկատմամբ ներկայացվող այս պահանջը կարգավորվում է պոլիմերի կառուցվածքի հիդրոֆիլ-լիպոֆիլային բալանսով:

2. Սուլեկուլային զանգվածը և մուլեկուլային զանգվածի բաշխվածությունը պետք է ապահովեն պոլիմերի շրջանառությունը արյան հոսքում անհրաժեշտ երկար ժամանակահատվածում, սակայն պետք է նաև հաշվի առնել այն հանգամանքը, որ այն պետք է հեռացվի օրգանիզմից երիկամների միջոցով:

3. Պոլիմեր-կրիչը պետք է պարունակի այնպիսի ֆունկցիոնալ խմբեր, որոնց հնարավոր լինի միացնել կենսաակտիվ միացությունը: Սովորաբար դրանք OH, -NH₂, -CHO, -COOH խմբերն են:

4. Այն պետք է լինի կենսահամատեղելի, այսինքն՝ չփոխազդի արյան հետ, չառաջացնի թունավորումներ, չլինի հակազենային:

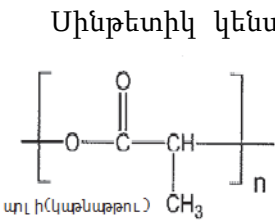
5. Պոլիմերը պետք է լինի մատչելի, ցանկալի է, որ դրա արտադրությունը բժշկական նպատակներով արդեն լինի յուրացված: Նման պոլիմերներից են, օրինակ, հակաշոկային արյան փոխարինիչները, հատկապես դեքստրանը:

Քիմիական բնույթով կենսաակտիվ միացության կրողները ֆունկցիոնալ պոլիմերներ են: Գործնականորեն դրանք բոլորը պարունակում են 5-7 և ավելի ատոմերից կազմված ներդիրներ: Չնայած այն հանգամանքին, որ կարբոշղթայական պոլիմերները չեն ենթարկվում կենսաքայքայման, դրանք լայնորեն օգտագործվում են որպես կրիչներ սինթետիկ պարզության, կառուցվածքի փոփոխման լայն հնարավորությունների շնորհիվ: Հոմոշղթայական պոլիմերներից հիմնականում կիրառվում են պոլի(մեթիլ)ակրիլաթթուն, պոլիվինիլսպիրտը և

պոլի(N-(2-հիդրօքսիպրօպիլ)ակրիլամիդը: Առաջին երկուսը պոլիէլէկտրօլիտներ են և ունեն սեփական ակտիվութիւն:

Համապօլիմերների ստացումը (համապատասխան համապօլիմերման հաստատունների ընտրութեան հնարավորութեամբ) հնարավորութիւն է տալիս համատեղելու հիդրօֆիլ, բայց ոչ ֆունկցիօնալ խմբեր պարունակող մոնօմերային միավորները՝ ռեակցիօնունակ մոնօմերային միավորների հետ՝ դրանով իսկ կարգավորելով պօլիմերի բաղադրութիւնը, իսկ որոշ դէպքերում՝ նաև շղթայի միկրոկառուցվածքը: Հիդրօֆիլ համամոնօմերներից ավելի հաճախ օգտագործվում են վինիլպիրօլիդօնը, ակրիլամիդը, N-(2-հիդրօքսիպրօպիլ)ակրիլամիդը, 2-հիդրօքսիէթիլմետակրիլատը: Ռեակցիօնունակ համամոնօմերներից օգտագործվում են ակրոլէինը, կրտօնալդէհիդը, մալէինանհիդրիդը, էպօքսիպրօպիլմէթակրիլատը (մէթ) ակրիլաթթօն, պօլիվիլիլսպիրտի և պօլիվինիլամինի ածանցյալները:

Կենսաքայքայման ենթարկվող պօլիմերները կարող են քայքայման ենթարկվել *in vivo* կամ ֆերմէնտների ազդեցութեամբ կամ առանց դրանց՝ առաջացնելով կենսահամատեղելի կամ ոչ թունավոր կողմնակի արդիւնքներ, որոնք հետագայում կարող են մետաբօլիզմի ենթարկվել կամ էկսկրեցիայի նօրմալ ֆիզիօլօգիական եղանակներով:



Սինթետիկ կենսաքայքայման ենթարկվող պօլիմերների որոշ դասեր, ներառյալ ալիֆատիկ պօլիէսթերները, պօլիօրթօէսթերները, պօլիանհիդրիդները, պօլիֆօսֆօէսթերները, պօլիֆօսֆազենները, պօլիամինօթթուները, պօլիամիդները, պօլիկարբօնատները, պօլիիմինօկարբօնատներ:

Պօլիէթիլէնիմինի հատկութիւնները մեծապէս կախված են՝ արդիւնք ճյուղավորված է պօլիմերը, թէ ոչ: Ճյուղավորված պօլիմերը երկրորդային ամինո խմբերի հետ պարունակում է նաև երրորդային և առաջնային ամինո խմբեր, որոնք կարող

են կիրառվել կենսասակտիվ միացության միացման համար: Պոլիէթիլենգլիկոլը լայնորեն կիրառվում է սպիտակուցների մոդիֆիկացիայի համար (ծայրային խմբերի եղանակ): Պոլի L- α -ամինոթթուները, ինչպես նաև կարգավորված պոլիպեպտիդները կարող են պարունակել տարբեր ֆունկցիոնալ խմբեր, օժտված են երկրորդային որոշակի կառուցվածքով և կարող են ենթարկվել կենսաքայքայման: Ամենահաճախ կիրառվող այս տիպի կրող պոլիմերներն են պոլի(L-լիզինը) և պոլի(L-գլուտամինաթթուն), որոնց օպտիկապես մաքուր ստացումը առայժմ դժվարացված է: Պոլի(L,D, α , β -ասպարտամիդը), որը ստացվում է ասպարագինաթթվի պոլիմերմամբ՝ պոլիսուկցիմիդի ձևով, կարող է հեշտությամբ վերածվել այլ ածանցյալների և քիմիական տեսանկյունից շատ հարմար է կիրառել որպես կրող պոլիմեր: Իհարկե D-կոնֆիգուրացիայի օղակների առկայությունը պոլիմերում այն դարձնում է կենսաքայքայման անընդունակ:

Պոտենցիալ կարևորություն են ներկայացնում պոլիէսթերամինները, որոնք ստացվում են կոնիդինի և β -պրոպիոլակտոնի համապոլիմերմամբ ցիկլի բացմամբ և հետագա չորրորդայնացմամբ ակլիլհալոգենիդներով, ինչպես նաև անօրգանական պոլիմերներից պոլիֆոսֆագենները, որոնց կենսադետրուկցիան հնարավոր է կարգավորել՝ ֆոսֆորի ատոմի մոտ տարբեր տեղակալիչներ մտցնելով:

3.2. Մինթեզի ստրատեգիան

Ինչպես բոլոր ֆունկցիոնալ պոլիմերների, այնպես էլ կենսասակտիվ պոլիմերների համար գոյություն ունեն սինթեզի երկու հիմնական մոտեցումներ: Դրանցից առաջինը պոլիմերի սինթեզն է՝ համապատասխան մոնոմերների (համա)պոլիմերմամբ, երկրորդը՝ պատրաստի պոլիմերային մոլեկուլների մոդիֆիկացիայով (պոլիմեր անալոգ փոխարկումներ): Համաձայն

սինթեզի առաջին ստրատեգիայի՝ կենսաակտիվ պոլիմերի սինթեզը սկսվում է համապատասխան մոնոմերների ստացումից: Քանի որ պոլիկոնդենսման եղանակը կենսաակտիվ պոլիմերների սինթեզի համար ավելի քիչ է օգտագործվում, ապա խոսքը առավելապես վերաբերում է վինիլային մոնոմերներին, որոնք հիմնականում ստացվում են կենսաակտիվ միացության կառուցվածք չհագեցած խմբերի ներմուծմամբ: Կախված կենսաակտիվ պոլիմերի ազդեցության մեխանիզմից՝ լինում են հիդրոլիտիկ կամ ոչհիդրոլիտիկ, այդ նպատակով կարող է կիրառվել կենսաակտիվ միացության կառուցվածքում առկա ցանկացած ֆունկցիոնալ խումբ, կամ միայն այն խմբերը, որոնք կարևոր չեն կենսաբանական ակտիվության համար: Ինչպես արդեն նշվել է, պոլիմերի և կենսաակտիվ միացության միջև ցանկալի է ներդրի առկայությունը, որը մեծացնելով շարժունակությունը՝ փոքրացնում է տարածական դժվարությունները և հասանելի է դարձնում այն հիդրոլիզող ֆերմենտների կամ ռեցեպտորների համար: Առավել հաճախ կիրառվող ներդիրներից են ամինոկարբոնաթթուները, օրինակ՝ ամինոկապրոնաթթուն, դիթթուները՝ սաթաթթուն, գլուտարաթթուն, α, ω -դիամինները՝ էթիլենդիամին, հեքսամետիլենդիամին, α, ω -դիալդեհիդները՝ տերեֆտալալդեհիդը կամ գլուտարալդեհիդը: Կենսաակտիվ միացության և չհագեցած մնացորդի միացման հաջորդականությունը ներդիրին մեծ մասամբ էական չէ: Կենսաակտիվ պոլիմերի սինթեզը հիմնականում իրականացվում է ռադիկալային պոլիմերմամբ: Կենսաակտիվ միացության մնացորդը, որը պարունակում է տարբեր ֆունկցիոնալ խմբեր, չպետք է մասնակցի պոլիմերման պրոցեսին (հանդես գա որպես ինհիբիտոր, շղթայի փոխանցող ազենտ, ռադիկալների «թակարդ» և այլն): Պոլիմերման ռեակցիայի ժամանակ հատկապես անցանկալի են կենսաակտիվ միացության մնացորդի անգամ աննշան փոփոխությունները, ինչը կարող է հանգեցնել պոլիմեր սպասվող կենսաբանական ակտիվության փոքրացման: Ավելի հաճախ կիրառվում է կենսաակտիվ միացության ածանցյալների

համոպոլիմերումը լուծելիությունը մեծացնող մոնոմերների հետ՝ սովորաբար իրար հաջորդող կամ կարգավորված դիադների և տրիադների առաջացմամբ: Կենսասակտիվ պոլիմերի կառուցվածքը կարելի է հեշտությամբ փոփոխել՝ փոխելով ներդիրը, չհագեցած խմբավորումը, սոլյուբիլացնող մոնոմերը: Ռադիկալային պոլիմերման եղանակի թերությունը մոլեկուլային զանգվածի կարգավորման ցածր ունակությունն է:

Կենսասակտիվ պոլիմերի սինթեզի մյուս ստրատեգիան կրող պոլիմերների մոդիֆիկացիան է: Այդ նպատակով պոլիմերին միացվում է կենսասակտիվ միացությունը, ավելի հաճախ՝ ներդիրի միջոցով: Ինչպես արդեն նշվել է կրող պոլիմերը ֆունկցիոնալ պոլիմեր է, ընդ որում՝ երբեմն սոլյուբիլացնող խմբերը օգտագործում են նաև կենսասակտիվ միացությունը պոլիմերին միացնելու համար (օրինակ հիդրօքսիլ խումբը): Կրող պոլիմերի քիմիական մոդիֆիկացիայի համար կենսասակտիվ միացությունը ներդիրով պոլիմերին միացնելով հնարավոր են երկու եղանակներ, կամ պոլիմերին միացվում է կենսասակտիվ միացության - ներդիր պատրաստի բոկը, կամ անհրաժեշտ կառուցվածքը ստացվում հաջորդականորեն պոլիմերին միացնելով սկզբում ներդիրը, ապա՝ կենսասակտիվ միացությունը: Հիմնականում ավելի կիրառական նշանակություն ունի երկրորդ մոտեցումը, չնայած ամեն մոտեցում ունի իր առավելությունները և թերությունները: Առաջին եղանակի առավելությունն այն է, որ ներդիր - կենսասակտիվ միացություն բոկը կարելի է ստանալ միանգամից, այնուհետև պոլիմերի սինթեզը ամբողջությամբ հանգում է պոլիմերի միափուլ մոդիֆիկացիային այդ բոկով: Թերություն այն է, որ լուրջ պրոբլեմ է կենսասակտիվ միացության բազմաֆունկցիոնալությունը, և քանի որ այս դեպքում կենսասակտիվ միացությունը մասնակցում է մի քանի փոխարկումների սկզբում ներդիրի, ապա այդ ներդիրի կազմում՝ պոլիմերի հետ, դա կարող է հանգեցնել կողմնակի ռեակցիաների, որոնք կազդեն դեղի կենսաբանական ակտիվության վրա: Երկրորդ մոտեցման

դեպքում կենսասակտիվ միացությամբ ընթանում է ռեակցիայի միայն մեկ փուլը, սակայն այս դեպքում էլ պոլիմերի մասնակցությունը սկզբում ներդիրի, ապա կենսասակտիվ միացության միացման փուլերին կարող է հանգեցնել նրան, որ յուրաքանչյուր պոլիմերանալոգ փոխարկումից հետո կառուցվածքում մնան չռեակցված ֆունկցիոնալ խմբեր, ինչի հետևանքով կառուցվածքը դառնում է բավականին բարդ: Բացի այդ՝ հնարավոր են նաև պոլիմեր – պոլիմեր փոխազդեցություններ, որոնք կարող են փոխել էլային մոլեկուլային զանգվածի բաշխվածությունը: Կենսասակտիվ պոլիմերի սինթեզի տակտիկայի մշակման կարևոր մոմենտը միջավայրի ընտրությունն է: Գործնականորեն ավելի ձեռնտու է ռեակցիան իրականացնել լուծիչում կոմպոզիցիոն անհամասեռություններից խուսափելու համար: Քանի որ լուծիչը կարող է ապահովել պոլիմերի ավելի բացված կոնֆորմացիա, ռեակցիան լուծիչում իրականացնելիս ավելի փոքր տարածական դժվարությունների հետևանքով հնարավորություն է ընձեռնվում ռեակցիան իրականացնելու մինչև անհրաժեշտ փոխարկման աստիճան: Պոլիմերի մոդիֆիկացիան հետերոգեն ֆազում ավելի հեշտ է իրականացնել: Մակայն եթե պոլիմերը չի լուծվում տրված լուծիչում, ապա այն պետք է դրանում լավ ուռչի, որպեսզի նվազեցվեն դիֆուզիոն սահմանափակումները (ապահովվի ռեագենտի ներթափանցումը պոլիմերի շղթաների միջև և փոխազդեցության հնարավորությունը ավելի մեծ քանակով ֆունկցիոնալ խմբերի հետ):

Ջրում լուծելի կենսասակտիվ պոլիմերների լավ մաքրումը շատ կարևոր է ֆիզիոլոգիական ակտիվության համար: Այն ներառում է երկու փուլեր: Առաջինը, որով և հիմնականում բավարարվում են մեծ մասամբ, պոլիմերի անջատումն է ցածրամոլեկուլային միացությունների խառնուրդներից՝ աղերից, էլանյութերից, այլ ռեակցիայի արդյունքներից: Այդ նպատակով հիմնականում օգտվում են վերանստեցումից, դիալիզից, ուլտրաֆիլտրումից: Երկրորդ փուլը պոլիմերների ֆրակցիոնացումն է ըստ

զանգվածի և բաղադրության: Անհրաժեշտ է մանրամասն բնութագրել մաքրված պոլիմերները: Կենսաակտիվ պոլիմերի ամենակարևոր բնութագիրը կենսաակտիվ միացության պարունակությունն է: Ցանկալի է նաև մոլեկուլային զանգվածի բաշխվածության որոշումը, քանի որ կենսաբանական ակտիվությունը կախված է նաև այս պարամետրից: Mn և Mw որոշումները կարևոր են բոլոր դեպքերում: Կենսաակտիվ պոլիմերի սինթեզի համար պոլիմերի մոդիֆիկացիաներն ունեն որոշ առանձնահատկություններ. չնայած ենթարկվում են նույն օրինաչափություններին, ինչ մակրոմոլեկուլային ռեակցիաները: Կրող պոլիմերների մոդիֆիկացիան կենսաակտիվ միացությամբ կամ կենսաակտիվ միացություն - ներդիր բլոկով որոշում են՝ ելնելով ընտրված X և X՝ կապերի ընտրությամբ (տե՛ս նկ. 11): Ռեակցիաներին ներկայացվող պահանջներն են:

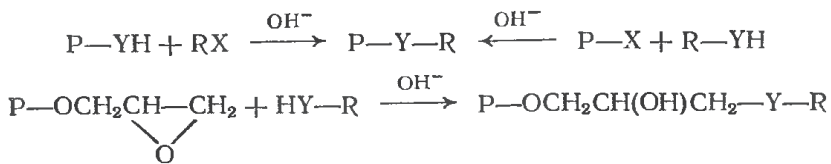
- Բարձր էֆեկտիվություն, քանի որ կենսաակտիվ միացությունը և առավել ևս կենսաակտիվ միացություն – ներդիր բլոկները շատ թանկարժեք են:
- Ռեակցիաների իրականացումը այնպիսի պայմաններում, հնարավոր լինի խուսափել կարումներից և չլինի էական դեստրուկցիա:
- Կողմնակի ռեակցիաների հասցնելը մինիմումի:
- Ռեակցիաների միանշանակ ընթացքը, որը կբերի կենսաակտիվ միացություն – կրող պոլիմեր միայն մի տիպի կապի առաջացման:

Ֆիզիոլոգիական պայմաններում պոլիմեր-կրիչը պետք է լինի քիմիապես իներտ: Կենսաակտիվ միացությունը կամ կենսաակտիվ միացություն – ներդիր բլոկի միացումը կրող պոլիմերին իրականացնելու համար մասնակիցներից մեկը պետք է ակտիվացնել՝ վեր ածելով դրանց ռեակցիոնունակ, հաճախ քիչ կայուն միացությունների: Ակտիվացված խմբերի փոխարկումները մեծ մասամբ միանշանակ չեն: Բացի անհրաժեշտ կապի փոխարկվելուց՝ դրանք փոխարկվում են նաև ելանյութերի, օրինակ՝ քլորանհիդրիդներից ստացվում են

թթուներ, կամ/և տալիս են կողմնակի արդյունքներ, օրինակ ացիլազիդներից՝ ամիններ: Եթե ակտիվացման է ենթարկվել պոլիմերը, ապա բոլոր ֆունկցիոնալ խմբերը մնում են պոլիմերի կազմում, ինչը շատ անցանկալի է: Չնայած դրա՝ հիմնականում ակտիվացման է ենթարկվում հենց պոլիմերը, պատճառը կենսակտիվ միացության բազմաֆունկցիոնալությունն է:

3.3. Կենսասակտիվ պոլիմերի սինթեզի համար կիրառվող հիմնական եղանակները

Կրող պոլիմերի և կենսասակտիվ միացությանը, կենսասակտիվ միացություն – ներդիր բոկի կամ ներդիրի միջև ամուր X կապերի առաջացման համար հաճախ օգտագործում են O-, H-, կամ C-ակտիվացումներ (տե՛ս նկ. 11): Ոչ ակտիվ արկիլ հալոգենիդները կամ տոզիլատները հազվադեպ են օգտագործվում, քանի որ դրանք պահանջում են ռեակցիայի խիստ պայմաններ: N-Ալկիլացումը ոչ միանշանակ է և հարմար է հիմնականում չորրորդային աղերի ստացման համար: Ավելի հաճախ օգտագործում են էպօքսիդները, որոնք ռեակցվում են համեմատաբար մեղմ պայմաններում և առաջացնում են հիդրօքսիլ խումբ α - ածխածնի ատոմի մոտ:

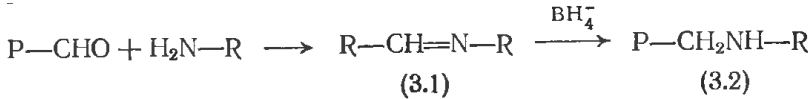


X = Cl, Br, OTos; Y=O, S, NH; P – կենսասակտիվ միացության մնացորդ, կենսասակտիվ միացություն – ներդիրով կամ ներդիր, P – պոլիմեր:

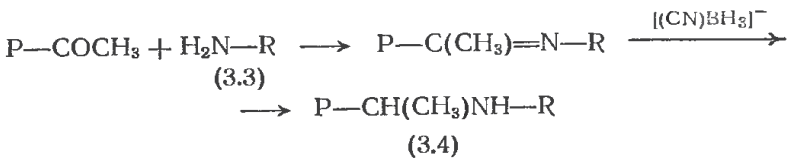
Հիմնականում էպօքսիդային ցիկլերը մտնում են էպօքսիպրոպիլային խմբերի կազմում, որոնք միացված են պոլիմերին եթերների և էսթերների ձևով (օրինակ՝ էպօքսիպրոպիլմե-

թակրիլատի հիման վրա):

Հիդրոլիտիկ կայուն կապերի առաջացմամբ ամենատարածված ու փափուկ եղանակը վերականգնողական *N*-ալկիլացումն է: Այն իրականացվում է ալդեհիդների փոխազդեցությամբ առաջնային ամինների հետ և ստացված ալդիմինի հետագա վերականգնումով, սովորաբար՝ բորհիդրիդներով:



Միջանկյալ ալդիմինները (3.1) առանձին հետաքրքրություն են ներկայացնում, քանի որ ամենահեշտն են ենթարկվում հիդրոլիզի, անգամ առանց ֆերմենտների: Եթե ռեակցիայի նպատակն է ստանալ կայուն դիալկիլամին(3,2), ապա ալդիմինները հաճախ չեն առանձնացնում, այլ վերականգնում են անմիջապես ստացվելուց հետո: Բորհիդրիդի փոխարինումը ցիանբորհիդրիդով հնարավորություն է տալիս ավելացնելու վերականգնիչը ամինի հետ միասին, քանի որ այդ հիդրիդը առաջանալուն զուգընթաց ընտրողաբար վերականգնում է C=N կապը, բայց ոչ կարբոնիլային խումբը: Սա հնարավորություն է ընձեռում սինթեզելու ընդունելի էլքերով պոլիմերային են կետիմիններ և ճյուղավորված ալկիլամիններ:



Ալդիմիններում առկա կրկնակի կապը ընդունակ է միացման ռեակցիաներ տալ, ինչի հետևանքով նույն ալդիմինից կարելի է ստանալ տարբեր ածանցյալներ: Ալդիմինային կապերի հիդրոլիզվելու հատկությունը կարելի է նշանակալիորեն կարգավորել հարևան խմբերի ազդեցությամբ (խելատագոյությամբ և այլն):

Մաննիխի ռեակցիան կիրառվում է տարբել կարբոնիլա-

յին միացություններ և ֆենոլներ՝ ամինների հետ կապելու համար: Առաջացած երկրորդային ակիլամինային կապը այդքան ամուր չէ, քան այլ դեպքերում առաջացածները:

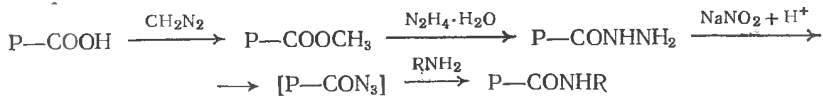


Ամիդային, էսթերային և այլ նման կապերի սինթեզի համար օգտագործվում է ացիլացումը: Կարբօքսիլային խմբերի ակտիվացման համար առաջարկվել են բազմաթիվ մեթոդներ: Կարբօքսիլային խմբերի ակտիվացում նշանակում է կարբոնիլային խմբի ածխածնի դրական լիցքի մեծացում՝ կարբոնաթթուները ավելի էլեկտրոնակցեպտոր տեղակալիչներով ածանցյալների վերածելով:

Տրադիցիոն քլորանհիդրիդային եղանակը հաճախ պահանջում է ռեակցիային չմասնակցող ֆունկցիոնալ խմբերի պաշտպանություն: Որոշ ֆունկցիոնալ պոլիմերներ կարող են միանգամից ստացվել համապատասխան չհագեցած քլորանհիդրիդների պոլիմերամբ (մեթակրիլոյիլ քլորիդ, վինիլքլորֆորմիատ և այլն) կամ դրանց համապոլիմերամբ ապրոտոնային մոնոմերների հետ: Ջուր-հիմնային միջավայրներում քլորանհիդրիդները հիմնականում փոխազդում են ամինո խմբերի հետ, ավելի քիչ՝ հիդրօքսիլային: Կարբօքսիլային խմբերի հետ դրանք կարող են առաջացնել խառը անհիդրիդներ, որոնք ընդունակ են մասնակցել հետագա փոխարկումներին: Այս ռեակցիայի մրցակից ռեակցիան քլորանհիդրիդների հիդրոլիզի ռեակցիան է, թթուների առաջացմամբ: Նվազեցում է ընդհանուր ելքը: Օրգանական միջավայրներում էրր-ամինների ներկայությամբ ացիլացումը ընթանում է ավելի հեշտ, սակայն ոչ սելեկտիվ: Խառը անհիդրիդները չունեն էական առավելություն քլորանհիդրիդների նկատմամբ: Մալեինանհիդրիդի համապոլիմերները ստացվում են համապատասխան մոնոմերներից, դրանք կայուն են պահելիս և կարող են անմիջականորեն ացիլացնել կենսաակտիվ միացությամբ:

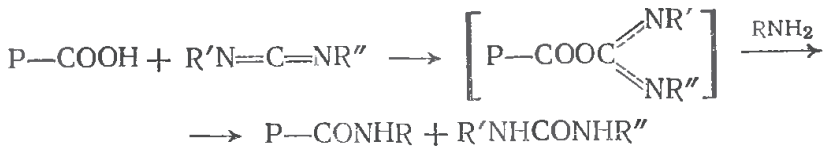
Ացիլազիդները (կարբոնաթթվի և ազոտային թթվի խառը

անհիդրիդները) ավելի պասիվ են, քան քլորանհիդրիդները: Դրանք ցուցաբերում են նշանակալի ընտրողականություն ամինոխմբերի նկատմամբ: Մեծ մասամբ ացիլազիդները քիչ կայուն են: Դրանց ստացման եղանակները բազմափուլ են, ինչը հանգեցնում է տարբեր տիպի ֆունկցիոնալ խմբերի առաջացման միջանկյալ փուլերի անավարտության, ինչպես նաև ացիլազիդային խմբերի քայքայման կողմնակի ռեակցիաների պատճառով:



P – պոլիմեր:

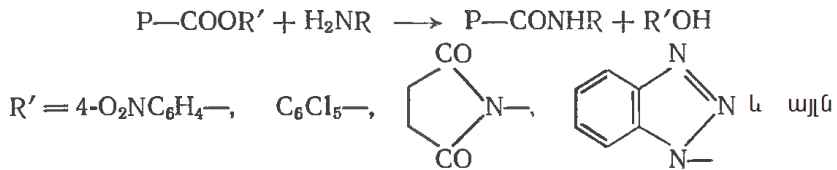
Ամիդային և էսթերային կապերի առաջացման կարբոդիիմիդային եղանակը ավելի մեղմ եղանակ է, որի ընտրողականությունը կախված է ռեակցիոն միջավայրից և ջերմաստիճանից: Ջրային և ջուր-օրգանական միջավայրերում ամինոխմբերը ռեակցվում են ավելի արագ, քան հիդրօքսիլայինները, որոնք այս դեպքում չեն պահանջում ժամանակավոր պաշտպանություն: Հիմնական կողմնակի ռեակցիան – N-ացիլմիզանյութերի ստացումն է, որոնք մնում են միացված պոլիմերին: Բացի այդ առաջանում են նաև անհիդրիդներ և օքսազոլոններ:



Այս ռեակցիայի առավելություններից կարելի է համարել նաև այն, որ ռեակցիան կարելի է իրականացնել տարբեր միջավայրներում՝ կախված կարբոդիիմիդի ընտրությունից, այսպես օրինակ՝ դիցիկլոհեքսիլկարբոդիիմիդը կիրառվում է անջուր միջավայրերում կամ ավելի հազվադեպ՝ ջուր-օրգանական միջավայրերում, ջրալույծ կարբոդիիմիդները՝ N-էթիլ-N'-

(3-դիմեթիլ ամինոպրոպիլ)կարբոդիիմիդը և N-ցիկլոռեքսիլ-N'-(2-N-մեթիլմորֆոլինիում)էթիլ)կարբոդիիմիդը և՛ ջրային, և՛ օրգանական միջավայրերում, ընդ որում՝ ջրալույծ կարբոդիիմիդների օգտագործմամբ պոլիմերների մաքրման գործընթացը ավելի հեշտանում է: Ջրալույծ կարբոդիիմիդների նման կարելի է օգտագործել Վուդվորդի ռեագենտը:

Մյուս հաճախ օգտագործվող եղանակներից է ակտիվացված էսթերների կիրառումը: Վերջիններս կարբոնաթթուների կայուն ածանցյալներն են, որտեղ էսթերային խումբը պարունակում է էլեկտրոնակցեպտոր խմբեր, և այդ պատճառով նման էսթերները ավելի հեշտ են ենթարկվում ամինոլիզի, քան օրինակ ակիլէսթերները:

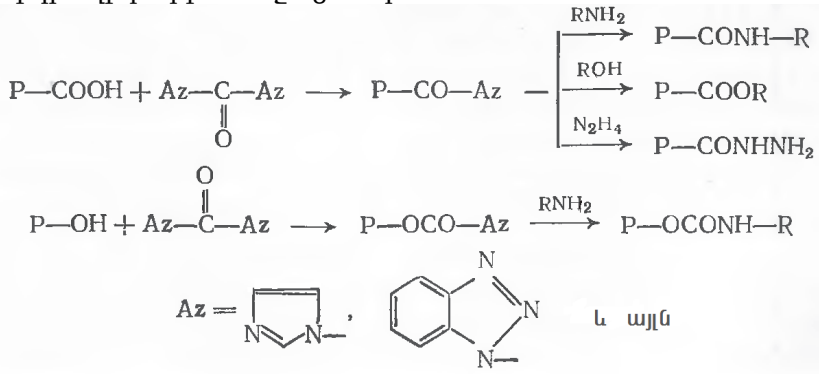


Կողմնակի ռեակցիաները անջուր միջավայրում գործնականորեն բացակայում են, ջրային միջավայրում ամինոլիզի հետ կարող է մրցակցել ակտիվացված էսթերների հիդրոլիզի ռեակցիան:

Ակտիվացված էսթերների ստացման համար կիրառվում են կարբօքսիլային խմբերի ակտիվացման սովորական եղանակները: Ակտիվացված էսթերային խումբ պարունակող (ներդիրով կամ առանց դրա) մոնոմերները կարող են համապոլիմերվել հիդրոֆիլ մոնոմերների հետ: Կիրառվում է նաև ակտիվացված էսթերային խմբերի ներմուծումը պատրաստի պոլիմեր:

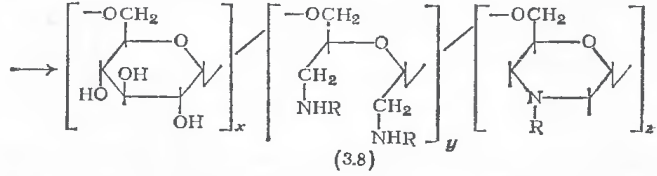
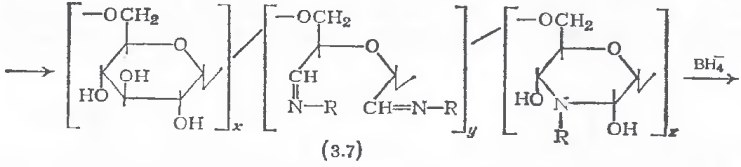
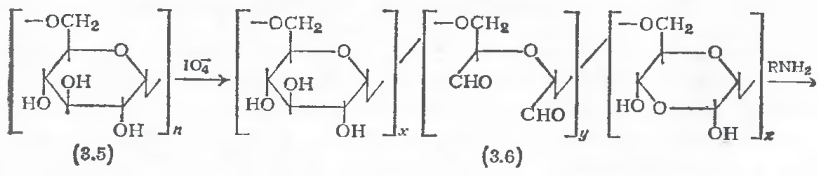
Ակտիվացված էսթերների եղանակը կենսաակտիվ պոլիմերների ստացման համար կիրառվող ամենամեղմ և ընտրողական եղանակն է: Այս եղանակին մոտ է իր բնույթով կարբօքսիլային խմբերի ակտիվացման մեկ այլ եղանակ ևս՝ ազոլիդայինը: Ակտիվացված պոլիմերները կարող են ստացվել կա՛մ համապատասխան մոնոմերներից, կա՛մ պատրաստի

պոլիմերի մոդիֆիկացիայով: Անջուր միջավայրերում ազոլիդները հեշտությամբ ենթարկվում են ամինոլիզի կամ ալկոհոլիզի ամիդային կամ էսթերային խմբերի, իսկ հիդրազինի հետ հիդրազիդների առաջացմամբ:



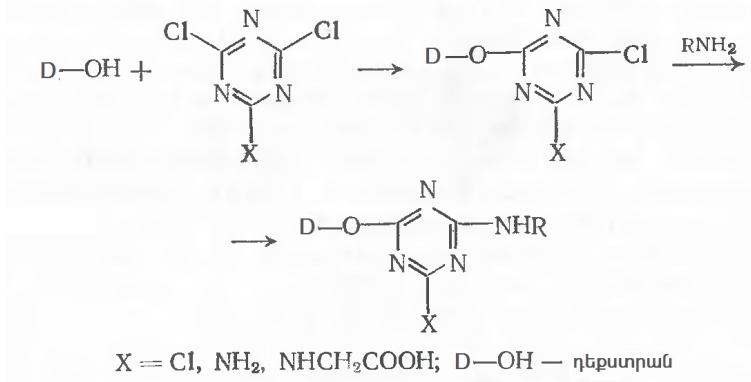
Կրող պոլիմերի հետ կենսաակտիվ միացության կապման մի այլ մեթոդ է հիմնականում պոլիմերի, դիագոհամակցումը ֆենոլների կամ այլ հարմար միացությունների հետ:

Հիդրօքսիլային խումբ պարունակող դեքստրանի համար հաճախ կիրառվող եղանակներից է պերյոդատային օքսիդացումը, որի արդյունքում ստացվում են դիալդեհիդդեքստրաններ, որոնք պարունակում են երկու ալդեհիդային խմբեր՝ 1 օքսիդացված օղակին բաժին ընկնող, կախված ռեակցիայի պայմաններից՝ դրանցից մեկը, կամ երկուսը կարող են փոխազդել ամինների հետ ալդիմինների, ինչպես նաև ցիկլիկ կառուցվածքների առաջացմամբ:

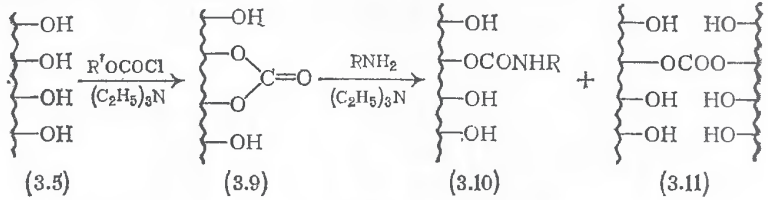


Պերյոդատով օքսիդացնելիս դեքստրանը ենթարկվում է քայքայման, քանի որ գլյուկոզիդային կապերը, որոնք առաջանում են օքսիդացման հետևանքով ավելի անկայուն են, քան սովորականները: Այդուհանդերձ, ամինների հետ փոխազդեցության մեղմ պայմանները նպաստում են նրան, որ դեքստրանին և այլ բազմաշաքարներին կենսասակտիվ միացության միացման համար հաճախ կիրառվում է հենց այս եղանակը: Ավելի կայուն արդյունքների սինթեզի անհրաժեշտության դեպքում իրականացվում է ռեակցիայի արդյունքների հետագա վերականգնումը բորհիդրիդով:

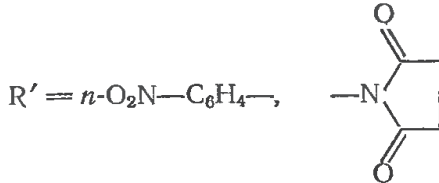
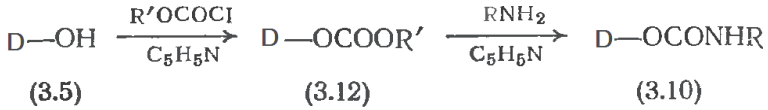
Պոլիմերին կենսասակտիվ միացության միացման համար բիֆուկցիոնալ ռեագենտներից հաճախ կիրառվում են ցիանուրբորիդը և դրա ածանցյալները: Քլորի ատոմները ցիանուրբորիդում ռեակցվում են տարբեր պայմաններում, ինչը հնարավորություն է տալիս բավականաչափ խուսափելու պոլիմերի կարումից: Տրիագինային ցիկլը խաղում է կոշտ ներդրի դեր, ազոտ պարունակող ֆունկցիոնալ խմբերը դրան դարձնում են ավելի հիդրոֆիլ:



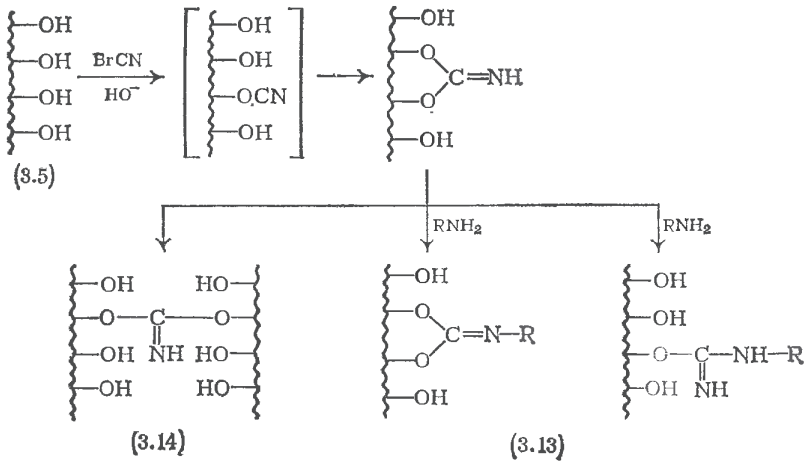
Դեքստրանի ակտիվացման համար մյուս լայնորեն կիրառվող եղանակներից է ցիկլիկ կարբոնատների եղանակը: Այն իրականացվում է դեքստրանի ացիլացմամբ՝ ակտիվըր-ֆորմիատով տրիէթիլամինի ներկայությամբ և ստացված ցիկլիկ կարբոնատի հետագա ամինոլիզով pH>9 ուրետանի առաջացմամբ: Միաժամանակ տեղի է ունենում բազմաաթարների շղթաների կարում:



Այս եղանակից քիմիզմով քիչ է տարբերվում խառը կարբոնատների եղանակը, որը, սակայն, ավելի լավ արդյունքների է բերում: Այս դեպքում դեքստրանի ացիլացումը իրականացվում է ակտիվացված քլորֆորմիատներով պիրիդինի առկայությամբ: Ստացված խառը կարբոնատը ավելի մեղմ պայմաններում (pH=7-8) է հնարավոր ենթարկել ամինոլիզի՝ նույն ուրետանների ստացմամբ, սակայն այս դեպքում կարում տեղի չի ունենում, իսկ չփոխազդած էսթերային խմբերը կարելի է հեռացնել մեղմ հիմնային հիդրոլիզով:



Բրոմցիանային եղանակը նույնպես լայնորեն կիրառվում է OH- խումբ պարունակող պոլիմերների, այդ թվում դեքստրանների ակտիվացման համար:



Մշակվել են տարբեր պայմաններ (pH, կոնցենտրացիայի նվազեցում, բրոմցիանից հատուկ մաքրման եղանակի մշակում և այլն):

Այն բոլոր ռեակցիաները, որոնք նկարագրված էին դեքստրանի օրինակով հաջողությամբ կիրառվում են նաև այլ OH- խումբ պարունակող ինչպես բնական, այնպես էլ սինթետիկ պոլիմերների մոդիֆիկացիայի համար:

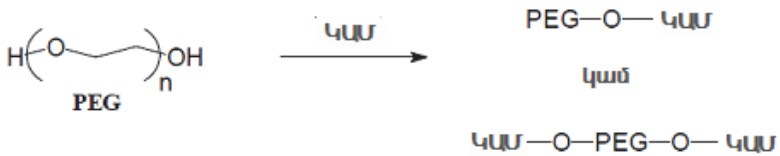
3.4. Ցածրամոլեկուլային կենսակտիվ միացությունների պոլիմերային անալոզները

«Պատվաստված» պոլիմերների դասակարգումը հիմնված է նշված փոխազդող խմբերի տեղի վրա: Այս խմբերը կարող են օգտագործվել կենսաակտիվ միացության միացման համար ծայրային կամ կողմնային խմբերով: Տվյալ պոլիմերային շղթայի կողմնային խմբերին կարող են միացվել մեկ կամ մի քանի տիպի կենսամոլեկուլներ՝ իհարկե հսկելով կողմնային խմբերի քանակությունը, մտցնելով ներդիրներ, պահելով կապերի կենսաքայքայման ընդունակությունն այն դեպքում, երբ ծայրային խմբերի մոդելում միացումը կարող է տեղի ունենալ մեկ կամ երկու ամենահեռացված շղթայի ծայրերում:

3.4.1. ԾԱՅՐԱՅԻՆ ԽՄԲԵՐՈՎ ՄԻԱՑՎԱԾ ԿԵՆՍԱԱԿՏԻՎ ՊՈԼԻՄԵՐՆԵՐ

Չնայած սինթետիկ պոլիմերների մոլեկուլային զանգվածի, բաղադրության և կառուցվածքի բազմազանությանը՝ պարզագույն պոլիմեր պոլիէթիլենգլիկոլը (PEG) լայնորեն օգտագործվում է այս տիպի սինթետիկ պոլիմեր – կենսաակտիվ միացություն համակցումների համար: Այս մոտեցումը կարևոր կիրառություն ունի այսպես կոչված պրոտեինի պեպտիդային համար (նկ.), որը հիմնված է պրոտեինային դեղերի համակցման վրա PEG-ի հետ՝ նպատակ ունենալով պահպանել դրանք օրգանիզմի իմունային համակարգի կողմից ճանաչվելուց և երկարացնել օրգանիզմում դրա շրջանապտույտի ժամանակը, ինչը արդեն լավ նկարագրված էր ՊԷԳ-ին կովալենտ կապով միացված ցլի շիճուկային ալբումինի օրինակով: PEG մոդիֆիկացիաները հիմնականում իրականացվում են ծայրային հիդրօքսիլ խմբերի տեղակալմամբ: Հարկ է նշել, որ

անհրաժեշտ է հաշվի առնել PEG մոլեկուլային զանգվածի և համակցման տեղի ազդեցությունը, որը ազդում է արդյունքում ստացված պատվաստված պոլիմերի հատկությունների վրա: Այս տեսանկյունից սովորաբար օգտագործվում է PEG, որի միջին մոլեկուլային զանգվածը մի քանի հազարի կարգի է: PEG – պրոտեին համակցությունները մեծ մասամբ ստացվում են պրոտեինի ծայրային լիզինային ամինո խմբի հաշվին, չնայած կարող են նաև օգտագործվել հիստիդինայի և ցիստեինային խմբերը: PEG-ի հետ ստացված են պրոտեինների այլ համակցությունները, որոնք հետաքրքիր ճյուղավորված, աստղաձև կամ սանրաձև պոլիմերներն են:



ԿԱՍ-կենսաակտիվ միացություն

Նկ. 12. Ծայրային խմբերով միացված պոլիմեր – կենսաակտիվ միացություն կոնյուգատների սինթեզի սխեմատիկ պատկերը PEG մոդիֆիկացիայի օրինակով

PEG-ի հետ կենսամոլեկուլների համակցման՝ պեգիլացման, հիմնական առավելությունը պայմանավորված է հետևյալով:

ա. PEG-ը ըստ էության թունավոր չէ (թույլատրված է մարդկանց օգտագործման համար):

բ. Շատ հեշտությամբ կարելի է ակտիվացնել համակցման համար և էժան է:

գ. Պատվաստված պոլիմերները ունեն ավելի լավ լուծելիություն և կայունություն:

դ. Մակերևույթների կողմից ադսորբվելիս ցուցաբերում են բարձր դիմադրողականություն:

ե. Արյան հոսքում պահպանման երկար ժամանակամիջոց:

զ. Կենսաարգելքների միջով ունեն կարգավորված անցանելիության: Ամենակարևոր սահմանափակումներից մեկը սպիտակուցի մոլեկուլում տարբեր խմբերի առկայությունն է, որոնք կարող են համակցվել պոլիմերի հետ, ինչը հաճախ համընկնում է ակտիվ ճանաչողական ֆուկցիա ունեցող մասի հետ դրանով փոքրացնելով սպիտակուցի կենսաակտիվությունը: Չնայած դրան՝ դիտված են շատ դեպքեր, երբ պոլիմերի մակրոմոլեկուլի ծայրային խմբի հետ զուգակցման հետևանքով մեծանում է կենսամոլեկուլի կենսաբանական ակտիվությունը:

Նման տիպի համակցված համակարգի օրինակ է ամիդային կապով ցուլի ադենոզին դիամինազի պեգիլացումը (PEG M_w 5000), որը առևտրականացվել է *Enzon* ֆիրմայի կողմից, ստացել է *ADAGEN* ապրանքանիշը (FDA կողմից հաստատվել է 1990 թ.) և օգտագործվում է իմունադիֆիցիտային ծանր հիվանդությունների բուժման ժամանակ: Այս դեպքում պեգիլացված սպիտակուցի կյանքի ժամանակամիջոցը երկարացել է 6,4 անգամ՝ չմոդիֆիկացվածի հետ համեմատած: Նույն ֆիրման օգտագործում է նաև կենսաբանորեն ակտիվ ֆերմենտ *L*-ասպարազինազի պեգիլացումը՝ *ONCASPASPAR* ապրանքանիշով (FDA կողմից հաստատվել է 1994 թ.), որն օգտագործվում է սուր լիմֆոբլաստիկ լեյկեմիայի դեպքում: Այն ցուցաբերում է շատ անգամ ավելի ցածր իմունոգենություն՝ համեմատած բնական ֆերմենտների հետ: 2000 թ. օգտագործվում է նաև PEG մոդիֆիկացված α -ինտերֆերոնը (*α -IFN*)՝ *PEG-INTRON* ապրանքանիշով, կիրառվում է հետատիտ *C*-ի բուժման համար: Պեգիլացման արդյունքը դիրքային իզոմերների խառնուրդ է և ցուցաբերում է պլազմայում պահպանման ժամանակամիջոցի երկարացում՝ 8 անգամ բնական սպիտակուցի հետ համեմատած:

Պեգիլացումը հեռանկարային է նաև որպես դեղը տեղ հասցնող համակարգ կիրառության համար: Այն արդեն իսկ փորձարկումներ է անցել հակակոագուլյանտ հիբրոտին սպիտակուցի, տարբեր հակաքաղցկեղային դեղերի, սաղմոնի

կալցիտոնին պոլիպեպտիդային հորմոնի, հակամարմինների և այլ մասերի հետ համակցման մեջ:

**3.4.2. «ՊԱՏՎԱՍՏՎԱԾ ՊՈԼԻՄԵՐՆԵՐ»,
ՈՐՈՆՑ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔՈՒՄ ԴԵՂԸ
ՄԻԱՑՎԱԾ Է ՇՂԹԱՅԻՆ**

Որպես պոլիմերային կրիչներին միացվող օրեկտներ՝ մեծ մասամբ կարող են ծառայել ցածրամոլեկուլային կենսաակտիվ միացությունների տարբեր դասերը: Հիմնական շեշտադրումը կատարվում է պոլիմերի սինթեզի եղանակների, ինչպես նաև դրա կառուցվածքի և կենսաբանական ակտիվության միջև կապի բացահայտման վրա: Կենսաակտիվ պոլիմերները առանձնացվում են իրենց կենսաբանական ակտիվության բնույթի հիման վրա, քանի որ այդ ակտիվության ի հայտ գալու մեխանիզմներն էլ հենց պայմանավորում են կենսաակտիվ պոլիմերների մոլեկուլային կառուցվածքի ձևավորման մոտեցումները: Այն պայմանավորված է ինչպես կրող պոլիմերի բնույթով, ներդիրի երկարությամբ, այնպես էլ ներդիր պոլիմեր և ներդիր-կենսաակտիվ միացություն կապերի բնույթով: Նյարդային համակարգի վրա ազդող նյութերի պոլիմերային ածանցյալների օրինակով քննարկենք այդ ազդեցությունները կենսաակտիվ պոլիմերի ակտիվության վրա:

Կենսաակտիվ պոլիմերները, որոնց ազդեցությունը ուղղված է նյարդային համակարգի վրա, կարելի պայմանականորեն բաժանել երեք խմբի՝ տեղային ազդեցության անէստետիկների անզգայացնողների ածանցյալներ, նեյրոմեդիատորների (նյարդային համակարգ ազդանշանների քիմիական փոխանցողների) ածանցյալներ և կենտրոնական նյարդային համակարգի վրա ազդող կենսաակտիվ միացությունների ածանցյալներ: Նեյրոտրոպ ազդեցության պոլիմերների համար կարևոր նշանակություն ունի ազդեցության մեխանիզմը: ԲՄՄ միացությունները չեն կարող ներթափանցել հեմատո-էնցեֆա-

լիկ արգելքի միջով, և այդ պատճառով կենտրոնական նյարդային համակարգի թիրախները դրանց համար անհասանելի են: Վերջիններիս վրա ազդելու համար կենսաակտիվ միացությունը պետք է անջատվի պոլիմերից հիդրոլիզի հետևանքով և հաղթահարի հեմատո-էնցեֆալիկ արգելքը արդեն պոլիմերից անջատված վիճակում: Դրանով է բացատրվում հոգեմետ միջոցների պոլիմերային ածանցյալների նկատմամբ սահմանափակ հետաքրքրությունը: Դրանց հիման վրա սինթեզված կենսաակտիվ պոլիմերները կարող են ծառայել որպես կենսաակտիվ միացության ազդեցությունը պրոլոնգացնող ձևեր:

Տեղային անզգայացնող միջոցների պոլիմերային ածանցյալները ունեն ավելի լայն հեռանկարներ, քանի որ դրանց ազդեցության թիրախներ են հանդիսանում զգայուն նյարդային վերջույթները: Այս դեղերը ընտրողաբար և դարձելի ընկճում են նյարդի գրգռականությունը և նրանով գրգիռների փոխանցման պրոցեսը: Ըստ քիմիական կառուցվածքի այս դեղանյութերը բաժանվում են երկու խմբի՝

1. ամինասպիրտների և արոմատիկ թթուների էսթերներ (նովոկային, դիկային և այլն),
2. քսիլիդինային շարքի ամիդներ (լիդոկային, տրմեկային և այլն):

Ըստ ազդեցության մեխանիզմի՝ սրանք դասվում են թաղանթակայունացնող նյութերի շարքին: Նյարդաթելի կամ վերջույթի հետ շփվելիս տեղային անզգայացնողներն առաջացնում են էլեկտրական գրգռման շեմի բարձրացում, իջեցնում են պոտենցիալի մեծացման արագությունը և հաղորդման ուժերը: Այս փոփոխությունների առաջացման մեխանիզմը բավական հստակ է պարզաբանված: Լինելով ճարպալույծ միացություններ՝ տեղային անզգայացնողները հեշտությամբ պարփակվում են բջջաթաղանթում՝ խախտելով նրա միկրոկառուցվածքը և Na^+ / K^+ մղանցքների անցանելիությունը: Մի այլ տեսության համաձայն, որը կոչվում է *յուրահատուկ-ընկալչային* տեսություն,

քանի որ բոլոր անզգայացնողները առաջնային, երկրորդային կամ երրորդային ամիններ են, ապա կարող են գոյություն ունենալ որպես լիցքավորված հիմք կամ իոնիզացված կատիոն: Կատիոնային գլխիկները կապվում են Na^+ -ի մղանցքի մոտ գտնվող յուրահատուկ ընկալիչի հետ՝ խցանելով մղանցքը:

Անզգայացնող դեղանյութերն անոթասեղմիչ նյութերի հետ կիրառելիս (ադրենալին և նորադրենալին) երկարում է դրանց ազդեցության տևողությունը, փոքրանում են կողմնակի ազդեցությունների զարգացման հնարավորությունները, քանի որ ընկճվում է դրանց ներծծման արագությունը: Քանի որ տեղային անզգայացումը պահանջում է կենսաակտիվ միացության համեմատաբար բարձր կոնցենտրացիա, ապա այն դիտվում է միայն դրա ներարկման տեղում և անհետանում է միացության ներծծման հետ: Լուծույթների մածուցիկության մեծացումը և ներարկման տեղից տեղափոխման դանդաղեցումը, որոնք բնորոշ են պոլիմերներին, այս դեպքում կարող են օգտակար հատկություններ լինել:

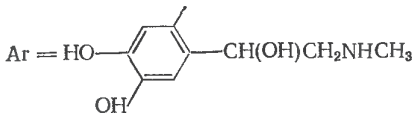
Կենսաակտիվ պոլիմերների սինթեզը մեծ հետաքրքրություն է ներկայացնում նեյրոմեդիատորների (Մերոտոնինը, Մելատոնինը, Ացետիլխոլինը, Դոֆամինը, Ադրենալինը, Նորադրենալինը, Գլյուտամատը, ԳԱԲԱ-ն) համար, քանի որ դրանց համապատասխանում է տարբեր տեղայնացում ունեցող ռեցեպտորների ընդարձակ խումբ: Փոխելով հարաբերական խնամակցությունը տարբեր տեսակի ռեցեպտորների նկատմամբ և ընտրողականորեն ներգործելով որոշակի տեղայնացում ունեցող հատուկ տիպի (օրինակ՝ մեմբրանի մակերևույթի) ռեցեպտորների վրա՝ կարելի է սպասել նոր կենսաբանական ակտիվության դրսևորում: Ինչպես գիտենք, մարդու գլխուղեղը դեկավարում է նյարդային համակարգը քիմիական պրոցեսների միջոցով, իսկ այդ քիմիական պրոցեսները ընթանում են շատ բարդ կենսաքիմիական ռեակցիանների միջոցով. մեր հույզերի, սիրահարվածության, սովածության, քնի, պահվածքի մոդելավորման, սեքսի, լավ

տրամադրության, արտաքին ազդակներից պաշտպանվելու համար պատասխանատու են ներյումեդիատորները: Ռեցեպտորի պատասխանը այս կամ այն նյութի ազդեցության տակ հասկացվում է երկու հաջորդական գործողություններ՝ ռեցեպտորների հետ յուրահատուկ կապում և ֆիզիոլոգիական պատասխանի հարուցում: Եթե միացությունը իր յուրահատուկ կառուցվածքի շնորհիվ կապվում է ռեցեպտորի հետ՝ հանդիսանալով դրա լիզանդը, դարձելի փոփոխությունների առաջացման հետևանքով ռեցեպտորում առաջացնելով բնութագրական ֆիզիոլոգիական պատասխան, ապա դրան անվանում են *ազոնիստ*: Եթե տեղի է ունենում միայն առաջին փուլը՝ կապումը, սակայն երկրորդը՝ պատասխանը, չի դիտվում, ապա միացությունը կոչվում է այդ *ռեցեպտորի անտազոնիստ*: Այն դեպքերում երբ անտազոնիստը կապվում է ռեցեպտորի հետ ավելի ամուր, քան սովորական ազոնիստները, ապա դրան անվանում են *բլոկատոր*՝ մրցակցող և ոչ մրցակցող՝ կախված ռեցեպտորից ազոնիստի դուրս մղման հնարավորությունից: Պոլիմերի կապումը ռեցեպտորի կողմից դեռ չի նշանակում դրա ֆիզիոլոգիական պատասխան, այսինքն՝ ակտիվություն, իսկ ակտիվությունը ինքնին չի ապացուցում պոլիմերի կապումը ռեցեպտորի հետ, քանի որ կարող է կապված լինել պոլիմերում ադսորբված կամ հիդրոլիզի հետևանքով անջատված կենսաակտիվ միացությամբ: Միայն եթե ակտիվությունը հայտնաբերվում է ցածրամոլեկուլային կենսաակտիվ միացությունների խառնուրդների բացակայության դեպքում, կարելի է խոսել պոլիմերի ակտիվության մասին: «Պատվաստված» տիպի պոլիմերների համար դա նշանակում է պոլիմեր-կրիչի հետ կովալենտորեն կապված լիզանդ կենսաակտիվ միացության փոխազդեցությունը ռեցեպտորի հետ՝ յուրահատուկ ֆիզիոլոգիական պատասխանի առաջացմամբ:

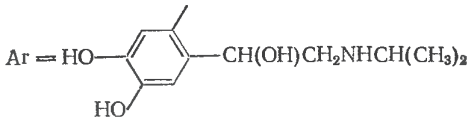
Ներյումեդիատորների մեջ հատուկ հետաքրքրություն են ներկայացնում կատեխոլամինները: Դրանցից մի քանիսը, օրինակ՝ ադրենալինը, նորադրենալինը, դոֆամինը, մակերի-

կամի հորմոններ են: Կատեխոլամինները ունեն կարևոր նշանակություն օրգանիզմի հումեոստազի և դրա կարևորագույն համակարգերի գործունեության համար:

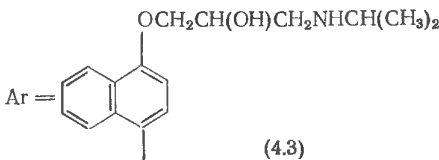
Իմոնոբիլիզացված կատեխոլամիններից սկզբում նկարագրվել են դրանց ջրում անլուծելի միացությունները: Պարզվել է, որ 20-300 մկմ մեծությամբ ապակյա գնդիկներին ազոկապով միացված L-ադրենալինը կամ իզոպրոտերենոլը սրտամկանի հետ շփման դեպքում պահպանում են ֆիզիոլոգիական ակտիվությունը, օրինակ՝ արագացնում են դրա կրճատումները և բարձրացնում են ց-ԱՄՖ մակարդակը գլխաբջջիջներում: β -ադրենոռեցեպտորների անտագոնիստ պրոպրանոլոլը լայնորեն օգտագործվում է բժշկության մեջ, ապակե գնդիկի վրա իմոնոբիլիզացված վիճակում դանդաղեցնում է սրտամկանի կրճատումները: Իմոնոբիլիզացված կենսակտիվ միացությունների ազդեցությունը տևում է ավելի երկար, քան նույն կենսակտիվ միացությունների ազդեցությունը լուծույթներում: Բացի այդ՝ ցույց է տրվել, որ ադրենալինը և պրոպրանոլոլը ազդեցություն են թողնում հենց կապված վիճակում, ոչ



(4.1)



(4.2)

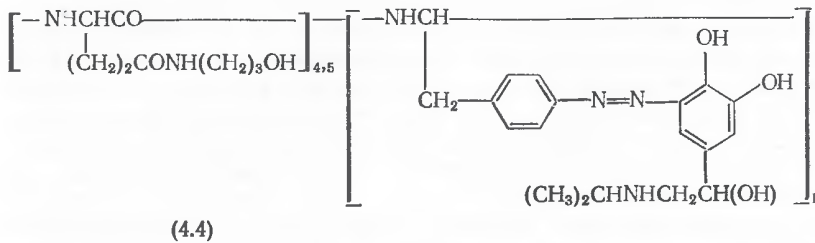


(4.3)

թե կրիչից անջատվելուց հետո լուծույթ անցնելու հետևանքով: Հետևաբար, իմոնոբիլիզացված կատեխոլամինները պահպանում են ռեցեպտորի հետ փոխազդեցության համար անհրաժեշտ կոնֆիգուրացիայի ընդունման հնարավորությունը: Այդ հնարավորության իրականացումը կախված է կատեխոլամինների այն ֆունկցիոնալ խմբերի

տեսակից, որոնք օգտագործվել են պոլիմերին միացման համար, պոլիմեր-կրիչի և կատեխոլամինի միջև համապատասխան հիդրոֆիլ ներդիրի առկայությունից և սուբստրատի տեղայնացումից: Այն, որ ցույց է տրվել, որ կենսասակտիվ միացության անջատումը պոլիմեր կրողից կատարվում է աննշան արագությամբ, և այն, որ այդ ազդեցությունը տարբերվում է ցածրամոլեկուլային կենսասակտիվ միացությունն ազդեցությունից պոլիմերից անջատված վիճակում, օրինակ՝ սեֆարոզային կապված վիճակում նորադրենալինը, ի տարբերություն ցածրամոլեկուլային կենսասակտիվ միացության, չի ազդում ադրենալատ ցիկլազայի վրա, թույլ է տալիս այս պոլիմերներին նմանեցնել սեփական սակտիվությամբ օժտված կենսասակտիվ պոլիմերներին:

Պ-ամինոֆենիլալանինի և N-3-հիդրօքսիպրոպիլ գլուտամինի ստատիստիկական համապոլիմերի հետ իզոպրոտերենոլի ջրալույծ ածանցյալները ստացվել են դիագոտացված պոլիմերի համակցմամբ իզոպրոտերենոլի հետ:



1,5 հզր և 9,6 հզր մոլ զանգվածով համապոլիմերները պարունակում էին միջինը 1,5 մոլեկուլ իզոպրոտերենոլ հաշվարկված կրող մակրոմոլեկուլի վրա: Կենսասակտիվ պոլիմերը օժտված է բարձր հիդրոլիտիկ կայունությամբ, իսկ դրանում կովալենտորեն չկապված ելային կենսասակտիվ միացությունը և դրա 6-ամինոածանցյալի քանակությունը նախապես չափազանց քիչ էր ֆարմակոլոգիական որևէ նշանակալից ազդեցություն ունենալու համար: Ելային ցածր- և բարձրամոլեկուլային պոլիմերի կիրառվող միջին էֆեկտիվ դեղա-

չափերը 1,3 և 2,0 կարգով ավելի բարձր են, քան ելային կենսասակտիվ միացությունը, բայց դեղաչափ – էֆեկտ կախվածության կորերը նման էին: Պոլիմերների ֆարմացուտիկ ազդեցությունը, ինչպես և ելային կենսասակտիվ միացությունը արգելակվում էր β -ադենոբլոկատոր պրոպրանոլոլով: Այսպիսով սինթեզված պոլիմերը իսկական կենսասակտիվ պոլիմեր է, որը օժտված է ելային կենսասակտիվ միացության կենսաբանական ակտիվությամբ, բայց տարբերվում է դրանից իր ֆիզիկաքիմիական հատկություններով և ընտրողական մակերևութային ազդեցությամբ: Միաժամանակ ցույց է տրվել, որ ազդեցության մեխանիզմը ռեցեպտորի մոտ ԿԱՆ անջատման և կատեխոլամինի տեղային բարձր կոնցենտրացիայի հետ բացառվում է:

Իզոպրոտերենոլի և դրա ջրում լուծելի և անլուծելի ածանցյալների ազդեցությունը սրտամկանի կծկումների վրա որակապես և քանակապես մոտ են, սակայն միայն պրոտերենոլն է առաջ բերում Գ-ԱՄՖ կոնցենտրացիայի մեծացում: Սա ցույց է տալիս, որ բոլոր երեք միացությունները ազդում են որպես β -ադենոռեցեպտորների վրա, բայց վերջնական գումարային ազդեցությունը և, հնարավոր է, ազդեցության մեխանիզմները այլ են:

Բիոգեն ամինների, այդ թվում՝ կատեխոլամինների պոլիմերային ածանցյալների ֆիզիոլոգիական ակտիվությունը կախված է մի շարք կառուցվածքային գործոններից, մասնավորապես պոլիմերում ամինո խմբի էլեկտրոնային զույգի պահպանումից: Այսպես՝ հիստամինը ցածրամոլեկուլային 800-2000 սպիրալ չառաջացնող D,L-ալանինի և L-թիրոզինի 3,7: ստատիստիկական համապոլիմերի հետ ծայրային ամինախմբերով համակցվել է գլուտարալդեհիդի միջոցով, հետո ենթարկվել վերականգնման և ստացվել կոնյուգատ, որում հիստամինի առաջնային ամինո խմբերը վեր են ածվել երկրորդայինի ամինային կոնյուգատի:

Միաժամանակ ջրալույծ կարբոդիմիդի օգնությամբ սին-

թեզվել է հիստամինի ամիդային կոնյուգատը, որը պարունակում է ամիդային կապ, պոլիմերի ծայրային կարբօքսիլային խմբերի մասնակցությամբ: Հիստամինի նույն տիպի կոնյուգատներ են ստացվել նաև շիճուկային ալբումինի հիման վրա:

Ստացվել են նաև այլ տարբեր բիոզեն ամինների համապատասխան կոնյուգատները, որոնց կենսաբանական ակտիվությունների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ դրանք չեն կրկնում ցածրամոլեկուլային ամինների բոլոր հատկությունները, այլ օժտված են եղել միայն մի քանի հատկություններով, սակայն ցուցաբերել են նաև նոր հատկություններ: Ակտիվության ի հայտ գալը կապված չի եղել համապատասխան ամինների չկապված ազդեցությամբ: Ամիդային կապ պարունակող կոնյուգատները եղել են ոչ ակտիվ՝ բացի հիստամինից ստացված կոնյուգատից, որոնցում պահպանվում է հիմնական իմիդազոլային ցիկլը: Ամինային կապը համարյա ազդեցություն չի ունենում կոնյուգատի ակտիվության և այլ հատկությունների փոփոխության վրա: Տրիպտամինի դեպքում էֆեկտը դիտվում է միայն պոլիմերային ձևի դեպքում, իսկ դոֆամինի և հիստամինի ցածրամոլեկուլային և պոլիմերային ձևերի դեպքում ակտիվությունները եղել են որակապես տարբեր:

Նման դեղ-պոլիմեր գուգորդված համակարգեր ստացվել են նաև այլ տիպի երկարատև ազդեցություն և բազմակի օգտագործում պահանջող դեղերի համար, դրանցից են ուռուցքային հիվանդությունների ժամանակ օգտագործվող դեղերը, հորմոնային միջոցները, վիտամինները: Ինչպես և կատեխոլամինների պոլիմերային անալոզների դեպքում ամեն առանձին համակարգի ստեղծման համար ընտրվում են առավել արդյունավետ պոլիմերը, ներդիրի տեսակը, երկարությունը և տվյալ դեղը ներդիրին և ներդիրը պոլիմերին միացնելու համար ամենանպատակահարմար ֆունկցիոնալ խումբը և փոխազդեցության արդյունքում ստացված կապի տեսակը:

Այսպիսով՝ կենսաակտիվ պոլիմերների կիրառումը

սկզբունքորեն նոր քիմիական և կենսաբանական մոտեցումներ է ներմուծում դեղերի ստացման համար: Այդ պատճառով նման համակարգերը կարելի է դիտարկել որպես դեղերի նոր սերունդ: Այն ներառելով ցածրամոլեկուլային և պոլիմերային դեղերի համակցումը՝ նոր հնարավորություններ է ստեղծում՝ լուծելու միայն ցածրամոլեկուլային դեղերի կիրառման հետ կապված խնդիրները, և մոտ ապագայում դրանք կընդգրկեն կիրառման նորանոր բնագավառներ:

ՕԳՏԱԳՈՐԾՎԱԾ ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ

1. Платэ Н. А., Васильев А. Е., Физиологически активные полимеры, М., 1986. 296 с.
2. Энциклопедия полимеров, М., 1972, 1974, 1977.
3. Валуев Л. И., Валуева Т. А., Валуев И. Л., Платэ Н. А., Успехи биологической химии, т. 43, 2003, с. 307–330.
4. Шибаев В. П., Полимерные кентавры, Природа, 1162, 2012, 12-24.
5. Carlos Elvira, Alberto Gallardo, Julio San Roman, Alejandro Cifuentes, Covalent Polymer-Drug Conjugates, Molecules 2005, 10, 114–125.
6. Berit Smestad Paulsen Biologically active polysaccharides as possible lead compounds Phytochemistry Reviews 1: 379–387, 2002.
7. Dinarvand R., Dorkoosh F., Hamidi M., Moghadam Sh. H., Polymeric delivery systems for biopharmaceuticals, Biotechnol. Genetic Reviews, 2004, 21, 147–181.
8. Pasparakis G., Krasnogor N., Cronin L., Davis B.G., Alexander C., Controlled polymer synthesis – from biomimicry towards synthetic biology, Chem. Soc. Rev., 2010, 39, 286–300.
9. C. G. Gebelein, H. E. Carraher, Jr., Perspectives in Bioactive Polymers, in Biological activities of polymers, ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington, DC, 1982.
10. Vilar G., Tulla-Puche J., Albericio F., Polymers and Drug Delivery Systems, Current Drug Delivery, 2012, 9, 1-28.
11. Wang N. X., von Recum H. A., Affinity-Based Drug Delivery, Macromol. Biosci. 2011, 11, 321–332.
12. Григорьева М. В., Полимерные системы с контролируемым высвобождением биологически активных соединений, Биотехнол., 4, 2011, 8-23.
13. Aguilar M. R., Elvira C., Gallardo A., Vázquez B., Román J. S., Smart polymers and their applications as biomaterials, chapter 6, in Topics in Tissue Engineering, Vol. 3, 2007. Eds. N Ashammakhi, R Reis & E Chiellini © 2007. 1-27.

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

Ներածություն.....	3
Կենսաբանական ակտիվ միացություններ.....	5
1. Սեփական կենսաբանական ազդեցությամբ օժտված պոլիմերներ	9
1.1. Ոչ յուրահատուկ ակտիվությամբ օժտված չեզոք պոլիմերներ.....	10
1.2. Ջրալույծ պոլիէլեկտրոլիտներ.....	13
1.2.1. Պոլիկատիոններ	13
1.2.2. Պոլիանիոններ	16
1.3. Նուկլեինաթթուների սինթետիկ նմանակներ (ՆՄՆ)	22
1.4. Տարբեր ֆունկցիոնալ խմբերով պոլիմերներ.....	25
2. Դեղերը տեղ հասցնող և ազդեցության ժամկետը երկարացնող համակարգեր	28
2.1. Կենսաակտիվ միացության կարգավորված անջատման եղանակներ.....	32
2.2. Օրգանիզմում կենսաակտիվ համակարգերի նպատակային տեղափոխությունը	42
3. Կենսաակտիվ պոլիմերների սինթեզ.....	47
3.1. Կովալենտ կապով պոլիմեր – դեղ համակցված համակարգեր.....	54
3.1.1. Պոլիմեր-կրիչներ	60
3.2. Սինթեզի ստրատեգիան	62
3.3. Կենսաակտիվ պոլիմերի սինթեզի համար կիրառվող հիմնական եղանակները	67
3.4. Ցածրամոլեկուլային կենսաակտիվ միացությունների պոլիմերային անալոգները.....	76
3.4.1. Ծայրային խմբերով միացված կենսաակտիվ պոլիմերներ	76
3.4.2. «Պատվաստված պոլիմերներ», որոնց կառուցվածքում դեղը միացված է շղթային	79
Օգտագործված գրականության ցանկ	88

ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

Ն.Ա. ԴՈՒՐԳԱՐՅԱՆ

ԿԵՆՍԱԱԿՏԻՎ ՊՈԼԻՄԵՐՆԵՐ

ԴԱՍԱԽՈՍՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՇԱՐՔ

Համակարգչային շարվածքը և ձևավորումը՝ Ն. Օ. Խնկիկյանի
Կ. Չալաբյանի
Կազմի ձևավորումը՝ Ա. Պատվականյանի
Սրբագրումը՝ Լ. Հովհաննիսյանի

Տպագրված է Time to Print օպերատիվ տպագրությունների սրահում:
ք. Երևան, Խանջյան 15/55

Չափսը՝ 60x84 ¹/₁₆: Տպ. մամուլը՝ 5,625:
Տպաքանակը՝ 100:

ԵՊՀ հրատարակչություն
ք. Երևան, 0025, Ալեք Մանուկյան 1



ՀՐԱՏԱՐՎԱՅԻՆՈՒԹՅՈՒՆ
ԵՐԵՎԱՆ 2016