

TRADIČNÍ PLNIVA TABLET VE FUNKCI NANONOSIČŮ LÉČIVÝCH LÁTEK

**PAVEL ONDREJČEK, PETRA SVAČINOVÁ,
MILAN ŘEHULA a MILOSLAVA RABIŠKOVÁ**

*Katedra farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
rabiskom@faf.cuni.cz*

Došlo 1.3.13, přijato 6.6.13.

Klíčová slova: montmorillonit, halloysit, imogolit, řízené uvolňování léčiva, tkáňové inženýrství

Obsah

1. Úvod
2. Montmorillonit, imogolit a halloysit jako nosiče léčiv
3. Zvýšení biokompatibility minerálů
4. Závěr

1. Úvod

Jílové minerály (mastek, bentonit, kaolin, halloysit) z povrchově těžných jííl se využívají po dlouhou dobu jako farmaceutické pomocné látky v perorálních i topických lékových formách. Mastek $Mg_6(Si_2O_5)_4(OH)_4$, který může obsahovat i hlinité a železité ionty, se používal jako důležitá pomocná látka do tablet ve funkci plniva; v současné době se spíše přidává jako kluzná látka, mazadlo nebo antiadhezivní látka¹. Také kaolin $Al_2O_3 \cdot 2 SiO_2 \cdot 2 H_2O$ s velmi malou velikostí částic 0,6–0,8 μm se používal k podobným účelům². Vysoce porézní povrch umožnil jeho využití také jako adsorbentu nebo antidiarhoické látky³. Bentonit, $Al_2O_3 \cdot 4 SiO_2 \cdot H_2O$ s příměsí hořečnatých nebo železitých iontů našel využití kromě perorálních lékových forem především ve formách topických. Jeho částice koloidních rozměrů jsou účinným stabilizátorem suspenzí a emulzí². V současné době se používá i jako diagnostická zobrazovací látka při magnetické rezonanci⁴. Jmenované minerály mají široké využití také v jiných průmyslových odvětvích pro své výhodné vlastnosti, jako jsou vysoká mechanická odolnost (automobilový průmysl), ochranná funkce (obalové materiály), ohnivzdorné vlastnosti (výroba kabelů), optické vlastnosti (elektronika) a další. V chemickém průmyslu se využívají např. při katalytických procesech nebo v koloidice⁵.

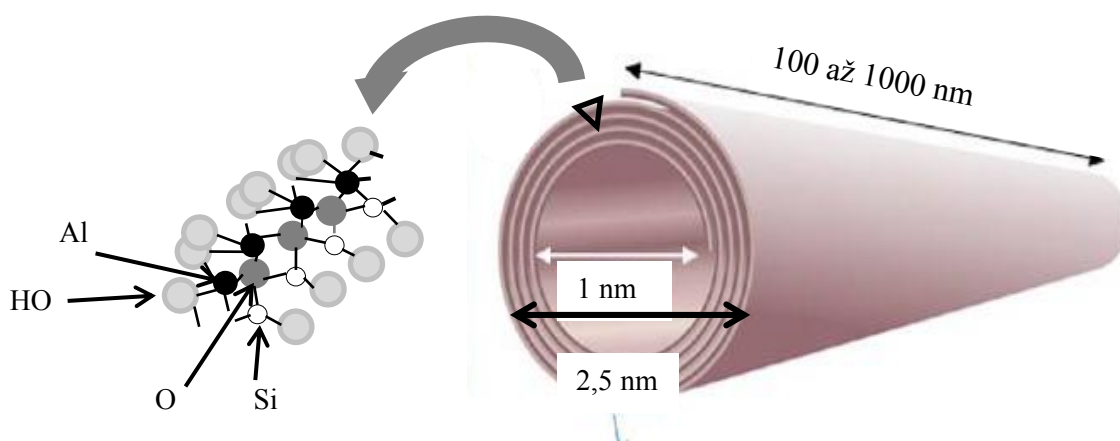
V několika posledních desetiletích se rozvíjí nanotechnologie a stoupá zájem o nanomateriály, které nachá-

zejí uplatnění v mnoha průmyslových aplikacích, včetně předmětů denní spotřeby. Vzhledem ke stoupající celosvětové produkci nanomateriálů, její nulové nebo velmi omezené regulaci a téměř neprobádanému vlivu těchto látek na životní prostředí⁶, dostávají se do popředí zájmu zejména nanomateriály dostupné, levné a nezatěžující životní prostředí. Tak byla díky rozvinutým mikroskopickým technikám odhalena zajímavá struktura některých jílových minerálů, např. montmorillonitu, imogolitu nebo halloysitu.

2. Montmorillonit, imogolit a halloysit jako nosiče léčiv

Montmorillonit je hlavní složkou bentonitu; tvoří jej velmi malé mnohovrstevné destičkové částice, jejichž povrch nese díky silanolovým SiOH skupinám záporný náboj. Vnitřní vrstvy obsahují hliník a hořčík, které mohou být zčásti vyměněny za jiné prvky, případně i větší molekuly, což umožňuje vznik anorganických i organických derivátů⁷. U posledně jmenovaných interkalátů dochází ke značnému rozšíření mezivrství a často také nárůstu specifického povrchu⁸. Pro uvedené schopnosti se tento minerál stal zajímavým pro včlenění molekul řady léčivých látek, např. aminokyselin L-tyrosinu, L-histidinu⁹, timolol maleátu¹⁰, propranolol hydrochloridu¹¹, vitaminů B₁ nebo B₆ (cit.¹²), prokainamidu¹³, buspironu¹⁴, ranitidinu¹⁵, sodné soli diklofenaku¹⁶, lidokainu¹⁷ nebo 5-fluorouracilu¹⁸. Fotoprotektivního účinku montmorillonitu lze využít ke stabilizaci fotosenzitivních léčiv, např. piroxikamu, jehož degradaci vznikají produkty odpovědné za řadu jeho nežádoucích účinků¹⁹. Enkapsulační kapacita pro léčiva se popisuje v rozmezí 25–30 % (cit.²⁰).

Velmi zajímavá je struktura částic imogolitu a halloysitu. Imogolit $Al_2SiO_3(OH)_4$ byl poprvé objeven v roce 1962 v jílovém podílu sopečného popele nazývaného „imogo“ na ostrově Kjúšú v Japonsku²¹. Tento minerál má tvar dutých vrstvených nanotubulů (obr. 1) s vnitřním průměrem 1 nm, vnějším průměrem 2,5 nm a délkou pohybující se od 100 do 1000 nm. Stěny tubulu jsou složeny ze srolovaného gibsitového plátu se silanolovými skupinami SiOH orientovanými do vnitřní části tubulů udělující vnitřnímu povrchu záporný náboj²³. Vnější povrch imogolitu tvoří amfoterní AlOH skupiny, proto se povrchový náboj mění v závislosti na pH okolního roztoku²¹. Tubuly jsou částečně uspořádané do svazků, které tvoří velmi pórovitý materiál s objemem pórů až 60 %, proto se používají jako účinné vysoušedlo²⁴. V kyselých roztocích s pH přibližně 3–5 je možné tubuly dispergovat působením ultrazvuku, zatímco při pH hodnotách nad 7,5 tubuly koagulují. Toto chování je pro ostatní jílové minerály zcela netypické²⁵. Nanotubuly imogolitu je možné syntetizovat. Vzniklé tu-



Obr. 1. Schematické znázornění struktury imogolitového nanotubulu (upraveno podle cit.²²)

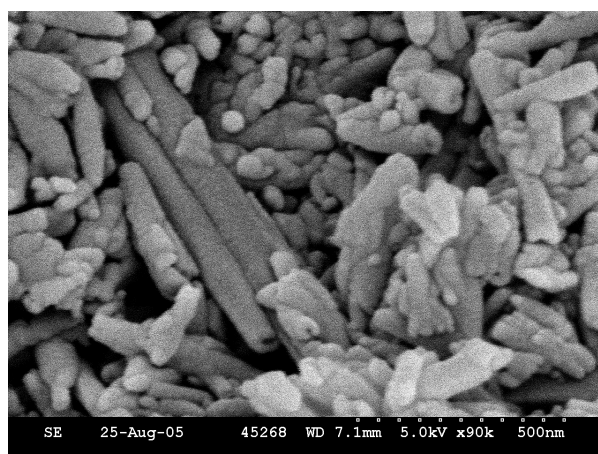
buly mají větší průměr (o 10–15 %) než přírodní minerál. Jedna z prvních syntéz byla popsána v roce 1977 (cit.²³).

Podobně jako imogolit má také halloysit (synonymní název endelit) $\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ tvar vrstvených dutých nanotubulů. Minerál byl pojmenován podle svého objevitele belgického geologa barona Omalia d'Halloya (1707 až 1785) Pierrem Berthierem, který popsal výskyt tohoto minerálu v oblasti Angleure v Belgii²⁵. Je součástí mnoha zvětralých hornin; kde se vyskytuje v různých tvarových modifikacích a hydratovaných formách²⁷. Nanotubuly mají větší rozměry než tubuly imogolitu s vnitřním průměrem 5 až 50 nm, vnějším průměrem 10–300 nm a délkou 0,1 až 20 μm (cit.^{28–30}) v závislosti na místě výskytu (obr. 2). Halloysit se vyskytuje v četných nalezištích, např. v Americe (USA, Brazílie), v Asii (Čína, Japonsko, Korea) i v Evropě (Francie, Španělsko a další)²⁷; proces jeho těžby a izolování minerálu je však poměrně náročný proces, proto existuje poměrně málo komerčních dodavatelů halloysitu³². Halloysit vzniká přeměnou z kaolinu, tj. stáčením jeho destičkovitých vrstvených částic do dutých tubulů halloysitu s mnohovrstevnou stěnou při vhodných podmínkách zvětrávání³³. Na rozdíl od imogolitu jsou SiOH skupiny umístěny na vnějším povrchu tubulu a udílejí mu záporný náboj v širokém rozmezí pH (cit.^{34–36}), AlOH skupiny se nacházejí na vnitřním povrchu a okrajích dutých částic. Při pH menším než 8,5 nese vnitřek tubulů kladný náboj^{34,37}. Halloysit se může vyskytovat ve dvou formách: hydratované, ve které jednotlivé vrstvy stěny nanotubulu poutají vodu a vzdálenost mezi nimi je přibližně 10 Å, a dehydratované s vrstvami vzdálenými 7,2 Å. Počet vrstev ve stěně nanotubulu je 15–20. Hydratovaná forma přechází snadno ve formu dehydratovanou (např. vysušením při 90–150 °C), zatímco získat formu hydratovanou z dehydratované je obtížnější³⁸.

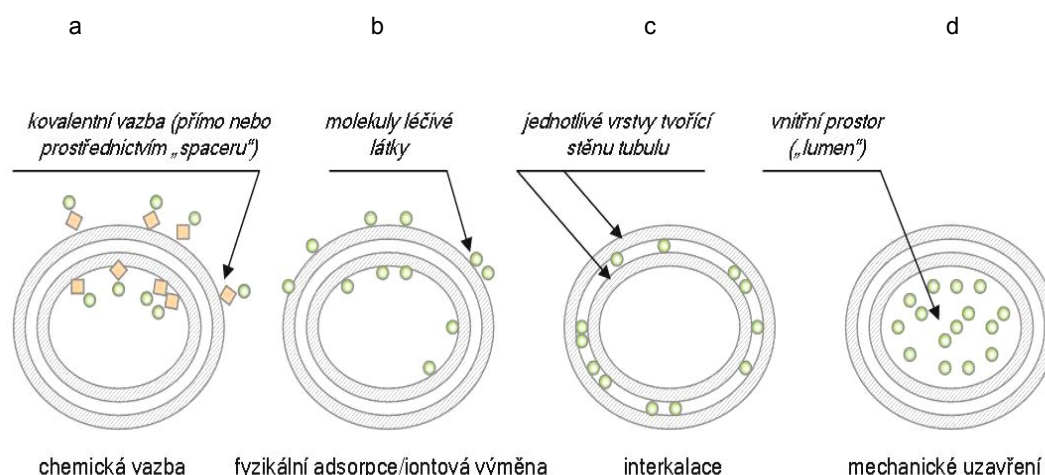
Struktura dutých vrstvených nanotubulů skýtá několik možností k navázání léčivých látek (obr. 3). Molekula

může být navázána kovalentní vazbou na stěnu povrchu tubulu buď přímo nebo prostřednictvím spojovací molekuly – spaceru³⁹ (a); další možností je fyzikální adsorpce na povrch, kdy se iont váže buď nespecificky prostřednictvím elektrostatických sil mezi pevným povrchem a hydratovanou vrstvou obalující iont, nebo specificky, kdy se iont spojuje přímo s pevným povrchem v aktivních polohách⁴⁰ (b); malé polární molekuly, např. glycerol nebo ureu, je možné včlenit mezi jednotlivé vrstvy stěny tubulu za vzniku interkalačních produktů⁴¹ (c) a také dutý prostor uvnitř tubulu skýtá možnost enkapsulace léčiva tzv. vakuovou metodou⁴² (d). Enkapsulační účinnost se pohybuje okolo 40 % (cit.³¹).

Práce zveřejňující navázání léčivých látek na halloysit zahrnují jak hydrofilní léčiva kationtové povahy, např. diltiazem hydrochlorid, propranolol hydrochlorid⁴³, oxytetracyklin hydrochlorid⁴⁴, tak i aniontové charakteru,



Obr. 2. Snímek halloysitových nanotubulů³¹



Obr. 3. Možnosti včlenění léčivých látek do struktury tubulárních systémů

např. sodná sůl diklofenaku³¹, stejně jako léčiva hydrofobní povahy, před jejichž enkapsulací je nutné minerál vhodně upravit (khellin)⁴⁴. Interkalací byl připraven produkt s obsahem 20 % glycerolu jako účinné látky zabezpečující hydrataci pokožky pro topické aplikace⁴⁵. Uvolňování léčiv z nanotubulů je většinou prodloužené a závisí na rozpustnosti konkrétního léčiva v daném disolučním médiu. Dalšího zpomalení disoluce dobře rozpustných látek lze dosáhnout potažením tubulů vhodnými obaly, např. polyakrylátů⁴³, chitosanem^{43,31}, polyethyleniminem⁴³ apod.

Pro vyšší tubulární enkapsulaci je možné vnitřní prostor nanotubulů zvětšit způsobem, který popisuje u halloysitových nanotubulů práce Abdullayeva a spol.⁴⁶. Hliník z vnitřní části lze odstranit pomocí kyseliny sírové. Průměr nanotubulů je tak možné zvětšit několikanásobně z původních přibližně 20 nm až na 73 nm při odstranění 65 % obsaženého hliníku. Vnější průměr tubulů zůstává při této úpravě zachován.

3. Zvýšení biokompatibilitý minerálů

Halloysit, imogolit a montmorillonit jsou prezentovány jako látky s dobrou biokompatibilitou^{47,48}. Perorální podání je bezpečné, nekumulují se v orgánech⁴⁹. Jejich biokompatibilitu je možné ještě zvýšit modifikací povrchu částic. Jak je z obr. 1 patrné, na vnitřním i vnějším povrchu nanotubulů obou minerálů se nachází OH skupiny, které umožňují navázání dalších látek. Obecně se popisuje pozitivní působení povrchově aktivních látek⁵⁰ nebo polyelektrolytů⁵¹. Buněčná toxicita sledovaná na různých buněčných kulturách⁵² prokázala vysokou biokompatibilitu a velmi nízkou cytotoxicitu. Je však třeba říci, že počet toxikologických studií, který by prokázal jednoznačnou bezpečnost podání těchto nosičů např. při parenterálním podání, je nezbytně nutný.

Zveřejněno bylo například navázání γ -aminopropyltriethoxysiloxanu na halloysitové nanotubuly⁵³, kdy v závislosti na předchozí úpravě minerálu je možné docílit navázání látky na vnější povrch tubulů, jejich vnitřní povrch, případně vznik sítě této látky uvnitř tubulů. Na takto modifikovaný povrch je možné navázat další látky, např. oligonukleotidy. Oligonukleotidy jsou slibnými léčivy pro genovou terapii některých nemocí včetně rakoviny, jejich nevýhodou je omezený vstup do buněk a degradovatelnost buněčnými nukleasami. Jako vhodný nosič se použil halloysit modifikovaný γ -aminopropyltriethoxysiloxanem, na nějž se navázaly oligonukleotidy značené fluoresceinem pro lepší identifikaci v buňkách. Vzniklý systém zajistil dobrý průnik léčiva do buněk i jeho významný účinek na nádorové buňky⁵⁴. Složené materiály z halloysitu a polyvinylalkoholu nebo halloysitu a polymethylmethakrylátu se studovaly pro možnost kultivace buněk typu osteoblastů a fibroblastů^{51,55}. Zjistila se silná adherence buněk k povrchu materiálu; buňky navíc vykazovaly v těchto podmínkách dobrý růst. Dosažené výsledky naznačují potenciální využití těchto materiálů v medicíně⁵⁶. Nedávno zveřejněná studie sledovala nanokompozitní materiál tvořený halloysitem, polymethylmethakrylátem a gentamycinem při terapii kostních defektů⁵⁷. Kostní cement vykazoval velmi dobrou přilnavost materiálu ke kostní tkáni. Pomalé uvolňování gentamycinu po dobu více než dvou týdnů zabezpečilo jeho vysokou protimikrobní aktivitu.

Halloysitové nanotubuly je možné využít i jako základ dendrimerů. Název dendrimer vychází z řeckého „dendron“, tj. strom. Na povrch nanotubulu, který funguje jako centrální jádro, je možné navázat větvené polymery i kopolymery a získat symetrické, přibližně kulovité částice různé struktury a velikosti⁵⁸. Na rozdíl od zesíťovaných aglomerátů a dalších asociátů mají dendrimery jednoduchou molekulovou strukturu, kterou lze přesně řídit v rozmezí

5 až 20 nm. Je možné do nich uzavřít molekuly léčivých látek, které se k nim poutají nekovalentními vazbami (iontovými, vodíkovými, hydrofobními) a mohou tak tvořit vhodný mezičlánek ke kovalentně vázaným léčivům v polymerních konjugátech na jedné straně a fyzikálně uzavřeným léčivům v částicích na straně druhé.

4. Závěr

Biokompatibilní jílové minerály se ve farmacii používají jako osvědčené pomocné látky ve funkci plniv, stabilizátorů suspenzí, emulzí, látek zvyšujících viskozitu a látek gelotvorných. Nové studie objevily jejich unikátní strukturu a tvar a ty spolu s dobrou biokompatibilitou, nízkou cenou a snadnou dostupností staví tyto látky do popředí nejen farmaceutického výzkumu. V blízké době se očekává uplatnění těchto látek ve farmacii a medicíně, např. v lékových formách s řízeným uvolňováním léčiv, transportních lékových systémech nebo v tkáňovém inženýrství.

LITERATURA

- Kibbe A. H., v knize: *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Rowe R. C., Sheskey P. J., Owen S. C., ed.) 5. vyd. Pharmaceutical Press, London 2006.
- Palmieri A., v knize: *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Rowe R. C., Sheskey P. J., Owen S. C., ed.) 5. vyd. Pharmaceutical Press, London 2006.
- Guarino A., Lo Vecchio A., Pirozzi M. R.: *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 5, 433 (2009).
- Komárek P., Rabišková M.: *Technologie léků*. Galén, Praha 2007.
- Rawtani D., Agrawal Y. K.: *Rev. Adv. Mater. Sci.* 30, 282 (2012).
- Sovová T., Kočí V.: *Chem. Listy* 106, 82 (2012).
- Ambrogio V., Latterini L., Nocchetti M., Pagano C., Ricci M.: *J. Mater. Chem.* 22, 22743 (2012).
- Mucha M., Pavlovský J., Herecová L., Miček D., Věžníková H.: *Chem. Listy* 106, 1140 (2012).
- Jakab I. N., Hernadi K., Méhn D., Kollár T., Pálinkó I.: *J. Mol. Structure* 651-653, 109 (2003).
- Joshi G. V., Kevadia B. D., Patel H. A., Bajaj H. C., Jasra R. V.: *Int. J. Pharm.* 374, 53 (2009).
- Rojtanatanya S., Pongjanyakul T.: *Int. J. Pharm.* 383, 106 (2010).
- Kevadiya B. D., Joshi G. V., Patel H. A., Ingole P. G., Mody H. M., Bajaj H. C.: *J. Biomater. Appl.* 25, 161 (2010).
- Kevadiya B. D., Joshi G. V., Bajaj H. C.: *Int. J. Pharm.* 388, 280 (2010).
- Joshi G. V., Kevadiya B. D., Bajaj H. C.: *Microporous Mesoporous Mater.* 132, 525 (2010).
- Joshi G. V., Kevadiya B. D., Bajaj H. C.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 36, 1046 (2010).
- Kevadiya B. D., Patel T. A., Joshi G. V., Abdi S. H. R., Bajaj H. C.: *Ind. J. Pharm. Sci.* 72, 732 (2010).
- Kevadiya B. D., Joshi G. V., Mody H. M., Bajaj H. C.: *Appl. Clay Sci.* 52, 364 (2011).
- Kevadiya B. D., Patel T. A., Jhala D. D., Joshi G. V., Bajaj H. C.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 81, 91 (2012).
- Ambrogio V., Latterini L., Nocchetti M., Pagano C., Ricci M.: *J. Mater. Chem.* 22, 22743 (2012).
- Banik N., Hussain A., Ramteke A., Sharmac H. K., Maji T. K.: *RSC Adv.* 2, 10519 (2012).
- Yamamoto K., Otsuka H., Wada S. I., Sohn D., Takahara A.: *Polymer* 46, 12386 (2005).
- Ma W., Yah W. O., Otsuka H., Takahara A.: *Beilstein J. Nanotechnol.* 3, 82 (2012).
- Ohashi F., Tomura S., Akaku K., Hayashi S.: *J. Mater. Sci.* 39, 1799 (2004).
- Ohrai Y., Gozu T., Yoshida S., Takeuchi O., Iijima S., Shigekawa H.: *Jpn. J. Appl. Phys.* 44, 5397 (2005).
- Farmer V. C.: US 4252779, on line (1981): www.freepatentsonline.com/4252779.
- Kloprogge J. T., Frost R. L.: *J. Raman Spectrosc.* 30, 1079 (1999).
- Joussein E., Petit S., Churchman J., Theng B., Righi D., Delvaux B.: *Clay Miner.* 40, 383 (2005).
- Price R. R., Gaber B. P., Lvov Y. M.: *J. Microencapsulation* 18, 713 (2001).
- Du M., Guo B., Jia D.: *Polym. Int.* 59, 574 (2010).
- Cavallaro G., Donato D. I., Lazzara G., Milioto S.: *J. Phys. Chem., C* 115, 20491 (2011).
- Krejčová K., Deasy P. B., Rabišková M.: *Čes. Slov. Farm.* 62, 28 (2013).
- Wilson I. R.: *Clay Miner.* 39, 1 (2004).
- Adamo P., Violante P., Wilson M. J.: *Geodema* 99, 295 (2001).
- Itami K., Fujitani H.: *Colloids Surf., A* 265, 55 (2005).
- Levis S. R., Deasy P. B.: *Int. J. Pharm.* 243, 125 (2002).
- Tari G., Bobos I., Gomes C. S. F., Ferreira J. M. F.: *J. Colloid Interface Sci.* 210, 360 (1999).
- Ariga K., Ji Q., McShane M. J., Lvov Y. M., Vinu A., Hill J. P.: *Chem. Mater.* 24, 728 (2012).
- Lvov Y. M., Shchukin D. G., Möhwald H., Price R. R.: *ACS Nano* 2, 814 (2008).
- Bianco A., Kostarelos K., Partidos C. D., Prato M.: *Chem. Commun.* 2005, 571.
- Herzogová L., Doušová B., Lhotka M., Machovič V., Schweigstilllová J., Koloušek D.: *Chem. Listy* 106, 759 (2012).
- Tajima T., Suzuki N., Watanabe Y., Kanzaki Y.: *Chem. Pharm. Bull.* 53, 11 (2005).
- Kelly H. M., Deasy P. B., Ziaka E., Claffey N.: *Int. J. Pharm.* 274, 167 (2004).
- Levis S. R., Deasy P. B.: *Int. J. Pharm.* 253, 145 (2003).
- Price R. R., Gaber B. P., Lvov Y. M.: *J. Microencapsulation* 18, 713 (2001).
- Suh Y. J., Kil D. S., Chung K. S., Abdullayev E., Lvov Y. M., Montagy D.: *J. Nanosci. Nanotechnol.*

- 11,661 (2001).
46. Abdullayev E., Joshi A., Wei W., Zhao Y., Lvov Y. M.: *ACS Nano* 6, 7216, (2012).
 47. Zhou W. Y., Guo B., Liu M., Liao R., Rabie B. M., Jia D.: *J. Biomed. Mater. Res., Part A* 93, 1574 (2010).
 48. Zhang L., Wang T., Liu P.: *Appl. Surf. Sci.* 2555, 2091 (2008).
 49. Baek M., Lee J.-A., Choi S.-J.: *Mol. Cell. Toxicol.* 8, 95 (2012).
 50. Kondej D., Sosnowski T. R.: *Inhal. Toxicol.* 25, 77 (2013).
 51. Vergaro V., Lvov Y. M., Leporatti S.: *Macromol. Biosci.* 12, 1265 (2012).
 52. Vergaro V., Abdullayev E., Lvov Y. M., Zeitoun A., Cingolani R., Rinaldi R., Leporatti S.: *Biomacromolecules* 11, 820 (2010).
 53. Yuan P., Southon P. D., Liu Z., Green M. E. R., Hook J. M., Antill S. J. Kepert C. J.: *J. Phys. Chem.* 112, 15742 (2008).
 54. Shi Y. F., Tian Z., Zhang Y., Shen H. B., Jia N. Q.: *Nanoscale Res. Lett.* 6, 608 (2011).
 55. Ishikawa K., Akasaka T., Yawaka Y.: *J. Biomed. Nanotechnol.* 6, 59 (2010).
 56. Liu M., Li W., Rong J., Zhou W. Y.: *Colloid Polym. Sci.* 290, 895 (2012).
 57. Wei W., Abdullayev E., Hollister A., Mills D., Lvov Y. M.: *Macromol. Mater. Eng.* 297, 645 (2012).
 58. Mu B., Zhao M., Liu P.: *J. Nanopart. Res.* 10, 831 (2008).

P. Ondrejček, P. Svačinová, M. Řehula, and M. Rabišková (*Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové*): **Traditional Tablet Fillers as Nanocarriers of Drugs**

Clay minerals such as talc, bentonite or kaolin have been used as pharmaceutical excipients for quite a long time. Recently, small size and interesting structure of their components such as montmorillonite and halloysite or newly discovered imogolite, became interesting as inexpensive and environment-friendly nanomaterials. In addition to their use in industry, they seem to be promising drug nanocarriers. The present review describes the recent research of their utilization in controlled drug release and outlines their potential use as biocompatible materials in medicine and tissue engineering.