

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

LEVOTİROKSİN PREPARATININ TƏSİR MÜDDƏTİNİ UZADAN XİTOZAN ƏSASLI BİOSİD POLİMER DAŞIYICILARIN ALINMASI VƏ TƏDQIQI

İxtisas: 2304.01-Makromolekullar kimyası

Elm sahəsi: Kimya

İddiaçı: **Samirə Faiq qızı Səfərəliyeva**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün
təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı-2024

Dissertasiya işi Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi akademik M.Nağıyev adına Kataliz və Qeyri-üzvi Kimya İnstitutunun "Nanostrukturlaşdırılmış metal polimer katalizatorları" laboratoriyasında yerinə yetirilmişdir

Elmi rəhbər: kimya elmləri doktoru, b.e.i.
Nizami Allahverdi oğlu Zeynalov

Elmi məsləhətçi: AMEA-nın həqiqi üzvü,
kimya elmləri doktoru, professor
Dilqəm Bəbir oğlu Tağiyev

Rəsmi opponentlər: AMEA-nın müxbir üzvü,
kimya elmləri doktoru, professor
İslam İsrafil oğlu Mustafayev

kimya elmləri doktoru, professor
Rasim Mirəli oğlu Alosmanov

kimya üzrə fəlsəfə doktoru
Aygül Ziyafəddin qızı Əbilova

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi akademik M.Nağıyev adına Kataliz və Qeyri-üzvi Kimya İnstitutunun nəzdində fəaliyyət göstərən ED 1.15 Dissertasiya Şurası

Dissertasiya şurasının sədr müavini: AMEA-nın müxbir üzvü,
kimya elmləri doktoru, professor
Məhəmməd Baba oğlu Babanlı

Dissertasiya şurasının elmi katibi: kimya üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Ülviyyə Əhməd qızı Məmmədova

Elmi seminarın sədri: kimya elmləri doktoru, dosent
Kazım Qafar oğlu Quliyev

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı və işlənmə dərəcəsi –Bioloji aktiv birləşmələrin müalicə təsirini uzatmaq, yaxud qan dövranında təsir qatılığını stabil təmin etmək üçün onların üzvi və ya qeyri-üzvi maddələrlə kompleks birləşmələr formalarından farmakologiyada geniş istifadə olunur. Buna baxmayaraq belə komplekslər dərman maddələrinin uzun müddətli nəzarətli ayrılması və hədəf orqanlara çatdırılması məsələlərini tam həll edə bilmir. Çünki belə birləşmələrin davamlılığı nə qədər yüksək olsa da onlar fermentativ və oksidləşmə proseslərinə həssas olduqları üçün tezliklə quruluşları dağılmağa məruz qalır. Həmçinin, bəzən istifadə edilən ikinci, yaxud üçüncü komponentlər özləri bu proseslər zamanı toksiklik yaradır, çətin metabolizmə uğrayan maddələrə çevrilir¹. Bu problemin həlli üçün son illərdə dərman preparatlarının kiçik molekullu maddələrə deyil, canlı orqanizm mühitinə uyğun polimerlərə, xüsusi ilə də təbii poliaminosaxaridlərə və digər gel matrisalara immobilizə etməklə onların yeni mütərəqqi xassələrə malik formaları yaradılmışdır. Belə ki, hidrofilyk təbiətli polimer və gel sistemlərinin quruluşu, mühitin pH-ı və temperaturuna qarşı reaksiya verərək aqreqat halını, yaxud həcmi dəyişmək qabiliyyətinə malik olur və bu da, matrisaya yüklənmiş dərman preparatının uzun müddətli daşınması və nəzarətli ayrılması kimi məsələlərin öhdəsindən gələ bilər².

Belə təbii polisaxaridlər arasında xitozan mühüm əhəmiyyət kəsb edir və hazırda dünyada farmakologiya sahəsinin ən ümdə olan matrisalarındandır³. Xitozan və onun törəmələrinin polifunksionallığı, yüksək kompleks əmələgətirmə meyilliyi, bioparçalanma zamanı toksiki maddələr yaratmaması, ondan bioloji aktiv maddələrin daşınmasında səmərəli mənbə kimi istifadə etməyə əsas verir. Bundan

¹ Altuntaş, E., Biopolymer-Based Nanogel Approach in Drug Delivery: Basic Concept and Current Developments, / E.Altuntaş, B.Özkan, S.Güngör [et al.]// *Pharmaceutics* - 2023, v.15(6),-p. 1644.

² Duceac, I.A., Coseri, S., Biopolymers and their derivatives: Key components of advanced biomedical technologies, -2022, v.61, -p. 108056.

³ Elgadir, M.A., Impact of chitosan composites and chitosan nanoparticle composites on various drug delivery systems: a review / M.A.Elgadir, M.S.Uddin, S. Ferdosh, [et al.] // *J. Food Drug Anal.*, -2015, v.23, -p.619-629.

başqa məlumdur ki, istər dünyada, istərsə də, respublikamızın müəyyən regionları üçün qalxanabənzər vəzin funksiyasının pozulması ilə əlaqədar yaranan ur xəstəliyidir və xəstələrin sayı durmadan artmaqdadır. Bu vəzin hormonu olan L-tiroksin orqanizmdə mühüm aktual funksiya yerinə yetirməklə qan dövranında qatılığı daim tələb olunan həddə olmalıdır. Lakin, xəstəlik zamanı, yaxud vəzin cərrahi yolla götürülməsindən sonra orqanizm bu hormona olan tələbatı ödəmək üçün onun sintetik əvəzedicisi olan levotiroksin-Na pentahidrat qəbul etməlidir.

Nəzərə almaq lazımdır ki, ur xəstəliyi zamanı hormon əvəzedicisi kimi istifadə olunan levotiroksin-Na pentahidrat dərman kompleksinin tərkibinin daha üstün və yan təsirləri azaltmaq nöqtəyi-nəzərdən yeni farmakoloji formalarının dizaynı zəruridir. Ölkəmizə də, bu preparatın idxal olunmasını nəzərə alaraq, onun yeni tərkibinin öz tədqiqatlarımız, təcrübələrimiz əsasında hazırlanaraq tətbiq olunması əhəmiyyətli hesab edilir. Bu məqsədlə ilk növbədə tibbi əhəmiyyət kəsb edən aktiv maddəni daşıyıcı kimi yeni xitozan əsaslı polimer gel sistemlərinə immobilizə etməklə müalicə effekti yarada biləcək kiçik qatılıqlı nanogel-levotiroksin-Na pentahidrat sistemlərinin yaradılması və tibbdə istifadəsi həyata keçirilməlidir.

Tədqiqatın obyektı və predmeti - Dissertasiyanın tədqiqat obyektı xitozan əsaslı biosid hidrogellərin sintezi, tədqiqatın predmeti isə həmin hidrogellərə L- tiroksin preparatının immobilizə olunması və nəzarətli ayrılmasının tədqiqi olmuşdur.

Tədqiqatın məqsəd və vəzifələri - Tiroid hormon əvəzedicisi olan levotiroksin-Na pentahidratın yan təsirlərini azaltmaq və kiçik miqdarı ilə gündəlik tələb olunan doza həddini saxlamaq üçün təbii bioaktiv poliaminosaxarid olan xitozan əsaslı biosid hidrofil və ya ağıllı (smart) nanogellərinin sintezi və həmin gellərə aktiv maddəni sorbsiya üsulu ilə immobilizə etməklə nəzarətli ayrılmasının kinetik qanunauyğunluqlarının in vitro və in vivo öyrənilməsi tədqiqatın əsas məqsədidir.

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

-Təbii polisaxarid olan xitozanın yeni alkil törəmələrinin metilyodid ilə kvaternizə edilməsindən alınan matrisaların tədqiqi və

onlara levotiroksin-Na pentahidratın immobilizə olunması ilə bioloji aktivliklərinin qiymətləndirilməsi;

-Xitozanın eyni zamanda benzil və alkil əsaslı Şiff törəmələrinin sintezi, tədqiqi və tərkibə levotiroksin-Na pentahidratın yüklənməsi ilə nəzarətli ayrılması prosesinin kinetik tədqiqi;

-Xitozanın N-vinilpirrolidon ilə calaq birgəpolimerinin tikilməsindən mühitin pH-na həssas hidrogellərin levotiroksin-Na pentahidratın daşınması üçün biosid material kimi araşdırılması;

-Xitozanın digər təbii polisaxarid olan arabinoqalaktan, eləcə də qummiarabik ilə nanogelinin sintezi və əldə olunmuş matrisaya immobilizə olunmuş levotiroksin-Na pentahidratın mühitə ayrılması nəticələrinin Korsmeyer-Peppas, Hikson-Krovel, Hiçuçi, sıfır tərtib və Fik kinetik modellərinə tətbiq etməklə ayrılması mexanizminin müəyyən edilməsi;

-Əldə olunmuş xitozan əsaslı nanogel nümunələri ilə levotiroksin-Na pentahidratın biokomplekslərinin in vivo siçan və dovşanlar üzərində kəskin və xroniki toksikliyinə yoxlanılması və bioaktivliyinin tədqiqi.

Tədqiqatın metodları – Dissertasiya işində SEM, UB, İQ-Furye, TQA, DTA, X-Ray və element-spektroskopiya analiz üsullarından istifadə edərək, alınmış məhsulların fiziki və kimyəvi xassələri, quruluşları tədqiq edilmişdir.

Müdafiyyə çıxarılan əsas müddəalar – Dissertasiya işinin tədqiqindən alınan nəticələr mövcud polimer əsaslı hidrogel və dərman maddələrinin immobilizə olunması, daşınması, nəzarətli ayrılması sistemlərini izah edən nəzəriyyələr ilə uyğunlaşdırılmış və əsas tezis kimi aşağıdakı müddəalar müdafiyyəyə çıxarılmışdır:

-xitozanın asetat və benzaldehyd ilə ayrı-ayrılıqda qarşılıqlı təsirdən və onların metilyodid ilə kvaternizə olunmasından, eləcə də xitozanın N-vinilpirrolidon ilə calaq birgəpolimeri, həmçinin arabinoqalaktan ilə işlənilməsindən alınan nanogel sistemlərinin suda, bufer sistemlərində, ferment mühitlərində şişmə dərəcələri, kinetikaları, deqradasiyaları və quruluşlarının tədqiqi;

-sintez edilmiş yeni xitozan əsaslı biosid nanogel matrisalara levotiroksin-Na pentahidratın sorbsiya üsulu ilə immobilizə olunması,

gel ilə dərman maddəsi arasında qarşılıqlı əlaqənin kimyəvi təbiətinin tədqiqi, daşıyıcıdan aktiv maddənin mühitə ayrılmasının miqdarı olaraq xarakterizə olunması və nəticələrin kinetik modellərə tətbiq etməklə mexanizminin müəyyən edilməsi prosesləri;

-əldə edilmiş müxtəlif kimyəvi quruluşlu və tərkibli xitozan əsaslı biosid nanogel-levotiroksin-Na pentahidratın biokomplekslərinin tibbi formalarının hazırlanmış, eləcə də kəskin və xroniki toksikliklərinin siçanlar üzərində yoxlanılmış nəticələri müdafiyyəyə çıxarılmışdır. Bundan başqa həmin xitozan-levotiroksin-Na pentahidrat nümunələrinin əvvəlcədən tiroid vəzi çıxarılmış dovşanlar üzərində sınaqdan keçirməklə aktiv təsiredici maddənin canlının qan dövranında yayılması qatılığı və davamlılıq müddətinin qiymətləri də bu məsələlərə aiddir.

Tədqiqatın elmi yeniliyi -xitozanın N,N-dietil və N-metil N-benzil törəmələri, eləcə də onun N-vinilpirrolidon ilə calaq birgəpolimerinin işlənilməsindən ağıllı biosid daşıyıcılar sintez edilmiş, onların metil yodid ilə kvaternizə olunmasından yeni həll ola bilən duz formaları yaradılmış, quruluş və xassələri identifikasiya edilmiş və həmin nümunələrə levotiroksin-Na pentahidratın sorbsiya üsulu ilə immobilizə olunmasından bioloji aktiv dərman formaları yaradılmışdır. Həmçinin, xitozanın arabinoqalaktan və qummiarabik ilə aşağı temperaturda işlənilməsindən levotiroksin-Na pentahidratın effektiv daşınması prosesini həyata keçirə bilən biosid nanogel nümunələri dizayn edilmiş və matrisadan dərman maddəsinin ayrılması prosesinin mexanizminin polisaxaridlərin tərkibdəki kütlə payından asılı olaraq Fik diffuziya və qeyri-Fik mexanizmlərinə malik olması müəyyən edilmişdir.

Tədqiqatın nəzəri və praktiki əhəmiyyəti – Canlı orqanizm üçün toksiki təsirlərə malik olmayan mühitin pH-na, ion gücünə və ferment təsirlərinə həssas olan xitozan əsaslı biosid nanogellərə immobilizə edilmiş levotiroksin-Na pentahidrat biosistemləri, pH-ın geniş intervalında qan dövranında və toxuma mayesi mühitində effektiv daşınma və uzun müddətli nəzarətli ayrılmanı təmin edir.

Digər polisaxaridlərlə müqayisədə xitozan, eləcə də, arabinoqalaktan canlı orqanizm üçün toksiki olan bir sıra maddələri sorbsiya etməklə orqanizmdən kənarlaşdırmaq kimi bioloji üstünlüklərə

malikdirlər. Odur ki, xitozan və onun modifikantları dərman maddəsinin ünvanlı çatdırması və nəzarətli ayrılmasını təmin etməklə yanaşı, digər fizioloji proseslərdə də aktiv iştirak edərək kompleks xassələrə malik olmaqla nəinki levotiroksin-Na pentahidratın, o cümlədən antrasiklin sırası antibiotiklər və alkaloidlərin daşınmasında da effektiv depo kimi tətbiq edilə bilər.

Əldə olunan nəticələrə əsaslanaraq xitozanın digər alkil və aromatik aldehidlərlə də Şiff reaksiyasını aparmaqla metil yodid ilə kvaternizə olunmasından, eləcə də xitozanın N-vinilpirrolidon ilə calaq birgəpolimeri, həmçinin, arabinoqalaktan ilə işlənilməsindən müxtəlif həllolma dərəcəsinə malik duzlarını almaq mümkündür. Belə ki, bu duzlar ilə kiçik molekullu dərman maddələrinin effektiv sorbsiyası ilə fərqli ayrılması dərəcəsinə malik nanogel biosid daşıyıcılarını yaratmaq mümkündür. Belə nanogel strukturlu matrisalardan isə tibbdə və biotexnologiyanın müxtəlif sahələrində nəinki dərman daşınması, eləcə də, biosensor və katalitik sistemlərin yaradılmasında istifadə etmək olar.

Aprobasiyası və tətbiqi - Dissertasiya işinin nəticələri aşağıdakı respublika və beynəlxalq elmi konfranslarda məruzə edilmişdir:

Modern Achievements of Pharmaceutical Technology and Biotechnology Proceedings (Kharkiv, Ukraina 2019), International Conference «Chemistry of Organoelement Compounds And Polymers2019» (Moscow, Russian), Elmi Tədqiqat Beynəlxalq onlayn elmi jurnal II Respublika Elmi Konfransı, Bakı.11. 2023, Old And New Technologies Of Learning Development İn Modern Condititions (Berlin,Germany 2024), Proceedings of the 3rd International Scientific and Practical Conference «Innovative Development in the Global Science 2024» Boston, USA, II International Scientific and Practical Conference «Innovations in education: prospects and challenges of today», Sofia, Bulgaria 2024.

Dissertasiya işinin mövzusunə aid bəzi tədqiqatlar SOCAR-ın Elm Fondu, Azərbaycan Elm Fondu və AMEA-nın prioritet istiqamətlər üzrə qrant layihələri proqramlarına təqdim olunmuş və aşağıdakı layihələrdə müvəffəqiyyətlə maliyyələşdirilmişdir:

2018-2019 - AMEA və İtaliya Milli Tədqiqatlar Şurası arasında Müştərək Tədqiqat və İnkişaf Layihəsi. "Xitozanın N-trimetil yod

törəməsinə L-tiroksinin inkapsullaşdırılması və onun nəzarətli ayrılmasının bioloji tədqiqi.;

2018 – 33 LR-ANAS-SOCAR. "L-tiroksinin daşınması üçün N-trimetil yod xitozanın sintezi, reoloji və spektral tədqiqi";

2018-2019 - "Tibbi preparatların immobilizasiyası üçün azot və oksigen tərkibli hidrofob və biosid polimerlərin sintezi və tədqiqi", Azərbaycan Elm Fondu.

2020-2021- "Xitozan və onun modifikantları əsasında nanoölçülü daşıyıcıların sintezi və onların qalxanabənzər vəzin müalicəsində uzunmüddətli terapevtik tətbiqi", Azərbaycan Elm Fondu

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı – Dissertasiya işi ARETN akad. M.Nağıyev adına Kataliz və Qeyri-üzvi Kimya İnstitutu “Nanostrukturlaşdırılmış metal polimer katalizatorları” laboratoriyasında yerinə yetirilmişdir. Həmçinin dissertasiya işinə aid bəzi eksperiment təcrübələr və əldə olunmuş gellərin quruluş-tərkib analizləri qrant layihələri proqramı çərçivəsində Polimerlər, Kompozitlər və Biomateriallar İnstitutunda (İtaliya) və Azərbaycan Respublikası Tibb Universitetində təsbit edilmişdir. Bundan başqa nümunələrin bəzi spektral və element tərkibləri Azərbaycan Respublikası Rabitə və Yüksək Texnologiyaları Nazirliyi nəzdində olan Milli Nüvə Tədqiqatları MMC-də də təsdiq edilmişdir.

Dissertasiya işinə aid dərc olunmuş elmi əsərlər-Dissertasiya işinin məzmunu 13 elmi əsərdə dərc edilmişdir. Onlardan 6 –sı xarici və respublika miqyaslı elmi jurnallarda nəşr edilmiş məqalələr, 6-sı məruzələrin tezisləri, 1-i isə Avrasiya patentdir. Məqalələrdən 3-ü Scopus və CAS kimi elmi bazalarda indekslənen jurnallarda (Asian Journal of Chemistry, International Journal of Innovation and Applied Study , Kimya Problemləri Jurnalı) çap olunmuşdur.

Dissertasiya işinin strukturu və həcmi - Dissertasiya işi girişdən (18661 simvol sayı), 3 fəsildən (I Fəsil 40114, II Fəsil 30839, III Fəsil 102383 simvol, Nəticə 4064, Ümumi 177400 simvol) təşkil olunmuşdur. Dissertasiya işinin həcmi 167 kompyüter səhifəsindən ibarətdir. İşdə 81 şəkil, 14 cədvəl, 1 sxematik təsvir və 152 adda istinad olunmuş ədəbiyyat siyahısı vardır.

İŞİN ƏSAS MƏZMUNU

Girişdə dissertasiya işinin aktuallığı əsaslandırılmış, işin məqsədi, elmi yeniliyi, praktiki əhəmiyyəti və müdafiəyə çıxarılan əsas müddəalar verilmişdir.

Birinci fəsildə təbii polisaxaridlər əsaslı dərman maddələrinin daşınması üçün gel matrisaların sintezi, eləcə də qalxanabənzər vəzin hormonu olan L-tiroksinin sintetik əvəzedicisi levotiroksin-Na pentahidratın xitozan (XZ) və digər polisaxarid tərkibli hidrogellərə immobilizə olunması, nəzarətli ayrılmasının kinetik modellərdə yoxlanılmasına və tədqiqinə aid son 10-15 ilin ədəbiyyat icmalı, təhlili, sistemləşdirilməsi və müqayisəli analizi verilmişdir. Ədəbiyyat icmalı hərtərəfli araşdırılmış, aparılmış tədqiqat işinin üstün və çatışmayan cəhətləri müəyyən edilmiş, tədqiqatın yerinə yetirilməsinin aktuallığı konkret olaraq qabardılmışdır.

İkinci fəsil xitozanın alkil və aromatik Şiff əsaslı törəmələrinin, vinil monomeri ilə calaq birgəpolimeri, həmçinin xitozanın arabinoqalaktan (AQ) ilə nanogellərinin sintezinə, onlara levotiroksin-Na pentahidratın sorbsiya üsulu ilə immobilizə olunması metodikasına həsr olunmuşdur. Tədqiqatların yerinə yetirilməsinə, alınmış məhsulların fiziki və kimyəvi xassələrinin, quruluşlarının öyrənilməsinə SEM, UB, İQ-Furye, TQA, DTA, X-Ray və element-spektroskopiya analiz üsulları daxildir. Həmçinin sintez edilmiş xitozan əsaslı nanogel nümunələrindən levotiroksin-Na pentahidratın mühitə ayrılmasının kinetik modellərinin tətbiqi, əldə olunmuş xitozan-dərman biokomplekslərinin enzim və pH mühitində deqradasiya üsulları, siçanlar və dovşanlar üzərində aparılan *in vivo* eksperimentlərin aparılması təcrübələri də, bu fəsilə göstərilmişdir.

Üçüncü fəsil xitozan əsaslı biosid yeni törəmələrinin, eləcə də, onların kvaternizə olunmasından duzlarının alınması, prosesin mərhələlərinin, aralıq məhsullarının infraqırmızı spektroskopiya, rentgen və termoqravimetrik üsullarının nəticələrinin təhlilindən nanogelin strukturunun təsdiq olunmasından ibarətdir. Eləcə də, əldə edilmiş həmin nanogel sistemlərə, XZ-nin AQ ilə modifikasiyasından alınan binar hidrogel sistemlərinə levotiroksin-Na pentahidratın sorbsiyası ilə optimal immobilizasiya şəraitinin tədqiqindən əldə olunan nəticələr verilmişdir. Sintez edilmiş XZ əsaslı polisaxarid nanogellərə

levotiroksin-Na pentahidratın immobilizə olunmasının kinetik tədqiqatları aparılmış və nəticələrin Freyndlix və Lənqmür kinetik modellərdə tətbiqi araşdırılmış, prosesin kinetik və termodinamik parametrləri təyin edilməklə sorbsiyanın mexanizmi və levotiroksin-Na pentahidratın gel ilə qarşılıqlı təsirinə təbiəti müəyyən edilmişdir. Bundan başqa, immobilizə olunmuş levotiroksin- Na pentahidratın XZ əsaslı nanogel nümunələrindən laboratoriya şəraitində *in vitro* və *in vivo* ayrılmasının sınaq təcrübələrinin nəticələri, onların qiymətlərinin kinetik modellərə tətbiqindən nəzarətli ayrılmanın mexanizmi göstərilmişdir.

Xitozanın N,N-dietil N- metil törəməsinin sintezi və tədqiqi

Tədqiqatda levotiroksin-Na pentahidratın daşınması üçün XZ-nin suda həll ola bilən yeni N, N-dietil xitozan törəməsi sintez edilmiş və metil yodid ilə kvaternizə edilməklə N,N-dietil N-metil yodid xitozan əldə edilmişdir. Təhlilləri nəzərə alaraq tərəfimizdən XZ-nin sirkə aldehidilə Şiff reaksiyası əsasında alkilləşməsinə və həmçinin prosesin aralıq mərhələlərinin baş verməsi mümkünlüyü və bu mərhələlərin mexanizmi təklif edilmişdir. Alınmış məhsulların səth morfologiyası və termiki sabilliyi ətraflı analiz olunmuş, N,N- dietilləşmə və NaBH₄ ilə reduksiya prosesi, onun kvaternizə olunması və alkilləşmə reaksiyalarının aralıq məhsullarının mövcudluğu bəzi spektroskopiya üsulları ilə identifikasiya edilmişdir.

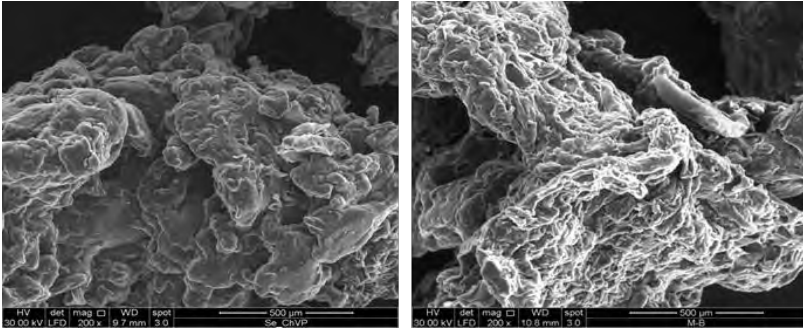
Xitozanın N-metil, N-benzil törəməsinin sintezi və quruluşunun tədqiqi

Levotiroksin-Na pentahidratın immobilizə olunması üçün XZ makromolekulunda amin qruplarındakı protonların eyni zamanda həm metil, həm də benzil qrupları daxil edilmiş törəməsi sintez edilmişdir. Belə ki, quruluşa həm alkil, həm də aromatik radikalın daxil edilməsi yeni əldə olunacaq daşıyıcının xassələri ilə əlaqədar, levotiroksin-Na pentahidrata görə dərman tutumu, izotermiləri, termodinamik parametrləri və müəyyən mühitlərdə ayrılması baxımından mühüm maraq kəsb edir. İşdə N-metil N-benzil xitozanın (MBXZ) turş mühitdə metanal və benzaldehyd iştirakında sintezi və alınan məhsulun quruluşunun UB, İQ və rentgen tədqiqatları aparılmışdır. Əsas matrisanın sintezi uyğun metod üzrə yerinə yetirilmiş, komponentlərinin mol nisbətindən, aldehidlərin qatılığı və təbiətindən,

XZ-nın orta molekül kütləsindən, reaksiya müddətindən asılı olaraq MBXZ əmələ gəlmə prosesi tədqiq edilmişdir.

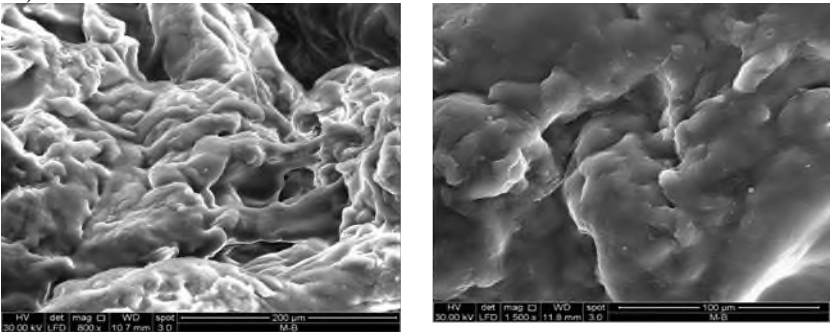
İlkin olaraq alkülləşmədən öncə XZ-nın, metanal və benzaldehyd ilə reaksiya apardıqdan sonra işə alınan son məhsulun SEM səth morfolojiyaları tədqiq olunmuşdur (Şəkil 1).

Şəkildən görüldüyü kimi eyni 500 mkm-lik ölçü və 200x maqnişayda nümunələrin səth mikroquruluşları bir-birindən fərqlənir. XZ səthi hamar və mikro hissəciklər kimi görüldüyü halda, alkülləşmədən sonra daha çox qırıqlar və kələ- kötürlük, qeyri-hamarlıq müşahidə olunur. Bükülmələr və səthi sıxlaşmalar XZ-nın səthinin kimyəvi transformasiyaya məruz qaldığını sübut edir [8].



Şəkil 1. Xitozan (soldakı) və N-metil N-benzil xitozanın SEM mikro görüntüləri [8].

SEM analizlər zamanı əsas məhsulun 800 və 1500 maqnişay ilə də səth quruluşuna baxılmış və daha aydın görüntülər əldə edilmişdir (Şəkil 2)



Şəkil 2. N-metil N-benzil xitozanın müxtəlif yaxınlaşdırma vəziyyətlərində SEM mikro görüntüləri [8].

Şəkildən göründüyü kimi əsas məhsulun bütün səthində eyni oxşar mikro quruluş formalaşmışdır. Bu onu sübut edir ki, alkülləşmə polisaxarid makromolekulunun bütün fraqmentlərində eyni dərəcədə baş vermişdir. N-metil N-benzil xitozanın aldehidlərlə alkülləşməsi bütöv zənciri əhatə etmiş və polimer zəncirinin deqradasiyası, qırılması ilə nəticələnən kiçik hissəciklərin yaranmasına səbəb olmamışdır.

Aşağı orta molekul kütləli xitozanın N -vinilpirrolidon ilə calaq birgə polimeri əsasında gəlin sintezi

XZ-nın funksionallığını daha da artırmaq, həll olma və antibakteriallıq xassələrini nəzarətdə saxlamaq, dərman daşınmasında mühitə həssas daşıyıcı formasına çevirmək üçün makromolekulun quruluşunda kimyəvi transformasiyalar aparılır və vinil monomerləri ilə calaq birgəpolimerləri sintez edilir. Təhlillərə nəzər saldıqda xitozanın hidrofil və hidrofob vinil monomerləri ilə radikal calaq birgəpolimerləşməsi reaksiyalarından alınan hidrogellərə dərman maddələrinin yüklənməsi və *in vivo*, *ex-vivo* yoxlanılmasına aid geniş tədqiqatlara rast gəlinir. Tədqiqatlar zamanı LTH-Na-un immobilizə olunması üçün XZ-nın vinilpirrolidon (VPr) ilə aşağı orta molekul kütləli matrisa sintez edilmiş və onun tikilməsindən alınan hidrogeldən daşıyıcı kimi istifadə imkanları tədqiq edilmişdir.

Xitozan əsasında sintez edilmiş nanogellərin şişmə dərəcələrinin tədqiqi

Bioloji aktiv birləşmələrin immobilizə olunmasında onlara qoyulan əsas tələbatlardan biri şişmə dərəcələrinin qiymətidir. Bu nöqteyi nəzərdən XZ-nın VPr, AQ, qummiarabik (QA) ilə sintez edilmiş calaq birgə polimerləri və N, N-dietil, N-metil, eləcə də N-metil N-benzil törəmələri əsasında alınan məhsullarının bifunksional reagent olan N,N'-metilen-*bis*-akrilamid ilə (MBAA) tikilməsi prosesi aparılmış, gellərin şişmə dərəcələri müqayisəli öyrənilmişdir. Təbii polimerlərlə calaq birgə polimerlərin sintezi, əvvəlcə radikal inisiator vasitəsilə monomerin calaq olunması ilə həyata keçirilmiş, daha sonra tikilmə reaksiyası ilə gel əldə edilmişdir. XZ-nın VPr, həm də təbii polimerlər ilə tikilməsi prosesi fərqli şəraitlərdə aparılmasına baxmayaraq, eyni kimyəvi mexanizm ilə baş vermişdir. XZ-nın VPr-la calaq birgə polimerinin tikilməsi 4 saat müddətində davamlı

ultrabənövşəyi şüalar ilə təsir etməklə aparılmışdır. AQ və QA ilə XZ-nin calaq birgə polimerlərinin alınması və tikilməsi isə sinxron *in situ* rejimdə termiki üsulla yerinə yetirilmişdir. Şəraitin fərqli olmasına baxmayaraq sonda alınan məsaməli, üç ölçülü tikilmiş şəbəkələr gel quruluşa malikdirlər və suda şişmək qabiliyyəti göstərilir. Müəyyən edilmişdir ki, XZ əsaslı nümunələrin tikilməsi zamanı MBAA-in miqdarı artdıqca gel fraksiyanın çıxımı və tikilmə reaksiyasının effektivliyi də artır. İlk görünüşdə tərkibdə MBAA-nın miqdarı artdıqca məhsullarda makromolekulların sərtliyinin artması və reaksiya məhsullarının qarışıqdan ayrılmaqla çökdürülməsi zamanı gəlin nisbətən kiçik həcmdə toplanması müşahidə olunur. Bu, tərkibdə MBAA-in kütlə miqdarı artdıqca makromolekul zəncirlərinin sıxlaşması, formalaşan torların ölçülərinin kiçilməsi və zəncirin yumaq əmələ gətirməsi ilə əlaqədardır. Sintez olunmuş calaq birgə polimerlərin və alkil-aromatik törəməli nümunələrin MBAA ilə tikilməsindən alınan hidrogellərin bidistillə olunmuş suda şişmə dərəcələri tikici reagentin miqdarından asılı olaraq öyrənilmiş və tədqiqatın nəticələri cədvəl 1-də göstərilmişdir.

Cədvəl 1

Təbii polimerlər əsasında sintez edilmiş gəllərin deionlaşmış suda şişmə dərəcələrinin tikici reagentin miqdarından asılılıqları T=20°C, V_{su}=10 ml, t=24 saat [10].

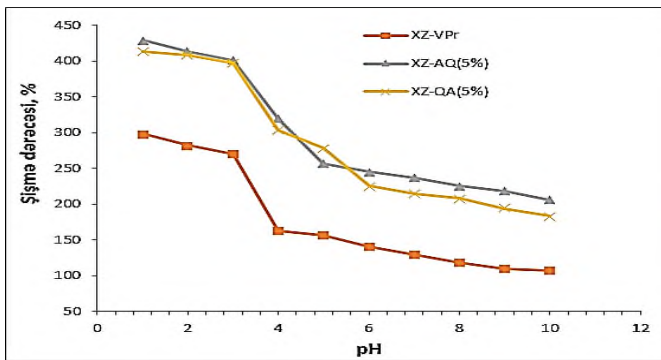
MBAA,%							
Gəllər	1	3	5	10	15	20	30
Xz-calaqVPr	175	197	151	138	103	74	48
Xz-calaq-QA	187	203	227	135	109	86	59
Xz-calaq-AQ	201	213	249	154	125	108	74
DEMX	178	159	117	82	56	35	19
MBXz	146	119	80	69	52	38	21
BXz	106	83	71	58	37	23	12

Cədvəldən göründüyü kimi XZ-nin istər digər təbii polimerlərlə, istərsə də sintetik vinil monomeri ilə alınan calaq birgə polimerlərinin tikilmə nəticəsində tərkibdə MBAA-in miqdarı artdıqca şişmə dərəcəsi azalır. Bu tikici reagentin tərkibdə miqdarı artdıqca məsamələrin

sayının çoxalması ilə bərabər onların ölçüsünün kiçilməsi ilə əlaqədardır. Həmçinin tikilmə artdıqca makromolekulun sərtləşməsi onun hidrofiliyini azaldır ki, bu da özünün şişmə dərəcəsinin qiymətində göstərir. Cədvəl 1 də verilmiş şişmə dərəcələrinin tikici agentin miqdarından asılılığına aid nəticələr dissertasiyada geniş şərh olunur.

Məlumdur ki, dərman maddələrinin daşınmasında mühitin pH-nın qiyməti vacib parametrdir. Odur ki, sintez edilmiş hidrogel nümunələrinin şişmə dərəcələrinin mühitin pH-dan asılı olaraq öyrənilməsi zəruridir. Hansı ki, bu gelin tərkibindəki funksional qrupların ionlaşma dərəcəsinə və immobilizə olunacaq dərman maddəsi ilə gel arasında qarşılıqlı təsirin təbiətinə və immobilizə dərəcəsinə təsir edir. XZ-nın VPr ilə ayrılıqda və AQ, eləcə də, QA ilə calaq birgə polimerinin tikilməsindən əldə edilən hidrogellərin şişmə dərəcələrinin mühitin pH-dan asılılıqları öyrənilmiş və nəticələr şəkil 3-də verilmişdir.

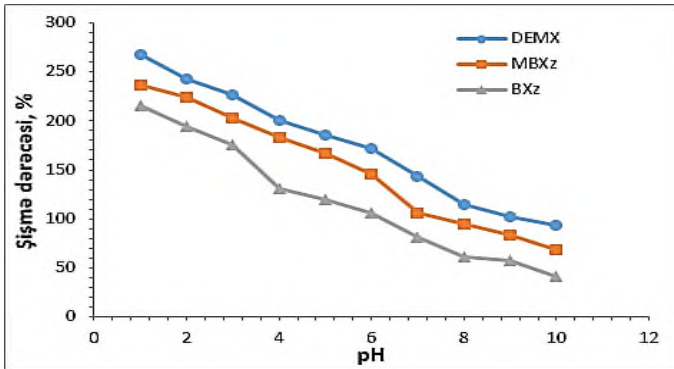
XZ-nın AQ və QA ilə calaq birgə polimer əsaslı gellərində tərkibin ionlaşa bilən çoxlu sayda $-OH$, $-COOH$, $-NH_2$ və $-CH_2OH$ qruplarından ibarət olması onun şişmə dərəcəsinin artmasına gətirib çıxarır. Belə ki, xitozanın 5% kütlə miqdarında AQ və ya QA ilə calaq olunaraq tikilməsindən alınan gellər, $pH=6$ ətrafında vinil monomeri ilə olan gəldən yüksək şişmə dərəcəsi (240- 265%) göstərir. Bu isə XZ strukturuna tərkibində $-COOH$ qrupları olan AQ və QA fraqmentlərinin daxil olması ilə izah edilir.



Şəkil 3. Xitozanın təbii və sintetik polimerlərlə calaq birgə polimerləri əsasında alınan gellərin şişmə dərəcələrinin mühitin pH-dan asılılıqları, $T=24$ °C, $V_{\text{bufer}}=10$ ml, $t=24$ saat [10].

Ümumiyyətlə, əldə edilən hidrogel nümunələrinin hamısında şişmə dərəcələrinin pH=6-8 aralığında 120-250% təşkil etməsi, onlardan həmin mühitlərdə fəallıq göstərə biləcək bioloji aktiv maddələrin daşınmasında istifadə etmə imkanları verir.

XZ-nın alkil və aromatik törəmələrinin MBAA ilə tikilməsindən alınan hidrogellərdə isə şişmə dərəcəsi fərqli xarakter daşıyır (Şəkil 4). Belə ki, tərkibə daxil edilən etil, metil və benzil qrupları hidrofob təbiətli olduqlarından ionlaşa bilmirlər və digər hidrogel nümunələri ilə müqayisədə şişmə dərəcəsi nisbətən kiçik qiymətlər alır [10]. Həmçinin, XZ-nın tərkibində ionlaşa bilən ən çox elektromənfiyyə malik amin qruplarıdır ki, onların da protonları Şiff reaksiyası ilə alkil və ya benzil qruplarla əvəzlənmişdir. Nəticədə azot atomlarının ətrafı metil, etil və benzil qrupları ilə protektə olunduğundan onun turş mühitdə H^+ ionları ilə protonlaşması fəza cəhətdən çətin olur. Şişmə dərəcəsinin tikicinin 1% kütlə miqdarında maksimum qiymət göstərməsi əvəzlənməyən amin qrupları və sərbəst hidroksil qrupları hesabınadır.

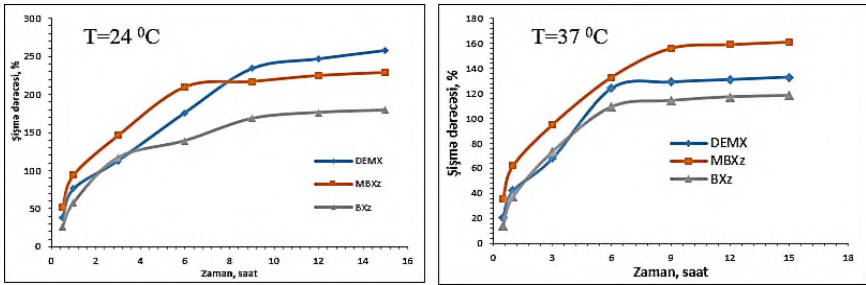


Şəkil 4. N,N-dietil, N-metil N-benzil və N-benzil xitozan əsaslı hidrogellərin şişmə dərəcələrinin mühitin pH-dan asılılıqları, T=24 °C, V_{bufer}=10 ml, t=24saat [10].

Şəkil 4-dən görüldüyü kimi xitozanın alkil və benzil törəmələrinin tikilməsindən alınan hidrogellərin şişmə dərəcələri mühitin pH-dan asılı olaraq monoton azalır. Bu tərkibin eynicinsli quruluşdan ibarət olduğunu sübut edir. Başqa sözlə mühitin turşuluğundan asılı olaraq ionlaşa bilən yalnız amin və hidroksil qruplarının mövcudluğu buna səbəb olur. Lakin, nümunələrin pH-ın

geniş intervalında şişmə dərəcəsi göstərməsi həmin nümunələrdən yalnız turş mühitdə deyil, pH=5-7 mühitlərdə də dərman maddələrinin ayrılması prosesi üçün daşıyıcı kimi istifadəsinə imkan verir.

Məlumdur ki, dərman preparatların immobilizə olunmasından sonra onların mühitə ayrılması gelin quruluşu, mühitin təbiəti və gelin həmin şəraitdə şişmə dərəcəsinin kinetikasi ilə birbaşa bağlıdır. Uzun müddətli ayrılma zamanı şişmə dərəcəsinin tədricən artması, onun nəzarətli ayrılmasına da təsir edir. Bu baxımdan əldə olunmuş XZ əsaslı hidrogellərin şişmə dərəcələrinin orqanizmin əsas mədə şirəsi turşuluğunu və nazik bağırsaqların neytral mühitini nəzərə alaraq pH=3 (şəkil 5) və pH=8-də (şəkil 6) 24°C və orqanizmə uyğun temperatur şəraitlərində şişmə kinetikaları tədqiq edilmişdir.



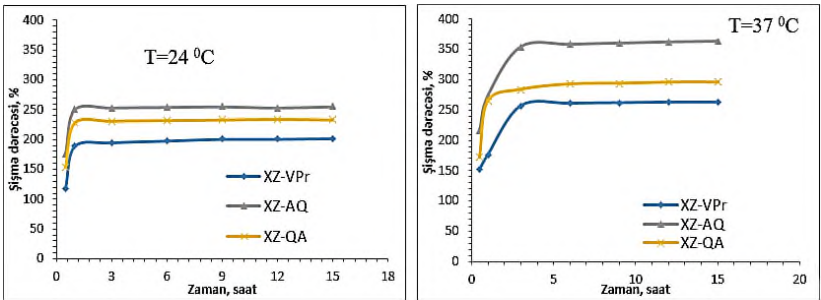
Şəkil 5. Xitozan əsaslı biosid polimer hidrogellərin pH=3-də 24°C və 37°C-də şişmə kinetikaları, Vbufer=10 ml [10].

Şəkil 5-dən görüldüyü kimi temperaturun 37°C-yə qədər artması nümunələrin şişmə dərəcələrinin azalmasına gətirib çıxarır. Şişmə tarazlığının yaranması 24°C-də 8-9 saatdan sonra baş verdiyi halda, 37°C-də 6 saatdan sonraya təsadüf edir. Benzil xitozan (BXz) əsaslı hidrogel nümunəsində şişmə tarazlığının yaranması hər iki temperaturda 6 saatdan sonra başlayır. Lakin, 37°C-də 6 saata qədər asılılıq kəskin düz xətti xarakter daşıyır və bütün hidrogel nümunələrində bu hal müşahidə olunur. Temperaturun artması ilə şişmə dərəcələrinin azalması aşağıdakı faktorla izah oluna bilər:

-temperaturun artması makromolekulların mobilliyini artırmaqla gelin funksional qrupları ilə su molekulları arasındakı qarşılıqlı təsiri fəzavi cəhətdən artırsada 37°C- də amin qruplarının ionlaşmasına səbəb olan protonların desorbsiya olunmasıdır. Bu isə hidrogel ilə məsamələrə

nüfuz edən molekulları elektrostatik qarşılıqlı təsirdən azad edir.

Şişmə dərəcələri 24°C-də zamanla tədricən artır ki, bu da dərman maddələrinin daşınması sistemlərində əlverişli hesab olunur. Lakin, şişmə dərəcəsinin yüksək qiyməti immobilizə olunacaq dərman maddəsinin prosesin əvvəlində daha böyük miqdarda ayrılması ilə nəticələnə bilər ki, bu da arzuolunmazdır. Lakin, şişmə dərəcələrinin 37°C- də təqribən 1.2-1.4 dəfəyə qədər azalması bu sistemlər üçün məqsədə uyğundur. Nəticələr onu deməyə əsas verir ki, sintez edilmiş hidrogellər həm mühitin pH-na, həm də temperatura həssas olub dərman maddələrinin immobilizə olunmasında daşıyıcı kimi istifadə oluna bilər. Həmin hidrogel nümunələrinin pH=8-də oxşar temperaturalarda aparılan şişmə dərəcələrinə aid tədqiqatlar isə əks nəticələrlə müşahidə olunmuşdur. Belə ki, temperaturun 37°C-yə artırılması hidrogellərin şişmə dərəcələrinin nisbətən artmasına gətirib çıxarır və şişmə kinetikasına görə gel ilkin 3 saat ərzində şişmə tarazlığına çatır. Məlumdur ki, pH=8-də xitozan əsaslı hidrogellərdə ionlaşa bilən funksional qruplar turş mühitdəki qədər polyarlaşa bilmir. Amin qrupları arasında hidrogen rabitələrinin çoxluğu onun ionlaşmasına mane olur. Lakin, temperaturun artması həmin hidrogen rabitələrini zəiflətdiyindən funksional qrupların sərbəstləşməsi baş verir ki, bu pH=8 mühitini formalaşdıran ionları və ya onların hidrat formalarını gəlin daxili məsələlərinə sürətli və daha çox miqdarda nüfuz etməsinə gətirib çıxarır.



Şəkil 6. Xitozanın VPr, AQ və QA ilə calaq birgəpolimer əsaslı biosid polimer hidrogellərin pH=8-də 24°C və 37°C-də şişmə kinetikaları, V_{bufer}=10 ml [10].

XZ-nın VPr, eləcə də AQ və QA ilə calaq birgə polimer əsaslı hidrogel nümunələrinin pH=8-də müxtəlif temperaturalarda şişmə kinetikaları tədqiq olunmuş və nəticələr aşağıdakı şəkildə verilmişdir (şəkil 6).

Şəkil 6-dan görüldüyü kimi XZ-nın quruluşuna polyar funksional qruplar daxil etdikdə alınan hidrogelin şişmə dərəcəsi pH=8-də temperatur artdıqca artmağa başlayır. Belə ki, XZ-VPr əsaslı hidrogel pH=8-də 24⁰C-də 1 saata şişmə tarazlığına çatır və bu qiymət 170-180% təşkil edir. Lakin, 37⁰C-də isə şişmə tarazlığına 3 saat ərzində çatır və daha böyük 240-250% şişmə dərəcəsi ilə xarakterizə olunur. Buna səbəb temperaturun artması ilə tərkibin daha çox polyar funksional qruplara malik olması səbəbindən makromolekul zəncirlərinin sərbəstliyinin artmasıdır. Belə ki, nəticədə daxili məsamələrə nüfuz edən mühit molekulları və ya onların ionlaşmış formaları gələn funksional qrupları ilə daha asanlıqla və çox sayda hidrogen rabitəsi və elektrostatik qarşılıqlı təsir yaradırlar [10]. Şişmə dərəcəsinin bu formada artması immobilizə olunmuş dərman maddələrinin mühitin qıcıqlandırıcılarının təsirindən asılı olaraq ayrılması zamanı miqdarını nəzarətdə saxlayır. Bu baxımdan əldə olunan bütün gel nümunələrindən tətbiq sahəsi, immobilizə olunan preparatın aktivlik göstərdiyi mühitin pH-dan və temperaturdan asılı olaraq müxtəlif dərman maddələrinin daşınmasında matrisa kimi istifadə etmək olar.

Xitozanın arabinoqalaktan ilə calaq birgə polimeri əsaslı gelindən levotiroksin-Na pentahidratın ayrılmasının kinetikası

Tədqiqatın məqsədi XZ-nın AQ ilə müxtəlif kütlə nisbətlərində qarışıqlarının aşağı temperaturlarda işlənilməsindən hidrogelin sintezi və levotiroksin-Na-un immobilizə olunmasından ibarətdir. Sintez edilmiş xitozan/arabinoqalaktan (Xz/AQ) əsaslı gelin quruluşu FTİR, SEM, X-Ray və TQA ilə xarakterizə edilmişdir. Gelin optimal şişmə dərəcəsi fosfat bufer duz məhlulunda (PBS) pH=7.4-də, deionlaşmış suda və fizioloji məhlulda öyrənilmişdir. Sonda sintez olunmuş XZ/AQ hidrogelinə immobilizə olunmuş levotiroksin-Na-un mühitə ayrılması tədqiq olunmuşdur. Belə ki, bioloji aktiv maddənin gəldən ayrılmasının kinetikası araşdırılmış və müxtəlif riyazi modellərə uyğunluğu

yoxlanılmışdır. Bundan başqa in vivo eksperimentlər ilə gel nümunələrinə immobilizə olunmuş preparatın toksikliyi, siçanlar üzərində yoxlanılmış, tiroid əməliyyatı aparılmış dovşanlarda qana sovrulmanı isə TSH-ın qatılığını müəyyən etməklə bioloji aktivliyi tədqiq edilmişdir.

Dərman maddələrinin polimer matrisalara immobilizə olunma və ayrılma mexanizminin müəyyən edilməsində zeta potensial və hissəciklərin ölçüsünün qiyməti vacib parametrlərdəndir. Zeta potensialın qiyməti həmçinin hissəciklərin maye fazada stabilliyinə və elektrostatik cəzb etmə və ya itələməsinə təsir edir. Alınmış XZ/AQ gelləri üçün həmin parametrlər ölçülmüş və cədvəl 2-də verilmişdir.

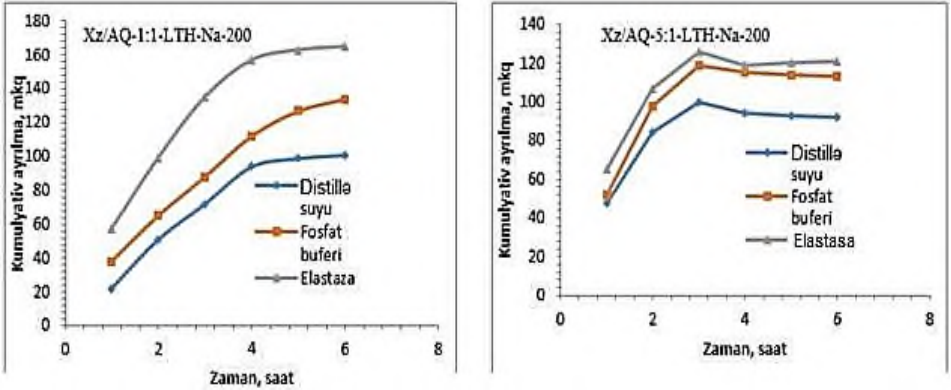
Cədvəl 2

Liofilləşdirilmiş Xz/AQ və XZ/AQ-LTH-Na nümunələri üçün deionlaşmış suda hissəciklərin ölçüləri və zeta potensiallarının qiymətlərinin temperaturdan asılılıqları

Formullar	Ölçü,mkm		Zeta potensial,mV	
	20°C	37°C	20°C	37°C
Xz/AQ-5:1	2.38	3.76	-8.48	-10.34
Xz/AQ-5:1/LTH50	2.84	4.18	-10.62	-12.06
Xz/AQ-5:1/LTH100	3.12	4.85	-11.57	-13.18
Xz/AQ-5:1/LTH200	4.27	6.72	-13.46	-14.25
Xz/AQ-2:1	5.46	5.82	-5.28	-6.19
Xz/AQ-2:1/LTH50	5.63	6.38	-6.51	-6.97
Xz/AQ-2:1/LTH100	6.14	6.94	-7.36	-8.53
Xz/AQ-2:1/LTH200	6.88	7.25	-8.84	-9.35
Xz/AQ-1:1	11.27	13.73	-0.98	-2.78
Xz/AQ-1:1/LTH50	12.59	15.38	-3.14	-5.59
Xz/AQ-1:1/LTH100	13.65	16.17	-5.76	-7.83
Xz/AQ-1:1/LTH200	14.89	18.64	-7.37	-9.42

Cədvəl 2-dən göründüyü kimi XZ-nin tərkibində AQ-nın miqdarı artdıqca həm hissəciklərin ölçülərinin, həm də gəlin zeta potensialının qiymətinin artması baş verir.

Sintez olunmuş hər bir gel nümunəsinə max miqdar LTH-Na immobilizə olunduqdan sonra XZ/AQ-LTH-Na nümunələrinin deionlaşmış suda ayrılması prosesi tədqiq olunmuşdur (Şəkil 7). Eksperimentlər gəlin tərkibində XZ- nin kütlə payı çox olan XZ/AQ-5:1 və polisaxaridlərin miqdarı 1:1 (kütlə, %) olan nümunələrində öyrənilmişdir. Gel matrisalarına immobilizə olunmuş LTH-Na-ın miqdarı uyğun olaraq 132-175 mkq təşkil edir.



Şəkil 7. XZ/AQ 1:1-LTH-Na-200 və XZ/AQ-5:1-LTH-Na-200-dən LTH-Na-un kumulyativ ayrılmasının kinetikasi.

Şəkil 7-dən görüldüyü kimi tərkibdə XZ-nin miqdarı çox olduqda LTH-Na- un ayrılması ilkin 3 saat ərzində artır, sonra cüzi azalma ilə ayrılma stabil olur. Tərkibdəki LTH-Na-un əsas hissəsinin (70-90%) ayrılması ilkin 1- 3 saat müddətində baş verir. Ayrılma PBS və elastaza mühitində daha sıçrayışlı, su mühitində isə nisbətən müntəzəm qiymətlə müşahidə olunur. XZ/AQ-1:1 nümunəsində isə ayrılma 4 saata qədər artan tempə davam edir. Bu əlbətdə ki, gəlin kimyəvi tərkibi və polisaxarid makromolekulu ilə LTH-Na arasındakı qarşılıqlı əlaqələrdən asılıdır. Bütün hallarda gəlin fermentativ deqradasiyası sürətli olduğundan tərkibdəki aktiv maddə mühitə daha tez və çox miqdarda ayrılır. Ayrılmanın qiymətlərinin müxtəlif kinetik modellərə tətbiq etməklə onun mexanizmi haqqında məlumatlar vermək mümkündür. Müəyyən olunmuşdur ki, reqressiya əmsallarının qiyməti

hər bir gel nümunəsi üçün fərqli qiymət alır (Cədvəl 3).

Cədvəl 3

XZ/AQ-LTH-Na-200 nümunələri üçün LTH-Na-un kumulyativ ayrılmasının kinetik modellərə görə reqressiya əmsalları

Gel nümunələr	Hiquçi,R ²			Hikson-Krovel,R ²			Korsmeyer-Peppas,R ²		
	Dist. suyu	Fosfat buferi	Elastaza	Dist. suyu	Fosfat buferi	Elastaza	Dist. suyu	Fosfat buferi	Elastaza
Xz/AQ-5:1/LTH-200	0.4638	0.5372	0.5366	0.6735	0.7824	0.6345	0.9245	0.9618	0.9743
Xz/AQ-2:1/LTH-200	0.8342	0.6481	0.7216	0.7953	0.8367	0.8572	0.8594	0.7683	0.6158
Xz/AQ-1:1/LTH-200	0.9016	0.9680	0.8681	0.8957	0.9156	0.8348	0.5674	0.4861	0.3956

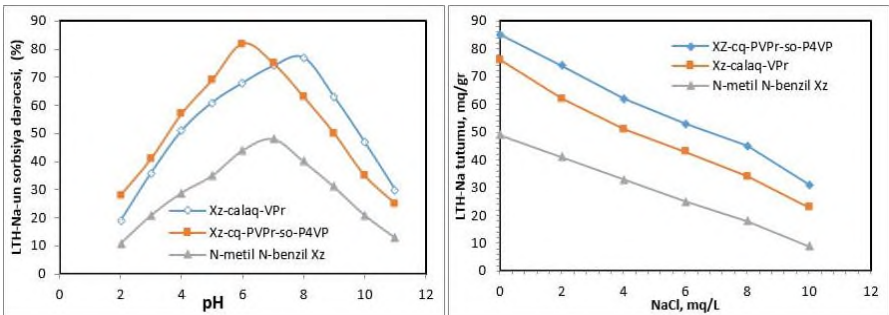
Cədvəl 3-dən görüldüyü kimi tərkibdə XZ-nin miqdarı 5:1 (kütlə) olduqda LTH-Na-un ayrılması Korsmeyer-Peppas, polisaxaridlərin miqdarı 50:50 (%) olduqda isə Hiquçi kinetik modelinə oturur. XZ ilə AQ nin kütlə payları 2:1 (kütlə,%) olduqda aktiv dərmanın ayrılması suda Hiquçi və Korsmeyer-Peppas, elastaza mühitində isə ən yaxşı Hikson-Krovel kinetik modellərinə uyğun gəlir. LTH-Na-un R²-nin ən yüksək qiymətlərinə malik olduğu ayrılması XZ/AG- 1:1/LTH-Na-200 nümunəsi üçün PBS-də Hiquçi (R²=0.9680), XZ/AG-2:1-200 üçün elastaza iştirakında Hikson-Krovel (R²=0.8572) və distillə suyunda Korsmeyer- Peppas(R²=0.8594),XZ/AG-5:1-200geli üçün isə bütün mühitlərdə ən yaxşı Korsmeyer-Peppas (R²>0.9245) kinetik modelinə uyğun gəlir. Məlumdur ki, Hiquçi kinetik modeli dərman maddələrinin polimer matrisası sistemlərindən ayrılmasını ehtiva edir. Hikson-Krovel kinetik modelinə görə dərman matrisasının səth sahəsi və diametri, onun həcmnin kub kökü ilə proporsionaldır. Korsmeyer-Peppas modeli də polimer əsaslı gel sistemlərindən dərmanın ayrılması mexanizmini təsvir etmək üçün istifadə edilir. Tədqiq etdiyimiz sistemdə qrafiklərin müəyyən hissəsində ayrılmanın sıfır və birinci tərtib, eləcə də Fik mexanizminə uyğun gəlməsi də müşahidə olunmuşdur. Fik mexanizminə görə ayrılma diffuziya xarakterli olub dərman

molekullarının yüksək qatılıqlı sahələrdən aşağı sıxlıqlı mühitə yerdəyişməsinə ehtiva edir. Sıfır tərtib kinetik modelinə əsasən dərmanın ayrılması zamanla sabit dərəcə ilə baş verir. Birinci tərtib kinetik model isə eksponensial ayrılmanı göstərir ki, dərmanın zamandan asılılıq qrafiki düz xəttlidir. Şəkil 7-dən görüldüyü kimi 0-3 saat aralığında XZ/AG-5:1-LTH-Na-200-dən dərmanın ayrılması sıfır və birinci tərtib kinetik mexanizmlərə uyğun gəlir, 3 saatdan sonra isə ayrılmanın təbiəti dəyişir və digər kinetik modellərə tabe olur. XZ-AG-1:1-LTH-Na-200 matrisasından da dərmanın ayrılması ilkin 3 saat ərzində sıfır və birinci tərtib kinetik modellərə otura bilər. Həmçinin müəyyən olunmuşdur ki, XZ/AG-5:1 gelindən LTH-Na-nın ayrılması su mühitində, XZ/AG-1:1-də isə PBS və elastaza mühitlərində Fik-diffuziya kinetik modelinə uyğun gəlir.

Xitozanın vinil monomerləri ilə calağ birgə polimerlərinə, eləcə də N-metil N-benzil törəməli pH-a həssas hidrogellərə levotiroksin-Na-un sorbsiyası

Xz-nın VPr və 4 vinilpiridin (4VP) ilə birgə polimerinin, həmçinin onun benzaldehyd və metanal ilə Şiff reaksiyasından alınmış nümunələrin tikilməsindən hidrogellər sintez edilmişdir. Alınmış hidrogellər ilə LTH-Na-un sorbsiyasının sistematik olaraq müxtəlif parametrlərdən asılılığı öyrənilmişdir.

LTH-Na-un sorbsiyasına mühitin pH-nın təsiri, dərmanın ilkin qatılığının 50mq/L qiymətində, 50 mq gel iştirakında 24⁰C-də, 30 dəqiqə müddətində aparılmışdır. Bu şəraitdə mühitin pH-ı 2÷10 aralığında dəyişilmişdir (Şəkil 8).



Şəkil 8. LTH-Na-un sorbsiyasının mühitin pH-ı və optimal pH-larda NaCl-un qatılığından asılılığı [3].

Şəkil 8-dən göründüyü kimi pH=2-də LTH-Na-un sorbsiyası Xz-PVPr və MBXz gelləri üçün 9-15%, Xz-PVPr-c-P4VP üçün isə 25-27% təşkil edir. Bu turş mühitdə H⁺ ionlarının gəlin aktiv mərkəzləri və dərman molekulundakı amin qruplarının protonlaşması ilə əlaqədardır. Az miqdar sorbsiyanın baş verməsi LTH-Na molekulun da turşu və Ar-OH qruplarının mövcudluğu ilə bağlıdır. Hansı ki, bu qruplar həmin mühitdə sərbəst qalır və gəlin kationit forması ilə cüzi də olsa yük qarşılıqlı təsirinə daxil ola bilərlər. Göründüyü kimi matrisaların təbiəti fərqli olduğundan maksimum sorbsiya, funksional qrupların ionlaşma dərəcəsindən asılıdır. LTH-Na-un maksimum sorbsiyası Xz-PVPr-c-P4VP-də (pH=6) 84% və Xz-VPr-də (pH=8) 73% təşkil edir. Bu neytral mühitdə gel ilə LTH-Na arasında elektrostatik qarşılıqlı təsir və $\pi \rightarrow \pi$ elektro-donor akseptor kimyəvi əlaqələrin mövcudluğu ilə izah olunur. Müəyyən olunmuşdur ki, sorbsiyanın optimal pH mühitində NaCl-un qatılığı artdıqca LTH-Na-un gel nümunələrində sorbsiya tutumu azalır. Bu mühitdə ion qüvvəsinin çoxalması ilə hidratlaşmış ionların aktiv mərkəzlərdəki müsbət və ya mənfi yüklü funksional qrupları əhatə etməsi ilə bağlıdır. Hansı ki, bloklanmış aktiv mərkəzlər LTH-Na molekulalarının sabit qatılığında qarşılıqlı kimyəvi əlaqəyə kifayət etmir. Xitozanın modifikantlarına LTH-Na -un sorbsiya olunmasına aid tədqiqatlar dissertasiya işində geniş şərh olunmuşdur.

L-tiroksin hopdurulmuş polimer-preparat konyuqatlarının bioloji fəallıqlarının kəskin və xroniki toksikliyinə in vivo yoxlanılması

Tədqiqatlar zamanı L-tiroksin preparatının homogen formada əldə edilmiş polimer nümunələrinin həm homo, həm də, calaq birgə polimer nümunələrinə, eləcə də, gel törəmələrinə əlavə etməklə biokompleksləri yaradılmış və tiroid əməliyyatı olunmuş siçanlar üzərində in vivo bioloji aktivlikləri Körber üsulu ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin I-Cərrahi xəstəliklər kafedrasında test edilmişdir. Nəticələrin araşdırılması və onunla əlaqədar alınmış müsbət aktlar dissertasiyada geniş şərh edilmişdir [3].

NƏTİCƏLƏR

1. Xitozanın (XZ) N,N-dietil, N-metil N-benzil törəmələrinin, eləcə də N -vinilpirrolidon (NVPr), arabinoqalaktan (AG), qummiarabik

(QA) ilə calaq birgə polimerlərinin N,N'-metilen-*bis*-akrilamid ilə tikilməsindən mühitin pH-na həssas ağıllı hidrogellər sintez olunmuşdur. Alınmış hidrogellərin suda, bufer sistemlərində, 0.9%-li NaCl və qlükoza məhlullarında şişmə dərəcələri otaq temperaturu və 37°C-də öyrənilmiş və 4-6 saat ərzində hidrogellərin şişmə tarazlığına çatması (180-400%) müəyyən edilmişdir. Əldə olunan məhsullardan bioloji aktiv birləşmələrin immobilizə olunması üçün effektiv matrisalar kimi istifadə edilməsi göstərilmişdir [2, 8, 9, 10,].

2. Levotiroksin -Na pentahidratın yan təsirlərini azaltmaq məqsədi ilə onun XZ-nin yeni N,N-dietil N-metil törəməsinin kvaternizə olunmuş duzu ilə sorbsiyası öyrənilmişdir. Hidrogelin tutumunun mühitin pH-ı, ion qüvvəsi, hidrogelin miqdarı, preparatın qatılığı və temperaturdan asılılığı araşdırılmışdır. Göstərilmişdir ki, XZ əsaslı hidrogel ilə levotiroksinin effektiv sorbsiyası mühitin pH-nın 6-8.5 qiymətlərində, levotiroksinin 50 mq/L qatılığında, 10-50 mq hidrogel iştirakında optimal olub, T=40°C-dən sonra sorbsiya dərəcəsinin azalması baş verir, bu da sorbsiya prosesinin ikili təbiətli olması ilə əlaqədardır [1, 4].

3. Sintez edilmiş XZ əsaslı polisaxarid hidrogellərə levotiroksin-Na pentahidratın sorbsiya tədqiqatları aparılmış, nəticələrin Freyndlix və Lənqmür modellərdə tətbiqi araşdırılmış və levotiroksin-Na pentahidratın gel ilə qarşılıqlı təsirinin təbiəti müəyyən edilmişdir. Sorbsiya prosesinin izoterm nəticələrinin əsasən Lənqmür və müəyyən qədər Freyndlix tənliklərinə tabe olması göstərilmişdir [4].

4. L-tiroksin preparatının XZ ilə kompleksinin farmakoloji xüsusiyyətləri tədqiq edilmiş, kompleksin hipotireozun müalicəsi istiqamətində toksikliyi və onun istifadəsinin mümkünlüyü araşdırılmışdır. Əvvəlcə 5 mkq/kq dozada L-tiroksin/polimer birləşməsinin toksikliyi öyrənilmişdir. Nəticələrə əsasən L-tiroksin/polimer kompleksinin tətbiqi heç bir sedasiyaya səbəb olmamış və toksiki olmadığı sübuta yetirilmişdir. Eksperiment zamanı L-tiroksin polimer birləşməsinin 0.4 ml mədə şirəsində həll olmuş məhlulu, heyvanların qarın boşluğuna yeridilmiş və 5- 10 dəqiqədən sonra onlarda ciddi mənfi reaksiyalar qeydə alınmamışdır. Göstərilmişdir ki, heyvanlarda sedasiya, qruplaşma və lokomasiya üstünlük təşkil edir [5].

5. XZ-nın VPr, 4-Vinilpiridin (4VP), eləcə də N-metil N-benzil (MBXz) törəməli Şiff əsaslı pH-a həssas hidrogellər sintez edilmişdir. Alınmış hidrogellərlə tiroid hormon əvəzedicisi olan levotiroksin-Na-un suda məhlulundan effektiv sorbsiyası tədqiq edilmişdir. Bioloji aktiv maddənin sorbsiyasına mühitin pH-ı, ion qüvvəsi, kontakt müddəti, gəlin miqdarı, LTH-Na-un ilkin qatılığı və temperaturun təsiri araşdırılmışdır. Gəlin səthində və həcmində prosesin sorbsiyasının kinetikasi və izotermələri öyrənilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, maksimum sorbsiya tutumu $XZ-PVPr-so-P4VP > XZ-PVPr > MBXz$ sırasına uyğun olaraq dəyişir [3].

6. XZ-nın AQ ilə müxtəlif kütlə nisbətlərində qarışıqlarının aşağı temperaturalarda işlənməsindən yeni hidrogel sintez edilmişdir. Alınmış gələ levotiroksin-Na pentahidratın sorbsiyası və müxtəlif mühitlərdə ayrılması öyrənilmişdir. Eyni zamanda hidrogelin şişmə kinetikasi və deqradasiyası tədqiq olunmuşdur. Göstərilmişdir ki, oksidləşdirici mühitində gəlin deqradasiyası 2 həftə ərzində 64%, elastaza və PBS mühitlərində isə təxminən 19-22% təşkil edir. Müəyyən edilmişdir ki, XZ/AQ əsaslı hidrogeldən levotiroksin-Na-un nəzarətli ayrılması polimerlərin mol nisbətindən və immobilizasiya olunmuş sorbatın miqdarından asılı olaraq Hikson-Krovel, Korsmeyer-Peppas və Hiquçi kinetik modellərinə uyğundur [7, 11].

7. XZ-nın sintez edilmiş modifikantlarının, eləcə də onların levotiroksin-Na pentahidratla komplekslərinin quruluşları SEM, İQ-Furye, UV- Vis-spektroskopiya, TQA, DTA və rentgen faza analiz üsulları ilə tədqiq edilmişdir. Kompleksmələgəlmədə rabitələrin xarakteri müəyyən olunmuşdur. Göstərilmişdir ki, bu hidrogellərlə levotiroksin-Na pentahidrat arasında əlaqə, əsasən hidrogen rabitəsi, elektrostatik qarşılıqlı təsir və orientasiya qüvvələri hesabına baş verir [13].

8. XZ əsaslı polimer hidrogellərin və onlara immobilizə olunmuş levotiroksinin in vivo siçan və dovşanlar üzərində kəskin və xroniki toksikliyi Azərbaycan Tibb Universitetinin müvafiq laboratoriyalarında yoxlanılmış və onların bioaktivliyi barədə müsbət nəticələr, verilmiş aklarda öz təsdiqini tapmışdır [5, 13].

Dissertasiya işinin əsas nəticələri aşağıdakı elmi nəşrlərdə dərc edilmişdir:

1. Safaraliyeva, S.F., Zeynalov, N.A., Synthesis of Bioside Chitosan Derivatives As a Drug Carrier // Chemistry of Organoelement Compounds and polymers,-2019, -p.352.

2. Safaraliyeva, S.F., N- Methyl, N- Benzyl Derivatives of Chitosan As A Carrier of The Thyroid Preparation / S.Safaraliyeva, D.Tagiyev, N.Zeynalov[et al.] // Modern Achievements of Pharmaceutical Technology And Biotechnology /Ukrain,Kharkov,-2019,-p.33.

3. Səfərəliyeva, S.F., Tapdıqov, Ş.Z., Zeynalov, N.A., Xitozanın N-Vinilpirrolidon və 4-vinilpiridin ilə calaq sopolimeri və N-Benzil törəmli pH-a həssas hidrogelləri ilə Levotiroksin-Na-un Sorbsiyası // Elmi xəbərlər, –2022, № 4, –s.23-29.

4. Safaraliyeva, S., Research Into Sorption Process Of Levothyroxine With Alkylsubstituted Chitosan Schiff-Based Hydrogel/S.Safaraliyeva, D.Tagiyev, N.Zeynalov [et al.] // Chemical Problems -2022, № 1 (20), ISSN 2221-8688 p. 18-27.

5. Səfərəliyeva, S.F.Levotiroksin –Na Pentahidrat Yüklənmiş Xitozan ilə Dərman Maddəsi Arasında Qarşılıqlı Təsirin Kimyəvi Təbiəti / Elmi Tədqiqat Beynəlxalq onlayn elmi jurnal, II Respublika Elmi Konfransı / Bakı,-2023, -p.54-56.

6. Səfərəliyeva, S.F. Biosid Hidrogellərin Dərman Preparatlarının Daşınmasında Tədqiqi / Tağıyev D.B., Zeynalov N.A. // Azərbaycan Ali Texniki Məktəbin Xəbərləri, -2024, v.36(05), №1,-p.66-77.

7. Safaraliyeva, S.F. /Immobilization of Levotyroxine- Na Pentahydrate on Chitosan Arabinogalactan/Proceedings of the 3rd International Scientific and Practical Conference «Innovative Development in The Global Science , -Boston,USA, -2024, 26-28 January, -p.389-390.

8. Safaraliyeva, S.F., Taghiyev, D.B., Zeynalov, N.A., Synthesis and study of morphological structure of N-methyl, N-benzyl derivative of chitosan // International Journal of Innovation and Applied Study - 2024,v.41,-p.1298-1304.

9. Safaraliyeva, S.F./Study Of The Degree Swelling Of Chitosan Gel Copolymers And Alkyl- Aromatic Derivatives / Old And New Technologies Of Learning Development İn Modern Conditions,-Berlin,Germany, -2024,13-16 February,-p.243-244.

10. Safaraliyeva, S.F., Taghiyev, D.B., Zeynalov, N.A., Exploring Swelling Behaviour of Chitosan –Based Hydrogels in Diverse Environmental Conditions // Asian Journal of Chemistry,-2024, v.36, № 5, -p.1067-1071.

11. Safaraliyeva, S.F. / Preparation of Chitosan –Arabinogalactan Based Hydrogel/II International Scientific and Practical Conference «Innovations in education: prospects and challenges of today», Sofia, Bulgaria,- 2024,16-19 January, -p.43.

12. Səfərəliyeva, S.F., Tağıyev, D.B., Zeynalov, N.A. /Biosid Polimerlər : Ümumi Xüsusiyyətləri, Çevrilmələri və Tətbiqi/Elmi Xəbərlər Jurnalı, Sumqayıt, -2024, -cild 24, №1, səh.17-25.

13. Сафаралиева, С.Ф., Состав На Основе Хитозана Арабиногалактана Для Длительного Действия Пентагидрата Левотироксина Натрия / Евразийский Патент На Изобретение № 046579 / Гумматов, А.Ф., Зейналов, Н.А, Тапдыгов, Ш.З.–2024



Dissertasiyanın müdafiəsi 09 yanvar 2025-ci il tarixində saat 10⁰⁰-da Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi akademik M.Nağıyev adına Kataliz və Qeyri-üzvi Kimya İnstitutunun nəzdində fəaliyyət göstərən ED 1.15 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: AZ1143, Azərbaycan Respublikası, Bakı ş., H. Cavid prospekti, 113

Dissertasiya ilə Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi akademik M.Nağıyev adına Kataliz və Qeyri-üzvi Kimya İnstitutunun kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi akademik M.Nağıyev adına Kataliz və Qeyri-üzvi Kimya İnstitutunun rəsmi internet saytında (www.kqkiamea.az) yerləşdirilmişdir.

Avtoreferat 06 dekabr 2024 –cü il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 05.12.2024

Kağızın formatı: 60x84^{1/16}

Həcm: 39 158

Tiraj: 100