

МЕТОДИ ОДЕРЖАННЯ АМФІФІЛЬНИХ ПОЛІСАХАРИДІВ ЯК МІЦЕЛЯРНИХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (ОГЛЯД)

Розглянуто основні стратегії гідрофобізації полісахаридів для одержання полімерних міцел як систем доставки водонерозчинних лікарських засобів. Проаналізовано основні методи модифікування заряджених і нейтральних полісахаридів модифікаторами, які містять гідрофобні фрагменти. На прикладах природних полісахаридів (хітозан, натрій альгінат, гіалуринова кислота, целюлоза, декстран) охарактеризовано основні типи реакцій, які використовуються для їх гідрофобізації.

Ключові слова: міцелярні системи доставки лікарських засобів, амфифільні полісахариди, гідрофобізація.

Вступ

Полімерні міцели з гідрофобним ядром і гідрофільною оболонкою є ефективними засобами для доставки гідрофобних лікарських засобів. Ліки можуть бути фізично інкорпоровані в гідрофобні ядра полімерних міцел чи ковалентно зв'язуватися з макромолекулами з утворенням міцелярних структур. Полімерні міцели зазвичай мають високу механічну міцність і є традиційними носіями протипухлинних ліків, оскільки вони не захоплюються ретикулоендотеліальною системою клітини за рахунок малих розмірів частинок. І, на відміну від міцел з низькомолекулярних ПАР, які чутливі до розведення, полімерні міцели за таких умов залишаються стабільними. Загалом, матеріали для утворення міцел мають бути нетоксичні, піддаватися метаболізму в організмі людини і виводитися з нього. Через їхню безпеку віддають перевагу натуральним біоматеріалам, зокрема полісахаридам.

Полісахариди є класом полімерних матеріалів природного походження. Залежно від природи моносахаридної ланки полісахариди можуть мати лінійну чи розгалужену будову. На додаток до різноманітності структури полісахариди мають ряд реакційноздатних груп (гідрокси-, аміно-, карбоксильні групи), що вказує на можливість їх хімічного модифікування. Крім того, молекулярна маса полісахаридів може варіюватися від сотень до тисяч Дальтон, збільшуючи їхню різноманітність [1].

Гідрофобізовані полісахариди у водному середовищі самозбираються в міцели, ядро яких утворене гідрофобними ланками, а корона – з ланцюгів високогідратованих полісахаридів, що надає їм біосумісності та здатності до біодеструкції в організмі.

Основні стратегії одержання амфифільних полісахаридів

Є дві основні стратегії одержання амфифільних полісахаридів: прищеплення низькомолекулярних гідрофобних фрагментів по всій довжині полімерного ланцюга та одержання блок-кополімерів полісахаридів з гідрофобними полімерами.

У першому випадку широко використовують аліфатичні спирти (октанол, додеканол, гексадеканол [2] тощо), насичені і ненасичені кислоти та їх ангідриди і хлорангідриди (стеаринова [3], пальмітинова [4], олеїнова, лінолева, октенілбурштинова [5] (рис. 1)), поліциклічні сполуки

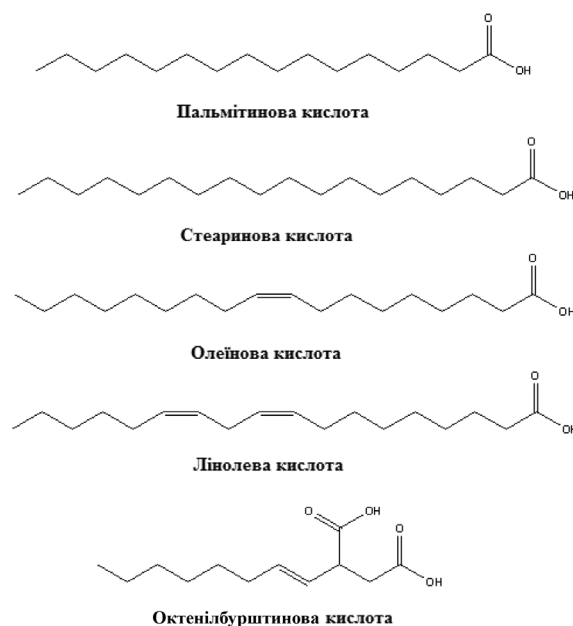


Рис. 1. Хімічна структура жирних кислот, які використовуються для модифікування полісахаридів

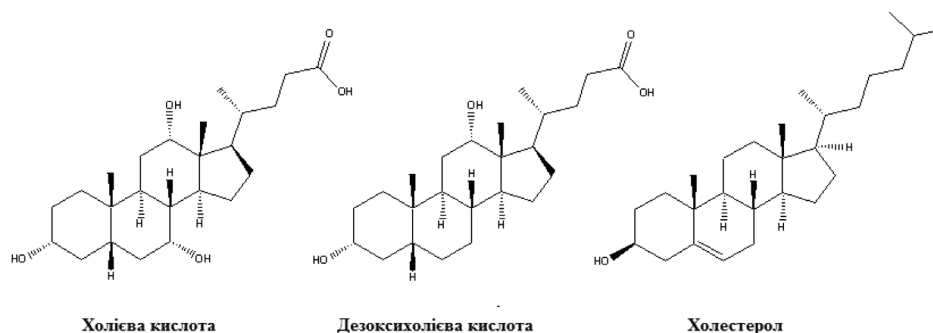


Рис. 2. Хімічна структура поліциклічних сполук, які використовуються для модифікування полісахаридів

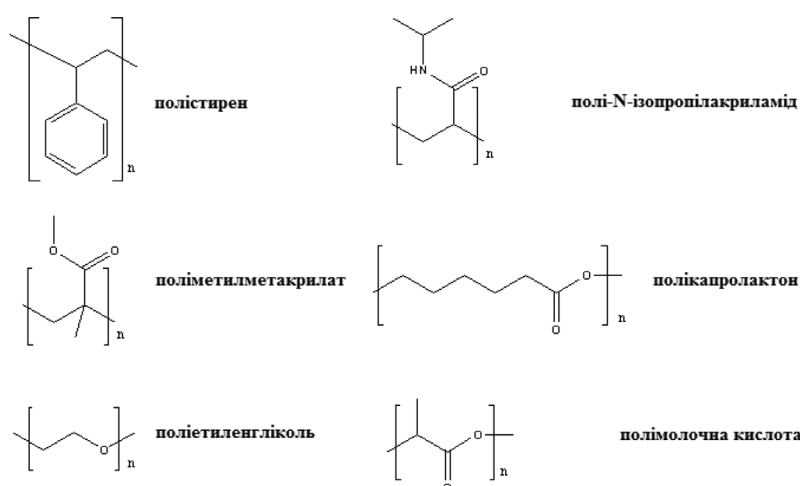


Рис. 3. Хімічна структура полімерів, які використовуються для модифікування полісахаридів

(холієва кислота [6; 7], дезоксихолієва кислота [8; 9] та холестерол [10] (рис. 2)), тіоли (октадецилтіол), аміни (додециламін).

Для одержання блок-кополімерів використовують як гомоланцюгові, так і гетероланцюгові полімери. Широко використовують полістирен [11–13], поліметилметакрилат [14], полікапролактон [15; 16], полі-N-ізопропілакриламід [17; 18], полімолочну кислоту [19; 20] і поліетиленгліколь [21; 22] та їх кополімери, поліпептиди [23] (рис. 3).

Амфіфільні системи на основі заряджених полісахаридів

Хітозан є лінійним гетерополімером, який складається з 2-аміно-2-деокси-(1→4)-глюкопіранозних та N-ацетил-D-глюкозамінних ланок. Його одержують лужним деацитуванням природного полісахариду – хітину. Хітозан має первинну аміногрупу та вільні гідроксильні групи у С2, С3 і С6 положеннях, які є хімічно активними і можуть бути додатково модифіковані. Але, оскільки аміногрупа є більш реакційноздатною, прищеплення гідрофобних замісників проводять саме до неї. Найбільш поширеною реакцією для гідрофобізації

хітозану є ацилювання ангідридами та хлорангідридами кислот [24]. Також використовують ацилювання за допомогою кислот, які є менш реакційноздатними в порівнянні з ангідридами. Через це ці реакції активують за допомогою похідних карбодіімідів (наприклад, ЕДК – 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід) [25]. Найчастіше використовують стеаринову [26–29], лінолеву [30; 31], дезоксихолієву [32; 33] та олеїнову [34; 35] кислоти, які мають гідрофобний ланцюг.

Також амфіфільні похідні хітозану одержують реакцією аміногрупи з альдегідною групою з подальшим відновленням ненасиченого зв'язку. Так, гідрофобізовані похідні хітозану одержують введенням октильної групи до NH_2 -групи з подальшим N-метилуванням (рис. 4). Міцели на основі октильованого хітозану використовували для інкорпорування протиракового препарату 10-гідроксикамптотетину [36].

Цікавим є одержання естерів та амідів натрій альгінату. Так, амфіфільні естери натрій альгінату з різними ступенем заміщення і довжиною алкільного ланцюга синтезують за допомогою реакції естерифікації між частково протонуваним натрій альгінатом і аліфатичними спиртами (октанолом, додеканолом чи гексадеканолом) (рис. 5).

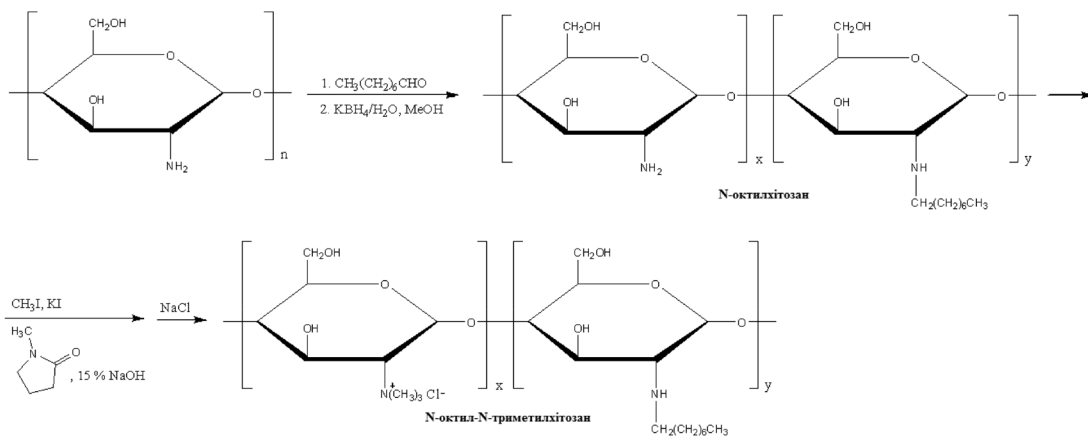


Рис. 4. Гідрофобізація хітозану шляхом його модифікування октаналем

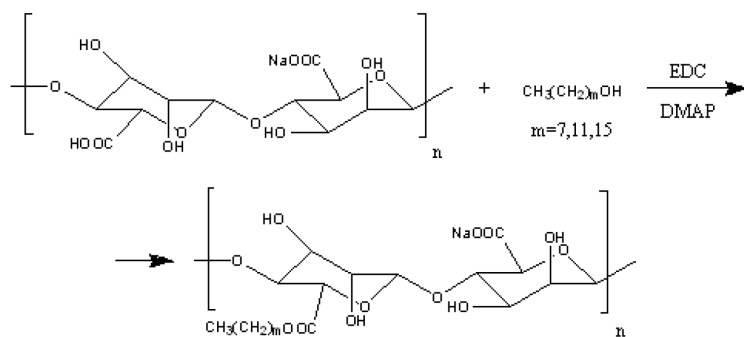


Рис. 5. Синтез естерів натрій альгінату [37]

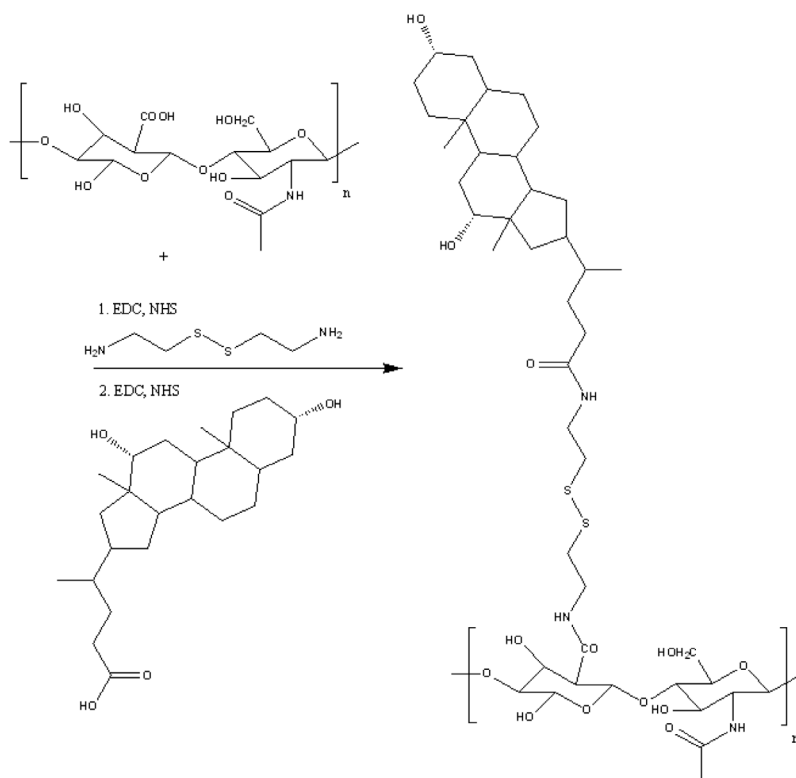


Рис. 6. Модифікування гіалуронової кислоти дезоксихолієвою кислотою в присутності 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіміду (EDC) та N-гідроксисукциніміду (NHS) [40]

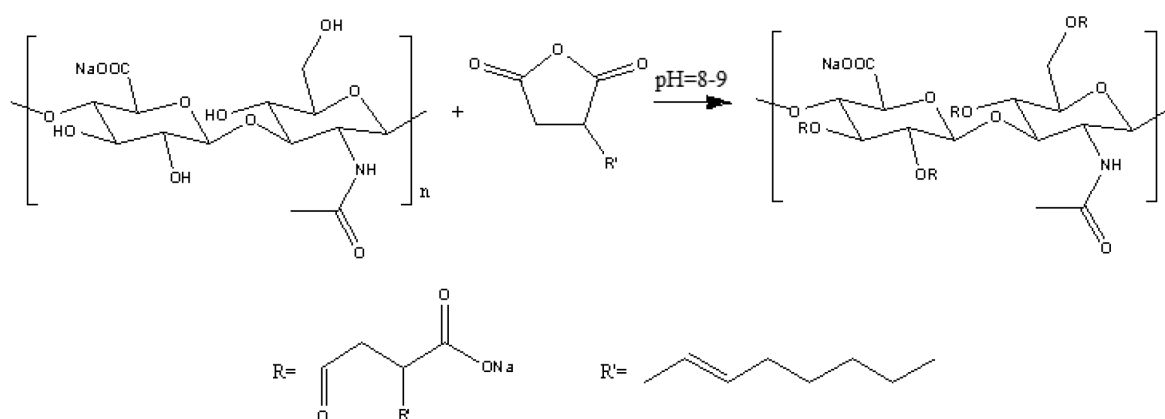


Рис. 7. Схема хімічного модифікування гіалуронової кислоти октенілбурштиновим ангідридом [41]

Однак такі похідні натрій альгінату мають суттєвий недолік, а саме: здатність до гідролізу естерного зв'язку. Цю проблему вирішують, утворюючи амідні натрій альгінату. Для синтезу карбоксильну групу активують за допомогою йодиду 2-хлоро-1-метилпіридинію з подальшим приєднанням амінів з довгими аліфатичними ланцюгами, наприклад, додециламіну [38]. За рахунок утворення амідного зв'язку стабільність, розчинність та реологічні властивості амідів натрій альгінату суттєво покращуються в порівнянні з його естерами.

Властивості гіалуронової кислоти та її амфіфільних похідних також широко вивчаються з метою одержання сучасних біоматеріалів. Гіалуронова кислота є природним лінійним полісахаридом, який має важливі біологічні функції, такі як стабілізація зовнішньоклітинного матриксу, регулювання адгезивних властивостей клітин та їх проліферації і диференціювання тощо [39].

Так, кон'югати гіалуронової кислоти з дезоксихолієвою кислотою використовують для доставки гідрофобного протиракового препарату паклітакселю. Для надання міцелам чутливості до редокс-потенціалу організму дезоксихолієву

кислоту прищеплюють через спейсер з дисульфідним фрагментом (рис. 6) [40].

Також отримують амфіфільні полімери на основі гіалуронової кислоти, модифікованої октенілбурштиновим ангідридом. Перевагою такої реакції є її проведення у водному середовищі, що дає змогу здійснювати модифікування тільки за гідроксильними групами, що не приводить до нейтралізації негативного заряду полімерного ланцюга (рис. 7). Міцели на основі одержаного полімеру використовують для контрольованого вивільнення гідрофобного протизапального лікарського засобу триамцинолону ацетоніду [41].

Амфіфільні системи на основі незаряджених полісахаридів

З усіх природних полісахаридів целюлоза є найпоширенішим і найдоступнішим матеріалом на Землі, який має унікальну структуру і властивості. Полімери на основі целюлози широко досліджуються через її гарні характеристики: безпечність, біосумісність, здатність до біологічного розкладання тощо [42]. Однак є невелика кількість досліджень зі створення міцел, які

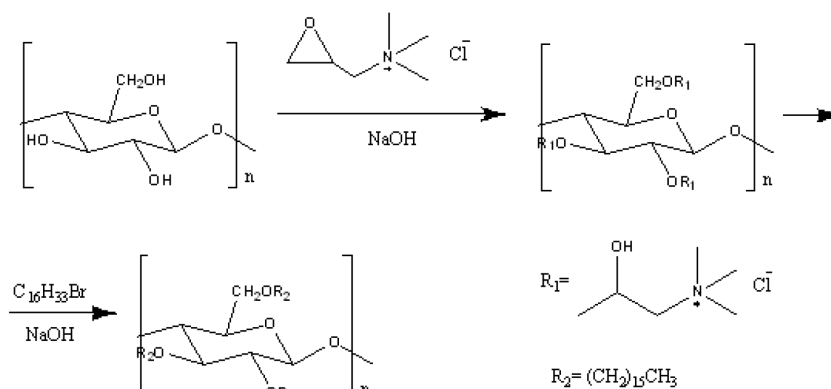


Рис. 8. Синтез гідрофобізованої кватернізованої целюлози [43]

здатні до самозбирання, на основі похідних целюлози як носіїв водонерозчинних ліків.

Одним із способів одержання амфіфільних похідних целюлози є введення четвертинних амонійних груп з подальшим приєднанням довгих алкільних ланцюгів. Так, кватернізацію целюлози проводять шляхом введення замісників за допомогою хлориду оксиран-2-ілтриметиламонію в лужному середовищі з подальшим прищепленням гексадецильних груп (рис. 8). Дослідження показують, що одержані міцели є ефективними системами для інкорпорування водонерозчинного протизапального лікарського засобу преднізалону ацетату [43].

Також амфіфільні похідні нейтральних полісахаридів (целюлози, декстрану, пулулану) одержують шляхом їх кватернізації за допомогою амінів з гідрофобними замісниками (див. табл.) [44]. Реакції проводять у водному середовищі в присутності епіхлоргідрину при рН 2–3. У результаті синтезу одержують модифіковані полісахариди з різним гідрофільно-ліпофільним балансом, який можна легко

змінювати, змінюючи довжину алкільного ланцюга замісника в реагенті – третинному аміні або тетраалкіламоній хлориді. Такі катіонні полісахариди мають здатність до самозбирання і є перспективними системами для доставки лікарських засобів або як антибактеріальні агенти.

Декстран складається з β-D-глюкозидних ланок, які з'єднані переважно 1→6 глікозидними зв'язками. Так, М. Франсіс та його співробітники [45] при створенні міцел для доставки імуносупресора циклоспорину А модифікували циклодекстран та гідроксипропілцелюлозу (ГПЦ) цетиловим етером поліетиленоксиду (ПЕО-С₁₆) за реакцією Вільямсона (рис. 9). Було показано, що прищеплення ПЕО-С₁₆ до декстрану є більш ефективним, ніж до ГПЦ. Розмір міцел, одержаних діалізічним методом, становив ≈12 і ≈72 нм для декстрану і ГПЦ відповідно. У водних розчинах ці міцели можуть солюбілізувати до 8,5 мас. % лікарського засобу. Однак недоліком таких систем є низький ступінь вивільнення циклоспорину А (до 12 %) [45].

Таблиця. Аміни, які використовуються для кватернізації нейтральних полісахаридів [44]

Назва	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
N-(3-хлоро-2-гідроксипропіл)-N,N,N-триетиламоній хлорид	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
N-(3-хлоро-2-гідроксипропіл)-N,N-диметил-N-етиламоній хлорид	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	
N-гліцидил-N,N,N-триетиламоній хлорид	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	
N-гліцидил-N,N-диметил-N-етиламоній хлорид	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	
N-гліцидил-N,N-диметил-N-цетиламоній хлорид	CH ₃	CH ₃	C ₁₆ H ₃₃	
N,N-диметил-1-фенілметанамін	CH ₃	CH ₃	–	
N,N-диметилбутан-1-амін	CH ₃	CH ₃	C ₄ H ₉	–
N-бутил-N-метилбутан-1-амін	CH ₃	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	–
трибутиламін	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	–
N,N-диметилоктан-1-амін	CH ₃	CH ₃	C ₈ H ₁₇	–
N-метил-N-октилоктан-1-амін	CH ₃	C ₈ H ₁₇	C ₈ H ₁₇	–
N,N-диметилдодекан-1-амін	CH ₃	CH ₃	C ₁₂ H ₂₅	–
N,N-диметилгексадекан-1-амін	CH ₃	CH ₃	C ₁₆ H ₃₃	–

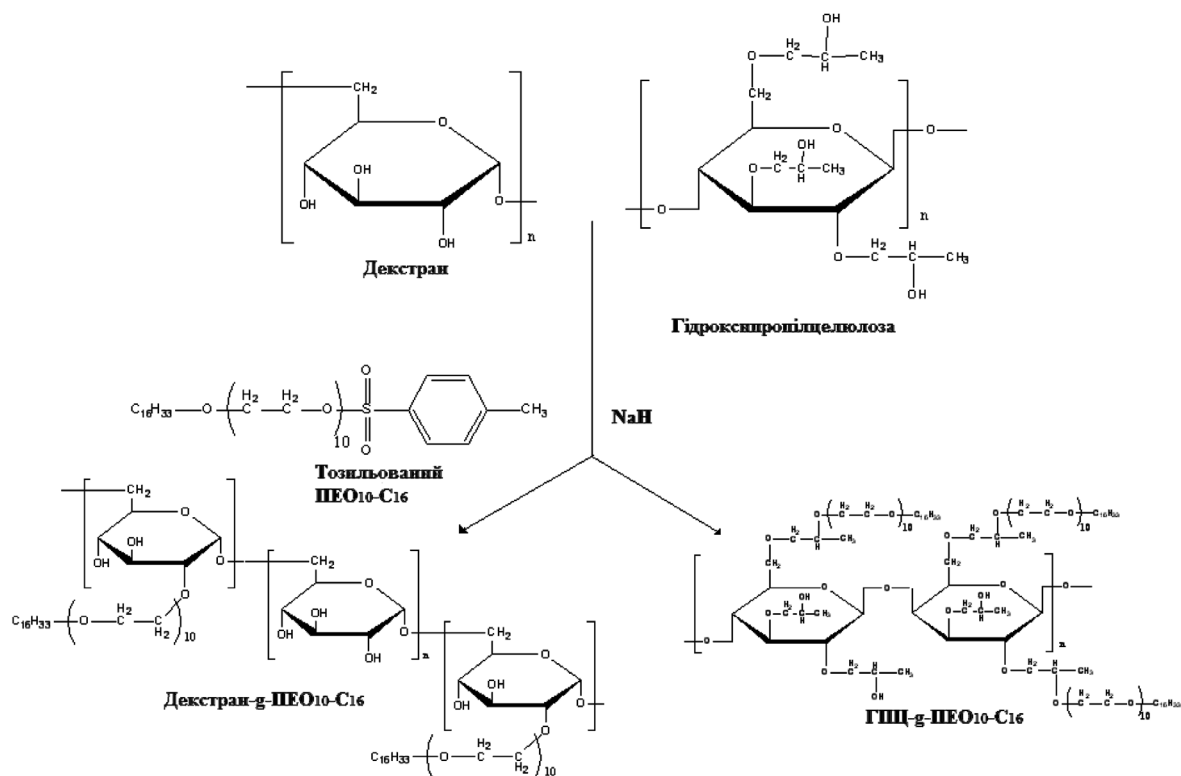


Рис. 9. Одержання декстрану (А) та гідроксипропілцелюлози (Б), модифікованих цетилним етером поліетиленоксиду [46]

Іншою широко досліджуваною системою є декстран-холієва кислота. У ранніх дослідженнях ця система описується як термодинамічно нестабільна [47]. Однак після окиснення декстрану періодатом альдегідні та гідроксильні групи можуть утворювати водневі зв'язки, тому ця система стає стабільною як у кислому, так і в лужному середовищах [48], що дозволяє використовувати її для інкорпорування індометацину [49]. Також широко розвивається напрям гідрофобізації декстрану прищепленням синтетичних полімерів – полікапролактону [50], полістирену [51], метилметакрилату [47] тощо.

Пулулан – водорозчинний, нейтральний, нетоксичний бактеріальний екзополісахарид. Уперше стабільність колоїдної системи на основі пулулану, модифікованого холестерином, що здатна до самоагрегування, було зафіксовано Акійоші [52]. Гідрофобізацію пулулану можна провести шляхом ацетилювання оцтовим ангідридом у середовищі формаміду за методом Мотозатоза [53]. Також широко досліджуються системи на основі пулулану з прищепленими

гідрофобними ланками полі-L-молочної кислоти та її кополімерів [54–56].

Висновки

Протягом останніх років зростає увага вчених до амфіфільних полімерів, які здатні у водному середовищі самозбиратися з утворенням міцел. Серед полімерних міцел гідрофобізовані полісахариди стали одним з найпоширеніших об'єктів досліджень у галузі наносистем для доставки ліків. Це пов'язано з такими привабливими характеристиками, як малий розмір частинок і їх вузький розподіл за розміром, велика солубілізаційна ємність та структурна стабільність. Полімерні міцели на основі амфіфільних полісахаридів можуть бути використані для цільової доставки лікарських засобів шляхом інкорпорування рН- або термочутливих фрагментів чи шляхом приєднання конкретних цільових фрагментів до гідрофільної поверхні. Крім капсулювання водонерозчинних ліків, полімерні міцели в комплексі з білками можуть слугувати безвірусними векторами для доставки генів.

Список літератури

- Zhang N. Polysaccharide-Based Micelles for Drug Delivery / N. Zhang, P. R. Wardwell, R. A. Bade // *Pharmaceutics*. – 2013. – Vol. 5, Is. 2. – P. 329–352.
- Yang J. Sh. Amphiphaticity and self-assembly behaviour of amphiphilic alginate esters / J. Sh. Yang, Q. Q. Zhou, W. He // *Carbohydrate Polymers*. – 2013. – Vol. 92, Is. 1. – P. 223–227.
- Synthesis and anti-hepatitis B virus activity of acyclovir conjugated stearic acid-g-chitosan oligosaccharide micelle / S. T. Huang, Y. Z. Du, H. Yuan [et al.] // *Carbohydrate Polymers*. – 2011. – Vol. 83. – P. 1715–1722.
- Self-assembled glycol chitosan nanogels containing palmityl-acylated exendin-4 peptide as a long-acting anti-diabetic inhalation system / J. Lee, C. Lee, T. H. Kim [et al.] // *Journal of Controlled Release*. – 2012. – Vol. 161. – P. 728–734.
- Amphiphilic hyaluronic acid derivatives toward the design of micelles for the sustained delivery of hydrophobic drugs / L. Mayol, M. Biondi, L. Russo [et al.] // *Carbohydrate Polymers*. – 2014. – Vol. 102. – P. 110–116.
- Incorporation methods for cholic acid chitosan-g-mPEG self-assembly micellar system containing camptothecin / T. Ngawhirunpat, N. Wonglertnirant, P. Opanasopit [et al.] // *Colloids and Surfaces B : Biointerfaces*. – 2009. – Vol. 74, Is. 1. – P. 253–259.
- Xiong Y. Amphiphilic cholic-acid-modified dextran sulfate and its application for the controlled delivery of superoxide dismutase / Y. Xiong, J. Qi, P. Yao // *Macromolecular Bioscience*. – 2012. – Vol. 12. – P. 515–524.
- Preparation and characterization of self-assembled nanoparticles of heparin-deoxycholic acid conjugates / K. Park, K. Kim, I. C. Kwon [et al.] // *Langmuir*. – 2004. – Vol. 20. – P. 11756–11731.
- Redox-sensitive micelles self-assembled from amphiphilic hyaluronic acid-deoxycholic acid conjugates for targeted intracellular delivery of paclitaxel / J. Li, M. Huo, J. Wang [et al.] // *Biomaterials*. – 2012. – Vol. 33. – P. 2310–2320.
- Self-aggregates of cholesterol-modified carboxymethyl konjac glucomannan conjugate: Preparation, characterization, and preliminary assessment as a carrier of etoposide / W. Ha, H. Wu, X. L. Wang [et al.] // *Carbohydrate Polymers*. – 2011. – Vol. 86. – P. 513–519.
- Micelles and polymersomes obtained by self-assembly of dextran and polystyrene based block copolymers / C. Houga, J. Giermanska, S. Lecommandoux [et al.] // *Biomacromolecules*. – 2009. – Vol. 10. – P. 32–40.
- “Supramolecular” Amphiphiles Created by Wrapping Poly(styrene) with the Helix-Forming β -1,3-Glucan Polysaccharide / M. Numata, K. Kaneko, H. Tamiaki [et al.] // *Chemistry. A European Journal*. – 2009. – Vol. 15, Is. 45. – P. 12338–12345.
- Self-Assembly of Maltoheptaose-block-Polystyrene into Micellar Nanoparticles and Encapsulation of Gold Nanoparticles / I. Otsuka, M. Osaka, Y. Sakai [et al.] // *Langmuir*. – 2013. – Vol. 29, Is. 49. – P. 15224–15230.
- Amphiphilic Amylose-g-poly(meth)acrylate Copolymers through “Click” onto Grafting Method / M. Bertoldo, G. Zampano, F. La Terra [et al.] // *Biomacromolecules*. – 2011. – Vol. 12, Is. 2. – P. 388–398.
- New amphiphilic modified polysaccharides with original solution behaviour in salt media / I. Colinet, V. Dulong, T. Hamaide [et al.] // *Carbohydrate Polymers*. – 2009. – Vol. 75, Is. 3. – P. 454–462.
- Shi R. W. Synthesis and characterization of amphiphilic hydroxypropylcellulose-graft-poly(epsilon-caprolactone) / R. W. Shi, H. M. Burt // *Journal of Applied Polymer Science*. – 2003. – Vol. 89. – P. 718–727.
- Doxorubicin-Loaded Alginate-g-Poly(N-isopropylacrylamide) Micelles for Cancer Imaging and Therapy / D.-G. Ahn, J. Lee, S.-Y. Park [et al.] // *ACS Applied Materials and Interfaces*. – 2014. – Vol. 6, Is. 24. – P. 22069–22077.
- Tetrathiafulvalene End-Functionalized Poly(N-isopropylacrylamide): A New Class of Amphiphilic Polymer for the Creation of Multistimuli Responsive Micelles / J. Bigot, B. Charleux, G. Cooke [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 2010. – Vol. 132, Is. 31. – P. 10796–10801.
- Thermo-sensitivity and triggered drug release of polysaccharide nanogels derived from pullulan-g-poly(L-lactide) copolymers / S. Seo, C. S. Lee, Y. S. Jung [et al.] // *Carbohydrate Polymers*. – 2012. – Vol. 87, Is. 3. – P. 1105–1111.
- Doxorubicin-incorporated polymeric micelles composed of dextran-b-poly(dl-lactide-co-glycolide) copolymer / Y. I. Jeong, O. H. Kim, C.-W. Chung [et al.] // *International Journal of Nanomedicine*. – 2011. – Vol. 6. – P. 1415–1427.
- Intracellular delivery and anti-cancer effect of self-assembled heparin-Pluronic nanogels with RNase A / J. H. Choi, J. Y. Jang, Y. K. Joung [et al.] // *Journal of Controlled Release*. – 2010. – Vol. 147. – P. 420–427.
- Solubilization of cyclosporin A in dextran-g-polyethyleneglycolalkyl ether polymeric micelles / M. F. Francis, L. Lavoie, F. M. Winnik [et al.] // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2003. – Vol. 56. – P. 337–346.
- Redox-Sensitive Shell-Crosslinked Polypeptide-block-Polysaccharide Micelles for Efficient Intracellular Anticancer Drug Delivery / A. Zhang, Z. Zhang, C. Xiao [et al.] // *Macromolecular Bioscience*. – 2013. – Vol. 13, Is. 9. – P. 1249–1258.
- Hassani N. L. Auto-associative amphiphilic polysaccharides as drug delivery systems / N. L. Hassani, F. Hendra, K. Bouchemal // *Drug Discovery Today*. – 2012. – Vol. 17, Is. 11/12. – P. 608–614.
- Preparation of chitosan self-aggregates as a gene delivery system / K. Y. Lee, I. C. Kwon, Y.-H. Kim [et al.] // *Journal of Controlled Release*. – 1998. – Vol. 51, Is. 2–3. – P. 213–220.
- Hu F.-Q. Shell cross-linked stearic acid grafted chitosan oligosaccharide self-aggregated micelles for controlled release of paclitaxel / F.-Q. Hu, G.-F. Ren, H. Yuan // *Colloids and Surfaces B : Biointerfaces*. – 2006. – Vol. 50, Is. 2. – P. 97–103.
- Brain-targeting study of stearic acid-grafted chitosan micelle drug-delivery system / Y. T. Xie, Y. Z. Du, H. Yuan [et al.] // *International Journal of Nanomedicine*. – 2012. – Vol. 7. – P. 3235–3244.
- Receptor-mediated gene delivery by folic acid-modified stearic acid-grafted chitosan micelles / Y. Z. Du, L. L. Cai, J. Li [et al.] // *International Journal of Nanomedicine*. – 2011. – Vol. 6. – P. 1559–1568.
- Enhanced cellular uptake of chlorin e6 mediated by stearic acid-grafted chitosan oligosaccharide micelles / F. Q. Hu, X. H. Jiang, X. Huang [et al.] // *Journal of Drug Targeting*. – 2009. – Vol. 17. – P. 384–391.
- Liu C.-G. Self-assembled nanoparticles based on linoleic-acid modified chitosan: stability and adsorption of trypsin / C.-G. Liu, X.-C. Chen, H.-J. Park // *Carbohydrate Polymers*. – 2005. – Vol. 62. – P. 293–298.
- Chen X.-G. O/W emulsification for the self-aggregation and nanoparticle formation of linoleic acid-modified chitosan in the aqueous system / X.-G. Chen, C. M. Lee, H. J. Park // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2003. – Vol. 51. – P. 3135–3139.
- pH-Sensitive chitosan-derived nanoparticles as doxorubicin carriers for effective anti-tumor activity: Preparation and in vitro evaluation / Y. H. Jin, H. Y. Hu, M. X. Qiao [et al.] // *Colloids Surface B : Biointerfaces*. – 2012. – Vol. 94. – P. 184–191.

33. Folate-mediated targeted and intracellular delivery of paclitaxel using a novel deoxycholic acid-O-carboxymethylated chitosan-folic acid micelles / F. Wang, Y. Chen, D. Zhang [et al.] // International Journal of Nanomedicine. – 2012. – Vol. 7. – P. 325–337.
34. Preparation, characterization, and antibacterial activity of oleic acid-grafted chitosan oligosaccharide nanoparticles / L. Huang, X. Cheng, C. Liu [et al.] // Frontiers in Biology in China. – 2009. – Vol. 4, Is. 3. – P. 321–327.
35. Core-modified chitosan-based polymeric micelles for controlled release of doxorubicin / Y. Q. Ye, F. L. Yang, F. Q. Hu [et al.] // International Journal of Pharmacy. – 2008. – Vol. 352. – P. 294–301.
36. Polymeric micelle systems of hydroxycamptothecin based on amphiphilic N-alkyl-N-trimethyl chitosan derivatives / C. Zhang, Ya Ding, L. Yu [et al.] // Colloids and Surfaces B : Biointerfaces. – 2007. – Vol. 55. – P. 192–199.
37. Yang J. S. Amphiphaticity and self-assembly behavior of amphiphilic alginate esters / J. S. Yang, Q. Q. Zhou, W. He // Carbohydrate Polymers. – 2013. – Vol. 92. – P. 223–227.
38. Synthesis and rheological properties of hydrogels based on amphiphilic alginate-amide derivatives / Frederic Vallee, Christophe Muller, Alain Durand [et al.] // Carbohydrate Research. – 2009. – Vol. 344, Is. 2. – P. 223–228.
39. Entwistle J. HA receptors: regulators of signalling to the cytoskeleton / J. Entwistle, C. L. Hall, E. A. Turlay // Journal of Cell Biochemistry. – 1996. – Vol. 61. – P. 569–577.
40. Redox-sensitive micelles self-assembled from amphiphilic hyaluronic acid-deoxycholic acid conjugates for targeted intracellular delivery of paclitaxel / Jing Li, Meirong Huo, Jing Wang [et al.] // Biomaterials. – 2012. – Vol. 33. – P. 2310–2320.
41. Amphiphilic hyaluronic acid derivatives toward the design of micelles for the sustained delivery of hydrophobic drugs / Laura Mayola, Marco Biondia, Luisa Russoc [et al.] // Carbohydrate Polymers. – 2014. – Vol. 102. – P. 110–116.
42. Amphiphilic cellulose: Surface activity and aqueous self-assembly into nano-sized polymeric micelles / Y. Wei, F. Cheng, G. Hou [et al.] // Reactive and Functional Polymers. – 2008. – Vol. 68, Is. 5. – P. 981–989.
43. Self-assembled micelles based on hydrophobically modified quaternized cellulose for drug delivery / Yongbo Song, Lingzhi Zhang, Weiping Gan [et al.] // Colloids and Surfaces B : Biointerfaces. – 2011. – Vol. 83. – P. 313–320.
44. Nichifor M. New cationic hydrophilic and amphiphilic polysaccharides synthesized by one pot procedure / Marieta Nichifor, Magdalena Cristina Stanciu, Bogdan C. Simionescu // Carbohydrate Polymers. – 2010. – Vol. 82. – P. 965–975.
45. Engineering Polysaccharide-Based Polymeric Micelles to Enhance Permeability of Cyclosporin A Across Caco-2 Cells / M. F. Francis, M. Cristea, Ya. Yang [et al.] // Pharmaceutical Research. – 2005. – Vol. 22, Is. 2. – P. 209–219.
46. Francis M. F. Polymeric micelles for oral drug delivery: Why and how? / M. F. Francis, M. Cristea, F. M. Winnik // Pure Applied Chemistry. – 2004. – Vol. 76, Is. 78. – P. 1321–1335.
47. Polysaccharide-stabilized core cross-linked polymer micelle analogues / D. J. Krasznai, T. F. L. McKenna, M. F. Cunningham [et al.] // Polymer Chemistry. – 2012. – Vol. 3. – P. 992–1001.
48. Self-aggregated nanoparticles composed of periodate-oxidized dextran and cholic acid: Preparation, stabilization and in-vitro drug release / X. B. Yuan, H. Li, X. X. Zhu, H.-G. Woo // Journal of Chemical Technology and Biotechnology. – 2006. – Vol. 81. – P. 746–754.
49. Xu Q. G. Self-aggregates of cholic acid hydrazide-dextran conjugates as drug carriers / Q. G. Xu, X. B. Yuan, J. Chang // Journal of Applied Polymer Science. – 2005. – Vol. 95. – P. 487–493.
50. Liu J. Y. Preparation of a polysaccharide-polyester diblock copolymer and its micellar characteristics / J. Y. Liu, L. M. Zhang // Carbohydrated Polymers. – 2007. – Vol. 69. – P. 196–201.
51. Micelles and polymersomes obtained by self-assembly of dextran and polystyrene based block copolymers / C. Houga, J. Giermanska, S. Lecommandoux [et al.] // Biomacromolecules. – 2009. – Vol. 10. – P. 32–40.
52. Akiyoshi K. Self-aggregates of hydrophobic polysaccharide derivatives / K. Akiyoshi, S. Yamaguchi, J. Sunamoto // Chemical Letters. – 1991. – P. 1263–1266.
53. Self-Assembled Polymeric Nanoparticles of Poly(ethylene glycol) Grafted Pullulan Acetate as a Novel Drug Carrier / S.-W. Jung, Yo. Jeong, Yo.-H. Kim [et al.] // Archives of Pharmacal Research. – 2004. – Vol. 27, Is. 5. – P. 562–569.
54. Adriamycin release from self-assembling nanospheres of poly(dl-lactide-co-glycolide)-grafted pullulan / Y. I. Jeong, H. S. Na, J. S. Oh [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2006. – Vol. 322. – P. 154–160.
55. Thermo-sensitivity and triggered drug release of polysaccharide nanogels derived from pullulan-g-poly(l-lactide) copolymers / S. Seo, C. S. Lee, Y. S. Jung [et al.] // Carbohydrated Polymers. – 2012. – Vol. 87. – P. 1105–1111.
56. Ouchi T. Synthesis of poly(l-lactide)-grafted pullulan through coupling reaction between amino end-capped poly(l-lactide) and carboxymethyl pullulan and its aggregation behavior in water / T. Ouchi, T. Minari, J. Ohya // Polymer Science A. Polymer Chemistry. – 2004. – Vol. 42. – P. 5482–5487.

I. Kolesnyk, K. Kharchenko, V. Konovalova, G. Zhalnina, S. Tsaryk, A. Burban

METHODS OF AMPHIPHILIC POLYSACCHARIDES OBTAINING AS MICELLAR DELIVERY SYSTEMS (review)

The paper considers basic strategies of polysaccharide hydrophobization for micelles producing as drug delivery systems of water-insoluble drugs. There are two basic strategies for amphiphilic polysaccharides obtaining: grafting low molecular hydrophobic fragments along the polymer chain length and obtaining block copolymers of polysaccharides with hydrophobic polymers. Aliphatic alcohols (octanol, dodekanol, hexadecanol, etc.), saturated and unsaturated acids and their anhydrides and chlorides such as stearic, palmitic, oleic, linoleic, okenyl succinic acids, polycyclic compounds such as cholic acid, deoxycholic acid and cholesterol, thiols (oktadecylthiol), amines (dodecylamine) are widely used in the first case. For obtaining block copolymers, homo-chain and hetero-chain polymers are used, such as polystyrene, polymethylmethacrylate, polycaprolactone, poly-N-isopropylacrylamide, polylactic acid and polyethylene glycol and their copolymers, polypeptides. The analysis focuses on the main methods of charged and neutral polysaccharides modifying with modifiers containing hydrophobic fragments, with the description of the

types of reactions used for natural polysaccharides (chitosan, sodium alginate, hyaluronic acid, cellulose, and dextran) hydrophobization. Hydrophobized polysaccharides can self-assemble in the micelles in an aqueous medium and form the core of hydrophobic links and the crown of the highly hydrated chains of polysaccharides, which gives them biocompatibility and the ability for biodegradation in the human body. Polymeric micelles usually have a high mechanical strength and are traditional carriers of anticancer drugs. Polymeric micelles based on amphiphilic polysaccharides can be used for targeted drug delivery by incorporating pH or temperature-sensitive fragments or by grafting specific target fragments to hydrophilic surface. Also polymeric micelles together with proteins may serve as non-virus vectors for gene delivery.

Keywords: micellar drug delivery systems, amphiphilic polysaccharides, hydrophobization.

Матеріал надійшов 28.12.2015

УДК 547.738.1:577.112.34

Михальонок Я. С., Придзьма С. О., Жалніна Г. Г., Момот Л. М., Бурбан А. Ф.

МОДИФІКУВАННЯ СУЛЬФОЛАНІВ ДЛЯ СИНТЕЗУ НОВИХ СУЛЬФОАМІНОКИСЛОТ

Розроблено методики синтезу нових сульфоамінокислот (3-аміно-1,1-діоксо-1 λ^6 -тіолан-3-карбонової та 3-аміно-1,1-діоксо-1 λ^6 -тіан-3-карбонової) на основі тіолану та тіану. Досліджено можливість синтезу сульфоамінокислот модифікуванням сульфоланів. Здійснено попереднє окиснення сульфору при одержанні 1 λ^6 -тіолан-1,1,3-триону з подальшим алкілюванням активного метиленового угруповання, що дозволить розширити синтетичні можливості та збільшити практичний вихід сульфоамінокислот. Структури та чистота нових проміжних та цільових сполук підтверджено даними ЯМР спектрів і хромато-мас-спектрометрії.

Ключові слова: сульфоамінокислоти, сульфолан, тіолан, тіан.

Вступ

У сучасній медичній практиці застосовуються сульфонвмісні препарати, які мають дуже високу протимікробну активність щодо різних штамів мікроорганізмів, а дослідження останніх років виявили і деякі інші види біологічної дії ароматичних та гетероциклічних сульфонів [1].

Крім того, сполуки, що містять у своєму складі циклічні сульфоланові каркаси, використовуються у фармакологічно важливих і натуральних сполуках з широким спектром

біологічної активності, зокрема інгібування HIV-1 протеази, вірусу гепатиту С, інфлуенци нейромінідази або людської карбонової ангідрази та ін. [2–4]. Разом з тим розширюється набір спіроциклів шляхом одержання нових структур. Особливою характеристикою спіроциклічних сполук як будівельних блоків є їх полярна спрямованість, а наявність такого гетероатома, як сульфур, в окисненому стані забезпечить наявність «drug-like» фрагмента [4; 5].

Метою цієї роботи є розроблення ефективного методу синтезу сполук, що містять