



## الهيدروكسيدات ثنائية الطبقة: استعراض

### Layered double hydroxides: A review

P Nalawade, B Aware, V J Kadam and R S Hirlekar

إن اتحاد مواد ذات طبقة ثنائية البعد وإدخال تقنية توفر مساحة جديدة لتطوير هجائن نانوية لتؤدي المطلوب. الهيدروكسيدات ثنائية الطبقة (LDH) عبارة عن مواد معدنية ومركبة مع طبقات من البروسيت موجب الشحنة من خليط هيدروكسيدات المعادن. ويوجد تبادل الأيونات في المسافات البينية لتعويض الشحنة الموجبة من شحنة البروسيت. بما أن معظم الجزيئات الثنائية لها شحنة سالبة، فإنها تتحد مع LDH. والعديد من أدوية القلب والأوعية الدموية ومضادات الالتهابات إما أن تكون أحماضا هيدروكسيلية أو مشتقاتها لهذا يمكنها تبادل الأيونات مع LDH للحصول على المطلوب.

إن لمركبات LDH أهمية تكنولوجية في عملية التحفيز، الفصل، التكنولوجيا، الطب وهندسة المركبات النانوية.



## المقدمة

تحتوي المادة الحية على آليات نانوية، وتركيبات نانوية حيوية، لذلك فإن مجال الأحياء والطب هما المجال الأول لتطبيق تكنولوجيا النانو. ونختص بذلك اتحاد مواد ذات الطبقات الثنائية البعد وإدخال تقنية توفر مساحة جديدة لتطوير هجائن نانوية لتؤدي المطلوب. إن للهجائن النانوية مها معقدة وذلك لأن معظم الجزيئات الحيوية (نيوكليوسيد أحادي الفوسفات و ATP) والتي لها شحنة سالبة يمكنها أن تربط بين طبقات الهيدروكسيد لتعوض شحنة الأيونات خلال التبادل الأيوني. إن الهيدروكسيدات ثنائية الطبقة LDH يمكن تسميتها رواسب أنيونية، ومواد من هذه العائلة هي هيدروالتسيت (Mg-Al-C03).

إن لمركبات LDH أهمية تكنولوجية في عملية التحفيز، الفصل، التكنولوجيا، الطب وهندسة المركبات النانوية.

## الهيدروكسيدات ثنائية الطبقة LDH

إن التركيب الكيميائي للهيدروكسيدات ثنائية الطبقة LDH (شكل 1) يمكن التعبير عنه بشكل عام



حيث M(II) كاتيون ثنائي التكافؤ، M(III) كاتيون ثلاثي التكافؤ، A الأنيون البيني، n شحنة الأيون البيني و x و y ثوابت كسرية.

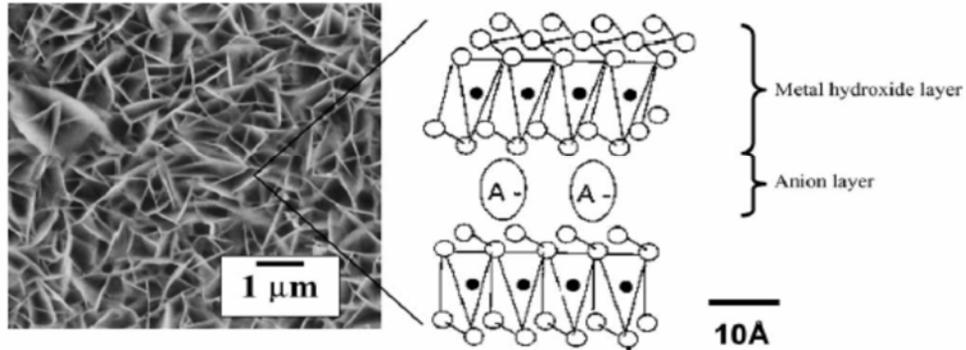
ويمكن إضافة أيونات عضوية وغير عضوية بين طبقات الهيدروكسيد عن طريق التبادل الأيوني أو الترسيب. ويحتوي LDH على مغنيسيوم وألومنيوم و الذين يستخدمان كمضادات للحموضة وعوامل مضادة للبيسين، مع ذلك فإن LDH يعتبر حيويًا نوعاً ما.

إن هجائن حيوية من LDH مع الجزيئات الحيوية (نيوكليوسيد أحادي الفوسفات و ATP) يمكن تصميمها وتنظيمها صناعياً لتحقيق فرصة لايصال وتوزيع الجزيئات الحيوية في العلاج الجيني وتوزيع الدواء.

وتلعب LDH دوراً كعوامل غير عضوية قابلة للذوبان في جينات مختلفة وجزيئات DNA الحيوية. إن إدخال جزيئات حيوية سالبة الشحنة في الفراغات البينية يعطي استقراراً عالياً في



الطاقة من خلال التفاعل الالكتروستاتيكي بين البروسيت الكاتيوني المشابه في الطبقات والجزئيات الحيوية الأنيونية . مثل هذه الجزئيات الحيوية تتشارك بين طبقات الهيدروكسيد ويمكن تذويبها في وسط حمضي، وذلك يوفر طريقة من استعادة مغلفة وإدخال الجزئيات الحيوية. إن استضافة جزئيات نشطة بيولوجيا داخل LDH يلعب دوراً يمكن تشبيهه " غطاء قارورة



شكل (1) مخطط تفصيلي يوضح تركيب LDH ( طبقة هيدروكسيدات الفلزات في الطبقات العليا السفلى وفي الوسط طبقة الأنيون).

كيميائي" مما يحمي المضيف من الانحلال. إن إضافة المزيد من أنواع سالبة الشحنة يمكن أن يحقق طرق محسنة من العقاقير ومواد جينية ليتم إضافتها للخلية، إذا ما تم بلعها فإن هجائن نانوية من LDH مع جزئيات حيوية ستتحرك لتخترق الغشاء المخاطي للأمعاء وفي النهاية تصل إلى مجرى الدم. بعد ذلك فإن الهجين المتعادل يمكنه أن يدخل الخلايا من خلال غشاء الخلية ذي الشحنة السالبة بدون حدوث تنافر. ويمكن تجربتها فقط بواسطة أنيون مضيف. وفي داخل الخلية ينهار LDH بواسطة الليسوسومات الناتجة من عملية الإدخال.

وتكون مواد LDH غير مستقرة في الظروف الحمضية، ولا تبقى حية لفترة طويلة في المعدة بالرغم من وجود غطاء داخلي مناسب. ويمكن أن يتحقق تحرير بطيء للعقاقير في الأمعاء الدقيقة مما يؤدي إلى إرسال مؤثر من مواد الجينات الرقيقة إلى الخلايا.



## العلاج بالعقاقير

إن عقاقير DNA تعتبر عامل علاجي جيني محكم، يمكن إدخالها في LDH لتكون هجين نانوي من LDH (شكل 2)، والذي يحمي جزيء الدواء المدخل من الانحلال، وكذلك يحسن عملية اختراق الخلية. هجين LDH النانوي الحيوي يجنب حدوث آثار محددة (aptameric) حيث يؤدي إلى ارتباط غير محدد من النيوكليوتيدات العلاجية). وحالما تدخل هجائن عقاقير LDH للخلية، فإن طبقات هيدروكسيد تخرج عن طريق إذابتها في الليسوسومات، حيث أن PH يكون حامضياً تحرر الجزيئات البيولوجية المغلفة.

## تحضير الهيدروكسيدات الثنائية الطبقة LDH

### طريقة إعادة التشكيل

يتم تسخين أملاح عند درجة حرارة C 500 لمدة 4 ساعات في النيتروجين بنسبة تسخين  $5^{\circ}\text{C}/\text{mm}$ .

هذه المادة الصلبة بعد ذلك تضاف إلى محلول يحتوي على مياه منزوعة الكربون مع جزيء مضيف. فعندما تكون (7-8) pH فيمكن تعديله بواسطة هيدروكسيد الصوديوم NaOH، بعد ذلك فإن رواسب قديمة عند درجة حرارة الغرفة يمكن أخذها و تنقيتها، وتغسل بماء منزوع الكربون وأخيراً تجفف في الفراغ.

### طريقة تشارك الرواسب

يضاف خليط من محلول من أملاح فلزين مختلفين في ماء منزوع الكربون قطرة قطرة لمدة ساعات إلى محلول مائي يحتوي على أنواع عضوية مضيئة عند نيتروجين الجو. خلال عملية المعيرة بالتحليل الكيميائي فإن المحلول (7-8) pH يتم تعديله بإضافة 0.1 N NaOH لزيادة عملية الترسيب. ثم يترسب و يترك لمدة 24 ساعة، يصفى، يغسل بماء منزوع الكربون وفي النهاية يجفف في الفراغ. ويمكن تحضير هجائن جزيئات LDH الحيوية عن طريق تبادل

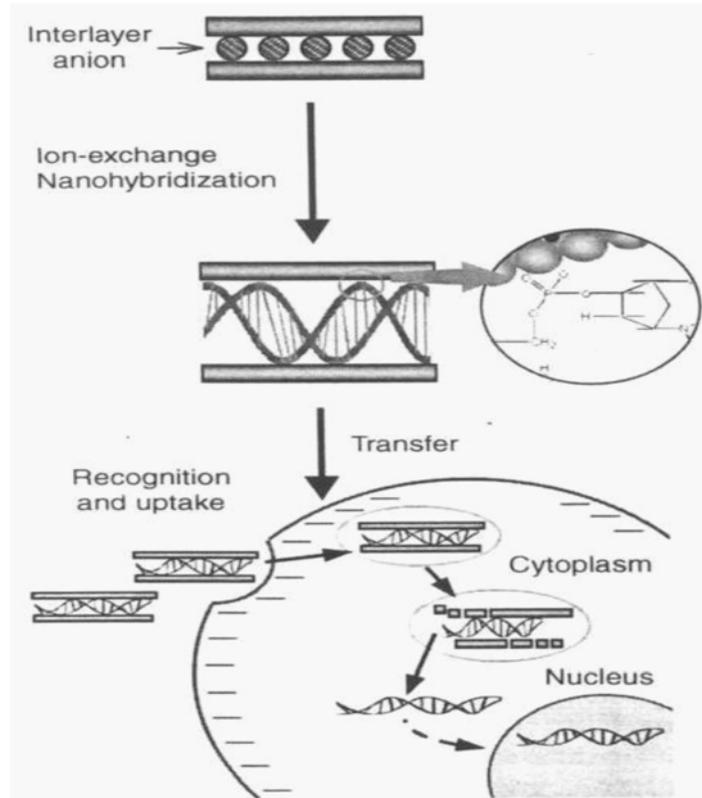


الأيونات البينية مع الأيونات في LDH مع جزيء حيوي. إن طريقة تشارك الرواسب تعطي نتائج ( أكثر بثلاث مرات ) طريقة إعادة التشكيل.

### خصائص الهيدروكسيدات ثنائية الطبقة LDH

يمكن تحديد العناصر المتفاعلة من كل هجين LDH مع جزيء حيوية بالتحليل العنصري (CHN) ، قياس الجاذبية الحرارية (TG)، الحث المقترن بالتحليل الطيفي للبلازما (ICP) ويمكن أن نتأكد من تركيب كل هجين بواسطة قياسات XRD باستخدام تصفية النيكل، إشعاع Cu-Ka مع حيود شعاع أحادي اللون من الجرافيت، طيف التحت حمراء (IR)، يمكن أن نحصل عليه بواسطة مطياف FT-IR بطريقة القرص المدمج من بروميد البوتاسيوم العالي.

ويمكن دراسة التركيب النانوي للهجين بواسطة حيود أشعة اكس على الجزيئات الحيوية (CMP, AMP, GMP and ATP). وبالأخذ في الحسبان تشابه البروسيت مع LDH ( 4.8 °A)، وتم تقدير ارتفاعات هجين LDH مع الجزيء الحيوي لتكون : CMP، 9.7°A، AMP، 12.1°A، GMP، 13.6°A و ATP، 14.6°A. وهذا يعني أن النيوكليوتيدات تميل إلى ترتيب أحادي



شكل(2) مخطط تفصيلي يوضح عملية التهجين وعمليات النقل المحتملة في هجين LDH النانوي الحيوي إلى الخلية.

الطبقة. وقد أفادت التقارير أن المواد الأنيونية (مجموعات الفوسفات) تسير باتجاه طبقات LDH لزيادة التجاذب الكهروستاتيكي. وإذا أخذنا بعين الاعتبار أن كثافة الشحنة للطبقات حوالي 22 إدخالاً مرتبة بشكل عمودي على طبقة الهيدروجين. ويعتمد الترتيب التخطيطي الجزيئي للطبقة البينية في LDH على المسافات الأساسية والحجم الجزيئي للإدخالات المتوافقة.



## كفاءة النقل والامتصاص الخلوي في هجين الجزية الحيوي مع LDH:

عادةً ما تكون الجزيئات الحيوية مستقرة بشكل مناسب في شبكة LDH، ومن الممكن أن تكون غير متداخلة عن طريق التبادل الأيوني مع الأنيونات الأخرى أو مع ثاني أكسيد الكربون الجوي. وتسمح هذه الخصائص لجزية LDH لأن يوضع كدواء جديد أو حاملات جينية إذا كانت تحققت كفاءة النقل، فإن هجين النظائر [32P]—LDH—ATP والذي تم تحضيره عن طريق التبادل الأيوني وقد تم رصد امتصاص مثل تلك الهجائن بواسطة الخلايا حقيقية النواة وعلاقتها بفترة الحضانة. وقد قدم هجين ATP—LDH ليدخل خلايا HL-60 في وقت زمني قصير نسبياً. ووجدت كفاءة النقل لتكون أعلى (أكثر لتصل إلى 25 طية) بعد ساعتين من الحضانة، ويصبح امتصاص كمية من الهجائن أقل (من 12 طية). إن لمجموعات الفوسفات الثلاثي [32P] ATP شحنة سالبة، والتي تمنع [32P] ATP أن يكون منضوياً في خلية بتأثير جدر الخلية السالبة الشحنة. وعلى العكس من ذلك فإن التهجين بين ATP وأسطح LDH المتعادلة الشحنة من مجموعات أنيونات الفوسفات في ATP من خلال الشحنة الكاتيونية في LDH، والتي تؤدي إلى التقام للخلايا وتعزيز كفاءة النقل.

زيادة فترة الحضانة في ثاني أكسيد الكربون الجوي، فإن المزيد من ATP سوف ينطلق من الفراغات البيئية في شبكة الهيدروكسيد. على الرغم من ذلك، فإن كفاءة النقل للهجين ستبقى أعلى من تلك في ATP وحدها (أعلى بمعدل 4 طيات) بعد حضانة لمدة 24 ساعة. وكذلك التهجين بين الطبقات الكاتيونية والجزيئات الحيوية الأنيونية يعزز بقوة كفاءة النقل للجزيئات الحيوية إلى خلايا وأعضاء الثدييات.

## التحكم في توصيل الدواء بواسطة LDH:

إن إضافة واحدة من جزيئات LDH للحصول على الدواء المطلوب في الماء عند درجة حرارة الغرفة ينتج من إدخال هذه الجزيئات بين صفائح المضيف. إن جزيئات LDH يمكنها أن تتضخم لأكثر من 20 أ° لتستوعب جزيئات جديدة مضافة. وتحفظ LDH بخصائص مضادات الحموضة ومضادات اليبسين. إن منتجات مضادات الحموضة (TALCIDTM) و [5, (OH), Al, Mg<sub>5</sub>] CO<sub>2</sub> وأدوية مثل [ALTACITETM] تحتوي LDH، أيبروفين، فايروكسين، جيمفبيريوزيل، حمض ثنائي البروبيلينتيك، حمض



رباعي بيفينيل لاسيتيك وحمض تولفيناميك] يتم إدخالها بشكل عكسي إلى LDH وعدد ممن أدوية القلب والأوعية الدموية ومضادات الالتهابات، إما أن تكون أحماض كربوكسيلية أو مشتقاتها، يمكن أن تدخل بالتبادل الأيوني في LDH للحصول على العلاج المطلوب.

بعيد عن إمكانية استخدام هذه المواد لإيصال الدواء في الجسم الحي، فإنه من الممكن التحكم في نقطة إطلاق وتشكيل الدواء باختبار أيونات الفلزات في الطبقات المضيفة. ويمكن التحكم في أداء مضاد الحموضة واستقرار pH عن طريق اختيار طبقات الفلز، والتي تقيد التفاعلات الجزيئية والديناميكية، ويجب أن يتحسن مدى الاستقرار. وكذلك من المتوقع تحسن صفات طعم المركب.

إن عملية الإدخال إلى هيدرواليسات (HTIC) تحدث تعديلا في إطلاق DIC، ويمكن اعتبار المنطقة البينية في هذه المصفوفة كأوعية ميكروية، ربما يخزن الدواء ويطلق عن طريق عملية عدم الإدخال خلال وجود الأيونات في الأمعاء الدقيقة. إن إطلاق DIC يعتمد على الانتشار في الجسم ولا يعتمد على تركيز الدواء. الدراسات المخبرية وضحت أن الدواء ينطلق في عملية عدم الإدخال من خلال تبادل الدواء مع أيونات موجودة في الوسط المذاب. عندما يكون pH يساوي 7.5 فإن الدواء ينطلق من HTIC DIC ويكون أبطأ من ذلك في الخليط الفيزيائي والذي يكتمل بعد 9 ساعات. ويعطي التحليل الحركي أهمية للانتشار خلال الجسم للتحكم في نسبة لإطلاق الدواء. بالتالي يؤدي إدخال عكسي لعدد من أدوية القلب والأوعية الدموية ومضادات الالتهابات النشطة إلى LDH إلى إيصال الدواء.

### دواء مضاد للسرطان باستخدام LDH

إن مشتقات حمض الفوليك [حمض الفوليك وميثوتريكسات (MTX)] يتم تهجينها مع LDH عن طريق تفاعل التبادل الأيوني. ويستخدم MTX في العلاج للكثير من أنواع السرطانات. كن نصف عمر البلازما قصير جدا في MTX والذي يستلزم جرعة عالية والتي تؤدي إلى مقاومة الدواء ومسمات غير محددة في الخلايا العادية المتكاثرة. إن إدخال MTX إلى LDH يحمي MTX من الانهيار خلال عملية الانتقال، بينما التبادل الأيوني مع انحلال حمضي يمكن أن ينتج من التحكم في الإطلاق. وكذلك من المحتمل أن تؤثر LDH على نفاذية MTX من خلال حاجز الخلية، مما يحقق تحسن كبير. تشير كل من نماذج حيود أشعة اكس والتحليل الطيفية إلى أن هذه الجزيئات تدخل إلى الطبقات البينية للهيدروكسيد.



ويجرى اختبار الامتصاص الخلوي للهجين MTX-LDH في الخلايا الليمفية (أوتار الإنسان)، وخلية SaOS-2 (خلية عظمية) باستخدام MTT [3- (4،5- ثيازول ثنائي الميثيل-2-yl) -2 بروميد ثلاثي فينيل الزوليوم] في الفحص المختبري. التكاثر الأولي لخلية SaOS-2 أكثر قوة باستخدام هجين MTX-LDH منها باستخدام MTX وحدها. كذلك يلعب LDH دورا كمصفوفة توصيل حيوية للدواء وزيادة كفاءة التوصيل.

الكامبوثوسين (CPT) Campothecin، الذي يمنع توبويزوميرازي topoisomerase I (إنزيم موجود في تماثل DNA)، تتم دراسته لعلاج أنواع عديدة للسرطان. CPT عبارة عن قلويد اندول خماسي الحلقة، مع محطة طرفية تحول بسهولة بين لاكتونات البيئة المحيطة (pH<5) إلى كربوكسيلات (pH<8). لتنشيط CPT يجب أن تكون تركيبة اللاكتون هي السائدة، ومع ذلك فقط النموذج النشط يذوب في الماء، ومما يعطي انتشارات بسيطة في المحاليل الفسيولوجية تمثل صعوبة في إيصال الجرعة بكفاءة. وأظهرت دراسة طريقة توصيل جديدة للأدوية غير أنيونية وغير ذائبة مثل CPT والتي تحمل الدواء في أيون غروي، والذي بعد ذلك يدخل في أنفاق نانومترية في LDH. ويحقق هذا المركب خصائص مشابهة للخلايا السامة للدواء المعروف، لكن هجائن نانوية يمكن أن تتحكم في الجرعة من خلال توزيع المركبات في الماء. لوحظت زيادة المادة المذابة بمعدل ثلاثة أضعاف بالمقارنة مع الدواء المعروف. إن القدرة على استهداف الجزيئات الحيوية في السطح الخارجي للهجائن كالتحكم في إطلاق المركبات يشير إلى أن هذه الهجائن ربما تستخدم في توصيل مع محلول مائي فقير من أدوية غير أنيونية.

### تحسين الاستقرار في الفيتامينات

الفيتامينات [ حمض ريتينول (vita)، حمض اسكروبي (vitC) وبركوميزول (vitE) ] والتي تعتبر حساسة جدا لكل من الضوء، الحرارة، الأكسجين وغيرها يمكن أن تستقر بعد إقحامها في LDH.



## تجنب الآثار الجانبية للأدوية

إن ممتصات الأشعة فوق بنفسجية، تستخدم كمنتجات للوقاية من الشمس، ربما تشكل مشكلة في السلامة عند استخدامها بتركيزات عالية، وعندهما يسمح لها بان تمتص في الجسم من خلال الجلد. هذه المشكلة ربما يمكن حلها بإقحام ماصات UV العضوية في الفراغات النانوية في LDH. الأدوية المسكنة المضادة للالتهابات، تستخدم في علاج الروماتيزم، مخلقة آثاراً جانبية مثل قرحة المعدة والاثني عشر. إن عملية إقحام اندوميثاسين مع LDH يقلل من تلف المعدة.

### عملية إدخال الأحماض الأمينية و الببتيدات في LDH

إن DNA عبارة عن جزيئات في حجم الماكرو أنيونية ويمكن أن تتوقع أن يمكن إقحامها بواسطة طريقة التبادل الأيوني. وتوجد الأحماض الأمينية كأيونات سالبة وايونات موجبة ومتعادلة (pH7). مع ذلك فإن إدخال الأحماض الأمينية في البروتين يؤدي إلى توقع صعوبتها باستخدام طريقة مشاركة الرواسب وطريقة إعادة التشكيل. إنها في بعض الأحيان يمكن أن تدخل جزيئات متعادلة والتي لا يمكنها أن تدخل مع بعض الأحماض الأمينية إلى Zn—Al LDH و Mg—Al LDH.

وبسبب أن الحمض الأميني يوجد على شكل أيونات موجبة الشحنة في الفراغات البينية، فإن أيونات أخرى (OH<sup>-</sup> or CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>) يجب إدخالها في نفس الوقت حيث يحدث تعادل كهربائي لحمض الأمين مع LDH والذي يعيد عملية الإدخال. مع ذلك فإن حمض الأمين والذي يشارك في عملية الإدخال أيضاً يجب أن يدخل مع طبقة موجبة من LDH ليس بواسطة قوى كولوم وإنما عن طريق الروابط الهيدروجينية. ويوضح طيف MASS-NMR لكل من LDHglycine و LDH-leucine عدم وجود تركيب لبقة LDH في طريقة إعادة التشكيل والمسافة بين الطبقتين قد تغيرت. في مجموعة من أحماض أمينية أكثر نشاطاً يترتب الجزيء في تركيب ثنائي الطبقة في LDH كما وجد بواسطة XRD. في الأحماض الأمينية أخرى فإن محور طويل من جزيء حمض الأمين مواز لجزيء LDH.

ويعرض نموذج XRD وطيف MASS-NMR أن LDH-aspartame له مسافات بينية تساوي 2.2 nm، ويعرض إشارة حادة عند 9 ppm، مما يؤدي إلى تركيب ثنائي الطبقة من الاسبرتايم في المسافات البينية. هذه التركيبة صحيحة بسبب وجود فينيل لانينين



phenylalanine، أيضا تعطي أن تركيب الطبقة الثنائية يتكون من وجود مجموعة كبيرة من الفينيل النشطة. إن الحمض الأميني من السهل إقحامه في H<sub>2</sub>O، وذلك بسبب التفاعل بين طبقة LDH الموجبة وأيونات ذات شحنة موجبة ليست روابط هيدروجينية قوية. هذا التشارك في طريقة الإدخال يعد صحيحا بالنسبة للبتيدات. على الرغم من إطلاق سهل من حمض الأمين في الماء من المحتمل اقتراحه لحل المشكلة في التحكم في عملية الإطلاق. وهي تعطي أن حمض الأمين / LDH يمكن أن يستخدم كمخزون للحمض الأميني والممتازات.

### الاستنتاجات

إن عملية تهجين الأدوية أو الجزيئات الحيوية مع LDH يؤدي إلى زيادة كفاءة النقل واستقرار ملحوظين. وتكون هجائن LDH مفيدة كمخازن وحاملات للجينات، وأدوية وجزيئات فعالة أخرى. وسوف يمكن LDH التحكم في العديد من الأمراض، وتشخيصها وعلاجها بأقل تدخل جراحي ممكن، وكذلك قد تساهم في تحسين المستوى الصحي وفترة الحياة. وستكون LDH الانجاز القادم في نظام توصيل الأدوية.

تمت الترجمة في المركز العلمي للترجمة

[www.trgma.com](http://www.trgma.com)

30-12-2010