

НАНОЧАСТИЦЫ ГИДРОФОБНО-МОДИФИЦИРОВАННОГО КВАТЕРНИЗОВАННОГО ХИТОЗАНА

Е.А. Степнова, В.Е. Тихонов, И.В. Благодатских, В.Г. Бабак, И.А. Ямсков

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова,
Москва, e-mail: tikhon@ineos.ac.ru

NANOPARTICLE FORMING PROPERTIES OF THE HYDROPHOBICALLY MODIFIED AND QUATERNIZED CHITOSAN

Е.А. Stepnova, V.E. Tikhonov, I.V. Blagodatskikh, V.G. Babak, I.A. Yamskov
A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences,
Moscow, e-mail: tikhon@ineos.ac.ru

ABSTRACT

The quaternized amphiphilic low molecular weight chitosan demonstrated particle forming property independent of solution pH values. It formed the particles 30-60 nm in sizes suitable for gene delivery experiments.

Хитозан, 2-амино-2-деокси-β-1,4-глюкан, нетоксичный полисахарид с низкой иммуногенностью, находит применение в различных областях медицины. Благодаря своей поликатионной природе хитозан может использоваться как полимерное поверхностно-активное вещество и как подходящее вещество для создания на его основе систем невирусной доставки генов [1], так как он является биосовместимым, способным к биодеградации под действием лизоцима, присутствующего в плазме крови человека, и обладает низкой иммуногенностью и токсичностью. Однако хитозан имеет рКа- 6,5, соответствующую рКа глюкозаминных остатков. Соответственно, хитозаны высокого молекулярного веса имеют низкую растворимость в воде при нейтральном рН.

Использование хитозана низкого молекулярного веса позволяет получить растворимые в воде производные хитозана. Взаимодействие хитозана с (2-додеценил)янтарным ангидридом предоставляет возможность получения новых производных хитозана одновременным введением в молекулу хитозана длинных гидрофобных алкильных цепей и заряженных гидрофильных карбоксильных групп. Присутствие карбоксильных групп увеличивает растворимость и стабильность производных хитозана в водных растворах [2].

Нами была проведена реакция между олигохитозаном (молекулярная масса 4,6 кДа, т.е. примерно 30 глюкозаминных остатков, степенью ацетилирования 6 мол.% и полидисперсностью 1,4) и (2-додеценил)янтарным ангидридом. Полученный N-[2(3)-додец-2'-ен-1'-ил]сукциноил] олигохитозан (ДДС-олигохитозан) имел степень замещения 6 мол.%, т.е. около двух C₁₄-алкильных групп на каждую молекулу хитозана.

По сравнению с исходным олигохитозаном, ДДС-олигохитозан обладает высокой поверхностной активностью даже в нейтральных водных растворах. Низкий молекулярный вес и карбоксильные группы, присутствующие в алкильной цепи, обуславливают высокую растворимость в воде при нейтральных рН и способность к образованию наночастиц в разбавленных водных растворах. К сожалению, размер образующихся частиц сильно зависит от рН, так, при рН = 2 радиус образующихся частиц 70 нм, при рН = 5–110 нм, а при рН = 6,5 размер частиц составил уже 200 нм.

Частицы такого размера не могут проникнуть внутрь клетки, не разрушив клеточную стенку. Для того чтобы уменьшить размер образующихся частиц и увеличить растворимость полученных соединений, мы ввели в молекулу хитозана и его амфифильных производных триметиламмониевые группы. Для этого мы использовали реакцию взаимодействия хитозана с бетаином в присутствии конденсирующего агента 2-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолина. Ранее для кватернизации хитозана использова-

ли метил йодид или глицидилтриметиламмоний хлорид. Обе эти реакции возможны только в щелочных условиях, что делает реакцию неселективной.

Мы проводили реакцию в водно-метанольной смеси при рН 5,0–5,5, т. е. в среде, в которой растворим хитозан и EEDQ. В этих условиях происходила конденсация бетаина исключительно с аминогруппами хитозана с образованием полностью растворимого во всей области рН продукта. В результате реакции мы получили N-/(триметиламмоний)ацетил/замещенный ДДС-олигохитозан со степенью кватернизации 20 мол.%, т. е. 12 триметиламмониевых групп в среднем на молекулу олигохитозана. Реакция сопровождалась N-этоксикарбоксихированием (около 2 мол.%). Кватернизация амфифильного низкомолекулярного хитозана позволила уменьшить размер образующихся частиц до 30–60 нм, что делает возможным дальнейшие испытания полученных веществ в качестве потенциальных невирусных векторов для доставки генов.

ЛИТЕРАТУРА

1. E. Sebnem, Z. Xin, G. Duportail, C. Granfils, J. Desbrieres, S. Karaeva, V. Tikhonov, Y. Mely, V. Babak. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* (2006). V. 51. P. 140–148.
2. E.A. Stepnova, V.E. Tikhonov, T.A. Babushkina, Z.S. Klemenkova, I.A. Yamskov. *European Polymer Journal* (2007). V. 43. P. 2414–2421.