

## НОВІ “GEMINI” СУРФАКТАНТИ – МАТЕРІАЛИ ДЛЯ КОНСТРУЮВАННЯ НАНОРОЗМІРНИХ ЗАСОБІВ ДОСТАВКИ ЛІКІВ

*Дончак Володимир Андрійович\**, *Воронов Станіслав Андрійович\**,

*Воронов Андрій Станіславович\*\**, *Яремін Ольга Іванівна\**

\*Національний університет «Львівська Політехніка»;

вул. С. Бандери, 12, Львів 79013, Україна; vdonchak@i.ua

\*\*North Dakota State University, Dept. 2760,

P.O. Box 6050, Fargo, ND 58108-6050, USA; andriy.voronov@ndsu.edu

Актуальною проблемою сучасної фармакології є створення нанорозмірних засобів доставки гідрофобних препаратів у патологічні клітини. Сьогодні для вирішення цієї проблеми використовують амфифільні полімери та олігомери, які здатні утворювати самоорганізовані асоціати, солюбілізувати певну кількість молекул лікарської субстанції, захищати її від швидкої фільтрації в нирках, руйнування протеазами, естеразами та іншими ферментами, тим самим збільшуючи час перебування в організмі людини.

В останні роки було створено новий клас поверхнево-активних речовин – димерних або, так званих, “gemini” сурфактантів (GS) [1-3]. Критична концентрація міцелоутворення (ККМ) GS, як правило, принаймні, на порядок нижча, ніж відповідних традиційних (мономерних) поверхнево-активних речовин. При цьому, міцели мають більшу солюбілізаційну ємність по відношенню до багатьох ліпофільних речовин. В цьому аспекті, саме GS слід розглядати як перспективні речовини для створення таких систем.

Ми синтезували нові GS класу естерів на основі піромелітової кислоти (ПМК). Роль гідрофільних частин у молекулах GS виконують залишки поліетиленгліколів (ПЕГ), а ліпофільних – холестеролні фрагменти (Хол).

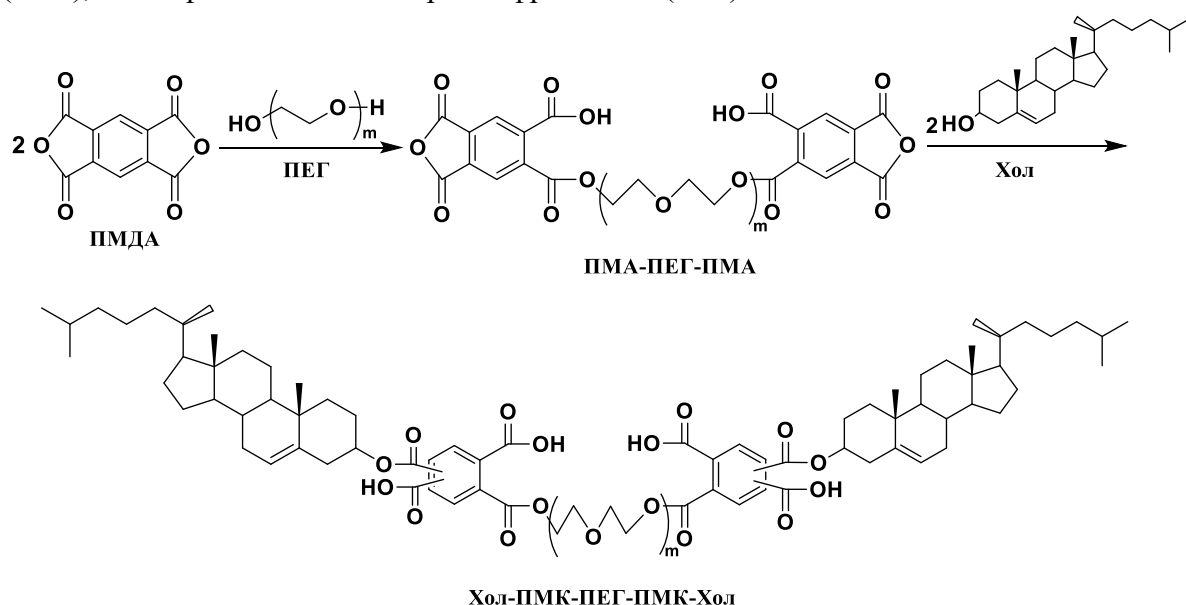


Схема 3.4. Схема синтезу GS Хол-ПМК-ПЕГ600-ПМК-Хол

Вибір холестеролу, як одного з ліпофільних нуклеофілів, зумовлений тим, що холестерол є ключовим компонентом клітинних мембран і характеризується високою термодинамічною спорідненістю з їх поверхнею. Молекули холестеролу впливають на

стабільність і проникність подвійного ліпідного шару мембран, регулюють діяльність мембранних білків, у тому числі рецепторів та іонних каналів тощо. З іншого боку, присутність у структурі гідрофільних поліетиленоксидних ланцюгів дозволяє впливати на фармакінетику солюбілізованих лікарських субстанцій через регульований захист від гідролітичної дії міжклітинного середовища та імунної атаки організму. Структуру синтезованих GS підтверджено функціональним аналізом, а також методами мас-спектрометрії, ІЧ та ПМР спектроскопії.

Значення гідрофільно-ліпофільного балансу (ГЛБ) синтезованих “gemini” олігомерів розраховували за формулою Гріффіна [4]. Величини ККМ визначали за допомогою трьох незалежних методів: вимірювання поверхневого натягу, солюбілізації пірену та 1,6-дифенілгексатриєну.

Ізотерми поверхневого натягу водних розчинів GS мають характерний для ПАР вигляд з чітко визначеними ККМ, що лежать в межах від 0,001 до 0,01 %. Присутність двох карбоксильних груп у фрагменті піромелітової кислоти в структурі GS дає змогу додатково регулювати їх поверхневу активність величиною рН водного середовища. Так, збільшення рН супроводжується зростанням ККМ, що, очевидно, пов'язано із збільшенням гідрофільності GS внаслідок іонізації карбоксильних груп. При концентраціях нижчих за ККМ GS утворюють унімодальні частинки (індекс полідисперсності 1,18) з середнім діаметром приблизно 14 нм. При збільшенні концентрації унімодальність зберігається, а середній діаметр частинок зростає до 100 нм. При концентраціях більших за ККМ GS здатні солюбілізувати нерозчинні у воді речовини (в тому числі холестерол та такий ефективний протираковий препарат, як куркумін).

Всі частинки, утворені GS у водному розчині, характеризуються негативним поверхневим зарядом  $-58,2 \text{ мВ} \pm 2,1 \text{ мВ}$ , що сприяє їх адгезії до шлунково-кишкового слизу і взаємодії з поверхнею клітин. Важливим є і те, що олігомери здатні поступово гідролізуватись до низькомолекулярних нетоксичних сполук.

Таким чином, міцелярні нанорозмірні частинки, утворені GS, завдяки своїм фізико-хімічними характеристикам (розмірами, хімічною структурою, солюбілізаційною ємністю по відношенню до лікарських препаратів) можуть розглядатись як перспективні матеріали для конструювання нанорозмірних систем доставки ліків.

#### Література

1. Menger F. Gemini-surfactants: synthesis and properties. *J. Am. Chem. Soc.* 1991. Vol. 113, Iss. 4. P. 1451–1452.
2. Menger F., Littau C. Gemini surfactants: a new class of self-assembling molecules. *J. Am. Chem. Soc.* 1993. Vol. 115, Iss. 22. P. 10083–10090.
3. Zana R., Xia J. Gemini Surfactants: Synthesis, Interfacial and Solution-Phase Behavior, and Applications. New York: Marcel Dekker, 2004. 328 p.
4. Griffin W. C. Classification of surface-active agents by “h<sub>1</sub>l<sub>1</sub>b”. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 1949. Vol. 1, Iss. 5. P. 311-326.