

**AZƏRBAYCAN MİLLİ ELMLƏR AKADEMİYASI
POLİMER MATERIALLARI İNSTİTUTU**

Əlyazması hüququnda

MƏMMƏDOVA SAMİRƏ MİRƏLİ QIZI

**DOKSORUBİSİNİN İMMOBİLİZƏ OLUNMASI ÜÇÜN
POLİMER GELLƏRİN SİNTEZİ VƏ TƏDQIQI**

İxtisas: 2304.01 – “Makromolekullar kimyası”

**Kimya üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün təqdim edilmiş
dissertasiyanın**

A V T O R E F E R A T I

Sumqayıt – 2017

**Dissertasiya işi AMEA akad. M.Nağıyev adına Kataliz və Qeyri-üzvi
Kimya İnstitutunda yerinə yetirilmişdir**

Elmi rəhbər:

kimya üzrə elmlər doktoru

N.A. Zeynalov

Rəsmi opponentlər:

kimya üzrə elmlər doktoru, prof.
kimya üzrə elmlər doktoru

O.H. Əkbərov
N.İ. Qurbanova

Aparıcı təşkilat: Azərbaycan Dövlət Neft və Sənaye Universiteti (“Üzvi maddələr və yüksəkmolekullu birləşmələrin texnologiyası” kafedrası)

Dissertasiya işinin müdafiəsi “_12_” _05_ 2017-ci ildə saat ___-da AMEA Polimer Materialları İnstitutunun nəzdindəki D.01.251 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: AZ5004, Sumqayıt şəhəri, S. Vurğun prospekti, 124

E-mail: ipoma@science.az

Dissertasiya işi ilə AMEA Polimer Materialları İnstitutunun kitabxanasında tanış olmaq olar.

Avtoreferat “_” _____ 2017-ci ildə göndərilmişdir.

**D.01.251 Dissertasiya Şurasının
elmi katibi**

k.ü.f.d. A.Z. Çələbiyeva

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı. Hal-hazırda tibbdə geniş tətbiq edilən çoxlu sayda antibiotiklər məlumdur. Onların bir qrupu da antrasiklin sırası antibiotiklərdir ki, onkoloji xəstəliklərin müalicəsində istifadə olunur. Məlumdur ki, indiki dövrdə onkoloji xəstəliklərin sayı getdikcə artır və onların müalicəsində yeni kimyəvi preparatların sintezi aktual mövzulardan biridir. Dərman preparatları adətən xəstə orqanlara təsir etməklə yanaşı, orqanizmin digər hissələrinə də yayılaraq, kəskin zəhərlənmə, allergiya və kanserogen təsir də göstərilir. Bütün bunlar istifadə olunan preparatların dəqiq doza miqdarının müəyyənləşdirilməsini çətinləşdirir və onun orqanizmdən tez yuyularaq çıxmasına gətirib çıxarır.

Bu problemin həlli üçün son illərdə sintetik və təbii polimerlər əsasında hidrogellərin alınması və onlara dərman preparatlarının immobilizə olunması və lazımı orqanlara çatdırılması müasir üsullar arasında əsas yer tutur. İmmobilizasiya üçün elə polimerlər seçilməlidir ki, onlar orqanizm üçün toksiki olmasın. Belə polimerlərdən antibakterial polimerlər mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Polimerlər bu halda matrisa olub, dərman preparatlarını özündə saxlayır və orqanizmdə onların tədricən ayrılmasına köməklik göstərilir.

Bununla yanaşı sintez olunmuş polimer hidrogellər mühitində bioloji vacib metalların nanoölçülü komplekslərinin alınması və onlara antibiotiklərin immobilizə olunması istiqamətində aparılan tədqiqat işləri də aktuallığına görə böyük maraq doğurur. Həmçinin, polimerlərin metal nanohissəcikləri ilə kompleksləri insan orqanizmi üçün bəzi mikroelementlərin çatışmazlığı kimi problemi də aradan qaldıra bilər. Hazırda belə metalların antimikrob tətbiqi onların nanohissəciklər formasında polimer matrisalara daxil edilməsi geniş yayılmış tədqiqat işlərindəndir. Bu baxımdan polimer/metal/antibiotik kompozitlərinin alınması tibbdə istifadə üçün aktual mövzulardan biridir.

Yuxarıda sadalananları nəzərə alaraq, dissertasiya işi istər toksiki olmayan poliakril turşusu, poli-N-vinilpirrolidon və təbii polisaxarid mənşəli qummiarabik əsaslı yaddaşa malik polimer hidrogellərin və onların iştirakı ilə gümüş nanohissəciklərinin alınması, istərsə də onlara doksorubisin antibiotikinin immobilizə olunması və tədqiqi baxımından aktualdır.

İş AMEA akad. M.Nağıyev adına Kataliz və Qeyi-üzvi Kimya İnstitutunun elmi-tədqiqat iş planı (Dövlət qeydiyyatı № 0111 Az 2109) üzrə yerinə yetirilmişdir.

İşin məqsədi. Doksorubisinin immobilizə olunması üçün tərkibində azot və oksigen saxlayan sintetik və təbii polimerlər əsasında yeni yaddaşa malik “ağıllı” hidrogellərin, eləcə də onların iştirakı ilə gümüş nanohissəciklərinin sintezi və tədqiqi.

Qarşıya qoyulan məqsədə nail olmaq üçün aşağıda göstərilən məsələlərin həll edilməsi nəzərdə tutulmuşdur:

- Poliakril turşusu və poli-N-vinilpirrolidon əsaslı yaddaşa malik hidrogellərin alınması, onlara doksorubisinin immobilizə olunması;

- Poliakril turşusu və poli-N-vinilpirrolidon əsaslı hidrogellərin şişmə dərəcələrinin öyrənilməsi;

- Poliakril turşusu və poli-N-vinilpirrolidon əsaslı hidrogellərə immobilizə olunmuş doksorubisinin müxtəlif mühitlərdə sorbsiya-desorbsiya proseslərinin öyrənilməsi;

- Poliakril turşusu və poli-N-vinilpirrolidon əsaslı hidrogellərə doksorubisinin immobilizə olunmasının optimal şəraitinin müəyyən olunması;

-Poli-N-vinilpirrolidon mühitində gümüş nanohissəciklərinin sintezi, onlara doksorubisinin immobilizə olunması və tədqiqi;

-Təbii polisaxarid olan qummiarabik əsaslı hidrogellərin alınması, onlara doksorubisinin immobilizə olunması və müxtəlif mühitlərdə sorbsiyasının öyrənilməsi;

- Qummiarabikə poli-N-vinilpirrolidonun calaq edilməsi və alınmış hidrogellərə doksorubisinin immobilizə olunması və tədqiqi.

İşin elmi yeniliyi. İlk dəfə olaraq poliakril turşusu və poli-N-vinilpirrolidon əsasında yeni yaddaşa malik, suda şişə bilən polimer hidrogellər və onların iştirakı ilə gümüş nanohissəcikləri, eləcə də, qummiarabikin poli-N-vinilpirrolidonla calaq sopolimerləri sintez edilmiş və onlara doksorubisinin immobilizə olunması həyata keçirilmişdir.

İşin praktiki əhəmiyyəti. Aparılan tədqiqatlar nəticəsində yeni yaddaşa malik, sintetik və təbii polimer hidrogellər, onların iştirakı ilə gümüş nanoölçülü sistemlər işlənib hazırlanmışdır ki, bu sistemlər də yalnız doksorubisinin deyil, eyni zamanda müxtəlif antibiotiklərin də immobilizə olunması ilə uzun müddətli təsirə malik komplekslər kimi tibbdə və biotexnologiyada istifadə sahələri tapa bilirlər.

Bu yeni tip polimer hidrogellərin iştirakı ilə doksorubisinin standart dərman formasından fərqli olaraq, onun polimer hidrogellərə immobilizə olunmuş forması şiş əleyhinə yüksək effekt göstərə bilər. Bu nəticələr doksorubisinin təsir effektinin genişləndirilməsinə imkan yarada bilər və bu sistemlərin olduqca az kardiotsikliyinin müəyyən olunması hesabına beyin şişinin müalicəsi üçün belə polimer hidrogellərin perspektivliyi haqqında fikir söyləmək olar.

Dissertasiya işinin mövzusu, aktuallığı, yeniliyi və praktiki əhəmiyyəti AMEA akademik M.Nağıyev adına Kataliz və Qeyri-üzvi Kimya İnstitutunda “Görkəmli alim, resirkulyasiya nəzəriyyəsinin banisi M.Nağıyev adına mükafata layiq görülən gənc alim və mütəxəssislər müsabiqəsinin qalibi” adlı müsabiqədə məruzə edilmiş və müəllif diplomla təltif olunmuşdur.

İşin aprobasiyası. Dissertasiya işinin nəticələri aşağıdakı respublika və beynəlxalq elmi konfranslarda məruzə edilmişdir: Akademik T.N.Şahmurovun 85-illik yubileyinə həsr olunmuş Respublika Elmi Konfransı (Bakı 2011), Azərbaycan Respublikası Təhsil Nazirliyi Sumqayıt Dövlət Universiteti və Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası Polimer Materialları İnstitutu, “Monomerlər və Polimerlər Kimyasının Müasir Problemləri” II Respublika Elmi Konfransı (2012), “Makromolekullar Kimyasının Fundamental və Tətbiqi Problemləri Konfransı” Akademik A.A.Əfəndiyevin 75 illik yubileyinə həsr olunmuş Respublika Elmi Konfransı, (Sumqayıt, 2013), «VIII Всероссийская Конференция с Международным Участием Молодых Ученых по Химии» «Менделеев-2014», Санкт-Петербургский Государственный Университет Российское химическое общество им. Д.И.Менделеева, Azərbaycan Respublikası “Azərbaycanın yaradıcı ziyalıları” ictimai birliyi “Elmin Müasir nailiyyətləri” mövzusunda VI Beynəlxalq Elmi Konfransı. (Bakı, 2014), Azərbaycan Qafqaz Universiteti “Gənc Tədqiqatçıların II Beynəlxalq Elmi Konfransı” (Bakı-2014), «XXVI Международная Чугаевская конференция по Координационной Химии». (Казань, 2014), “1st International Scientific Conference of young scientists and specialists”. The Role of Multidisciplinary Approach in Solution of Actual Problems of Fundamental and Applied Sciences (Earth, Technical and Chemical) (Baku, 2014), Akademik T.N.Şahmurovun 90-illik yubileyinə həsr olunmuş Respublika Elmi Konfransı (Bakı-2015), Polimer Materialları İnstitutunun yaradılmasının 50 illik yubileyinə həsr olunmuş

“Makromolekullar Kimyası, Üzvi Sintez və Kompozit Materiallar” mövzusunda Respublika Elmi Konfransı (Bakı-2015), Кластер конференций по органической химии «Оргхим-2016» (Санкт Петербург, 2016).

Dərc olunmuş əsərləri. Dissertasiya işinin məzmununa aid materiallar 24 elmi əsərdə dərc edilmişdir. Onlardan -16-i məruzələrin tezisləri, 8-i xarici və respublika miqyaslı elmi jurnallarda nəşr edilmiş məqalələrdir.

İşin həcmi və quruluşu. Dissertasiya işi girişdən, üç fəsildən və ümumi nəticələrdən təşkil olunmuşdur. Dissertasiya işinin həcmi 158 kompyuter səhifəsindən ibarətdir. İşdə 44 şəkil, 18 cədvəl və 233 adda istinad olunmuş ədəbiyyat siyahısı vardır.

İŞİN ƏSAS MƏZMUNU

Girişdə problemin aktuallığı, işin məqsədi, elmi yeniliyi, praktiki əhəmiyyəti və işin elmi nəticələrinin əks olunduğu elmi məqalələr və tezislər haqqında məlumatlar öz əksini tapmışdır.

Fəsil I-də sintetik və təbii polimerlər əsasında hidrogellərin sintez üsulları, xassələri, həmçinin onların metal ionları ilə alınmış kompleksləri və eləcə də antibiotiklərin bəzi isitifadə sahələri haqqında mövcud ədəbiyyat və patent materialları nəzərdən keçirilmiş və onların analizi verilmişdir.

İkinci fəsil təcrübənin metodikasına həsr olunmuşdur. Bura tədqiqatların aparılma metodikaları, başlanğıc maddələr, onların seçilməsi, sintezi və təcrübələr üçün hazırlanması, polimer hidrogellərin sintezi üzrə təcrübələrin aparılma üsulları, alınan məhsulların fiziki-kimyəvi xassələrinin təyini və fiziki-kimyəvi analiz üsulları haqqında məlumatlar təqdim olunmuşdur.

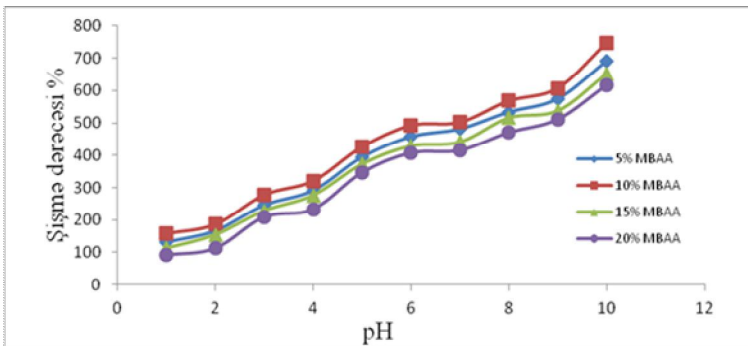
Fəsil III təcrübələrin nəticələri və onların müzakirəsinə həsr olunmuşdur. Burada yeni üsulla yaddaşa malik polimer hidrogellərin sintezi, onların iştirakı ilə nanoölçülü gümüş nanosistemlərin yaradılması; onlara doksorubisinin immobilizə olunması; optimal nanosistemlərdən və optimal şəraitdən istifadə edərək uzun müddətli təsirə malik polimer hidrogellərin alınması; əldə olunmuş uzun müddətli təsirə malik polimer hidrogellərin fiziki-kimyəvi xassələrinin müxtəlif məhlullarda müqayisəli tədqiqi; yaddaşa malik polimer hidrogellərin alınmasının və onların əmələ

gəlmə mexanizmlərinin araşdırılmasından əldə olunmuş elmi nəticələr toplanmışdır.

Sintez olunmuş sintetik və təbii hidrogellərlə doksorubisin antibiotiki, eləcə də poli-N-vinilpirrolidon əsaslı hidrogel ilə nanoölçülü gümüş arasında komplekslərin alınmasının UB, İQ-Furye, ^1H , ^{13}C NMR spektroskopiyaya və SEM, RF-analizi üsulları ilə tədqiqi aparılmışdır.

Poliakril turşusu əsaslı hidrogellərə doksorubisinin immobilizə olunması və tədqiqi

Məlumdur ki, hidrogellərdən daşıyıcı kimi istifadə olunduqda onların quruluşuna, funksional qruplarının ionlaşma dərəcəsinə və immobilizə olunan bioloji aktiv maddələrin hansı mühidə təsir göstərməsinə səbəb olacaq əsas amillərdən biri mühitin pH-dır. Bu baxımdan sintez olunmuş poliakril turşusu (PAT) əsaslı gellərin şişmə dərəcəsinin mühitin pH-dan asılılığı tədqiq olunmuşdur. Orta molekül kütləsi 230 kDa olan PAT-nun 5, 10, 15 və 20% (kütlə) nisbətlərində N,N'-metilen-bis-akrilamidlə (MBAA) tikilməsindən alınan hidrogellərin polyar, qeyri-polyar, turş, neytral və qələvi mühitlərdə, müxtəlif qatılıqlı və fizioloji (0.9% NaCl) məhlullarda şişmə dərəcələri öyrənilmişdir (şəkil 1.) Müəyyən olunmuşdur ki, PAT-nun 5÷10% MBAA ilə tikilməsindən alınan gellərin maksimum şişmə dərəcəsi pH=10-da olub, ~600-700% təşkil edir.



Şəkil 1. Müxtəlif % nisbətlərində tikilmiş poliakril turşusunun şişmə dərəcəsinin mühitin pH-dan asılılıq əyriləri.

Şəkil 1-dən göründüyü kimi tikici agent 10 % miqdarda götürüldüyü halda gelin şişmə dərəcəsi digər nümunələrlə müqayisədə daha yüksək qiymət alır. Tikici agentin miqdarı artdıqca gelin şişmə dərəcəsinin qiyməti azalır. Bunu gelin tərkibində MBAA-nın kütlə payı artdıqca əmələ gələn hidrogellərdə torların sahəsinin azalması və su molekullarının daxilə diffuziyasının çətinləşməsi ilə izah etmək olar. Müəyyən olunmuşdur ki, aşağı pH-larda gelin tərkibindəki funksional qrupların protonlaşması su molekulları ilə >C=O qrupu arasında hidrogen rabitəsinin əmələ gəlməsinə maneçilik törətdiyindən hidrogel kollaps əmələ gətirir. Qələvi mühitə keçdikcə deprotonlaşmanın baş verməsi isə hidrogelin şişmə dərəcəsinin tədricən artmasına gətirib çıxarır.

PAT-nun müxtəlif % (kütlə) miqdar MBAA ilə tikilməsindən alınan hidrogellərin statik şəraitdə doksorubisin (DOK) ilə pH=1÷10 intervalında 24 saat ərzində sorbsiyası aparılmış və nəticələr cədvəl 1-də verilmişdir

Cədvəl 1.

N,N'-metilen-bis-akrilamidin 5÷20% kütlə nisbətlərində tikilmiş poliakril turşusu əsaslı gelin doksorubisinə görə sorbsiya dərəcəsinin mühitin pH-dan asılılıq qiymətləri. m=0.5 qr, T=293 K, V=15 ml, $C_{DOK}=1.7 \times 10^{-2}$ mq/l.

pH	Sorbsiya dərəcəsi, %			
	5% MBAA	10% MBAA	15% MBAA	20% MBAA
1	4,26	9,78	6,27	4,52
2	9,34	21,67	14,36	10,27
3	22,41	36,27	29,42	21,76
4	31,64	42,18	36,82	32,41
5	43,16	51,76	48,56	42,63
6	65,76	74,62	70,24	54,82
7	73,46	81,74	78,32	70,46
8	84,26	88,24	85,22	79,16
9	78,36	84,36	81,42	72,86
10	60,24	74,42	68,23	62,74

Cədvəl 1-dən göründüyü kimi mühitin pH-ı artdıqca bütün nümunələrdə sorbsiya dərəcəsi 60-70%-ə qədər artır. Turş mühitlərdə ($\text{pH} \leq 4$) hidrogelin tərkibindəki aktiv funksional qrupların ($>\text{C}=\text{O}$, $-\text{OH}$ və $-\text{NH}-$) protonlaşması baş verir. Həm hidrogelin, həm də DOK-nin eyni yüklü olması onların elektrostatik qarşılaşmasını təmin edə bilmir. Həmçinin aşağı pH-larda hidrogelin şişmə dərəcəsinin az olması antibiotik molekulunun hidrogelin daxili məsamələrinə nüfuz etməsinə maneçilik törədir. Mühitin pH-ı qələviyə doğru dəyişdikcə hidrogelin səthinin deprotonlaşması və əksinə olaraq mənfi yüklənməsi müsbət yüklü DOK molekulunun asanlıqla sorbsiya olunmasına səbəb olur. Digər tərəfdən, sorbsiya dərəcəsinin artmasına qələvi mühitdə hidrogelin yüksək şişmə formasına keçməsi də köməklik göstərir.

Eyni zamanda müəyyən olunmuşdur ki, bütün pH-larda hidrogelin tərkibində tikici agentin miqdarı dəyişdikcə sorbsiya dərəcəsi də dəyişir. Tədqiq olunmuşdur ki, PAT-nun 10% MBAA ilə tikilməsindən alınan hidrogel $\text{pH}=8$ -də DOK-ni maksimum sorbsiya edir. Bu, həmin pH-da həm hidrogelin yüksək şişmə dərəcəsi və götürülən DOK-nin başlanğıc qatılığının qiyməti ilə əlaqədardır.

Məlumdur ki, dərman preparatlarının polimer matrisalara immobilizə olunmasından sonra əsas məqsəd onların müxtəlif mühitlərdə zamandan asılı olaraq daşınmasının tədqiqidir. Çünki bu, bilavasitə preparatın bioloji aktivliyinə təsir göstərir və hədəf orqana təsirinin nə dərəcədə olduğunu əsaslandırır. Bu məqsədlə PAT əsaslı gelə sorbsiya olunmuş, yaxud xüsusi şəraitdə polimer matrisaya yüklənmiş DOK-nin, mühitin pH-dan asılı olaraq müəyyən zaman aralıqlarında mühitə ayrılması öyrənilmişdir. Təcrübələr antibiotikin canlı toxumalarda tətbiqini nəzərə alaraq hüceyrə temperaturunda, yəni 37°C -də aparılmışdır. Əvvəlki təcrübələrdə PAT-nun 10 % kütlə miqdarında MBAA ilə tikilməsindən alınan gel daha stabil və yüksək şişmə göstəricilərinə malik olduğu üçün antibiotikin də ayrılması bu nümunədə tədqiq olunmuşdur. DOK-nin ayrılması bir neçə gün ərzində müşahidə edilmiş və məhlula ayrılmasının müəyyən hissələrlə baş verdiyi görünmüşdür. Öldə edilən nəticələr aşağıdakı cədvəldə verilmişdir. Qeyd edək ki, DOK-nin ayrılması turş, neytral və qələvi mühitlərdə 3-4 gün ərzində aparılmışdır

Cədvəl 2.

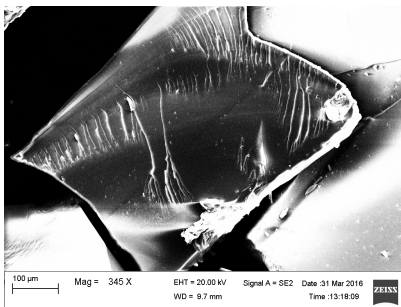
N,N'-metilen-bis-akrilamidin 10% (kütlə) miqdarında tikilmiş poliakril turşusuna bərkidilmiş doksorubisinin pH=1÷10 aralığında milliqramlarla məhlula ayrılmasının zamandan asılılığı. T=37⁰C, m=100 mq, V=15 ml.

	3	6	9	12	24	48	72
1	0.15	0.25	0.34	0.42	0.51	0.53	0.52
2	0.23	0.43	0.56	0.71	0.82	0.84	0.80
3	1.52	2.68	2.93	3.81	4.13	4.26	4.24
4	2.22	3.12	4.76	6.34	6.65	6.53	6.21
5	3.13	4.23	5.11	7.24	8.74	9.42	8.11
6	4.18	4.43	6.38	8.20	9.64	10.62	10.58
7	4.44	5.38	7.56	8.84	10.74	10.88	10.21
8	5.38	6.63	8.31	9.92	10.86	11.24	11.11
9	4.73	5.81	7.42	8.86	9.73	10.80	10.78
10	3.36	4.56	6.63	7.93	8.65	9.64	10.54

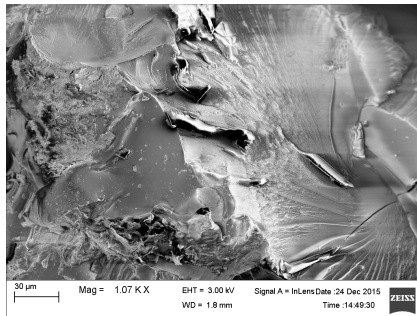
Hansı ki, götürülən 100 mq gel tərkibində ~14 mq antibiotik saxlayır.

Cədvəl 2-dən göründüyü kimi mühitdə H⁺ ionlarının qatılığı azaldıqca ilkin 3 saat ərzində antibiotikin məhlula ayrılması neytral və ona yaxın mühitdə çox olub, təqribən 60-80% təşkil edir. Turş mühitlərdə isə ayrılmanın kiçik miqdarlarla xarakterizə olunması antibiotikin bu mühitdə daha yaxşı həll olması və yüklü olması ilə əlaqədardır. Eyni zamanda aşağı pH-larda gəlin kollaps əmələ gətirməsi gəlin məsələlərində olan preparatın mühitə ayrılmasına maneçilik törədir. Qələvi mühitə doğru gəlin şişməsi və ya həcmnin artması daxiləki DOK molekulunu sərbəstləşdirir. Nəticədə antibiotik daha yüksək miqdarla ayrılır. Bundan başqa DOK-nin ayrılması müəyyən zaman anında porsiyalarla baş verir, 24-48 saatdan sonra antibiotikin ayrılması demək olar ki, stabilləşir, yaxud dinamik tarazlıq yaranır.

PAT-nun MBAA ilə tikilmə prosesindən sonra baş verən dəyişiklikləri müəyyənləşdirmək üçün PAT-ın morfolojiya və quruluşu SEM üsulu ilə tədqiq edilmişdir (şəkil 2, a).



a



b

Şəkil 2. 10 % nisbətində tikilmiş poliakril turşusunun (*a*) və onun doksorubisinlə alınmış kompleksinin (*b*) SEM quruluşları

Göründüyü kimi səth morfologiyasında tikilməni xarakterizə edən lifşəkilli, sapşəkilli şaxəli formalı strukturlar müşahidə olunur. Nisbətən nizamlı olan belə struktur MBAA-nın 10% kütlə miqdarında daha əyani şəkildə özünü biruzə verir. Bununla yanaşı, 10 % kütlə miqdarında MBAA ilə tikilmiş PAT-nun DOK ilə kompozitinin SEM görüntülərində isə fərqli morfologiya müşahidə olunur (Şəkil 2, *b*). Belə ki, DOK molekulunun gelin məsələrinə adsorbsiyası cüzi də olsa polimerin səth morfologiyasını pozur. Şəkil 2, *b*-dən göründüyü kimi tikilmiş polimerə xas olan hamar səth nisbətən qeyri-hamarlıq ilə əvəz olunur. Bu isə DOK molekulunun gelin daxili məsələrinə nəzərən səthdə daha çox toplanmasına sübutdur.

Poli-N-vinilpirrolidon əsaslı hidrogellərə doksorubisinin immobilizə olunması və tədqiqi

DOK molekulunun toxuma mühitində daşınması prosesini nəzərə alaraq orta molekul kütləsi 360 kDa olan poli-N-vinilpirrolidonun (PVPr) 5, 10, 15 və 20 % MBAA ilə tikilməsindən alınan hidrogellərin şişmə dərəcələrinin qlükoza və fizioloji məhlullarda (0,9%-li NaCl) zamandan asılılığı tədqiq olunmuşdur. Bu məqsədlə dərəcələrinin zamandan asılılığı tədqiq olunmuşdur. Cədvəl 3-də PVPr əsaslı hidrogellərin qlükoza və fizioloji məhlullarda şişmə dərəcələri verilmişdir.

Cədvəl 3.

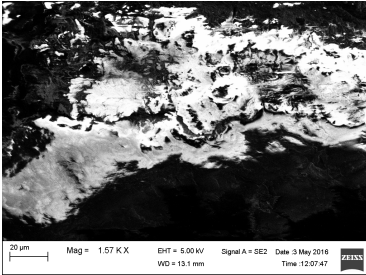
Polivinilpirrolidon əsaslı gellərin fizioloji və müxtəlif qatılıqlı qlükoza məhlullarında şişmə dərəcəsinin tikici agentin %-lə miqdarından asılılığının qiymətləri.

Tikici agentin % miqdarı	0.9% NaCl	0.1% C ₆ H ₁₂ O ₆	1% C ₆ H ₁₂ O ₆	10% C ₆ H ₁₂ O ₆
5	796	723	914	1071
10	1190	553	1226	1281
15	1011	552	611	635
20	605	482	512	528

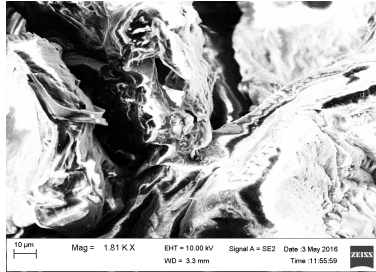
Cədvəl 3-dən görüldüyü kimi gəlin tərkibində tikici agentin miqdarı artdıqca, fizioloji məhlulda gəlin şişmə dərəcəsi 10% tikici olduğu halda daha böyük qiymətə malikdir. Tikici agentin miqdarı 15 və 20% olduğu hallarda tikilmə nəticəsində əmələ gələn məsamələrin (torların) daha çox sıxlaşması baş verir ki, bu da hidratlaşmış Na⁺ və Cl⁻ ionlarının gəlin məsamələrinə nüfuz etməsini çətinləşdirir. 5% tikici olduğu halda şişmə dərəcəsinin az olmasına səbəb isə ölçüsü böyük olan məsamələrə nüfuz edən su molekulları və hidratlaşmış Na⁺ və Cl⁻ ionlarının mühitdəki su molekulları və Na⁺ və Cl⁻ ionları ilə yaranan tarazlıq prosesinin əksinə yönəlməsi ilə əlaqədardır. 10% tikici olduqda isə absorbsiya olunan su molekulları və Na⁺ və Cl⁻ ionları üçün daxildəki ideal məsamələr onların mühitə desorbsiya olunmasına imkan vermir. Qlükoza məhlulunda isə mühit qeyri-elektrolit olduğundan şişmə prosesinin təbiəti də dəyişir. Belə ki, 5% tikici agent olduğu halda gel yüksək şişmə dərəcəsinə malik olur. Tikici agentin miqdarının artması şişmə dərəcəsinin azalmasına səbəb olur. Məlumdur ki, qlükoza molekulu dissosiasiya etmədiyi üçün məhlulda molekulyar formada qalır. Gel isə polielektrolit olduğundan molekullarının Na⁺ və Cl⁻ ionlarının hidrat forması ilə müqayisədə gəlin məsamələrinə nüfuz etməsi nisbətən zəif baş verir. Bu hal optimal şişmə dərəcəsi sayılan 10% tikici agent miqdarının iştirakında da özünü göstərir.

DOK-in PVPr-nun strukturunda hansı dəyişikliklər yaratdığını öyrənmək üçün müqayisəli formada SEM analizləri aparılmışdır. Bu

məqsədlə PVPr-un MBAA ilə tikilmiş nümunəsi, həmçinin PVPr-DOK kompozitlərinin SEM görüntüləri əldə edilmişdir (şəkil 3 və şəkil 4).



Şəkil 3. 10 % kütlə nisbətində tikilmiş poli-N-vinilpirrolidonun SEM quruluşu.



Şəkil 4. Poli-N-vinilpirrolidon/doksorubisin kompoziti- nin SEM quruluşu.

Şəkil 4-dən görüldüyü kimi, tikilmiş PVPr nümunəsinə antibiotikin sorbsiyası onun səth morfoloqiyasında müəyyən dəyişiklik yaradır. Bu dəyişiklik özünü tikilmiş nazik polimer lifi üzərində ikinci bir örtüyün əmələ gəlməsi ilə göstərir. Bu görüntülər bir daha sübut edir ki, antibiotik molekulu gəlin həcmi ilə yanaşı onun səthində də toplanmışdır.

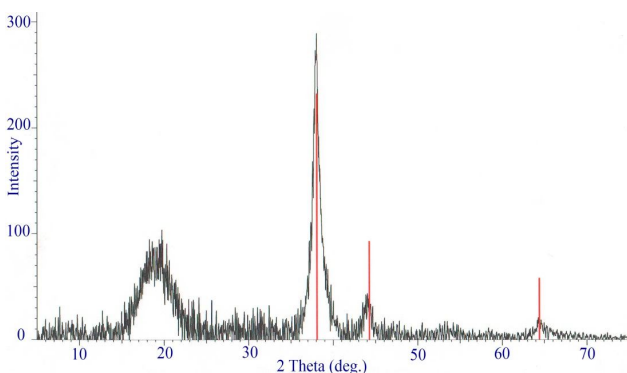
Qeyd etmək lazımdır ki, istər PAT, istərsə də PVPr əsaslı hidrogellərin DOK-la əmələ gətirdiyi komplekslərin quruluşları SEM-lə yanaşı RF-analizi, eləcə də UB, İQ-Furye və ^1H , ^{13}C NMR spektroskopiya üsulları ilə də tədqiq edilmişdir.

Poli-N-vinilpirrolidon mühitində gümüş nanohissəciklərinin, eləcə də onların doksorubisinlə kompozitinin alınması və müasir fiziki üsullarla tədqiqi

Hazırda polimer nanokompozitlərin sintezi və tədqiqi yüksəkmolekullu birləşmələrin kimya və fizikasının inkişaf edən sahələrindən biridir. Onların əsasında fotonika, katalizatorlar üçün müxtəlif yeni funksional materiallar, biotexnologiya, farmosevtika sənayesi və kənd təsərrüfatı üçün preparatlar hazırlanır.

Bu yarımbölmədə tədqiqat işinin əsas məqsədi tərkibində gümüş nanohissəcikləri olan sintetik polimer PVPr ilə DOK arasında kimyəvi qarşılıqlı təsirin RF-analizi üsulu, UB spektroskopiyaya və SEM metodları ilə öyrənilməsindən ibarətdir.

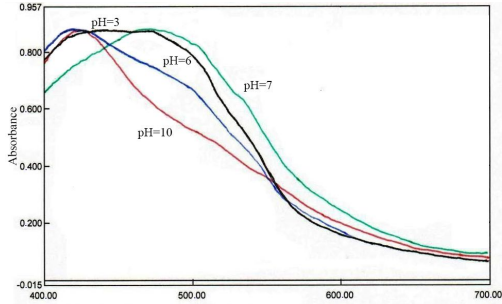
PVPr mühitində alınmış PVPr/Ag⁰ nümunəsinin tipik rentgen faza difraksiyası nəticələri şəkil 5-də göstərilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, PVPr/Ag⁰ nümunəsi 2θ (38.1°, 44.2° və 64.4°)-də uyğun olaraq, kristalında səthə mərkəzləşmiş 111, 200 və 220 zolaqlarında güclü əks olunma müşahidə olunur. Spektrdən görüldüyü kimi, nanohissəciklərin əsas tərkibi gümüş atomlarından ibarətdir və digər sıxlaşmış piklər isə kompozit nümunələrində amorf quruluşa malik PVPr-u göstərir.



Şəkil 5. Poli-N-vinilpirrolidonla stabiləşdirilmiş Ag⁰ nanohissəcikləri nümunələrinin rentgen faza spektri

Məlumdur ki, sferik formalı nanohissəciklərin Ag⁰ UV-Vis spektrində təxminən 410 nm-də udma zolağı əmələ gəlir. 3×10^{-5} M qatılıqlı DOK 234, 253, 288 və 495 nm intervalında xarakteristik udma zolağı verir. Tərkibində Ag⁰ nanohissəcikləri saxlayan kompozitin DOK ilə kompleksinin elektron spektrində müəyyən dəyişikliklər müşahidə olunur. PVPr/DOK və PVPr/Ag⁰/DOK kompozitlərində molyar nisbətləri dəyişdikdə PVPr-un (>C=O, >C⁺-OH) funksional qruplarına xarakterik udulma zolaqları 13-28 nm tərtibində kimyəvi sürüşməyə məruz qalır (şəkil 6). Bu piklər Ag⁰ nanohissəciklərinin səthindəki elektronların tipik səthi plazma rezonansını ifadə edir. Müəyyən olunmuşdur ki, pH=5-8-də

PVPr/Ag⁰/DOK sistemi stabil qalır və pH=1-3-də isə PVPr-da karbonil qruplarının protonlaşması orta səviyyədə olduğundan Ag⁰/DOK və PVPr arasındakı kimyəvi rabitə qırılmağa başlayır və DOK bioloji aktivliyini itirir.

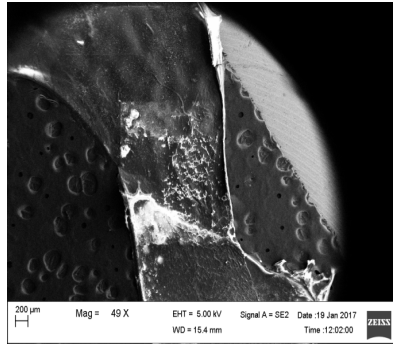


Şəkil 6. Müxtəlif pH-larda poli-N-vinilpirrolidon/Ag⁰/doksorubisin nümunəsinin UB spektri.

PVPr mühitində alınmış gümüş nanohissəciklərinin və onların DOK-la komplekslərinin SEM quruluşları şəkil 7-də verilmişdir.



a



b

Şəkil 7. Poli-N-vinilpirrolidon mühitində Ag⁰ nanohissəciklərinin (a) və poli-N-vinilpirrolidon/Ag⁰ nanohissəciklərin DOK ilə komplekslərinin (b) SEM görüntüləri

Şəkil 7(a)-dən göründüyü kimi PVPr-Ag nanohissəcikləri nümunəsində polimerin səthində müəyyən qanunauyğunluq, yəni müxtəlif faza və struktur dəyişikliyi mövcuddur. Müxtəlif ölçüdə kürəşəkilli zərrəciklər ehtimal olunan domenlərdir, ölçüləri 2.5-4 mikron intervalında dəyişir. Daha xırda və fazalar fərqinə görə müşahidə olunan zərrəciklər isə ölçüləri 14-20 nm olan Ag^0 -dır (şəkil 7 (a)). Domenlərin əsas kütlənin bir hissəsi olması Ag^0 nanohissəciklərinin domen və polimerin səthində bərabər paylanmasına dəlalət edir.

Bununla yanaşı şəkil 7(b)-dən göründüyü kimi PVPr/ Ag^0 sisteminə antibiotik əlavə etdikdən sonra nümunə sanki bütöv (list) formaya keçmiş və dairəvi forma alan Ag^0 hissəciklərinin strukturunda qanunauyğunluq müşahidə olunmuşdur. PVPr/ Ag^0 nümunəsində polimer sanki hissə-hissədir.

Qummiarabik poli-N-vinilpirrolidon əsasında alınmış calaq sopolimərə doksorubisinin immobilizə olunması və tədqiqi

İstifadə olunan qummiarabikin (QA) xarakteristik özlülüyü, orta molekül kütləsi, -COOH qruplarının miqdarı tədqiq olunmuş, quruluşları İQ-Furye və ^{13}C NMR spektroskopiyaya üsulları ilə öyrənilmişdir. Eyni zamanda, QA-in PVPr ilə calaq sopolimerinin MBAA ilə tikilməsindən alınan suda yaxşı şişə bilən gelə DOK-nin immobilizə olunması tədqiq edilmişdir. Sintez olunmuş təbii polisaxarid əsaslı hidrogellərə immobilizə olunmuş DOK-nin miqdarı və daşınma dərəcəsinin sintez olunmuş PAT və PVPr əsaslı hidrogellərlə müqayisəsi aparılmışdır.

İmmobilizə olunmuş DOK-nin mühitin pH-ın təsirindən asılı olaraq məhlulda ayrılmasının optimal şəraiti müəyyənləşdirilərkən, alınan nümunələrin bufer məhlullarında da şişmə dərəcələri öyrənilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, 5% MBAA ilə tikilmiş QA-PVPr(5%) pH-8, QA-PVPr(10%) və QA-PVPr(15%) pH-7, QA-PVPr(20%) isə pH-6-da ən yüksək şişmə dərəcəsinə malik olur.

QA-PVPr (5%) nümunəsinə immobilizə olunan DOK-nin miqdarı digər calaq sopolimərlərə nisbətən çox olduğundan, immobilizə olunmuş antibiotikin məhlulda ayrılmasını tədqiq edərkən bu nümunədən istifadə olunmuşdur. QA-PVPr (5%)-ə immobilizə olunmuş DOK-nin məhlulda ayrılmasına təsir göstərən əsas amil mühitin pH-ı olduğundan, antibiotik

immobilizə olunmuş geli pH-3÷11-də saxlamaqla məhlula ayrılan DOK-nin miqdarları ölçülmüş və nəticələr cədvəl 4-də verilmişdir.

Cədvəl 4.

Qummiarabik-poli-N-vinilpirrolidon (5%) əsaslı calaq sopolimərə immobilizə olunmuş doksorubisinin məhlula ayrılmasının mühitin pH-dan asılılığı. $m_{QA-PVP(5\%)}=100$ mq, $V_{bufer}=15$ ml, $t=24$ saat, $T=37$ °C.

pH	$M_{Doksorubisin}$, mq	D, %
3	< 0.01	< 0.61
4	0.21	12.31
5	0.35	21.55
6	0.49	30.17
7	0.91	56.02
8	1.42	87.44
9	1.31	80.63
10	1.04	64.09
11	0.86	53.01

Cədvəl 4-dən görünür ki, mühitin pH-ı artdıqca hidrogelə immobilizə olunmuş DOK-nin məhlula ayrılması pH-8-ə qədər artır. Mühitin pH-nın kiçik qiymətlərində DOK-nin məhlula ayrılması aşağı %-lə baş verir. Bu turş mühidə hidrogelin kollaps əmələ gətirməsi ilə əlaqədar olaraq immobilizə olunmuş DOK-nin hidrogelin məsələlərindən ayrılmasının çətinləşməsi ilə izah olunur. Mühitin pH-ı artdıqca DOK molekulundakı $-NH_2$ qrupları ilə müqayisədə məhluldakı $-OH^-$ ionlarının hidrogelin tərkibindəki $-COOH$ qrupları ilə əmələ gətirdiyi hidrogen rabitəsinin “çoxalması” səbəbindən şişmə dərəcəsi də artır. pH-8-də gel maksimum şişmə dərəcəsinə malik olduğundan DOK-nin məhlula ayrılması yüksək %-lə baş verir. pH-9-dan sonra ayrılan DOK-nin miqdarı yenidən azalır.

Antibiotiklərin immobilizasiya proseslərində əsas diqqət onların təsir müddətinin uzadılması olduğundan, DOK immobilizə olunmuş hidrogeldən antibiotikin pH-8-də məhlula ayrılmasının zamandan asılılığı öyrənilmiş və nəticələr cədvəl 5-də verilmişdir.

Cədvəl 5.

Qummiarabik-poli-N-vinilpirrolidon (5%) əsaslı calaq sopolimərə immobilizə olunmuş doksorubisinin məhlula ayrılmasının zamandan asılılığı. $V_{pH8}=15\text{ml}$, $m_{QA-PVP(5\%)}=100\text{mq}$, $T=37^{\circ}\text{C}$

Zaman, saat	3	6	9	12	18	24	30	36	40	48
$M_{Dok, q}$	< 0,1	0,48	0,94	1.18	1.32	1.41	1.48	1.52	1.55	1.56
D, %	<6.15	29.5	58	72.6	81.2	87.44	91.13	93.6	95.44	96.06

Cədvəl 5-dən görünür ki, pH-8-də DOK-in məhlula ayrılması təxminən 40-48 saat ərzində baş verir. Məhlula ayrılma qısa vaxt ərzində olmayıb, tədricən aşağı sürətlə xarakterizə olunur. Təqribən 30 saatdan sonra ayrılan DOK-in miqdarları arasındakı fərq azalmağa başlayır. 40-48 saat müddətində ayrılan DOK-in miqdarı maksimum qiymət alır və sonra sabitləşir. Bu, dərman maddələrinin polimer gellərdə immobilizə olunması və zədələnmiş orqanlara daşınması istiqamətində müsbət nəticədir.

Beləliklə, işin təhlili göstərir ki, tikilmiş PAT, PVPr və PVPr calaq olunmuş QA əsaslı hidrogellərə lazımı miqdarda DOK immobilizə oluna bilər və bu polimer hidrogellər DOK-nin uzunmüddətli bioloji aktivliyini saxlayırlar.

NƏTİCƏLƏR

1. Doksorubisinin immobilizə olunması üçün poliakril turşusu və poli-N-vinilpirrolidon əsasında yeni yaddaşa malik polimer hidrogellər sintez edilmişdir. Alınmış hidrogellərin sorbsiya qabiliyyətləri öyrənilmiş və yüksək sorbsiya tutumuna malik olmaları müəyyən olunmuşdur. Göstərilmişdir ki, bu tip polimerlərin istifadəsi ilə şiş xəstəliklərinin eksperimental müalicəsində doksorubisinin terapeutik dozasını xeyli azaltmaq mümkündür.
2. Poliakril turşusu və poli-N-vinilpirrolidonun N,N'-metilen-bis-akrilamidlə müxtəlif faiz nisbətlərində (5, 10,15 və 20 %) tikilməsindən suda yaxşı şişə bilən hidrogellər sintez olunmuşdur. Alınmış hidrogellərin mühitin pH-dan asılı olaraq şişmə dərəcəsi öyrənilmiş və müəyyən edilmişdir ki, poliakril turşusu əsaslı

hidrogel ən yüksək şişmə dərəcəsinə pH=10-da, poli-N-vinilpirrolidon əsaslı hidrogel isə pH=8-də 10 % kütlə nisbətində tikilmiş nümunələrdə göstərilir.

3. Polimer hidrogellərdə, immobilizə olunmuş doksorubisinin müxtəlif pH-larda, 37⁰C temperaturda gəldən ayrılması prosesinin zamandan asılılığı tədqiq edilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, polimerdən doksorubisinin 37⁰C-də ayrılması kinetikasi iki fazalı xarakter daşıyır. Doksorubisinin hidrogellərdən ayrılması ilkin 4 saat müddətində, pH=8-də 60-80% təşkil edir. Ancaq 20 saatdan sonra doksorubisinin polimerdən ayrılması yavaşlayır və 48-50 saat müddətində məhlula ayrılma kiçik porsiyalarla baş verir. Bu, antibiotikin həm polimerin səthində, həm də onun həcmində adsorbsiya olunması ilə əlaqədardır.
4. Poli-N-vinilpirrolidon mühitində gümüş nanohissəcikləri sintez olunmuş və polimer nanoöçülü gümüş kompozitinin doksorubisinlə kompleksi alınmışdır. Müəyyən olunmuşdur ki, gümüş nanohissəciklərinin paylanması polimerin iştirak etdiyi mühitdən asılıdır. Belə ki, pH=5-8-də poli-N-vinilpirrolidon/Ag⁰/doksorubisin sistemi uzun müddət stabil qalır və pH=1-3-də poli-N-vinilpirrolidonda karbonil qruplarının protonlaşması nəticəsində Ag⁰/doksorubisin və poli-N-vinilpirrolidon arasındakı kimyəvi rabitənin qırılması hesabına doksorubisin bioloji aktivliyini itirir.
5. Təbii polimer olan qummiarabik və onun poli-N-vinilpirrolidonla alınmış calaq sopolimerləri əsasında hidrogellər sintez olunmuş, onlara doksorubisinin immobilizə olunması həyata keçirilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, doksorubisinin uzun müddətli təsir dərəcəsi mühitin və gel əmələ gətirən polimerin təbiəti, miqdarı ilə əlaqədardır.
6. Poliakril turşusu, poli-N-vinilpirrolidon və qummiarabik-poli-N-vinilpirrolidon əsaslı daşıyıcılarla doksorubisin antibiotiki, eləcə də poli-N-vinilpirrolidon əsaslı hidrogellər mühitində sintez edilmiş nanoöçülü gümüş komplekslərinin quruluşları UB, İQ-Furye, ¹H, ¹³C NMR spektroskopiya və SEM, RF-analizi üsulları ilə tədqiq edilmişdir. Kompleksəmələgəlmədə rabitələrin xarakteri müəyyən olunmuşdur. Göstərilmişdir ki, bu polimerlərlə doksorubisin

arasında əlaqə hidrogen rabitəsi, elektrostatik və hidrofob qarşılıqlı təsiri hesabına baş verir.

7. Sintez olunmuş polimer hidrogellərin toksikliyi və polimerlərə immobilizə olunmuş doksorubisin antibiotikinin uzun müddətli təsirə malik olması Azərbaycan Tibb Universitetinin Elmi Tədqiqat Mərkəzinin farmakologiya və toksikologiya şöbəsində sınaqdan çıxarılmış və müsbət nəticələr əldə edilmişdir.

Dissertasiya işinin əsas nəticələri aşağıdakı məqalə və tezislərdə dərc edilmişdir:

1. Tapdıqov Ş.Z., Zeynalov N.A., Məmmədova S.M. Qummiarabik əsaslı gümüş nanobiokompozitin alınması və quruluşu // Akademik T.N.Şahtaxtinskinin 85-illik yubileyinə həsr olunmuş Respublika Elmi Konfransı. Məruzələrin tezisləri. Bakı-2011, s. 53-54.
2. Tapdıqov Ş.Z., Zeynalov N.A., Əhmədov İ.D., Məmmədova S.M. N-vinilpirrolidonun N,N'-metilen-bis-akrilamidlə birgə polimerləşməsi reaksiyasının tədqiqi // Azərbaycan Respublikası Təhsil Nazirliyi Sumqayıt Dövlət Universiteti Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası Polimer Materialları İnstitutu. "Monomerlər və Polimerlər Kimyasının Müasir Problemləri" II Respublika Elmi Konfransının Materialları. Sumqayıt-2012, s. 99-102.
3. Tapdıqov Ş.Z., Məmmədova S.M., Hübətova S.M., Zeynalov N.A. Qummiarabik mühitində gümüş nanokompozitlərin alınması və stabiləşdirilməsi // Bakı Dövlət Universitetinin Xəbərləri, 2013, №2, s. 22-27.
4. Məmmədova S.M., Tapdıqov Ş.Z., Hübətova S.F., Nəsiyyəti E.F., Zeynalov N.A. Poli-N-vinilpirrolidon-bruneomisin antibiotikinin immobilizə olunması üçün effektiv daşıyıcı kimi // Makromolekullar Kimyasının Fundamental və Tətbiqi Problemləri Konfransı. Akademik A.A.Əfəndiyevin 75 illik yubileyinə həsr olunmuş Respublika Elmi Konfransının Materialları. Sumqayıt-2013, s. 54-55.
5. Məmmədova S.M., Tapdıqov Ş.Z., Hübətova S.F., Məmmədova S.H., Şahverdiyeva K.F. N-vinilpirrolidonun N,N'-metilen-bis-akrilamidlə sopolimerlərinin sintezi və quruluşlarının tədqiqi // Makromolekullar Kimyasının Fundamental və Tətbiqi Problemləri Konfransı. Akademik A.A.Əfəndiyevin 75 illik yubileyinə həsr

- olunmuş Respublika Elmi Konfransının Materialları. Sumqayıt-2013, s. 54-55.
6. Mammadova S.M., Tapdigov Sh.Z., Humbatova S.F., Zeynalov N.A. Spectroscopic Investigated Interaction Between Silver Nanocomposites Based of Poly-N-Vinylpyrrolidone and Doxorubicin for Drug Delivering // Journal Chemistry and Chemical Engineering. 2014, vol. 8, №8, p. 800-804.
 7. Тапдыгов Ш.З., Гумбатова С.Ф., Мамедова С.М., Кулибекова Л.Н., Зейналов Н.А. Поли-N-винилпирролидон в процессе восстановления и стабилизации наночастиц серебра // Санкт-Петербургский Государственный Университет Российское химическое общество им. Д.И.Менделеева. «Менделеев-2014» VIII Всероссийская Конференция с Международным Участием Молодых Ученых по Химии. Тезисы Докладов. Санкт-Петербург-2014, с. 101-102.
 8. Тапдыгов Ш.З., Мамедова С.М., Гумбатова С.Ф., Кулибекова Л.Н., Зейналов Н.А. Получение и стабилизация наночастиц серебра с участием гуммиарабика // Санкт-Петербургский Государственный Университет Российское химическое общество им. Д.И.Менделеева. «Менделеев-2014» VIII Всероссийская Конференция с Международным Участием Молодых Ученых по Химии. Тезисы Докладов. Санкт-Петербург-2014, с. 103-104.
 9. Mammadova S.M., Tapdigov Sh.Z., Humbatova S.F., Nasiyyati E.F., Babayeva D.T., Zeynalov N.A. Silver Nanokomposites For Delivering of Anticancer Antibiotic Doxorubicin // Azərbaycan Respublikası “Azərbaycanın yaradıcı ziyalıları” ictimai birliyi “Elmin Müasir nailiyyətləri” mövzusunda VI Beynəlxalq Elmi Konfransın Materialları. Bakı-2014, s. 25.
 10. Mammadova S.M., Tapdigov Sh.Z., Zeynalov N.A. Spectroscopic Investigated Interaction Between Silver Nanokomposites Based of Gummiarabic and Doxorubicin for Drug Delivering // Azerbaijan Qafqaz University, II International Scientific Conference of Young Researchers. Materials. Baku-2014, p. 135.
 11. Mammadova S.M., Tapdigov Sh.Z., Zeynalov N.A., Mammadov H.M. Spectroscopic Investigated Doxorubicine With Silver Nanoparticles Basis of Poly-N-Vinylpyrrolidone // XXVI

Международная Чугаевская конференция по Координационной Химии. Тезисы докладов. Казань-2014, с.470.

12. Mammadova S.M., Tapdigov Sh.Z., Zeynalov N.A. Investigated Interaction Between Silver Nanobiocomposites Based of Poly-N-Vinylpyrrolidone and Doxorubicin with Spectroscopic method // 1st International Scientific Conference of young scientists and specialists. The Role of Multidisciplinary Approach in Solution of Actual Problems of Fundamental and Applied Sciences (Earth, Technical and Chemical)/ Baku-2014, p. 441-442.
13. Məmmədova S.M., Tapdıqov Ş.Z., Hübətova S.F., Babayeva D.T., Zeynalov N.A. Poliakril Turşusu Əsaslı Hidrogelin Sintezi və Müxtəlif Mühitlərdə Şişmə Dərəcələri // Akademik T.N.Şahtaxtinskiyin 90-illik yubileyinə həsr olunmuş Respublika Elmi Konfransı. Məruzələrin Tezisləri. Bakı-2015, s. 237.
14. Tapdigov Sh.Z., Mammadova S.M., Tagiyev D.T., Zeynalov N.A. Investigation Chemical Interaction Type of Polyacrylic Acid Based Hydrogel with Doxorubicin Hydrochloride // American Chemical Science Journal. 2016, vol. 12, № 2, p. 1-9.
15. Humbatova S.F., Zeynalov N.A., Tagiyev D.B., Tapdigov Sh.Z., Mammadova S.M. Chitosan Polymer Composite Material Containing of Silver Nanoparticle // Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures. 2016, vol. 11, №1, p. 39-44.
16. Tagiyev D.B., Zeynalov N.A., Tapdigov Sh.Z., Humbatova S.F., Mammadova S.M., Hasanova M.Kh. Synthesis of Silver Nanoparticles in the Presence of Natural and Synthetic Polymers and the Inverstigation of their Morphological Structures // Azerbaijan Chemical Journal. 2016, № 3, p. 44-62.
17. Məmmədova S.M., Tapdıqov Ş.Z., Hübətova S.F., Səfərəliyeva S.F., Həsənova M.X., Zeynalov N.A. Poliakril turşusu əsaslı hidrogelə doksorubisinin immobilizə olunması və şişmə qabiliyyətinin öyrənilməsi // Kimya Problemləri Jurnalı, 2016, № 4, s. 377-385.
18. Мамедова С.М., Тапдыгов Ш.З., Гумбатова С.Ф., Бабаева Д.Т., Багбанлы С.И., Зейналов Н.А. Синтез гидрогеля на основе полиакриловой кислоты и степень ее набухаемости в различных средах // Тезисы докладов Кластер конференций по

- органической химии «Оргхим-2016», Санкт-Петербург-2016, с. 613.
19. Мамедова С.М., Тапдыгов Ш.З., Гумбатова С.Ф., Насияти Э.Ф., Алиева С.А., Багбанлы С.И., Зейналов Н.А. Сорбция антибиотика доксорубицина гидрогелем на основе полиакриловой кислоты // Тезисы докладов Кластер конференций по органической химии «Оргхим-2016», Санкт-Петербург-2016, с. 614.
 20. Гумбатова С.Ф., Тапдыгов Ш.З., Мамедова С.М., Надири М.И., Багбанлы С.И., Зейналов Н.А. Синтез наночастиц серебра в системе полиэтиленгликоль-гуммиарабик // Тезисы докладов Кластер конференций по органической химии «Оргхим-2016», Санкт-Петербург-2016, с. 560.
 21. Məmmədova S.M., Tapdıqov Ş.Z., Hübətova S.F., Tağiyev D.B., Zeynalov N.A. Tikilmiş Poli-N-Vinilpirrolidonun Tərkibindən Doksorubisin Antibiotikinin Ayrılmasının Zamandan Aslılığının Öyrənilməsi // Polimer Materialları institutunun Yaradılmasının 50 illik yubileyinə həsr Olunmuş “Makromolekullar Kimyası, Üzvi Sintez və Kompozit Materiallar” Mövzusunda Respublika Elmi Konfransı. Məruzələrin Tezisləri. Bakı-2016, s.16.
 22. Mammadova S.M., Tapdigov Sh.Z., Zeynalov N.A., Tagiyev D.B. The Investigation of the Chemical Interaction Type Between Doxorubicin Hydrochloride and Polyacrylic Acid-Based Hydrogel // Dedicated to the 93th Anniversary of the National leader of Azerbaijan, Heydar Aliyev. IV International Scientific Conference of Young Researchers. Proceedings. 1st book, Qafqaz University 29-30, Baku-2016, p. 217-218.
 23. Mammadova S.M., Tapdigov Sh.Z., Humbatova S.F., Aliyeva S.A., Zeynalov N.A., Soltanov Ch.A., Cavadzadeh A.A. Synthesis, structure and swelling properties of hydrogels based on polyacrylic acid // Asian Journal of Chemistry. 2017, vol. 29, № 3, p. 576-580.
 24. Humbatova S.F., Tapdigov Sh.Z., Zeynalov N.A., Taghiyev D.B., Mammadova S.M. Synthesis and Study of Structure Silver Nanoparticles by Polyethyleneglycol-Gum Arabic Polymers // Journal of Nano Research. 2017, vol. 45, p. 25-33.

Мамедова Самира Мирали гызы

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ ГЕЛЕЙ ДЛЯ ИММОБИЛИЗАЦИИ ДОКСОРУБИЦИНА

Р Е З Ю М Е

Для иммобилизации доксорубицина синтезированы полимерные гидрогели с эффектом памяти на основе полиакриловой кислоты и поли-N-винилпирролидона. Изучены сорбционные свойства и установлена высокая сорбционная емкость полученных гидрогелей. Показано, что при применении полимеров подобного типа можно намного уменьшить терапевтическую дозу доксорубицина для экспериментального лечения онкологических заболеваний.

Исследована зависимость процесса выделения доксорубицина иммобилизованного в полимерных гелях при различных рН, при температуре 37 °С в зависимости от времени. Выявлено, что кинетика выделения доксорубицина из полимера при 37 °С имеет двухфазный характер.

Синтезированы наночастицы серебра в среде поли-N-винилпирролидона и получены комплексы композитов наночастиц серебра с доксорубицином. Выявлено, что распределение наночастиц серебра зависит от среды находящегося полимера.

Синтезированы гидрогели на основе природного полимера гуммиарабика и его привитого сополимера с поли N-винилпирролидоном и на них осуществлена иммобилизация доксорубицина. Выявлено, что степень длительного действия доксорубицина связана со средой и природой, а также количеством гельобразующего полимера.

Исследованы структуры комплексов наночастиц серебра, синтезированные в среде гидрогелей на основе поли-N-винилпирролидона а также носителями полиакриловой кислоты, поли- N-винилпирролидона и гуммиарабик - поли- N-винилпирролидона антибиотика доксорубицина методами УФ, ИК-Фурье, ¹H, ¹³C ЯМР спектроскопией, а также СЭМ, РФ-анализа. Выявлен характер связи при комплексообразовании.

Mammadova Samira Mirali

**SYNTHESIS AND STUDY OF POLYMER GELS FOR
IMMOBILIZATION OF DOXORUBICIN**

SUMMARY

The new memory functional polymer hydrogels were synthesized based on polyacrylic acid and poly-N-vinylpyrrolidone for immobilization of doxorubicin. Sorption capability of obtained hydrogels has been studied and their a high sorption capacity identified. It is shown that the experimental treatment of tumor diseases with the use of this type of polymers, therapeutic dose of doxorubicin can be reduced significantly.

In polymer hydrogels, have been investigated dependence of time from separation process of immobilized doxorubicin at various pH and at 37 °C temperature. It was determined that, separation kinetics of doxorubicin from polymer at 37°C has two-phase nature.

The silver nanoparticles were synthesized in poly-N-vinylpyrrolidone environment, and complex synthesized of nano-sized silver composites with doxorubicin. It was determined that the distribution of silver nanoparticles depends on environment which polymers were used.

The hydrogels were synthesized based on natural gummiarabic polymer and its graft copolymers with N-vinylpyrrolidone and doxorubicin were immobilized to them. It was determined that the long term impact of doxorubicin related to environment and nature of gel-forming polymer, and amount of polymer.

The structures of polyacrylic acid, poly-N-vinylpyrrolidone an gummiarabic –N-vinylpyrrolidone based carriers doxorubicin antibiotic, as well as nano-sized silver complexes which were synthesized based on poly-N-vinylpyrrolidone have been investigated on using UV, IR-Fourier, ¹H, ¹³C, NMR spectroscopy and SEM, RF analyse methods. The nature of bonds were determined on complex-forming.

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК АЗЕРБАЙДЖАНА
ИНСТИТУТ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ**

На правах рукописи

МАМЕДОВА САМИРА МИРАЛИ ГЫЗЫ

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ ГЕЛЕЙ ДЛЯ
ИММОБИЛИЗАЦИИ ДОКСОРУБИЦИНА**

Специальность: 2304.01 – “Химия макромолекул”

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**Диссертации на соискание ученой степени доктора философии
по химии**

Сумгайыт – 2017