

MOŽNOSTI VYUŽITÍ PODVOJNÝCH VRSTEVNATÝCH HYDROXIDŮ V MEDICINÁLNÍCH APLIKACÍCH

**BOHUMILA JAKUBÍKOVÁ
a FRANTIŠEK KOVANDA**

Ústav chemie pevných látek, Fakulta chemické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6

*bohumila.jakubikova@vscht.cz,
Frantisek.Kovanda@vscht.cz*

Došlo 29.3.10, přijato 19.5.10.

Klíčová slova: podvojně vrstevnaté hydroxidy, hydrotalcit, interkalace, nosiče léčiv

Obsah

1. Úvod
2. Příprava podvojných vrstevnatých hydroxidů a interkalace aniontů do jejich struktury
3. Podvojně vrstevnaté hydroxidy jako nosiče léčiv
4. Interkalace biologicky významných látek
5. Další aplikace
6. Závěr

1. Úvod

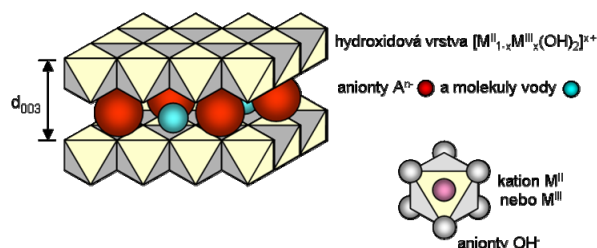
Podvojně vrstevnaté hydroxidy (layered double hydroxides, LDHs), známé také jako sloučeniny typu hydrotalcitu (hydrotalcite-like compounds, hydrotalcites) nebo aniontové jíly (anionic clays), tvoří důležitou skupinu vrstevnatých materiálů s širokým spektrem využití. Jejich chemické složení lze vyjádřit obecným vzorcem $[M^{II}_{1-x}M^{III}_x(OH)_2]^{x+}[A^{n-}_{x/n} \cdot y H_2O]^{x-}$, kde M^{II} a M^{III} značí dvojmocný a trojmocný kovový kation a A^{n-} n -mocný anion. Z krystalochemického hlediska je struktura podvojných vrstevnatých hydroxidů odvozena ze struktury hydroxidu hořečnatého (brucitu), v němž jsou kationty Mg^{2+} oktaedricky koordinovány šesti anionty OH^- . Tato oktaedrická seskupení $[Mg(OH)_6]$ vytváří nekonečné ploché vrstvy vzájemně spojené vodíkovými vazbami. V podvojných vrstevnatých hydroxidech je část dvojmocných kationtů M^{II} izomorfně nahrazena trojmocnými kationty M^{III} . Původně elektroneutrální hydroxidové vrstvy tak získávají pozitivní náboj, který je kompenzován nábojem aniontů A^{n-} nacházejících se v mezivrstvě spolu s molekulami krystalové vody (obr. 1). Hodnota x ve výše uvedeném vzorci je rovna podílu molárního zastoupení trojmocných kationtů v hydroxidových vrstvách, $M^{III}/(M^{II} + M^{III})$, a obvykle leží v rozmezí 0,20 až 0,33.

Asi nejznámějším zástupcem podvojných vrstevnatých hydroxidů je minerál hydrotalcit ($Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4 H_2O$) a jeho synteticky připravené analogy s různým molárním poměrem Mg/Al . Bylo připraveno a popsáno mnoho podvojných vrstevnatých hydroxidů různého chemického složení a tedy i rozmanitých fyzikálně-chemických vlastností využitelných v řadě aplikací. Největší praktické využití našly tyto sloučeniny ve výrobě a zpracování polymerů, zejména jako součást stabilizačních směsí pro zpracování PVC, neutralizační aditiva a retardéry hoření. Velmi široké využití nacházejí v heterogenní katalýze, především jako prekurzory pro přípravu katalyzátorů na bázi směsných oxidů. Uplatnit se mohou také v sorpčních a dekontaminačních procesech^{1–4}.

Vazba mezi hydroxidovými vrstvami a anionty v mezivrstvě je poměrně slabá a za vhodných podmínek může docházet k jejich výměně. Podvojně vrstevnaté hydroxidy tak mohou sloužit jako hostitelské struktury pro interkalaci rozmanitých látek včetně léčiv a biologicky významných molekul^{5,6}. Anorganicko-organickým hybridním materiálům⁷ je věnováno stále více pozornosti nejen ze strany výzkumných pracovišť, ale i z komerční sféry. Cílem této práce je seznámit čtenáře s přípravou a vlastnostmi podvojných vrstevnatých hydroxidů, v jejichž struktuře jsou zabudovány substance zajímavé z hlediska medicíně využití.

2. Příprava podvojných vrstevnatých hydroxidů a interkalace aniontů do jejich struktury

K přípravě podvojných vrstevnatých hydroxidů lze využít řadu metod. Poměrně jednoduchou a velmi často používanou metodou je koprecipitační reakce roztoků solí kovů M^{II} a M^{III} v alkalickém prostředí. Kvalita získaných produktů závisí na různých podmínkách, zejména na pH reakce, které se během srážení zpravidla udržuje na kon-



Obr. 1. Struktura podvojně vrstevnatého hydroxidu

stantní hodnotě. Mezi další důležité parametry patří teplota reakce, koncentrace vstupních roztoků, rychlost jejich dávkování, intenzita míchání reakční směsi a doba zrání sraženiny^{1,3}. Modifikací koprecipitační reakce je sražení rozpuštěných solí kovů M^{II} a M^{III} v prostředí hydrolyzující močoviny⁸. Produkty připravené touto metodou se vyznačují velmi dobrou krystalinitou a úzkou distribucí velikosti částic.

Pro přípravu podvojných vrstevnatých hydroxidů lze využít také reakce roztoků solí s oxidy nebo hydroxidy (postupy označované jako indukovaná hydrolyza a „salt-oxide method“), reakci směsi hydroxidů kovů M^{II} a M^{III} ve vodné suspenzi za hydrotermálních podmínek (známou jako „wet crystallization“) nebo metodu sol-gel založenou na hydrolyze vhodných organických sloučenin (např. alkoholů) kovů M^{II} a M^{III} (cit.^{1,3,9,10}).

Přímá syntéza produktů interkalovaných požadovaných aniontů bývá často málo efektivní nebo produkt vůbec nevzniká. Pak se interkalace běžně provádí pomocí aniontově-výměnné reakce. Tato metoda využívá slabých vazeb mezi anionty a kladně nabitými hydroxidovými vrstvami. Volí se vhodné formy prekurzorů obsahující snadno vyměnitelné anionty, např. NO_3^- nebo Cl^- . Úspěšná interkalace rozměrnějších aniontů se projeví zvětšením bazální meziorovinné vzdálenosti d_{003} ve srovnání s použitým prekurzorem (obr. 1). Při aniontově-výměnných reakcích vykazují podvojně vrstevnaté hydroxidy nejvyšší afinitu vůči uhličitánovým aniontům¹¹. Pokud mají být připraveny produkty s jinými anionty, musí být reakce prováděna v roztocích, z nichž byly uhličitany odstraněny, a pod ochrannou atmosférou, která zabrání rozpouštění vzdušného CO_2 v reakční směsi.

Alternativní metodou přípravy interkalovaných podvojných vrstevnatých hydroxidů je rehydratační reakce směsných oxidů kovů M^{II} a M^{III} vznikajících tepelným rozkladem prekurzorů obsahujících rozložitelné anionty (např. CO_3^{2-} nebo NO_3^-). Typickou hostitelskou strukturou, do níž lze interkalovat anionty pomocí rehydratační reakce, je Mg-Al hydrotalcit. Tepelný rozklad hydrotalcitu probíhá ve dvou krocích. Nejprve se z mezivrstev při teplotách kolem 200 °C uvolní molekuly krystalové vody. Při 350–450 °C pak dojde k dehydroxylaci hydroxidových vrstev doprovázené rozkladem aniontů v mezivrstvi, což má za následek zhroucení krystalové struktury hydrotalcitu. Při kontaktu takto vzniklého směsného oxidu Mg a Al s vodným roztokem se původní vrstevnatá krystalová struktura obnoví a do prostoru mezi hydroxidovými vrstvami se zabudují anionty přítomné v roztoku. Vhodným výběrem a kombinací výše uvedených postupů lze připravit podvojně vrstevnaté hydroxidy interkalované v podstatě libovolnými anionty. Rehydratační reakci se do struktury podvojných vrstevnatých hydroxidů Mg-Al a Zn-Al podařilo interkalovat také neionizované molekuly cukrů¹², což otevírá možnosti interkalace látek nejen ve formě aniontů.

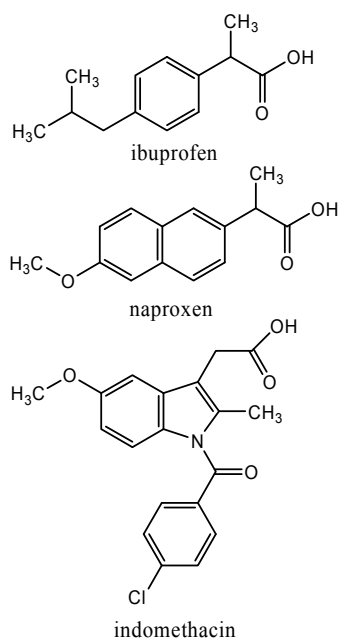
3. Podvojně vrstevnaté hydroxidy jako nosiče léčiv

Ve farmacii se Mg-Al hydrotalcit používá již řadu let jako antacidum. Indikuje se při obtížích trávicího traktu způsobených překyselením, užívá se také při léčbě peptidických vředů a při akutní i chronické gastritidě. V kyselém prostředí žaludku dochází k uvolnění uhličitánových aniontů ze struktury hydrotalcitu a jejich nahrazení anionty chloridovými. Částečně se mohou rozpouštět i hydroxidové vrstvy. Současně dochází k inhibici pepsinu a výsledkem je snížení koncentrace kyseliny chlorovodíkové v žaludku. Hydrotalcit se v organismu neabsorbuje, prochází gastrointestinálním traktem a následně je z těla vyloučen¹³.

Podvojně vrstevnaté hydroxidy typu hydrotalcitu jsou ve farmacii využívány také jako excipienty a stabilizátory při formulaci pevných, kapalných i polotuhých lékových forem podávaných orálně i topicky. Intenzivně jsou studovány také možnosti využití těchto struktur jako nosičů léčiv. Interkalací do mezivrstev lze dosáhnout stabilizace a postupného uvolňování léčivých látek v organismu. Zamezí se tak lokálnímu přesycení daným léčivem a dochází ke zmírnění nežádoucích účinků především v oblasti gastrointestinálního traktu a kůže (u topických přípravků) nebo je naopak dosaženo zlepšení rozpustnosti látek špatně rozpustných ve vodě⁶.

Poměrně velký podíl prací zabývajících se imobilizací léčivých látek v podvojných vrstevnatých hydroxidech je věnován interkalaci látek ze skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv. Indikují se zejména v případech zánětlivých onemocnění kloubů, ale i v případě akutních bolestí kloubů, kostí nebo svalů. Tyto látky ale nepříznivě působí na centrální nervovou soustavu a z důvodu vysoké kyselosti je jejich orální podávání do značné míry omezeno nežádoucími účinky na gastrointestinální trakt^{6,14}. Často se proto aplikují ve formě polotuhých topických přípravků (mastí, krémů nebo gelů). Nežádoucí účinky nesteroidních protizánětlivých léčiv mohou být zmírněny interkalací do struktury podvojných vrstevnatých hydroxidů, které kombinací postupného uvolňování léčiva a antacidních účinků nosiče omezují dráždění žaludeční sliznice. Z chemického hlediska se většinou jedná o deriváty karboxylových kyselin (obr. 2), které lze snadno převést do aniontové formy.

Typickým zástupcem nesteroidních protizánětlivých léčiv je ibuprofen. Do struktury Mg-Al hydrotalcitu se jej podařilo interkalovat rehydratační metodou i aniontově-výměnnou reakcí s využitím prekurzoru v dusičnanové formě. Úspěšná byla také přímá syntéza interkalátu srážecí reakcí dusičnanu hořečnatého a hlinitého při pH ~ 10 pod ochrannou atmosférou v přítomnosti rozpuštěného ibuprofenu¹⁴. V závislosti na metodě přípravy se množství interkalovaného ibuprofenu pohybovalo v rozmezí 10–35 %. Určité množství (kolem 5 %) může být také adsorbováno na povrchu částic hydrotalcitu. Disoluční testy prokázaly, že interkalovaný ibuprofen se ze struktury hydrotalcitu uvolňuje postupně: po 20 minutách se ve fosfátovém pufru



Obr. 2. Příklady nesteroidních protizánětlivých léčiv

(pH $\sim$ 7,5) simulujícím prostředí tenkého střeva uvolnilo 60 % léčiva a k jeho úplnému uvolnění do roztoku došlo po 100 minutách¹⁵. Do struktury Mg-Al hydrotalcitu byla interkalována také další léčiva ze skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv – diklofenak, flurbiprofen, kyselina thiaprofenová, mefenamová, meklofenamová a 5-aminosalicylová^{16–19}. Podobně jako v případě ibuprofenu bylo disolučními testy prokázáno postupné uvolňování diklofenaku ve fosfátovém pufru o pH $\sim$ 7,5: po 15 minutách se ze struktury hydrotalcitu uvolnilo 38 % diklofenaku, po 90 minutách 60 % a po 9 hodinách 90 % (cit.¹⁷). Kyselina 5-aminosalicylová, která vykazuje značnou nestabilitu v kyselém prostředí žaludku, byla do podvojněho vrstevnatého hydroxidu typu Zn-Al interkalována koprecipitační reakcí¹⁹.

Klíčovou roli pro uvolňování z lékové formy a vstřebávání léčiva v organismu hraje jeho rozpustnost. Bylo prokázáno, že při interkalaci léčiva do Mg-Al hydrotalcitu dochází při hodnotách pH nižších než 4 k rozpouštění hydroxidových vrstev a následnému uvolnění léčiva ve vstřebatelné formě⁶. Tento postup byl aplikován zejména u špatně rozpustných léčiv, např. naproxenu, ketoprofenu, indomethacinu či fenbufenu. Del Arco a spol.²⁰ popsali interkalaci naproxenu a kyseliny salicylové do struktury Mg-Al hydrotalcitu rehydratační i srážecí reakcí. Bylo zjištěno, že tepelná stabilita naproxenu se po interkalaci výrazně zvýšila. Přímou syntézou byl připraven také interkalát fenbufenu, jako hostitelské struktury byly použity podvojně vrstevnaté hydroxidy typu Mg-Al, Zn-Al, Fe-Al, a Li-Al. V simulované střevní tekutině o pH $\sim$ 7–8 se pro-

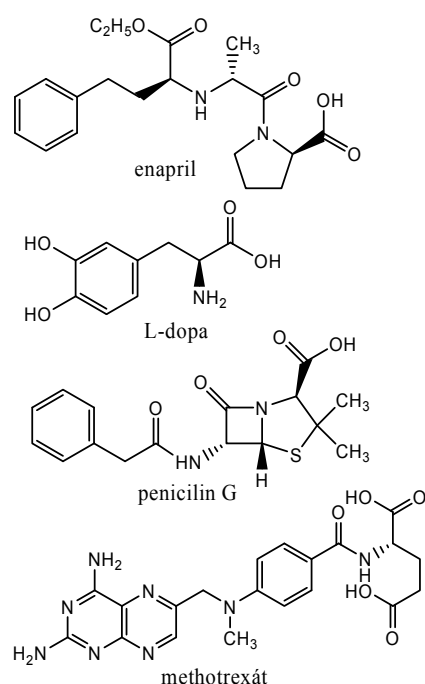
kázalo postupné uvolňování fenbufenu ze struktury Mg-Al hydrotalcitu²¹. Indomethacin interkalovaný ve strukturu Mg-Al hydrotalcitu byl testován v rámci farmakologické studie na myších²². Byla porovnána míra poškození žaludku po podání volného a interkalovaného indomethacinu. Volný indomethacin způsobil hemoragické poškození žaludku u 88 % myší. V případě podávání interkalovaného indomethacinu se poškození žaludku projevilo u nižšího počtu myší (70 %), zároveň byl pozorován menší rozsah poškozené plochy žaludku – přibližně čtvrtinový v porovnání s podáváním volné formy indomethacinu.

Do struktury podvojných vrstevnatých hydroxidů byla interkalována i další léčiva, např. antihypertenziva, antiparkinsonika, antibiotika nebo cytostatika (obr. 3). Xia a spol.²³ popsali úspěšnou interkalaci antihypertenziv – enaprilu, lisinoprilu, kaptoprilu a ramiprilu do struktury Zn-Al hydrotalcitu, přičemž byly využity postupy přímé srážecí reakce i aniontové výměny. Bylo pozorováno rozdílné uspořádání aniontů v mezivrstvích: enapril a lisinopril byly uspořádány v jedné vrstvě, zatímco kaptopril a ramipril ve dvou vrstvách. Tento fakt měl vliv na rychlost uvolňování – enapril a lisinopril se uvolňovaly o něco déle ve srovnání s kaptoprilem a ramiprilem. Všechny interkaláty však vykazovaly postupné uvolňování ve srovnání s volnými formami léčiv a také byla zvýšena jejich tepelná stabilita a odolnost v kyselém prostředí.

Mezi nejčastěji indikovaná antiparkinsonika patří L-dopa. Tato látka je ale velmi nestabilní, snadno podléhá oxidaci, fotodegradaci, tepelné degradaci a racemizaci. Enantiomer D-dopa je však toxický a užití racemické směsi může být spojeno s řadou závažných nežádoucích účinků. Stabilita L-dopy se významně zvýšila po interkalaci do struktury Mg-Al hydrotalcitu, přičemž bylo využito aniontové výměny za NO_3^- pod ochrannou dusíkovou atmosférou bez přístupu světla²⁴. L-dopa se k hydroxidovým vrstvám váže vodíkovými můstky přes karboxylovou skupinu, která tak už dále nemůže fungovat jako akceptor vodíku. Interkalace chirálních sloučenin do struktury podvojných vrstevnatých hydroxidů tak může zabránit jejich racemizaci. Disoluční testy provedené při pH $\sim$ 6,4 a 7,6 prokázaly postupné uvolňování L-dopy z pevné fáze.

Antibiotika jsou léčiva s antimikrobiálními účinky, obvykle se jedná o metabolity mikroorganismů²⁵. Řadu z nich nelze běžně aplikovat z důvodů jejich vysoké toxicity, rovněž antibiotika běžně používaná v lékařské praxi mají mnoho nežádoucích účinků. Při léčbě antibiotiky je nutné udržovat minimální efektivní koncentraci léčiva v těle. Bylo provedeno mnoho pokusů o vývoj lékové formy, která by poskytovala požadovaný prodloužený účinek. Osvědčily se například želatinové mikrokapsle či polymerní matrice. Alternativní možností je interkalace do struktury anorganických nosičů typu hydrotalcitu.

V odborné literatuře byla popsána zejména interkalace β -laktamových antibiotik – penicilinu V a G. Rehydratační metodou se do struktury Mg-Al hydrotalcitu podařilo interkalovat phenoxymethylpenicilin²⁶. Zkouška antibakteriálních účinků v médiu obsahujícím bakterie *Staphylococcus aureus* a disoluční test prokázaly, že antibakteriál-



Obr. 3. Vybraná léčiva interkalovaná do struktury podvojných vrstevnatých hydroxidů: enapril (antihypertenzivum), L-dopa (antiparkinsonikum), penicilin G (antibiotikum), methotrexát (cytostatikum)

ní účinky jsou po interkalaci zachovány a že v mírně kyselých podmínkách dochází k postupnému uvolňování léčiva. Wang a spol.²⁷ použili jako hostitelskou strukturu podvojný vrstevnatý hydroxid Zn-Al. Produkt byl během srážecí reakce modifikován nanočásticemi Fe_3O_4 , čímž získal magnetické vlastnosti potenciálně využitelné při cíleném transportu léčiv. Rehydratační metodou byl do této struktury následně interkalován amoxycilin. Disoluční test ve fosfátovém pufru (pH 7,4) prokázal postupné uvolňování – léčivo se ze struktury uvolnilo až po dvou hodinách. Trikeriotis a spol.²⁸ popsali interkalaci čtyř zástupců různých typů antibiotik. Aniontově-výměnnou reakcí byly do struktury Mg-Al hydrotalcitu zabudovány ampicilin (β -laktamové antibiotikum) a kyselina nalidixová ze skupiny chinolonových antibiotik. Při interkalaci polypeptidického antibiotika gramicidinu a polyenového antibiotika amfotericinu B bylo nutno postup upravit. Tato antibiotika jsou hydrofobní, proto byla nejdříve zabudována do cholátových micel, které umožnily následnou interkalaci do struktury hydrotalcitu aniontovou výměnou.

Do struktury podvojných vrstevnatých hydroxidů se podařilo interkalovat také léčiva ze skupiny cytostatik. Tyto látky zpomalují či zastavují růst buněk, případně způsobují jejich destrukci. Významnou skupinou cytostatik jsou antimetabolity. Jedná se o strukturní analogy přirozených metabolitů, které jsou schopny po vstupu do metabolických procesů některý z jejich kroků zablokovat. Nejčastěji se využívají antimetabolity kyseliny listové a anta-

gonisté pyrimidinových a purinových nukleotidů²⁵. Příkladem antimetabolitu kyseliny listové je methotrexát (obr. 3). Po jeho interkalaci do struktury Mg-Al hydrotalcitu bylo dosaženo zvýšení efektivity léčby osteosarkomu ve srovnání s volným methotrexátem²⁹. Interkalát byl připraven koprecipitační reakcí. Stejným způsobem byl do struktury hydrotalcitu zabudován 5-fluorouracil, jeden z nejvýznamnějších antagonistů nukleových bází a nukleotidů³⁰. Ve srovnávací studii pak byla sledována účinnost volných a interkalovaných forem 5-fluorouracilu a methotrexátu, do studie byl zahrnut také doxorubicin jako jedno z nejméně účinných a nejběžněji používaných cytostatik. Účinnost všech léčiv byla ověřena na rakovinných buňkách plicního adenosarkomu, osteosarkomu a jaterního karcinomu. Ve všech třech případech klesala účinnost inhibice buněčné proliferace v následujícím pořadí: imobilizovaný methotrexát > volný methotrexát > doxorubicin > imobilizovaný 5-fluorouracil > volný 5-fluorouracil.

Špatně rozpustné cytostatikum camptothecin se do struktury Mg-Al hydrotalcitu podařilo zabudovat aniontovou výměnou pomocí záporně nabitých micel vytvořených v systému olej-voda³¹. Camptothecin a jeho deriváty jsou schopny inhibovat DNA topoisomerasu I – enzym, který umožňuje uspořádání dvojšroubovice DNA do chromosomů. Podofylotoxin a jeho deriváty představují další skupinu klinicky používaných cytostatik. Patří do skupiny lignanů, což je poměrně rozsáhlá skupina sekundárních metabolitů cévnatých rostlin³². Jedná se o známé mitotické jedy působící jako inhibitory polymerace tubulinu. Zabraňují tvorbě dělicího vřeténka a zastavují tak buněčné dělení v metafázi³³. Xue a spol.³⁴ popisují interkalaci podofylotoxinu do Mg-Al hydrotalcitu. Srážecí reakcí byl nejprve připraven tyrosinový prekurzor a do rozšířeného mezivrstvého prostoru bylo interkalováno léčivo aniontově-výměnnou reakcí. Stejně jako v řadě výše uvedených případů potvrdily disoluční testy postupné uvolňování podofylotoxinu z hostitelské struktury a testy srovnávací účinnost jasně prokázaly intenzivnější protinádorové působení u interkalované formy cytostatika. Jako pomocná léčba u mnoha typů nádorových onemocnění se používá prednison patřící mezi adenokortikoidy. Z chemického hlediska se jedná se o neutrální molekulu málo rozpustnou ve vodě. Pro jeho interkalaci bylo využito cholátových micel, které se do struktury Mg-Al hydrotalcitu zabudovaly během koprecipitační reakce³⁵.

4. Interkalace biologicky významných látek

Hybridní materiály kombinující anorganické nosiče s molekulami důležitými pro správný průběh řady biochemických procesů jsou velmi zajímavé z výzkumného i aplikačního hlediska. Mezi biologicky významné látky interkalované do podvojných vrstevnatých hydroxidů se řadí aminokyseliny, oligopeptidy, enzymy, vitaminy, fragmenty DNA aj.

Aisawa a spol.³⁶ připravili srážecí reakcí různé podvojně vrstevnaté hydroxidy (Mg-Al, Ni-Al, Mn-Al,

Zn-Al, Zn-Cr) interkalované fenylalaninem. V hostitelské struktuře typu Mg-Al byla pozorována odlišná orientace interkalovaného aniontu ve srovnání s ostatními produkty, kde byly anionty orientovány přibližně kolmo k hydroxidovým vrstvám. Při interkalaci aminokyselin s postranním alifatickým řetězcem (např. glycinu, alaninu, valinu, leucinu nebo isoleucinu) se zvyšovalo množství interkalovaných aniontů s rostoucím počtem atomů uhlíku v postranním řetězci. Interkalace fenylalaninu a dalších aminokyselin byla provedena také rehydratační reakcí. Množství interkalovaného fenylalaninu bylo výrazně ovlivněno hodnotou pH roztoku. Nejlepších výsledků bylo dosaženo v roztocích o neutrálním až slabě zásaditém pH. Bylo zjištěno, že hodnota pH ovlivňuje orientaci fenylalaninu v hostitelské struktuře. U produktů připravených při pH ~ 7 indikovala větší bazální meziovinová vzdálenost d_{003} (1,58 nm) kolmou orientaci fenylalaninu vůči hydroxidovým vrstvám, zatímco v produktech připravených při pH ~ 10,5 byly anionty fenylalaninu orientovány paralelně s hydroxidovými vrstvami (d_{003} = 0,80 nm). Arginin a histidin se interkalovaly obtížně a v případě β -alaninu a kyseliny γ -aminomáselné k zabudování vůbec nedošlo³⁷. Interkalaci aminokyselin do struktury podvojných vrstevnatých hydroxidů bude zřejmě věnována pozornost i v budoucnu, protože tak lze připravit materiály s bioaktivními či biodegradabilními vlastnostmi.

Z dalších biologicky významných látek, které se podařilo zabudovat do struktury podvojných vrstevnatých hydroxidů, lze zmínit adenosintrifosfát (ATP). Interkalace této látky do struktury Mg-Al hydrotalcitu byla provedena koprecipitační reakcí a aniontově-výměnnou reakcí za dusičnanové anionty. ATP se váže k hydroxidovým vrstvám negativně nabitou trifosfátovou skupinou^{38,39}.

Z vitaminů byly do mezivrstev podvojných vrstevnatých hydroxidů zabudovány kyselina retinová (vitamin A), kyselina L-askorbová (vitamin C) a vitamin E ve formě α -tokoferol sukcinátu^{5,40}. Uvedené vitaminy jsou náchylné k oxidaci a tepelné i světelné degradaci. Interkalací do hostitelské struktury typu Zn-Al byla zvýšena jejich stabilita vůči uvedeným vlivům.

Ren a spol.^{41,42} popsali interkalaci penicilinamidasy, která hydrolyzuje fermentačně připravený penicilin G na kyselinu 6-aminopenicilanovou – důležitý intermediát pro přípravu semisyntetických penicilinů. Pro interkalaci metodou aniontové výměny byl použit prekurzor v glutamátové formě. Penicilinamida si zachovala velkou část své aktivity a vykazovala velmi dobrou tepelnou stabilitu a acidorezistenci. Interkalací enzymů může být získán velmi čistý produkt ve vysoké koncentraci s minimálním množstvím vedlejších složek.

Podvojně vrstevnaté hydroxidy mohou být využity také jako hostitelské struktury pro interkalaci fragmentů DNA^{5,43,44}. Vlákna DNA jsou během manipulace a skladování velmi náchylná k degradaci a denaturaci. Bylo prokázáno, že interkalovaná DNA je účinně chráněna před nepříznivým působením silných zásad, slabých kyselin a DNasy⁴³. Provedené testy *in vivo* ukázaly, že částice podvojných vrstevnatých hydroxidů nejsou pro buňky

toxické a mohou být aplikovány intravenózně⁴⁵. Interakce nukleových kyselin s podvojnými vrstevnatými hydroxidy tak lze využít k vytvoření systémů vhodných pro cílený přenos informace v genové terapii^{46,47}.

5. Další aplikace

Kromě výše popsaných aplikací lze v odborné literatuře nalézt informace o dalších hybridních materiálech tohoto typu využitelných ve farmácii a medicíně. Patří mezi ně např. produkty interkalované anionty kyseliny 2-hydroxy-4-methylbenzofenon-5-sulfonové nebo kyseliny ferulové, které absorbují záření v ultrafialové oblasti^{48,49}. Takové interkaláty lze využít v prostředcích pro ochranu kůže. Jejich výhodou je absorpce záření v širší oblasti vlnových délek v porovnání se samotnou účinnou látkou, současně se zamezí přímému kontaktu těchto látek s kůží a případné alergické reakci. Jako velmi zajímavá se jeví interkalace fotosenzitizátorů, mezi něž patří některá barviva a makrocyclické sloučeniny (např. porfyriny). Fotosenzitizátor se excituje světlem ve viditelné oblasti světla a během jeho následné interakce s molekulárním kyslíkem dojde k přenosu absorbované energie za vzniku singletového kyslíku $^1\text{O}_2$. Tato elektronicky excitovaná forma molekulárního kyslíku představuje velmi reaktivní oxidační činidlo s cytotoxickým efektem, čehož lze využít např. ve fotodynamické léčbě nebo k desinfekčním účelům⁵⁰. Interkalované porfyriny si zachovávají své fotoaktivní vlastnosti i po zabudování do mezivrstev podvojných vrstevnatých hydroxidů a lze tak připravit materiály schopné produkovat singletový kyslík^{51,52}. Imobilizace enzymů a dalších bioaktivních molekul ve struktuře podvojných vrstevnatých hydroxidů lze využít také při přípravě modifikovaných elektrod a biosenzorů vhodných např. pro detekci glukosy nebo močoviny. Podrobnější informace o těchto materiálech lze najít v nedávno zveřejněné přehledné práci⁵³.

6. Závěr

Podvojně vrstevnaté hydroxidy představují velmi perspektivní skupinu nosičů léčiv a dalších biologicky významných látek. Jako hostitelská struktura se nejčastěji uplatňuje syntetický Mg-Al hydrotalcit. Do mezivrstev podvojných vrstevnatých hydroxidů lze interkalovat široké spektrum látek s různými fyzikálními, chemickými a biochemickými vlastnostmi. Interkaláty lze poměrně snadno připravit buď přímo srážecí reakcí nebo s využitím vhodného prekurzoru pomocí aniontově-výměnné či rehydratační reakce. Mezi nesporné výhody využití podvojných vrstevnatých hydroxidů jako hostitelských struktur patří biokompatibilita a nízká toxicita (LD_{50} orálně, krysa > 5000 mg kg^{-1}), navíc se jedná o poměrně levné a dostupné materiály. Bylo prokázáno, že imobilizované substance jsou stabilnější ve srovnání s jejich volnou formou, lépe odolávají nepříznivému působení okolního prostředí

a tepelné i světelné degradaci. Z hostitelské struktury se uvolňují postupně, čímž lze zmírnit jejich nežádoucí účinky na gastrointestinální trakt. K dalším pozitivům patří jejich schopnost zlepšit rozpustnost ve vodě špatně rozpustných léčiv a zvýšit tak jejich biologickou dostupnost.

Zajímavé možnosti nabízí využití rehydratační reakce pro interkalaci neionizovaných molekul¹². K interkalaci léčiv nerozpustných ve vodě je možné využít jejich interakce s vhodnými anionty, např. funkcionalizovanými cyklodextriny s hydrofobní kavitou⁵⁴. Další zajímavou alternativou je uzavření molekul léčiva do anionických micel^{28,31,35}. Závěrem lze tedy konstatovat, že hybridní materiály na bázi interkalovaných podvojných vrstevnatých hydroxidů představují zajímavou cestu při vývoji nových lékových forem.

Autoři děkují Grantové agentuře ČR (P207/10/1447) a Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy ČR (MSM 6046137302) za finanční podporu.

LITERATURA

1. Cavani F., Trifiro F., Vaccari A.: *Catal. Today* 11, 173 (1991).
2. Rives V. (ed.): *Layered double hydroxides: Present and future*. Nova Science Publishers, Inc., New York 2001.
3. Kovanda F., Jiráková K., Kalousková R., v knize: *Advances in Chemistry Research*, Vol. 1, (Gérard F. L., ed.), str. 89. Nova Science Publisher, Inc., New York 2006.
4. Li F., Duan X., v knize: *Layered Double Hydroxides, Structure and Bonding*, Vol. 119 (Duan X., Evans D. G., ed.), str. 193. Springer, Berlin 2006.
5. Choy J. H., Park M., v knize: *Clay Surfaces: Fundamentals and Applications* (Wypych F., Satyanarayana K. G., ed.), str. 403. Elsevier, Amsterdam 2004.
6. Del Hoyo C.: *Appl. Clay Sci.* 36, 103 (2007).
7. Sanchez C., Julián B., Belleville P., Popall M.: *J. Mater. Chem.* 15, 3559 (2005).
8. Constantino U., Marmottini F., Nocchetti M., Vivani R.: *Eur. J. Inorg. Chem.* 10, 1439 (1998).
9. De Roy A., Forano C., Besse J. P., v knize: *Layered Double Hydroxides: Present and Future* (Rives V., ed.), str. 1. Nova Science Publishers, Inc., New York 2001.
10. Forano C., Hibino T., Leroux F., Taviot-Guého C., v knize: *Handbook of Clay Science, Developments in Clay Science*, Vol. 1, (Bergaya F., Theng B. K. G., Lagaly G., ed.), str. 1021. Elsevier, Amsterdam 2006.
11. Reichle W. T.: *Chemtech* 16, 58 (1986).
12. Aisawa S., Hirahara H., Ushiyama K., Ogasawara W., Umetsu Y., Narita E.: *J. Solid State Chem.* 174, 342 (2003).
13. <http://www.sukl.cz>, staženo 24.11.2008.
14. Gordijo C. R., Barbora C. A., da Costa Ferriera A. M., Constantino V. R., de Oliveira Silva D.: *J. Pharm. Sci.* 94, 1135 (2005).
15. Ambrogio V., Fardella G., Grandolini G., Perioli L.: *Int. J. Pharm.* 220, 23 (2001).
16. Dupin J. C., Martiney H., Guimon C., Dumitriu E., Fecete I.: *Appl. Clay Sci.* 27, 95 (2004).
17. Constantino U., Ambrogio V., Nocchetti M., Perioli L.: *Macropor. Mesopor. Mater.* 107, 149 (2008).
18. Del Arco M., Fernández A., Martin C., Rives V.: *Appl. Clay Sci.* 36, 133 (2007).
19. Zhang H., Zou K., Sun H., Duan X.: *J. Solid State Chem.* 178, 3485 (2005).
20. Del Arco M., Gutiérrez S., Martin C., Rives V., Rocha J.: *J. Solid State Chem.* 177, 3954 (2004).
21. Li B., He J., Evans D. G., Duan X.: *Appl. Clay Sci.* 27, 99 (2004).
22. Del Arco M., Cebadera E., Gutiérrez S., Martin C., Montero M. J., Rives V., Rocha J., Sevilla M. A.: *J. Pharm. Sci.* 93, 1649 (2004).
23. Xia S. J., Ni Z. M., Xu Q., Hu B. X., Hu J.: *J. Solid State Chem.* 181, 2610 (2008).
24. Wei M., Pu M., Guo J., Han J., Li F., He J., Evans D. G., Duan X.: *Chem. Mater.* 20, 5169 (2008).
25. Hampl F., Rádl S., Paleček J.: *Farmakochemie*, 2. vyd. Vydavatelství VŠCHT Praha, 2007.
26. Li W. Z., Lu J., Chen J. S., Li G. D., Juany Y. S., Li L. S., Juany B. Q.: *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 81, 89 (2006).
27. Wang J., Liu Q., Zhang G., Li Z., Yang P., Jing X., Zhang M., Liu T., Jiang Z.: *Solid State Sci.* 11, 1597 (2009).
28. Trikeriotis M., Ghanotakis D. F.: *Int. J. Pharm.* 332, 176 (2007).
29. Oh J. M., Park M., Kim S. T., Jung J. Y., Kang Y. G., Choy J. H.: *J. Phys. Chem. Sol.* 67, 1024 (2006).
30. Choi S. J., Oh J. M., Choy J. H.: *J. Phys. Chem. Sol.* 69, 1528.
31. Tyner K. M., Schiffman S. R., Geanellis E. P.: *J. Control. Release* 95, 501 (2004).
32. Slanina J.: *Chem. Listy* 94, 111 (2000).
33. Viklický V., Hašek J., Streiblová E., Nečas O., v knize: *Cytoskelet* (Nečas O., ed.), str. 47. Academia, Praha 1991.
34. Xue Y. H., Zhang R., Xiao Y. S.: *J. Mater. Sci: Mater. Med.* 19, 1197 (2008).
35. Li F., Jin L., Han J., Wei M., Li C.: *Ind. Eng. Chem. Res.* 48, 5590 (2009).
36. Aisawa S., Takahashi S., Ogasawara W., Umetsu Y., Narita E.: *J. Solid State Chem.* 162, 52 (2001).
37. Aisawa S., Kudo H., Hoshi T., Takahashi S., Hirahara H., Umetsu Y., Narita E.: *J. Solid State Chem.* 177, 3987 (2004).
38. Tamura H., Chiba J., Ito M., Takeda T., Kikkawa S.: *Solid State Ionics* 172, 607 (2004).
39. Tamura H., Chiba J., Ito M., Takeda T., Kikkawa S., Mawatari Y., Tabata M.: *J. Colloid Interface Sci.* 300, 648 (2006).
40. Hwang S. H., Han Y. S., Choy J. H.: *Bull. Kor. Chem. Soc.* 22, 1019 (2001).
41. Ren L., He J., Evans D. G., Duan X., Ma R.: *J. Mol.*

- Catal. B: Enzym. 16, 65 (2001).
42. Ren L., He J., Zhang S., Evans D. G., Duan X.: J. Mol. Catal. B: Enzym. 18, 3 (2002).
43. Choy J. H., Kwak S. Y., Park J. S., Jeong Y. J., Portier J.: J. Am. Chem. Soc. 121, 1400 (1999).
44. Choy J. H., Choi S. J., Oh J. M., Park T.: Appl. Clay Sci. 36, 122 (2007).
45. Kwak S. Y., Kriven W. M., Wallig M. A., Choy J. H.: Biomaterials 25, 5995 (2004).
46. Ladewig K., Niebert M., Xu Z. P., Gray P. P., Lu G. Q. M.: Appl. Clay Sci. 48, 280 (2010).
47. Ladewig K., Niebert M., Xu Z. P., Gray P. P., Lu G. Q. M.: Biomaterials 31, 1821 (2010).
48. Feng Y., Li D., Wang Y., Evans D. G., Duan X.: Polym. Degrad. Stab. 91, 789 (2006).
49. Rosi C., Schoubben A., Ricci M., Perioli L., Amborgi V., Latterini L., Aloisi G. G., Rossi A.: Int. J. Pharm. 295, 47 (2005).
50. Lang K., Mosinger J., Wagnerová D. M.: Chem. Listy 100, 169 (2006).
51. Lang K., Bezdička P., Bourdelande J. L., Hernando J., Jirka I., Káfuňková E., Kovanda F., Kubát P., Mosinger J., Wagnerová D. M.: Chem. Mater. 19, 3822 (2007).
52. Lang K., Kubát P., Mosinger J., Bujdák J., Hof M., Janda P., Sýkora J., Iyi N.: Phys. Chem. Chem. Phys. 10, 4429 (2008).
53. Mousty C.: Anal. Bioanal. Chem. 396, 315 (2010).
54. Jin L., Ni X., Liu X., Wei M.: Chem. Eng. Technol. 33, 82 (2010).

B. Jakubíková and F. Kovanda (*Department of Solid State Chemistry, Institute of Chemical Technology, Prague, Czech Republic*): **Utilization of Layered Double Hydroxides in Medical Applications**

The paper reviews preparation of pharmaceutically active substances intercalated in layered double hydroxides (LDH). A number of such reports have been published mainly in the last decade. The intercalation of various pharmaceuticals, e.g. nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antibiotics, or anticancer drugs in LDH hosts is described. The hybrid materials containing bioactive compounds such as amino acids, vitamins, enzymes, or DNA fragments intercalated in LDH are also mentioned. The active substances are intercalated mostly as water-soluble carboxylate salts. The host LDH particles are nontoxic and biocompatible, and the intercalated substances are more stable to chemical, thermal and light degradation. Intercalated LDH are prospective drug carriers and drug delivery systems with controlled release of active substances.

**Proděkan chemické sekce Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy v Praze upozorňuje
na přijímací řízení do
bakalářských studijních programů
Chemie, Biochemie a KATA
pro akademický rok 2011/2012.**

Ke studiu budou přijati uchazeči s ukončeným úplným středním nebo úplným středním odborným vzděláním, kteří splní požadavky testu všeobecných studijních předpokladů. Přihlášky a podrobné informace lze získat na adrese: PŘF UK, studijní oddělení, Albertov 6, 128 43 Praha 2, tel: 221 951 155, 221 951 156. Přihlášky ke studiu se přijímají do 28. února 2011.

Další informace naleznete na webových stránkách PŘF UK – www.natur.cuni.cz