

UOT 544.23.02/.03

**POLİAKRİL TURŞUSU ƏSASLI HİDROGELƏ DOKSORUBİSİNİN İMMOBİLİZƏ OLUNMASI VƏ ŞİŞMƏ QABİLİYYƏTİNİN ÖYRƏNİLMƏSİ****S.M.Məmmədova, Ş.Z.Tapdıqov, S.F.Hümbətova, S.F.Səfərəliyeva,  
M.X.Həsənova, N.A.Zeynalov***AMEA akad.M.Nağıyev ad. Kataliz və Qeyri-üzvi Kimya İnstitutu,  
AZ 1143, Bakı ş. H.Cavid pr. 113, e-mail: Samira\_m@mail.ru*

*Bu iş bioloji aktiv maddələrin daxil edilməsi və nəzarətli azad olması qabiliyyətinə malik olan polimer daşıyıcının sintezinə həsr olunmuşdur. Orta molekul kütləsi 230 kDa olan poliakril turşusu əsasında 5, 10, 15 və 20% (kütlə) nisbətərində N,N'-metilen-bis-akrilamidə ultrabənövşəyi şüa vasitəsilə tikilməsindən polyar mühitdə yüksək şişmə qabiliyyətinə malik torvari polimerlər sintez olunmuşdur və onların müxtəlif qatılıqlı şəkər və fizioloji (0.9% NaCl) məhlullarda şişmə dərəcələri öyrənilmişdir. Alınmış hidrogellə doksorubisin hidroxloridin su mühitindən adsorbsiyası öyrənilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, sintez olunmuş hidrogel yüksək sorbsiya qabiliyyətinə malikdir. Bu tədqiqatın nəticələri yeni sinif nanomaterialların inkişafında xüsusi əhəmiyyət daşıyır, eləcə də nanopolimerlər əsasında terapevtik və diaqnostik molekulların xərçəng şişlərinə ünvanlı çatdırılmasında funksional sistemlərin yaradılması üçün başlıca rol oynayır.*

***Açar sözlər:** poliakril turşusu, metilen-bis-akrilamid, doksorubisin, çarpaz tikilmə, hidrogel, şişmə dərəcəsi, sorbsiya dərəcəsi*

**1. Giriş**

Təbii toxumalar kimi yumşaq xüsusiyyətlərə malik olan hidrogellər bioloji tətbiqlər üçün çox istifadə olunan materiallardır. Bioloji cəhətdən parçalanan hidrogellərin əlavə üstünlükləri ondan ibarətdir ki, sulu mühitdə parçalanırlar və beləliklə də istifadə müddəti bitdikdən sonra bu hidrogelləri su mühitindən təmizləməyə ehtiyac qalmır. Hidrogellər suda yaxşı şişən, lakin həll olmayan üç ölçülü polimer torlardır [1-3]. Xüsusilə, mühitin pH-ı, temperatur və ion konsentrasiyası kimi xarici amillərin təsiri nəticəsində həcmli dəyişən hidrogellər çox geniş öyrənilmişdir. Belə "ağıllı" hidrogellər biotibb və biotexnologiya [4], o cümlədən yumşaq kontakt linzalar [5], fermentlər və zülalların immobilizasiyasında [6], antitel və antigenlərin [7] və dərmanların daşınması üçün matrislərin [8-12] alınmasında geniş tətbiq sahəsi tapmışdır. Bu hidrogellərin xüsusiyyəti onların ətraf mühitə, dərmanların yükləmə artımına cavab vermə qabiliyyəti və mədə-bağırsağ traktında olduğu kimi ekoloji şəraitin qorunmasını təmin etməkdir [13]. Bununla əlaqədar olaraq qıcıqlandırıcılar, dərman maddələrinin konkret hissələrə (məsələn, yoğun bağırsağın dərman daşınma

sistemi) daşınmasını təmin etmək üçün, mühitə həssas hidrogellərə faydalı ola bilər. Bu hidrogellərin adi hidrogellərdən fərqlənən digər mühüm üstünlüyü aktiv tərkib hissəsinin orqan və ya toxumalarda uzun müddət qalmasıdır [14-18].

Bundan başqa antibakterial polimerlər də hal-hazırda aktualdır. Onlar polimer biosidlər kimi də qeyd olunurlar. Müəyyən edilmişdir ki, polimer zəncirinin tərkibindəki alkil fraqmentlərin uzunluğu və fəza quruluşu onun antibakterial aktivliyinə təsir edir. Ümumiyyətlə nəticələr göstərir ki, alkil qrupları çoxaldıqca polimer daha yüksək aktivlik göstərir. Bu təsiri iki cür izah etmək olar. Birincisi uzun zəncirlərin bakteriyanın hüceyrə divarı və sitoplazma membranı ilə adsorbsiya qabiliyyətli daha çox aktiv məsələləri var. İkincisi uzun zəncirlərin aqreqasiya forması qısa zəncirlərdən fərqlənir ki, bu da adsorbsiyanın daha yaxşı formada baş verməsini təmin edir [19-21].

Dərman maddələri arasında tibbdə və biotexnologiyada xüsusi əhəmiyyətə malik olan preparatlardan biri də antibiotiklərdir. Antibiotiklərin qeyri-adiliyi onunla bağlıdır ki, digər dərman vasitələrindən fərqli olaraq

onların hədəf reseptoru insan toxumasında deyil, mikroorqanizm hüceyrələrində yerləşir. Bundan başqa antibiotikin aktivliyi həmişəlik deyil, vaxt keçdikcə azalır [22,23]. Bu nöqtəyi-nəzərdən antibiotikləri xüsusilə də şişəleyhinə istifadə olunan preparatları polimer materiallara bərkitməklə onların kiçik qatılıqlarında daha uzun müddətli təsirinə malik kompozitlərinin alınması hazırda dünya biokimyəçilərinin diqqət mərkəzindədir [24-26].

Bu sahəyə aid araşdırmalar göstərir ki, novokain, insulin, penisillin, tetratsiklin, ofloksasin, eremomisin və s. antibiotiklərin poli-N-vinilpirrolidon, polivinil spirti, dekstran və s. kimi polimerlərlə, hətta kimyəvi rabitə olmadan belə qarışıq halında orqanizmə daxil edilməsi onların təsir müddətini artırır, toksikliyi isə azaldır [27,28].

Antibiotiklərin polimer törəmələrinin alınmasında iki istiqaməti qeyd etmək lazımdır: polimer duzların sintezi və antibiotiklərin polimer zəncir ilə kovalent rabitə ilə birləşməsi nəticəsində “*poli-*

*antibiotik*”-lərin alınması [23]. Məsələn, o-suksinin xitozan ilə poliuron turşularının calaq sopolimerlərinə doksorubisinin bərkidilməsindən 50 nm ölçülü polimer mitsellalar alınmışdır. Bu zaman 73-74% enkapsullaşma effektivliyi müəyyən olunmuşdur [26,29].

Məlumdur ki, doksorubisin hidroxlorid qan xərçəngi kimya terapiyasında istifadə olunan antratsiklik halqaya malik yüksək effektiv anti-neoplastik preparatdır. Bir neçə kardiotoxiki, alopesiya, qusma, stomatit kimi əlavə təsirlərin olmasına baxmayaraq tibbdə geniş istifadə olunur. Bu baxımdan doksorubisinin əlavə təsirlərini azaltmaq üçün müxtəlif polimer materiallar vasitəsilə enkapsullaşdırılması tədqiqatçıların bu gündə diqqət mərkəzindədir.

Təqdim olunan işdə poliakril turşusu (PAT) əsasında sintez edilmiş hidrogelin tikici agentin müxtəlif kütlə nisbətində alınmış torvari polimerin şişmə xassələri, hidrogelə immobilizə olunmuş doksorubisinin sorbsiya qabiliyyəti öyrənilmişdir.

## 2. TƏCRÜBİ HİSSƏ

### 2.1. Materiallar

PAT 90% kimyəvi təmizliyə malik olub ortamolekul kütləsi 230 kDa-dur və Fluka firmasından alınmışdır. Tikici agent kimi istifadə edilən N,N'-metilen-bis-akrilamid (MBAA) Sigma-Aldric tərəfindən təchiz olunmuşdur və hər iki reaktiv təcrübələrdə təmizlənmədən istifadə olunmuşdur. Doksorubisin hidroxlorid (DOK)-kodu ATX L01DB01 İsrailin TEVA Farmaseptik Sənaye firmasından alınmışdır. Məhlulların hazırlanması üçün istifadə olunan deionlaşmış su, PAT-nu çökdürmək üçün dietilefiri və buffer məhlulları üçün analitik kimyəvi təmiz NH<sub>4</sub>OH, CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub>, KOH Aldric firmasının məhsullarıdır. İşdə bidistillə suyundan istifadə olunmuşdur.

### 2.2. Metodlar

#### 2.2.1. Hidrogellərin hazırlanması

100 mq PAT 50 ml etanolda tam həll edilir. Polimerin kütləsinin 5; 10; 15 və 20 % miqdarında tikici reagent - MBAA etanolda həll edilib məhlula əlavə edilir və tam həll

olana qədər qarışdırılır. Homogen system əmələgəldikdən sonra məhlul Petri qabına tökülür. Adi atmosfer təzyiqində məhlul həlledicidən azad edildikdən sonra nazik plyonkaya UB şüa vasitəsilə 6 saat müddətində fasiləsiz təsir edilir. Lampa ilə nümunələr arası məsafə 30 sm təşkil edir və termometrlə temperatura (303 K) nəzarət etməklə məsafə tənzimlənir. Şüalanmadan sonra nümunələr əvvəlcə deionlaşmış su və etil spirt ilə iki-üç dəfə yuyulmaqla həm polimerin, həm də tikici reagentin tikilmə prosesində iştirak etməyən hissələrindən təmizlənir. Nümunələr adi atmosfer təzyiqində 313-323 K-də qurudulur və sabit çəkiyə gətirilir [4].

#### 2.2.2. Quruluş analizləri

Poliakril turşusu və PAT əsasında sintez olunmuş hidrogellərin funksional qrupları SHIMADZU IR Furiye çevrilməyə malik infraqırmızı (FTİR) spektroskopiyaya üsulu vasitəsilə tətqiq olunmuşdur. FTİR spektrlər KBr diskləri vasitəsilə alınmışdır və 4000-400 cm<sup>-1</sup> spektr aralığında çəkilmişdir. PAT əsaslı

hidrogel və DOK arasında funksional qrupların qarşılıqlı təsir formasını müəyyən etmək üçün ultra-bənövşəyi (UB) (SHIMADZU IR-affinity) spektroskopiya üsulundan istifadə olunmuşdur.

### 2.2.3. Şişmə dərəcəsinin təyini və adsorbsiya təcrübələri

Tikilmiş hidrogel nümunələri təxminən 30 mq ölçüdə disk formasında fraqmentlərə ayrılır və dəqiq çəkilir. Bu fraqmentlər bükslərə yerləşdirilir, hər birinə 10 ml müxtəlif pH-ı olan məhlullar əlavə edilir və 310 K-də termostatik vannada saxlanılır. pH 1 və 2 məhlulları müxtəlif konsentrasiyalı HCl məhlullarından, pH=3÷10 ammonium asetat buffer məhlulları və pH 11 və 12 məhlulları KOH-ın müxtəlif qatılıqlı məhlullarından bidistillə olunmuş su vasitəsilə hazırlanır. Adsorbsiya olunan suyun miqdarı (W) müxtəlif vaxtlarda səliqə ilə nümunənin səthi filtr kağızı vasitəsilə silinərək, nümunənin kütləsinin artmasının ölçülməsi yolu ilə hesablanmışdır. Qurudulmuş hidrogellər çəkilir və bidistillə olunmuş suda şişməyə qoyulur. Şişmə dərəcəsi (W) aşağıdakı ifadə ilə hesablanır:

$$W = \frac{W_w - W_d}{W_d} \times 100\%$$

Burada  $W_d$  nümunənin quru çəkisi,  $W_w$  isə şişmədən sonrakı çəkisidir.

Bundan başqa PAT əsaslı hidrogel ilə DOK-nin müxtəlif pH-larda, fizioloji və qlükoza məhlullarında sorbsiyası aparılmışdır: MBAA-in 5, 10, 15 və 20% (kütlə) nisbətində tikilməsindən alınan gellərdən 0.5 mq-ı 10 ml deionlaşmış suda 24 saat saxlanılır. Sonra 5 ml uyğun 1÷10 pH-lı məhlullar əlavə edib 30 dəqiqə saxladıqdan sonra üzərlərinə 1 ml  $\times 10^{-3}$  mol/l qatılıqlı DOK əlavə edib yenidən 24 saat qapalı halda qaranlıq yerdə saxlanılır. Sonra məhlul süzülür, filtratda qalan antibiotikin qatılığı 380-700 nm sahəsində optiki sıxlığını (UV-VIS 1800, SHIMADZU) əvvəlcədən qurulmuş dərəcəli qrafik ilə müqayisə etməklə sorbsiyadan sonrakı qatılıq müəyyən edilir. Qatılıqlar fərqi əsasən DOK-nin sorbsiya dərəcəsi hesablanır [30].

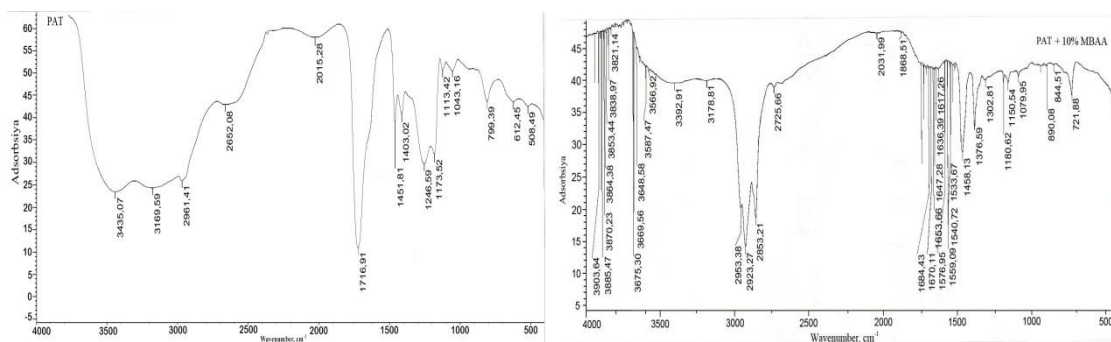
$$SD = \frac{C_{baş} - C_{son}}{C_{baş}} \times 100\%$$

Burada,  $C_{baş}$  və  $C_{son}$  uyğun olaraq DOK-nin sorbsiyadan əvvəl və sonrakı qatılıqlarıdır.

## 3. NƏTİCƏLƏRİN MÜZAKİRƏSİ

PAT-nun MBAA ilə tikilmə prosesinin mexanizmini müəyyənəlmək üçün ilkin maddələrin və tikilmiş polimerin FTİR-spektroskopiya üsulu ilə tədqiqatı aparılmışdır. PAT makromolekulundakı funksional qruplara aid olan udulma zolaqlarının qiymətinin

dəyişməsinə əsasən tikilmə prosesinin ehtimal olunan mexanizmi müəyyənəlməmişdir. Belə ki, PAT-nun FTİR spektrində  $>CH_2$ , -CH,  $>C=O$ , -OH funksional qruplarına uyğun olan 1430, 1230, 1638 və 3345  $sm^{-1}$  tezlikli udulma zolaqları müşahidə olunur (şəkil 1).



Şəkil 1. PAT (a) və 10% MBAA ilə tikilmiş PAT əsaslı hidrogelin (b) İQ spektrləri

Hidrogellərin şişmə dərəcələrinin tədqiqi zamanı prosesin zamandan asılı olaraq

müxtəlif qatılıqlı qlükoza və fizioloji məhlullarda da (0.9%-li NaCl) tədqiqi vacib

məsələlərdəndir. Bu məqsədlə PAT-nun 10% MBAA ilə tikilməsindən alınmış hidrogelin qlükoza və fizioloji məhlulda şişmə dərəcələrinin zamandan asılılığı öyrənilmişdir (cədvəl 1).

Müəyyən olunmuşdur ki, mühitin ion gücü dəyişdikdə gəlin şişmə dərəcəsi də dəyişir. Sərbəst su molekulları ilə müqayisədə gəlin fizioloji məhlulda vahid zaman müddətində şişmə dərəcəsinin qiymətinin aşağı olması ( $t=24$  saat, %) duzun suda dissosiasiyası nəticəsində əmələ gələn  $\text{Na}^+$  və  $\text{Cl}^-$  hidratlarının nüfuz etməsi ilə əlaqədardır. Cədvəl 1-dən görüldüyü kimi 0.9%-li NaCl məhlulunda tikici reagentin miqdarı 5%-dən

20%-ə qədər artdıqda hidrogelin şişmə dərəcəsi 128%-dən 219%-ə qədər artır. Məlumdur ki, NaCl-un suda dissosiasiyası nəticəsində  $\text{Na}^+$  və  $\text{Cl}^-$  ionları su dipolları ilə əhatə olunaraq hidratlar əmələ gətirirlər. Bu nöqtəyi-nəzərdən MBAA-in miqdarı artdıqca şişmə dərəcəsinə 80-90% fərqin yaranması hidrogel tərkibində tikici reagentə məxsus  $>\text{C}=\text{O}$  və  $-\text{NH}-$  kimi polyar funksional qrupların miqdarının artması ilə bağlıdır və nəticədə funksional qruplar ilə hidratlaşmış  $\text{Na}^+$  və  $\text{Cl}^-$  ionları arasında qarşılıqlı cəzb etmə nisbətən çoxalır. Bu isə polimer matrisanın tərkibindəki funksional qrupların təbiəti ilə bilavasitə bağlıdır.

**Cədvəl 1.** Poliakril turşusu əsaslı gəlin fizioloji və müxtəlif qatılıqlı şəkər məhlullarında şişmə dərəcəsinin tikici reagentin %-lə miqdarından asılılığının qiymətləri

Tikici agentin kütləsi %	0.9% NaCl	0.1% $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$	1% $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$	10% $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$
5	128	145	234	208
10	172	199	267	212
15	185	298	364	314
20	219	238	294	275

Bununla yanaşı müxtəlif faiz qatılıqlı qlükoza məhlullarında (0.1, 1 və 10%) şişmə dərəcələrini müqayisə etdikdə müəyyən edilmişdir ki, PAT-nun MBAA ilə tikilməsində tikici reagentin miqdarı artdıqca əmələ gələn hidrogellərin eyni kütlə miqdarları 1%-li  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$  məhlulunda yuxarı şişmə dərəcəsinə malik olur. Ancaq bu qiymət su və pH buferlərində olan şişmə dərəcələrinin qiymətindən 2-3 dəfə azdır. Qlükozanın yüksək qatılıqlarında şişmə dərəcəsinin az olması onun qeyri-elektrolit olmasıdır. Çünki bu zaman polielektrolit olan hidrogelin funksional qrupları ilə mühit arasında elektrostatik qarşılıqlı təsir baş vermir. Həmçinin qlükozanın suda molekulyar formada əmələ gətirdiyi kristalhidratların ölçülərinin hidrogelin məsamələrinin ölçülərindən dəfələrlə çox olması da diffuziya prosesini çətinləşdirir. MBAA-in miqdarı artdıqca şişmə dərəcəsinin artması gəlin tərkibində absorbsiya yarada bilən funksional qrupların miqdarının artması ilə əlaqədardır.

Bundan başqa fizioloji və qlükoza məhlullarında şişmə dərəcələrini müqayisə

etdikdə üzvi maddə iştirakında şişmə dərəcəsinin çox olduğu görünür. Bunu həmin maddələrin təbiəti və quruluşu ilə əlaqələndirmək olar. Belə ki, qlükozanın tərkibində beş  $-\text{OH}$  (hidroksil) və bir  $-\text{CHO}$  (aldehid) funksional qrupu olduğunu nəzərə alsaq hidrogelin tərkibindəki  $>\text{C}=\text{O}$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{COOH}$  və  $-\text{OH}$  qrupları ilə nisbətən daha çox sayda hidrogen rabitəsinin yaranması ilə izah etmək olar.

Məlumdur ki, sulu məhlullardan absorbentin üzvi və qeyri-üzvi ionları sorbsiya etməsinə təsir edən başlıca faktor mühitin pH-dır. Çünki məhlulda olan  $\text{H}^+$  və  $\text{OH}^-$  ionları absorbentin başqa sözlə hidrogelin səthinin və həcmnin yüklənməsinə, yəni ionlaşmasına səbəb olur ki, bu da sorbatın sorbsiya dərəcəsinə və hidrogelin sorbsiya tutumuna bilavasitə təsir göstərir [20]. Bu nöqtəyi nəzərdən PAT-nun müxtəlif % (kütlə) miqdar MBAA ilə tikilməsindən alınan hidrogellərin statik şəraitdə DOK ilə  $\text{pH}=1-10$  intervalında 24 saat ərzində (qapalı qabda, qaranlıq)

sorbsiyası aparılmış və nəticələr cədvəl 2-də verilmişdir.

**Cədvəl 2.** 5÷20% nisbətlərində MBAA ilə tikilmiş PAT əsaslı gelin DOK-ə görə sorbsiya dərəcəsinin mühitin pH-dan asılılıq qiymətləri.  
m=0.5 qr, T=293 K, V=15 ml, C<sub>DOK</sub>=1×10<sup>-2</sup> mq/l

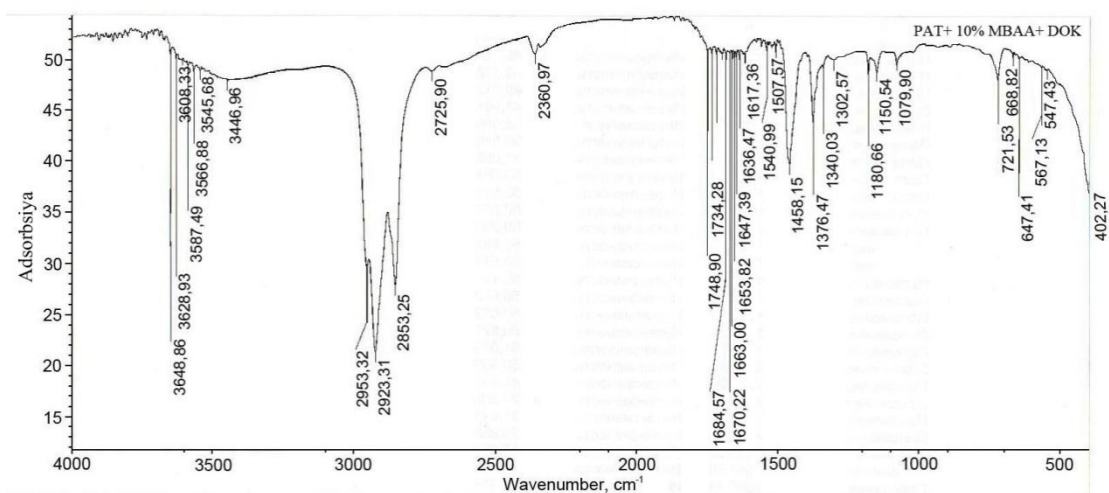
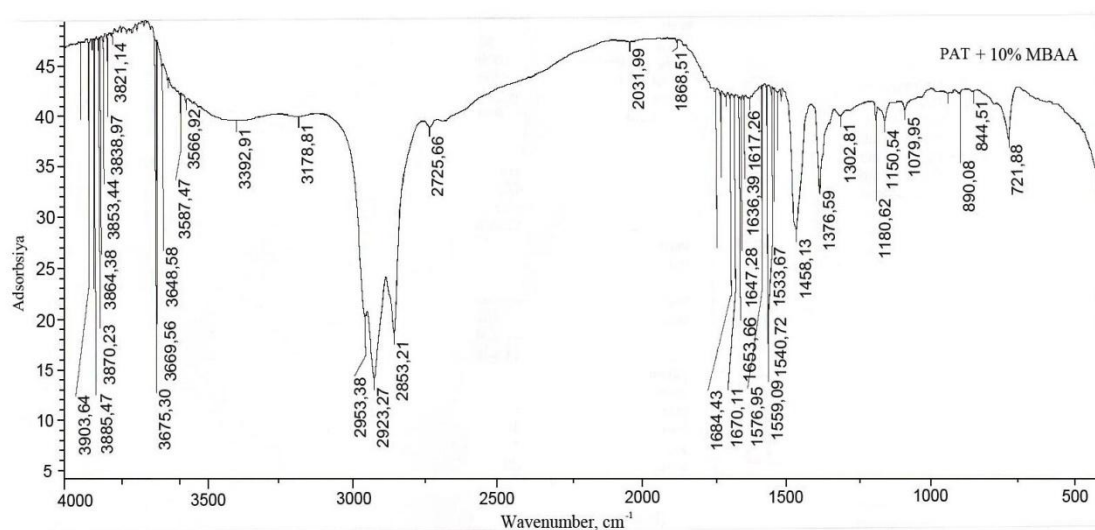
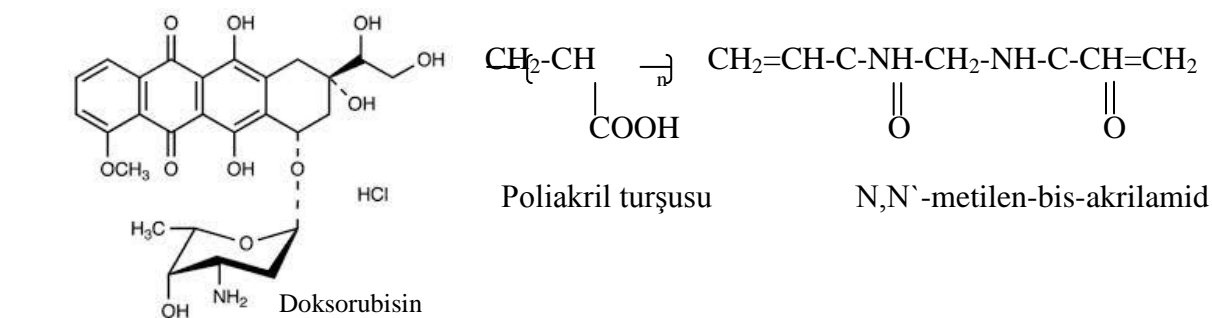
pH	Sorbsiya dərəcəsi, %			
	5% MBAA	10% MBAA	15% MBAA	20% MBAA
1	4.26	9.78	6.27	4.52
2	9.34	21.67	14.36	10.27
3	22.41	36.27	29.42	21.76
4	31.64	42.18	36.82	32.41
5	43.16	51.76	48.56	42.63
6	65.76	74.62	70.24	54.82
7	73.46	81.74	78.32	70.46
8	84.26	88.24	85.22	79.16
9	78.36	84.36	81.42	72.86
10	60.24	74.42	68.23	62.74

Cədvəl 2-dən göründüyü kimi mühitin pH-ı artdıqca bütün nümunələrdə sorbsiya dərəcəsi 60-70%-ə qədər artır. Turş mühitlərdə (pH≤4) hidrogelin tərkibindəki aktiv funksional qrupların (>C=O, -OH və -NH-) protonlaşması baş verir. Həm hidrogelin, həm də DOK-nin eyni yüklü olması onların elektrostatik qarşılışmasını 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 getdikcə hidrogelin səthinin deprotonlaşması və əksinə olaraq mənfi yüklənməsi müsbət yüklü DOK molekulunun asanlıqla sorbsiya olunmasına səbəb olur. Bu zaman sorbsiya dərəcəsinin artmasına digər tərəfdən qələvi mühitdə hidrogelin yüksək şişmə formasına keçməsi də köməklik göstərir.

Eyni zamanda müəyyən olunmuşdur ki, bütün pH-larda hidrogelin tərkibində tikici reagentin miqdarı dəyişdikcə sorbsiya dərəcəsi də dəyişir. Müəyyən olunmuşdur ki, PAT-nun 10% MBAA ilə tikilməsindən alınan hidrogel

pH=8-də DOK-ni maksimum sorbsiya edir. Bu həmin pH-da həm hidrogelin yüksək şişmə dərəcəsinə (600%) və götürülən DOK-nin başlanğıc qatılığının qiyməti ilə əlaqədardır. Çünki pH=8-də istifadə olunan qatılıq qiymətində sorbsiya tarazlığının yaranması hidrogelin səthinin həmin qatılıq qiyməti ilə daha optimal yüklənmə dərəcəsi ilə bilavasitə bağlıdır. pH=9-dan sonra hidrogelin şişmə dərəcəsinin artmasına baxmayaraq DOK-nin sorbsiya dərəcəsi azalır. Bu isə daha çox qələvi mühitdə antibiotikin səthinin yüksüzləşməsi və nəticədə hidrofiliyinin azalmasına səbəb olur [21].

DOK molekulu ilə PAT əsaslı gel arasında qarşılıqlı kimyəvi əlaqənin tipini müəyyən etmək məqsədilə həm başlanğıc maddələrin, həm də komplekslərin quruluşu İQ spektroskopiyaya üsulu ilə identifikasiya olunmuşdur (şəkil 2). DOK molekulu, MBAA və polimer makromolekulunun quruluşuna baxsaq tərkibdə aktiv funksional qrupların miqdarının yetərincə olduğunu görə bilərik:



Şəkil 2. Tikilmiş PAT və PAT/DOK kompozitinin FTİR spektrləri

Müəyyən olunmuşdur ki, PAT-nun FTİR spektrində  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ,  $>\text{C}=\text{O}$ ,  $-\text{OH}$  funksional qruplarına uyğun olan 1430, 1230, 1638 və  $3345\text{ cm}^{-1}$  tezlikli udulma zolaqları müşahidə olunur (şəkil 2). Tikici reagentin tərkibində isə  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ,  $>\text{CH}_2$ ,  $>\text{C}=\text{O}$  və  $-\text{NH}$  qruplarına

xarakterik 1645, 1445,  $1650\text{ cm}^{-1}$  udulma zolaqları var. Tikilmiş polimerin spektrində  $>\text{CH}_2$ -ə aid udulma zolağının intensivliyinin azalması və spektrdə  $-\text{CH}_3$  qrupuna xarakterik intensivlik müşahidə olunur. DOK-nin UB spektrində 290 nm və 450 nm-də iki əsas

maksimum müşahidə olunur. 485 və 525 nm-də isə nisbətən iki kiçik udulmalar təyin olunur. PAT-DOK kompleksinin FTİR spektrində həm polimerə, həm də tikici reagentə məxsus funksional qrupların udulma zolaqlarında kimyəvi sürüşmələr baş verir. Antibiotikin miqdarı hidrogel tərkibində 2%-dən az olduğuna görə DOK-nə məxsus funksional qrupları FTİR spektrdə izləmək olmur. Yalnız PAT və MBAA-ə aid udulma zolaqlarının kimyəvi sürüşmələrinə görə absorbsiyada hansı funksional qrupların aktiv

iştirak etdiyini müəyyən etmək olar. Belə ki, PAT və MBAA-in tərkibindəki  $>C=O$ ,  $-OH$ ,  $-NH-$ ,  $-CO-NH$  qruplarına xarakterik udulma zolaqlarının 1670, 1428, 1635, 3340  $cm^{-1}$  sahəsində kimyəvi sürüşməsi baş verir. Göstərilmişdir ki, kimyəvi sürüşmələr arasındakı fərqi az olması DOK-nin sorbsiya olunaraq PAT ilə kovalent rabitə hesabına deyil, əsasən hidrogen rabitəsi və elektrostatik qarşılıqlı təsir qüvvələri hesabına kompleks əmələ gətirir.

#### 4. NƏTİCƏ

Orta molekulyar kütləsi 230 kDa PAT-un 5÷20 % (kütlə) nisbətlərində MBAA-lə ultrabənövşəyi şüa iştirakında tikilməsindən suda, fizioloji və müxtəlif qatılıqlı qlükoza məhlullarında şişə bilən hidrogellər sintez olunmuşdur. Alınmış hidrogellərin quruluşları fiziki tədqiqat üsulları ilə öyrənilmişdir. Otaq

temperaturunda 24 saat statik şəraitdə DOK-nin sorbsiya dərəcəsi 88% təşkil edir. Bunları nəzərə alaraq, qeyd etmək lazımdır ki, PAT əsaslı hidrogellərdən bioloji aktiv birləşmələrin immobilizə olunması və uzun müddətli təsire malik kompleks birləşmələrin alınmasında istifadə etmək olar.

#### REFERENCES

1. Prashant P.K., Vivek B.R., Deepashree N.D., Pranav P.P. Hydrogels as a drug delivery system and applications: a review. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2012, no. 4, pp. 1-7.
2. Peppas N.A., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2000, no. 50, pp. 27-46.
3. Lutolf M.P. Biomaterials: Spotlight on hydrogels. *Nat.Mater.* 2009, № 8, pp. 451-453.
4. Das N., Bera T. Mukherjee A. Biomaterial hydrogels for different biomedical applications. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* 2012, no. 3, pp. 586-595.
5. Oh J.K. Engineering of nanometer-sized cross-linked hydrogels for biomedical applications. *Can. J. Chem.* 2010, no. 3, pp. 173-184.
6. Slaughter B.V., Khurshid S.S., Fisher O.Z., Khademhosseini A., Peppas N.A. Hydrogels in regenerative medicine. *Adv. Mater.* 2009, no. 21, pp. 3307-3329.
7. Lin C.C., Anseth K.S. PEG hydrogels for the controlled release of biomolecules in regenerative medicine. *Pharm. Res.* 2009, no. 26, pp. 631-643.
8. Hunt N.C., Grover L.M. Cell encapsulation using biopolymer gels for regenerative medicine. *Biotechnol. Lett.* 2010, no. 32, pp. 733-742.
9. Ulijn R.V., Bibi N., Jayawarna V. et al. Bioresponsive hydrogels. *Mater. Today.* 2007, no. 10, pp. 40-48.
10. Tapdigov Sh.Z., Mammadova S.M., Zeynalov N.A. Spectroscopic Investigated Interaction between Silver Nanocomposites Based of Poly-N-Vinylpyrrolidone and Doxorubicin for Drug Delivering. *J. Chemistry & Chemical Engineering.* 2014, no. 8, pp. 800-804.
11. Yang F., Williams C.G., Wang D., Lee H., Manson P.N., Elisseeff J. The effect of incorporating RGD adhesive peptide in polyethylene glycol diacrylate hydrogel on osteogenesis of bone marrow stromal cells. *Biomaterials.* 2005, no. 26, pp. 5991-5998.

12. Zeynalov N.A., Babayeva D.T., Nasıyyati E.F., Humbatova S.F. Copolymerization of N-vinylpyrrolidone with N,N-methylen-bis-acrylamide: properties and Structure. *American Journal of Polymer Science*. 2015, no. 1, pp. 18-23.
13. Minhas M., Ahmad M., Ali L. and Sohail M. Synthesis of chemically cross-linked polyvinyl alcohol-co-poly (methacrylic acid) hydrogels by copolymerization; a potential graft-polymeric carrier for oral delivery of 5-fluorouracil DARU. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013, no. 21, pp. 44.
14. Benamer S., Mahlous M., Boukrif A., Mansouri B., Youcef S.L. Synthesis and characterisation of hydrogels based on poly(vinyl pyrrolidone). *Nucl.Instrum. Methods Phys. Res.* 2006, no. 248, pp. 284-290.
15. Thomas V., Yallapu M.M., Sreedhar B., Bajpai S.K. A versatile strategy to fabricate hydrogel-silver nanocomposites and investigation of their antimicrobial activity. *J. Colloid. Interface Sci.* 2007, no. 315, pp. 389-395.
16. Krishna Rao K.S.V., Vijaya Kumar N.B., Subha M.C.S., Sairam M., Aminabhavi T.M. Novel chitosan-based pH-sensitive interpenetrating network microgels for the controlled release of cefadroxil. *Carbohydr. Polym.* 2006, no. 66, pp. 333-344.
17. Imamura E., Sawatani O., Koyanagi H., Noishiki Y and Miyata T. Epoxy Compounds As a New Cross-Linking Agent for Porcine Aortic Leaflets: Subcutaneous Implant Studies in Rats. *Journal of Cardiac. Surgery*. 1989, no. 4, pp. 50-57.
18. Denizli B.K., Can H.K., Rzaev Z.M.O., Guner A. Preparation conditions and swelling equilibria of dextran hydrogels prepared by some crosslinked agents. *Polymer*. 2004, no. 19, pp. 6431-6435.
19. Chung H.J., Go D.H., Bae J.W., Jung I.K., Lee J.W. and Park K.D. Synthesis and characterization of Pluronic grafted chitosan copolymer as a novel injectable biomaterial. *Current Applied. Physics*. 2005, no. 5, pp. 485-488.
20. Keith W. G., Jon C., James D.K., Andrew R.Z., Susan L.B. Sorption of the antibiotic ofloxacin to mesoporous and nonporous alumina and silica. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2005, no.283, pp. 160-170.
21. Chen S., Zhang X.Z., Cheng S.X., Zhuo R.X., Gu Z.W. Functionalized amphiphilic hyperbranched polymers for targeted drug delivery. *Biomacromolecules*. 2008, no. 9, pp. 2578-2585.
22. Wang Y.Z., He F. and Zhuo R.X. Synthesis and Characterization of Amphiphilic Block Copolymer Containing PVP and Poly (5-benzyl-oxytrimethylene carbonate). *Chinese Chemical Letters*. 2006, no. 17, pp. 239-242.
23. Korshak V.V., Shitilman M.I. Polymers in processe immobilization and modification of nature compounds. Book, Moscow, 1984, p. 260.
24. Aryal S., Prabakaran M., Pilla S., Gong S. Biodegradable and biocompatible multi-arm star amphiphilic block copolymer as a carrier for hydrophobic drug delivery. *Int. J. Biol. Macromol.* 2009, no. 44, pp. 346-352.
25. Cuvier C., Roblot T.L., Millot J.M., et al. Doxorubicin-loaded nanospheres by pass tumor cell multidrug resistance. *Biochem. Pharmacol.* 1992, no.3, pp. 509-517.
26. Chen J., Ouyang J., Kong J., Zhong W., Xing M.M. Photo-cross-linked and pH-sensitive biodegradable micelles for doxorubicin delivery. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2013, no. 5, pp. 3108-3117.
27. Valuev L.I., Valueva T.A., Plate N.A. Polymer system for controller separation biological active compounds. *Uspekhi biologicheskoy khimii - Biological Chemistry Review*. 2003, no.43, pp. 307-328. (In Russian).
28. Missirlis D., Kawamura R., Tirell N. and Hubbell J.A. Doxorubicin encapsulation and diffusional release from stable, polymeric, hydrogel nanoparticles. *European journal of*



- pharmaceutical sciences*. 2006, no. 29, pp. 120–129.
29. Pruitt J., Hussein G., Rapoport N. Stabilization of Pluronic P-105 Micelles with an Interpenetrating Network of N, N-diethylacrylamide. *Macromolecules*. 2000, no. 33, pp. 9306-9309.
30. Polyakova I.V., Toshevnikova A.Yu. et al. и др. Dynamics of sorption of antibacterial eromomycin on carboxyl cationite. *Struktura i dinamika molekulyarnikh system - Structure and dynamics of molecular systems*. 2003, no. 2, pp. 173-175. (In Russian).
31. Weenen H., Osterop A.P., Poort S.E., Lankelma J. Analysis of doxorubicin, 4'-epidoxorubicin, and their metabolites by liquid chromatography. *J. Pharm. Sci.* 1986, no.12, pp. 1201-1204.

### RESEARCH INTO HYDROGEL SWELLING CAPACITY ON THE BASIS OF POLYACRYLIC ACID AND IMMOBILIZATION OF DOXORUBICIN THEREUPON

S.M.Mammadova, Sh.Z.Tapdigov, S.F.Humbatova, S.F.Safaraliyeva, M.Kh.Hasanova, N.A.Zeynalov

M.Nagiyev Institute of Catalysis and Inorganic Chemistry  
113, H.Cavid ave., AZ 1143, Baku, Azerbaijan, e-mail: Samira\_m@mail.ru

The paper deals with synthesis of polymer carrier which is able to include and controlledly release biologically active substances. Cross-linked polymers on the basis of polyacrylic acid with average molecular mass of 230 kDa sown together by N, N-methylene-bis-acrylamide in the ratio 5, 10, 15 and 20% (by mass) in the presence of ultraviolet rays. Also, authors examined a degree of their swelling in sugar solution of varied concentration and physiological solutions (0.9% NaCl). Absorption of the obtained hydrogel and doxorubicin hydrochloride from water environment has been studied. It found that the synthesized hydrogel has high sorption ability. The results of the research matter most for the development of nanopolymer-based functional systems for a new class of nano-materials to deliver therapeutic and diagnostic molecules into cancer tumors.

**Keywords:** polyacrylic acid, methylene-bis-acrylamide, doxorubicin, cross-linking, hydrogel, swelling degree, sorption degree

### ИССЛЕДОВАНИЕ НАБУХАЕМОСТИ ГИДРОГЕЛЯ НА ОСНОВЕ ПОЛИАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ИММОБИЛИЗАЦИИ НА НЕМ ДОКСОРУБИЦИНА

С.М.Мамедова, Ш.З.Тапдыгов, С.Ф.Гумбатова, С.Ф.Сафаралиева,  
М.Х.Гасанова, Н.А.Зейналов

Институт Катализа и Неорганической Химии имени акад. М.Нагиева НАНА  
AZ 1143 Баку, пр.Г.Джавида, 113, e-mail: Samira\_m@mail.ru

Данная работа посвящена синтезу полимерного носителя, который способен включать и контрольно высвобождать биологически активные вещества. Синтезированы сетчатые полимеры на основе полиакриловой кислоты со средней молекулярной массой 230 kDa, сшитые N,N'-метилден-бис-акриламидом в соотношении 5, 10, 15 и 20% (массовых) в присутствии ультрафиолетовых лучей. А также изучена степень набухаемости их в растворах сахара разной концентрации и физрастворе (0.9% NaCl). Изучена адсорбция полученного гидрогеля и гидрохлорида доксорубицина из водной среды. Установлено, что синтезированный гидрогель обладает высокой сорбционной способностью. Результаты этого исследования имеют принципиальное значение для развития нового класса наноматериалов и создают основу для разработки функциональных систем на основе нанополимеров для направленной доставки терапевтических и диагностических молекул в раковые опухоли.

**Ключевые слова:** полиакриловая кислота, метилден-бис-акриламид, доксорубицин, сшивание, гидрогель, степень набухаемости, степень сорбции.

Redaksiyaya daxil olub 27.06.2016.