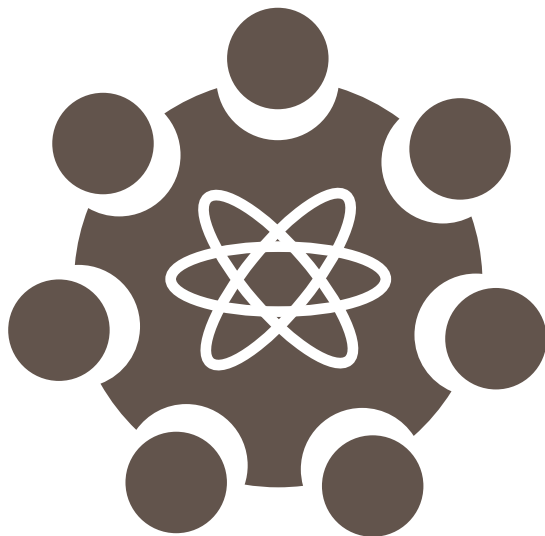


Kulatý stůl

Dynamická nukleární polarizace
pro pokročilé materiály a technologie
(DNP4TEC)



29.května 2018, Praha

Ing. Jiří Brus PhD.
Tel.: +420 296 809 350
Fax.: +420 296 809 410
E-mail: brus@imc.cas.cz

Posluchárna B
Ústav makromolekulární
chemie AV ČR, v.v.i.
Heyrovského nám. 2
162 06 Praha 6



Akademie věd
České republiky

Strategie AV21

Špičkový výzkum ve veřejném zájmu



**Společná laboratoř NMR spektroskopie pevného stavu
ÚMCH AV ČR, v.v.i. a ÚFCH JH AV ČR, v.v.i.**



pořádají

Kulatý stůl

pro setkání odborníků z akademické obce, veřejných vysokých školy a průmyslových společností s cílem formulovat „atraktivní oblasti“ výzkumu s přesahem do průmyslového sektoru a rozvíjet spolupráci mezi vědeckou a komerční sférou

Dynamická nukleární polarizace pro pokročilé materiály a technologie (DNP4TEC)

v rámci aktivit programu Strategie Av21



Molekuly a materiály pro život

klub B a C
Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i.
Heyrovského nám. 2, Praha 6

Molekuly a materiály pro život

Výzkumný program Strategie AV21 pro novou generaci léčiv a biomateriálů

Molekuly a materiály pro život

Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i. (ÚMCH), Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i. (ÚOCHB) a Ústav fyzikální chemie J. Heyrovského AV ČR, v.v.i. (ÚFCH) společně realizují výzkumný program Molekuly a materiály pro život, který se zaměřuje na výzkum nových chemických technologií s důrazem na ochranu životního prostředí a vývoj nových prostředků pro moderní medicínu.

- **Makromolekulární systémy a biomateriály pro moderní medicínu** (Ing. Jiří Brus PhD, brus@imc.cas.cz, ÚMCH)
- **Biologicky aktivní molekuly** (Prof. Ing. Michal Hocek, CSc., DSc., hocek@uochb.cas.cz, ÚOCHB)
- **Nanostrukturní materiály pro katalýzu a ochranu životního prostředí** (Prof. RNDr. Ladislav Kavan, CSc., DSc., kavan@jh-inst.cas.cz, ÚFCH)

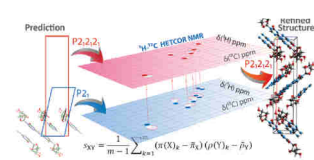
Společná laboratoř NMR pevného stavu ÚMCH AV ČR, v.v.i. a ÚFCH JH AV ČR, v.v.i.

Místem, kde se přirozeně prohlubují kontakty mezi vědeckými ústavami a průmyslovými partnery, jsou aplikační laboratoře, které kromě vlastního výzkumu poskytují odborný servis. Jednou z metod, která tu nabízí cenné služby, je nukleární magnetická rezonance (NMR), schopná poskytovat informace o struktuře látek na molekulární i vyšší úrovni. Zvláště vyhledávaná partnery z farmaceutického průmyslu a odpovídajících fakult při vývoji biologicky aktivních materiálů je pro svůj unikátní spektrometr Společná laboratoř NMR spektroskopie pevného stavu ÚMCH AV ČR a ÚFCH JH AV ČR.



<http://goo.gl/nSjWQP>

Spolupráce s farmaceutickým průmyslem

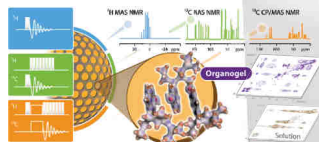


Vývoj nové generace lékových přípravků se při sofistikované syntéze aktivních substancí neobejde bez detailního pohledu do jejich struktury. Nukleární magnetická rezonance (NMR) schopná detailně zkoumat stav pevných látek, se tady ukazuje být takřka univerzální metodou. Právě ve Společné laboratoři NMR spektroskopie pevného stavu se spolupráci s vysokými školami a farmaceutickými společnostmi se zdokonalují nové postupy analytických technik NMR krystalografie, umožňující efektivní a spolehlivé monitorování výroby farmakoproduktů, snadnou a bezpečnou identifikaci příměsí a detailní popis krystalové struktury farmaceuticky aktivních látek. Konečným cílem výzkumu je optimalizace těchto postupů pro charakterizaci nových léčiv na bázi nanokrystalických systémů.

Crysl. Growth Des. 2016, 16 (12), pp 7102–7111
DOI: 10.1021/acs.cgd.6b01341

Výstupy programu pro rok 2017

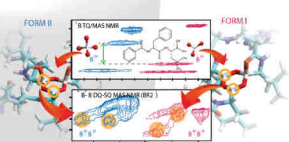
Nanomateriály ve službách medicíny



V oblasti nanomedicíny nedávné úsilí o optimalizaci terapeutické účinnosti nově objevených léčiv vedlo k formulaci originálních nanostrukturních systémů, které umožňují nejen cílené doručení léčiva, jeho řízené uvolňování, ale také kombinují výhody pevných a kapalných lékových forem. Ve spolupráci s farmaceutickými společnostmi soustavně rozvíjíme experimentálně-výpočetní strategie, které poskytují jasný pohled na strukturu těchto komplexních systémů polymerních mikročástic pro podávání léků, často exotických fází léčiv (organogelů), které reprezentují netradiční formu hmoty nacházející se na rozhraní kapalné a pevné fáze.

Mol. Pharmaceutics, 2017, 14 (6), pp 2070–2078
DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00167

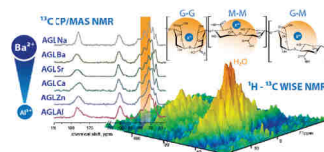
Peptidové deriváty kyseliny boronové



Organické sloučeniny obsahující bor jsou již dlouho známé jako účinné léčivé látky. Nedávné výzkumy vedly k objevení mnoha slibných vysoce účinných farmaceutických prostředků vykazujících protirakovinnou a antibakteriální aktivitu. Pro plné využití těchto systémů jsme formulovali efektivní experimentální proceduru, které umožňují rychle a spolehlivě popsat vznik unikátních struktur těchto látek v pevném stavu. Díky schopnosti přesně popsat všechny procesy, ke kterým dochází při výrobě a formulaci léčiv, se tak otevřela další cesta k optimalizaci nových vysoce aktivních kancerostatik.

Phys. Chem. Chem. Phys., 2017, 19, 487–495
DOI: 10.1039/C6CP06555D

Alginátové filmy pro buněčné transplantace



V souvislosti s vývojem nových biomateriálů se zabýváme přírodními polysacharidy, které jsou používány například při buněčných transplantacích, jako ochranná vrstva mezi poškozenou tkání a obvazem či ve spojení s živými buňkami, kdy slouží jako inkoust do 3D tiskáren pro tisk matrice lidských orgánů, např. ucha. Například algináty jsou po chemické stránce polysacharidy tvořené manurátem (M) a guluronátem (G). Gel vzniká v přítomnosti dostatečného množství víceemocných iontů, které jsou především vázány sekvencemi G úseků obsahujících alespoň čtyři jednotky guluronové kyseliny. Sekvence bohaté na M bloky naopak hrají klíčovou roli mediátorů při samospořádávání alginátových gelů.

Biomacromolecules, 2017, 18 (8), pp 2478–2488
DOI: 10.1021/acs.biomac.7b00627

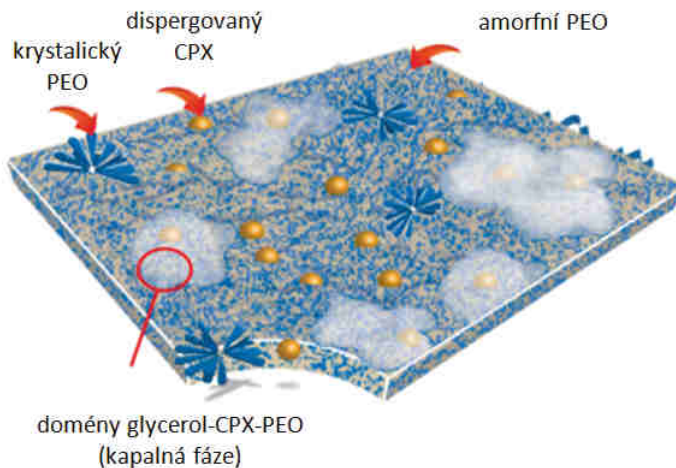
Polymery – základní matrice Mukoadhezivních-bukálních filmů určených k léčbě lézí v dutině ústní

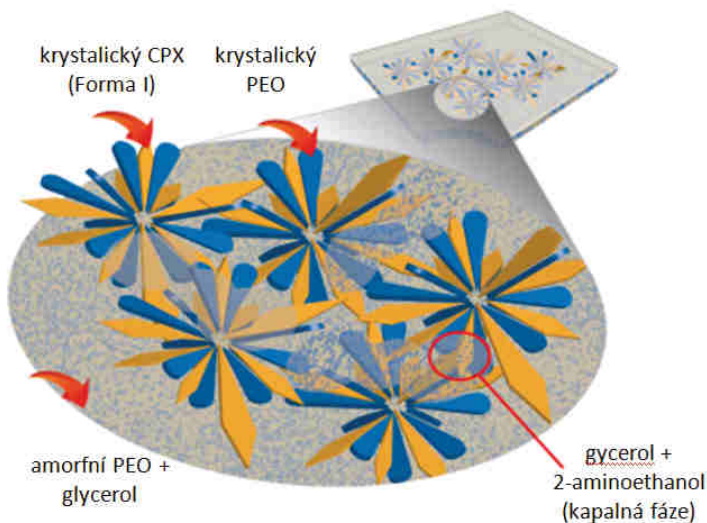
Aktivita a užitečnost polymerů také může ležet v jejich mechanických vlastnostech, kterými jsou vysoká elasticita, houževnatost a přilnavost k povrchu. Materiál kombinující tyto vlastnosti pak může být ideální pro terapeutické aplikace kombinované s lokálním krytím zánětlivých ložisek v dutině ústní. A tak nejnovější lékovou formou určenou pro aplikaci na orální sliznici jsou mukoadhezivní-bukální filmy (MBF) na bázi syntetických polymerů. Díky nanosenému polymernímu filmu s účinnou látkou dojde nejen k prodloužení doby expozice léčivé látky, ale také k ochraně lézí před mechanickými stresy dutiny ústní.

MBF mohou být také použity i pro systémovou léčbu, kdy je výhodou přímé vstřebání účinné látky přes ústní sliznici do krevního oběhu, a kdy se léčivo na rozdíl od běžného orálního podání dostává na cílové místo, aniž by prošlo v první fázi játry. Dalšími výhodami oproti perorálnímu podání jsou nízká enzymatická aktivita v ústech, stejně jako dobrý přístup k léčivu a jeho snadné odstranění v případě vzniku nežádoucích efektů. Nevýhodami, které je nutné při vývoji těchto lékových forem překonávat, jsou naopak relativně nízká propustnost bukální sliznice, konstantní omývání filmu slinami, rychlé obnovování mukózní vrstvy nebo potřeba, aby film plnil svou funkci i při mlučení a přijímání potravy. MBF jsou proto obvykle koncipovány jako vrstvené folie, skládající se nejčastěji ze dvou nebo tří vrstev. Setrvání těchto filmů v dutině ústní je pak projevem tzv. mukoadheze, která je specifickým případem bioadheze, kdy dochází ke vzájemnému proplétání a penetraci makromolekulárních řetězců polymeru a mucinu a posléze k vytvoření interakcí mezi těmito řetězci.

Vnitřní architektura mukoadhezivních-bukálních filmů (MBF) ciclopirox olaminu (CPX) na bázi polyethylenoxidu (PEO). Systém s nízkým obsahem aktivní látky je uveden na 1. obrázku (shora), zatímco systém s vysokým obsahem aktivní složky je znázorněn na 2. obrázku (shora).

Součástí našeho nedávného výzkumu byla příprava a detailní strukturní charakterizace mukoadhezivních-bukálních filmů, kde aktivní látkou byl ciclopirox olamin (CPX), což je syntetický antimykotický prostředek pro topickou dermatologickou léčbu povrchových mykóz, který byl zabudován do polymerní matrice polyethylen oxidu (PEO) změkčeného glycerolem. Bylo neobvyklé, že systémy, které obsahovaly malé množství aktivní látky (CPX) vykazovaly velmi rychlé uvolnění léčiva a ztrátu mechanických vlastností, zatímco systémy s vysokým obsahem CPX



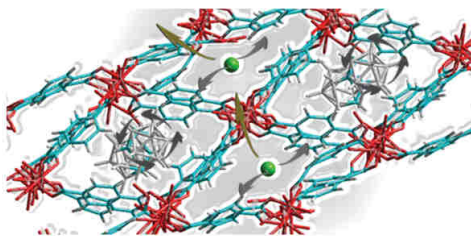


vykazovaly požadované značně zpomalené uvolňování léčiva při zvýšené mechanické odolnosti proti poškození na sliznici, kdy elasticita a plasticita tohoto materiálu byla překvapivě vysoká. Kombinací různých typů experimentů NMR v pevném stavu bylo zjištěno, že tyto materiály se dramaticky liší ve své struktuře. Filmy s nízkým obsahem CPX vytvořily dvoufázovou nanoheterogenní suspenzi, ve které byla aktivní látka molekulárně dispergována v amorfni matrici PEO. Tato amorfni matrice pak byla osídlena malým množstvím krystalitů polymeru (1. obrázek). Toto uspořádání vysvětluje nejen vysokou rychlost uvolňování léčiva, ale i nízkou mechanickou odolnost filmu.

Na druhou stranu, systémy s vysokým obsahem CPX vykazovaly architekturu pseudo-kokrytalické pevná disperze, kdy léčivo vykrytalizovalo mezilamelárním prostoru krystalitů polymerní matrice. Tyto filmy obsahovaly relativně malé množství amorfni fáze, což v kombinaci se vzájemnými povrchovými interakcemi krystalitů aktivní látky a polymerní matrice způsobilo nejen zvýšení mechanické odolnosti, ale i zpomalení uvolňování léčiva. Obecně bylo zjištěno, že je to kombinace dvou faktorů, která definuje strukturální a fyzikálně-chemické vlastnosti těchto systémů: i) přístupnost a afinita vhodných molekulárních míst pro tvorbu interakce polymer-léčivo s vodíkovou vazbou a ii) tendence polymerních řetězců, podporovaná glycerolem jako dalším krystalizačním partnerem (kofomerem), ke vzniku vysoce krystalické fáze. Je tedy zřejmé, že biologickou dostupnost ciclopiroxu olaminu lze účinně řídit cíleným strukturováním mukoadhezivních-bukálních filmů.

Urbanova M, Gajdosova M, Steinhart M, Vetchy D, Brus J., Mol. Pharm., 13, 1551 (2016).

Multifunkční hybridní mřížkové materiály pro aplikace v Li-iontových bateriích



Multifunkční hybridní mřížkové materiály pro aplikace v Li-iontových bateriích

Čistá energie, globální oteplování, snižování emisí – termíny často skloňované v nejrůznějších významech a souvislostech. Ať už jsou tyto souvislosti vnímané pozitivně či negativně, jedno je jisté: zdroje energie alternativní ke spalování fosilních paliv se postupně začínají prosazovat a to v nejrůznějších oblastech života společnosti. Jednou z těchto oblastí je vývoj hybridních a plně elektrických dopravních prostředků či vývoj účinných solárních článků. A právě tento vývoj zvyšuje významně poptávku po zařízeních pro efektivní ukládání elektrické energie. Bohužel množství elektrické energie, které může být v současné době uloženo v bateriích nebo superkondenzátorech, je stále nedostatečné. A tak dojezd plně elektrických vozidel je stále podstatně kratší, než je dojezd standardních vozidel se spalovacím motorem. Výdrž baterie v mobilním telefonu či notebooku je vždy kratší, než je v daný okamžik potřebná a cena akumulátorů pro zásobování elektrickou energií celé domácnosti je stále velmi vysoká. To jsou některé z důvodů, proč se značné výzkumné úsilí věnuje vývoji materiálů nové generace, které by podstatně zvýšily účinnost, kapacitu a dlouhodobou odolnost a živostnost pokročilých baterií a superkondenzátorů.

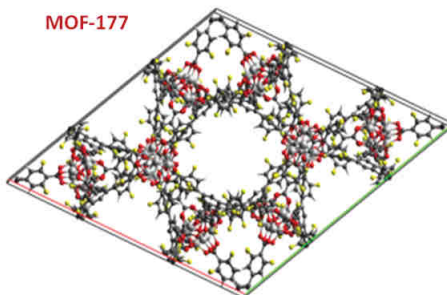


Od čisté energie k elektronickým zařízením

V této souvislosti se vědecký zájem soustřeďuje na hledání, syntézu, testování a optimalizaci nových anorganických či hybridních anorganicko-organických funkčních materiálů. Mezi těmito materiály vykazují velký aplikační potenciál metal-organické mřížkové systémy, které byly prvně syntetizovány zhruba před dvaceti lety. Anorganické stavební bloky těchto metal-organických mřížek (MOF) totiž mohou sloužit jako redox-aktivní místa, na kterých mohou probíhat klíčové elektrochemické procesy. Tento fakt společně s dobře definovanou porézní architekturou, která dovoluje snadné a potenciálně reverzibilní ukládání a uvolňování Li⁺ iontů, tak předurčuje metal-organické mřížkové systémy stát se ideálními materiály vhodnými pro konstrukci lithiových baterií (LiB).

Materiály vhodné pro energetické aplikace však musí splňovat řadu požadavků. Tak například

pro anody konverzního typu (conversion-type anodes) má zásadní význam reverzibilita elektrochemických reakcí přeměn a schopnost regenerace původní struktury metal-organické mřížky během elektrochemického cyklu. Pro naplnění tohoto cíle je klíčový výběr anorganického ligandu, který je rozhodující pro to, aby materiál odolal ireverzibilní transformaci během elektrochemických reakcí a zabránil tak vzniku stabilních či pouze částečně reverzibilních oxidů kovů. Pro MOF anody inzerčního typu (insertion-type anodes) je pak klíčová schopnost materiálů ukládat a skladovat lithium. Toho je možno dosáhnout přítomností kovových iontů s proměnlivou valenčností anebo přítomností vhodných organických ligandů bohatých na funkční skupiny, které snadno interagují s Li^+ ionty. Zastřešujícím požadavkem pro optimální funkci obou typů anod je pak existence robustní mřížky s otevřenými kanály, které usnadní a podpoří rychlý transport Li^+ iontů, aniž by došlo k poškození struktury MOF matrice.



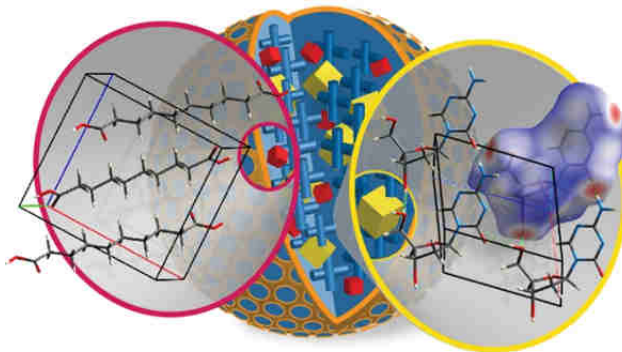
Krystalová struktura mřížky MOF-177

Není proto překvapením, že vzhledem k jedinečné struktuře pórů a kanálů, která je zásadní pro schopnost rozsáhlého skladování lithia a rychlý transport Li^+ iontů, mohou být MOF systémy použity také jako pozitivní elektrody, anebo i jako tuhé elektrolyty (MOF-177). Vývoj těchto all-solid elektrolytů je motivován snahou o co největší bezpečnost Li-iontových baterií, kdy bude zcela eliminována možnost úniku elektrolytu či jeho vznícení. V tomto ohledu již byly syntetizovány hybridní i celokompozitní polymerní elektrolyty na bázi MOF, kdy polymerní matrice je například modifikována (dopována) mikro- a nano-krystalitami metal-organických mřížek. Příkladem může být materiál na bázi poly(ethylen oxidu) (PEO), který byl modifikován přídavkem metal-organické mřížky MIL-53(Al) a nadopován lithiovou solí LiTFSI . U takto vytvořeného materiálu bylo prokázáno zvýšení iontové vodivosti a to o více jak dva řády v porovnání s čistým polyelektrolytem. Tato relativně vysoká vodivost byla sledována i při nízké pracovní teplotě, přičemž systémy vykazovaly vždy vynikající dlouhodobou stabilitu.

Přes tyto nadějně výsledky pro skutečnou a širokou aplikaci MOF materiálů v LiB systémech je nutno překonat řadu překážek a odstranit řadu obtíží. MOF anody stále vykazují nedostatečnou elektrickou vodivost. Dalším velkým problémem je částečná nevratnost elektrochemických reakcí probíhajících na elektrodách, ztráta kapacity a v konečném důsledku i relativně krátký životní cyklus. Také gravimetrická a volumetrická skladovací kapacita lithia dnes dostupných MOF katod je omezená. Tyto nedostatky spolu s rostoucí poptávkou po dokonalých zařízeních pro skladování elektrické energie tak dále stimulují intenzivní výzkum, rozvoj inovativní elektrochemie a hledání nových konceptů formulace pokročilých materiálů.

Metal-organické mřížky díky své obrovské strukturální variabilitě a komplexnosti však představují třídu materiálů, které nabízejí jak potřebné fyzikálně-chemické vlastnosti, tak i možnosti tyto vlastnosti dále modifikovat, optimalizovat a kontrolovat směrem k lepšímu výkonu v Li-iontových bateriích. Tímto směrem se ubírá i náš aktuální výzkum (GA 18-12925S).

Pohled do nitra nové generace léčiv



Snaha dosáhnout maximálního terapeutického účinku nově objevených farmaceutických substancí vede k hledání jejich pokročilých formulací. Ty jsou dnes reprezentovány řadou nanostrukturovaných systémů, které často kombinují vlastnosti tuhých a kapalných látek. Vývoj nové generace léčiv tak zahrnuje nejen sofistikovanou syntézu, ale vyžaduje i detailní pohled do jejich struktury. Vzhledem k tomu, že tyto materiály se nachází na rozhraní krystalických a amorfních fází, je popis jejich struktury nesmírně obtížný a vyžaduje vývoj nových postupů. Mezi ty nejúspěšnější patří kombinovaná strategie NMR krystalografie.

Strukturní rozmanitost a kontrola kvality pokročilých farmaceutických systémů

Pádným důvodem pro strukturní charakterizaci léčiv je existence polymorfismu a z něj plynoucí nezbytná ochrana spotřebitele. Dnes reprezentují pevné farmaceutické produkty (např. tablety) asi 80 % trhu s léčivy. Aktivní farmaceutické ingredience v nich obsažené se vyskytují v různých pevných formách: jsou krystalické, amorfní případně kapalně-krystalické. V případě těch krystalických se pak daná molekula léčiva vyskytuje v řadě různých modifikací. Tento jev, zvaný polymorfismus, který je vlastní téměř všem sloučeninám značně komplikuje vývoj a výrobu léčiv. Biologická dostupnost léčiva je totiž silně závislá na rychlosti jeho rozpouštění, a tím tedy i na jeho struktuře. Tento fakt je snadno pochopitelný, když si uvědomíme, že diamant a grafit jsou dvě modifikace jednoho a téhož – čistého uhlíku. Vlastnosti obou modifikací jsou však zcela rozdílné. Podobně je tomu i u léčiv. Je nutné si uvědomit, že základní podmínkou úspěšné léčby je rozpouštění léčiva a jeho přestup do krevní plazmy. A ačkoli je nutno hledat vlastní terapeutickou aktivitu dané molekuly ve složitých biochemických procesech, první krok vedoucí k účinné terapii je řízen triviální vlastností, jakou je rozpustnost. Máme-li na paměti značně rozdílné vlastnosti krystalových forem uhlíku, asi nikoho nepřekvapí, že i rozpustnost aktivních substancí se značně liší pro různé krystalové modifikace a amorfní formy látek.

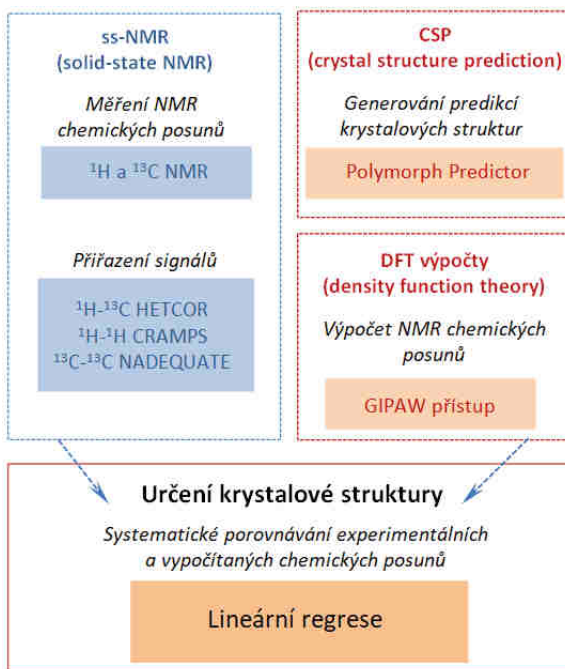
Kvalitu léčiv přísně sledují státní instituce, jako jsou např. Státní ústav pro kontrolu léčiv (ČR) či Evropská léková agentura. Farmaceutický průmysl je tak nucen hledat efektivní postupy kontroly kvality jak vstupních surovin, tak i výsledných produktů. A právě ve Společné laboratoři NMR spektroskopie pevného stavu ÚMCH a ÚFCH dochází k hledání nových analytických technik vedoucích k efektivnímu monitorování výroby farmakoproduktů a popisu jejich struktury. Vzhledem k současným vysokým nárokům, které jsou na kvalitu a charakterizaci léčiv kladeny, jsou tyto metody navrženy pro průmyslové podmínky tak, aby poskytovaly požadované informace v krátkém čase na základě minimalizovaného množství dat.

NMR krystalografie

V oblasti nanomedicíny vedla snaha o optimalizaci terapeutické účinnosti nových léčiv k vývoji systémů, které umožňují cílenou dopravu na místo určení, poskytují mu časově omezenou

ochranu, kontrolovaně ho uvolňují a zároveň kombinují výhody pevných a kapalných látek. Pravý potenciál těchto systémů však nebyl dosud plně využit. Kromě formulace nejmodernějších syntetických postupů vývoj těchto supramolekulárních materiálů totiž vyžaduje přesnou strukturní charakterizaci jednotlivých prvků systému a popis vzájemných vztahů mezi nimi. V této souvislosti prokázala svůj pozoruhodný potenciál NMR krystalografie.

Koncept NMR krystalografie vyvinutý v letech 2010-2013 představuje zcela jedinečný protokol ab-initio určování krystalové struktury látek, který je založený na kombinaci NMR spektroskopie pevné fáze (ss-NMR), počítačové predikce modelů krystalových struktur (CSP) a kvantově-chemických (DFT) výpočtů izotropních hodnot chemických posunů.

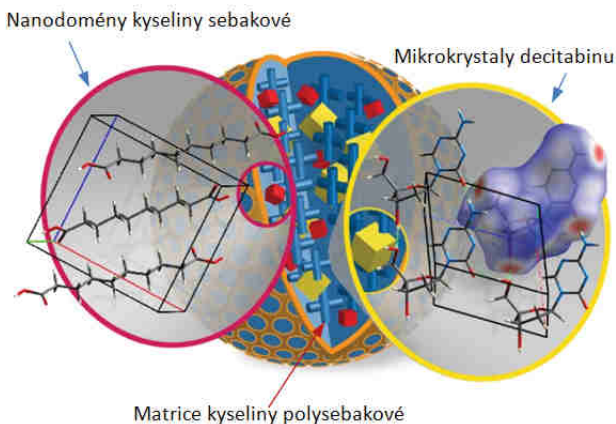


Experimentálně-výpočetní koncept NMR krystalografie

Experimentálně je tento přístup založen na měření izotropních chemických posunů ^1H a ^{13}C jader, což jsou základní NMR parametry, které jsou snadno dostupné. Paralelně s tím probíhá generování modelů a predikcí krystalových struktur. Dnes je možno vygenerovat stovky a tisíce krystalových struktur ve velmi krátkém čase, proto je klíčovým bodem přístupu práškové NMR krystalografie spolehlivý výběr té správné krystalové struktury. K tomu se využívají izotropní chemické posuny ^1H a ^{13}C jader. Díky kvantově-chemickým výpočetním procedurám přímo popisujícím krystalické molekulární systémy jsou teoreticky vypočítané hodnoty NMR parametrů velmi spolehlivé. A tak systematické porovnávání experimentálních a teoreticky vypočítaných hodnot vede k nalezení té správné krystalové struktury i z rozsáhlého souboru modelů.

Až do nedávné doby bylo určení krystalových struktur využívající výhradně analýzu izotropních NMR chemických posunů aplikováno pouze na krystalograficky uniformní systémy organických

látek. Skutečný potenciál tohoto přístupu však spočívá ve strukturním popisu komplexních dopravníkových systému s mikro- nebo nanodoménovou architekturou. Tuto skutečnost lze velmi dobře dokumentovat na případu námi nedávno vyvinuté pokročilé formulace decitabinu, což je nový inhibitor methyltransferáz DNA, určený k léčbě myelodysplastického syndromu a akutní či chronické myeloidní leukemie. V krevním řečišti tento inhibitor podléhá velmi rychlé a nevratné hydrolýze. Pro zpomalení tohoto procesu tak byl decitabin přeformulován do podoby injektovatelných bio-degradovatelných mikročastic na bázi kyseliny polysebakové. V matrici kyseliny polysebakové jsou dispergovány mikrokristalky inhibitoru a nanodomény krystalické kyseliny sebakové. A právě s využitím strategie doménové selektivní NMR krystalografie byla hierarchická architektura této formulace detailně popsána.

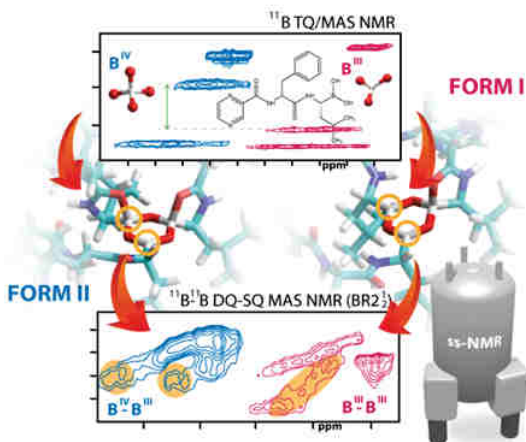


Struktura mikročasticového dopravníkového systému decitabinu

Je tedy zřejmé, že lze formulovat a optimalizovat postup stanovení krystalových struktur v atomárním rozlišení i pro systémy, pro které je získání požadovaných strukturních informací konvenčními metodami nedostupné. To je obzvláště vhodné pro systémy, ve kterých může docházet k nepředvídatelným fázovým transformacím či spontánnímu vzniku nových polymorfních forem indukovaných okolní matricí. A tak díky schopnosti přesně popsat všechny procesy, ke kterým dochází při výrobě léčiv, se otevírá cesta k jejich optimalizaci a zvýšení jejich biologické dostupnosti.

Hledání nových kancerostatik: peptidové deriváty kyseliny boronové a jejich unikátní struktura

Boroxine rings in Bortezomib



Peptidové deriváty kyseliny boronové a jejich unikátní struktura

Hledání nových léčiv je proces dlouhodobý a extrémně náročný, kdy musí být splněna celá řada požadavků. Proto se prohledávají celé skupiny organických či anorganicko-organických mnohdy dříve opomíjených látek. Mezi nimi se začínají prosazovat organické sloučeniny obsahující atomy bóru. Nedávné výzkumy tak vedly k objevení mnoha slibných vysoce účinných farmaceutických prostředků vykazujících protirakovinnou a antibakteriální aktivitu. Příkladem těchto aktivních substancí jsou bortezomib, ixazomib či látky známé pod kódovým označením MLN978, CEP-18770, GSK2251052. Výzkum těchto sloučenin se významně zrychluje také proto, že deriváty kyseliny borité a boronové hrají klíčovou úlohu v mnoha oborech organické, bioorganické, makromolekulární či supramolekulární chemie. Kontrolovaná reverzibilní kondenzace fragmentů kyseliny boronové totiž otevřela cestu k syntéze zcela nových a unikátních supramolekulárních systémů, polymerů, hydrogelů či kovalentních organických mřížek, které vykazují specifické sorpční a katalytické vlastnosti.

Bortezomib, léčivo schválené pro léčbu mnohočetného myelomu, představuje jedinečnou kombinaci látky s vysokou multilaterální farmaceutickou aktivitou s komplexní supramolekulární strukturou v pevném stavu a unikátním mechanismem protinádorového účinku. Na rozdíl od působení dostupných protinádorových preparátů v případě bortezomibu je účinek léčiva zprostředkován inhibicí proteasomu. Proteasomální degradace hraje zásadní roli v proteinovém metabolismu buňky a podílí se tedy na řízení buněčného cyklu a apoptózy, reparaci genomové DNA či mezibuněčné komunikaci. Pomocí tohoto děje jsou v buňce eliminovány nesprávně sestavené proteiny. Jde o jeden z neúčinnějších léků současnosti u mnohočetného myelomu, přičemž jeho mimořádnost je dána vysokým počtem dosažených kompletních remisí a velmi rychlým nástupem účinku.

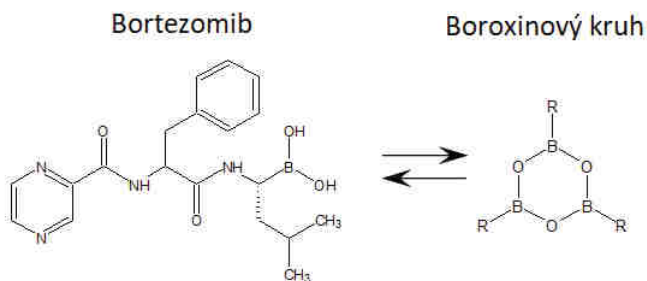
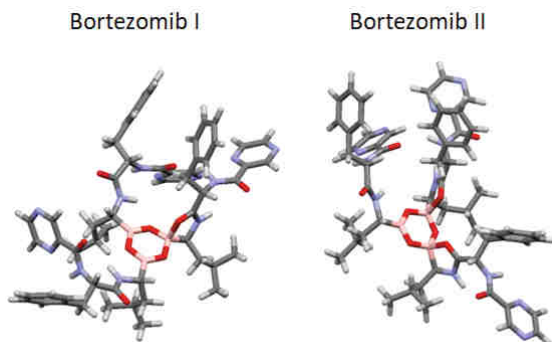


Schéma bortezomibu a boroxinového cyklu

Bortezomib krystalizuje do dvou krystalových modifikací I a II, a jak je popsáno v registrační dokumentaci a v patentové literatuře, v pevném stavu pravděpodobně existuje ve formě anhydridu kyseliny boroxinové (Obrázek 1), ačkoli tato jeho boroxinová struktura nebyla potvrzena. Proto jsme ve spolupráci se společností TEVA Pharmaceuticals CR vyvinuli efektivní experimentální procedury, které umožňují rychle a spolehlivě popsat vznik těchto unikátních a velmi rozmanitých struktur, jež reverzibilně vznikají postupnou samo-organizací základních stavebních bloků kyseliny boronové. Základem těchto experimentálních postupů je ^{11}B NMR spektroskopie.

Pomocí dvoudimenzionálních (2D) ^{11}B - ^{11}B NMR korelačních technik podporovaných kvantově-chemickými (DFT) výpočty jsme vytvořili spolehlivý nástroj pro sledování přeměny derivátů kyseliny boronové v pevném stavu. Prokázalo se, že zaznamenané ^{11}B NMR parametry citlivě reagují i na velice jemné změny v lokální geometrii, přičemž lze tyto změny spolehlivě interpretovat. V této souvislosti jsme nejen prokázali vznik boroxinových cyklů, zjistili jsme také, že boroxinové kruhy jsou vnitřně stabilizovány transformací jednoho až dvou atomů bóru z trigonální koordinace směrem k tetraedrální geometrii za vzniku sekundárních pětičlenných kruhů.



Optimalizované struktury bortezomibu krystalové formy I a II.

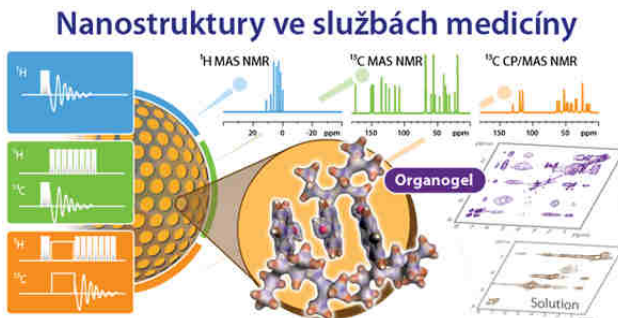
Je tedy zřejmé, že kombinace experimentálních ^{11}B NMR přístupů s kvantově-chemickými

výpočty umožňuje podrobně sledovat nejen již dříve předpovězenou kondenzaci molekul bortezomibu, ale také odhalit unikátní dříve nepopsané lokální struktury boroxinových motivů obou polymorfů bortezomibu. Polymorfismus těchto farmaceuticky aktivních látek tak získává zcela nový rozměr. A tak díky schopnosti přesně popsat všechny procesy, ke kterým dochází při výrobě a formulaci léčiv na bázi peptidových derivátů kyseliny boronové, se dále otevírá cesta ke snadnější výrobě a kontrole kvality těchto nových kancerostatik.

Phys. Chem. Chem. Phys., 2017, 19, 487-495

DOI: 10.1039/C6CP06555D

Hybridní anorganicko-organické nanomateriály jako multifunkční nosiče léčiv: co vzniká uvnitř pórů mezoporézní siliky



Tento příspěvek se vrací k tématu nanomateriálů a nanosystémů, které vykazují nadějný potenciál jako multifunkční nosiče léčiv. Richard Feynman již téměř před šedesáti lety otevřel dveře do světa nanomateriálů a nanotechnologií a v oblasti nanomedicíny nedávné úsilí o optimalizaci terapeutické účinnosti nově objevených léčiv vedlo k formulaci nanostruktururních systémů, které umožňují nejen cílené doručení léčiva, jeho řízené uvolňování a dočasnou ochranu, ale také kombinují výhody pevných a kapalných lékových forem. V této souvislosti byly vyvinuty velmi zajímavé systémy, které se makroskopicky chovají jako pevné práškové materiály, ale které ve své porézní hmotě ukrývají aktivní substance ve formě kapalného filmu a jsou tudíž snadno uvolnitelné do tělních tekutin.

Tyto liquisolid systémy jsou založeny na zabudování kapalného filmu léčiva na povrch mezoporézní siliky, kdy se jako rozpouštědlo obvykle používá PEO s nízkou molekulovou hmotností nebo jiné netoxické rozpouštědlo s vysokým bodem varu. Ačkoli již bylo mnoho učiněno při syntéze těchto materiálů, velmi málo je známo o jejich struktuře, zvláště o molekulární struktuře aktivních látek na fázovém rozhraní. Vzhledem ke komplexnosti slabých a většinou reverzibilních interakcí mezi povrchem a aktivní sloučeninou lze očekávat vznik řady nejrůznějších forem a to od kapalných filmů, vzniku krystalických, amorfních i částečně uspořádaných domén až po vznik protokrystalických či kapalně-krystalických fází.

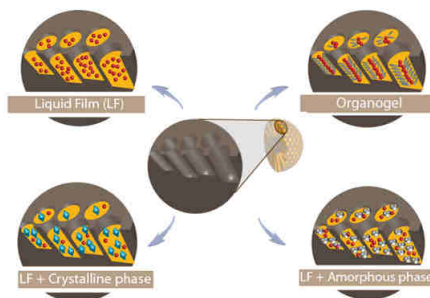


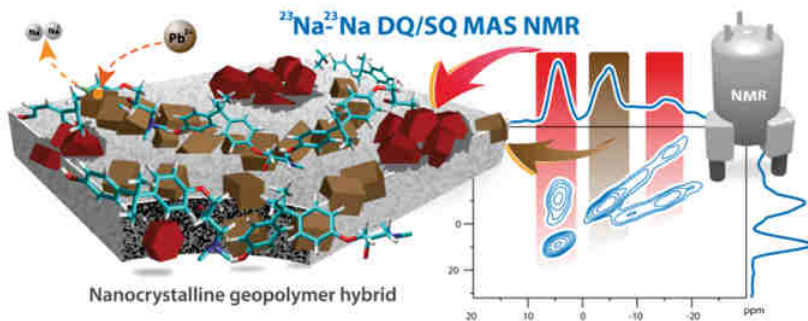
Schéma vnitřní architektury typických hybridních anorganicko-organických liquisolid systémů

Z toho důvodu ve spolupráci s farmaceutickou společností TEVA Pharmaceuticals CR a Ratiopharm GmbH soustavně rozvíjíme spolehlivé experimentálně-výpočetní strategie, které poskytují jasný pohled na strukturu těchto komplexních hybridních anorganicko-organických systémů mikročástic pro podávání léčiv na úrovni atomového rozlišení. V této souvislosti jsme již

dokázali vyvinout relativně jednoduchou a robustní metodu, která je založená na jednoduchých NMR experimentech. Ty však v kombinaci poskytují relativně detailní pohled na vznikající nové fáze aktivních látek. Díky tomu jsme též prokázali vznik relativně exotických, částečně uspořádaných, možná i protokrystalických fází léčiv, které vznikají na povrchu indukované porézní strukturou nosiče. Tyto silně organizované fáze reprezentují netradiční formu hmoty nacházející se na rozhraní kapalně a pevné fáze, neboť stále vykazují chování roztoku, kdy molekuly jsou pohyblivé a vykazují jistou nezanedbatelnou kooperativní dynamiku a díky tomu usnadňují uvolnění léčiva do tělních tekutin. Na druhou stranu tyto fáze zároveň vykazují vysokou míru molekulárního uspořádání a architektury, která tak dává systému dostatečnou dlouhodobou stabilitu při skladování léčiva.

Mol. Pharmaceutics, 2017, 14 (6), pp 2070–2078
DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00167

Nové materiály na bázi geopolymérů pro fixaci toxických látek z životního prostředí



Příspěvek by snad mohl alespoň trochu přiblížit a demonstrovat potřebnost detailní strukturální analýzy i v oblasti, která je zdánlivě odlehá od jemného materiálového či farmaceutického výzkumu a primárně pracuje se stovkami a tisíci tunami hmoty. Ano, jde o vysokotonážní odpadní produkty. Tyto vysoko-tonážní odpadní produkty a suroviny vznikající v průmyslovém měřítku nejčastěji v tepelných (uhelných) elektrárnách či při výrobě keramiky dnes představují značnou environmentální zátěž. Tyto odpadní produkty však vykazují značný potenciál jako vstupní suroviny pro výrobu geopolymérů. To jsou materiály, které mají řadu unikátních fyzikálně-chemických a materiálových vlastností a jsou velmi snadno dostupné a levné. Obvykle se využívají jako konstrukční prvky ve stavebnictví, kde nahrazují cement. Mohou ale také sloužit jako specifické materiály pro fixaci těžkých kovů, které se stále více vyskytují v okolním prostředí jako antropogenní produkty.

V současné době se využitím těchto vysoko-tonážních surovin ve smyslu výroby specifických sorpčních a fixačních systémů zabývá řada průmyslových společností. Využitelnost přepracovaných odpadů na bázi geopolymérů k výše uvedeným účelům se odvíjí nejen od receptury přípravy a procesu výroby, ale přímo souvisí s jejich strukturou zvláště v okolí aktivního místa, kde dochází k fixaci toxických částic (např. iontů těžkých kovů). Tato znalost je obecně klíčová pro optimalizaci receptury ve smyslu maximalizace sorpční kapacity či dlouhodobé stability fixace. Nicméně tato informace je vzhledem k relativně nízkému obsahu těchto aktivních míst téměř zcela nedostupná pro konvenční techniky. Nedostupnost těchto požadovaných strukturálních parametrů tak brání vývoji těchto nových typů sorpčních materiálů a jejich širokému využití.

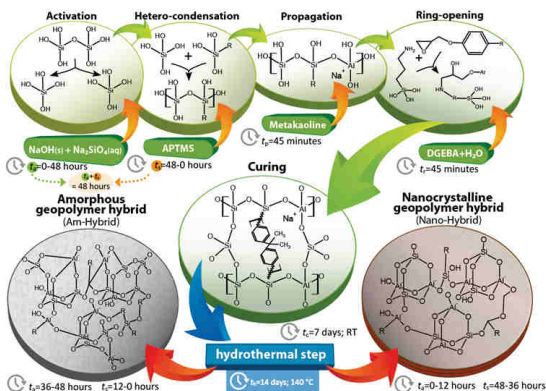


Schéma syntézy hybridních geopolymérů

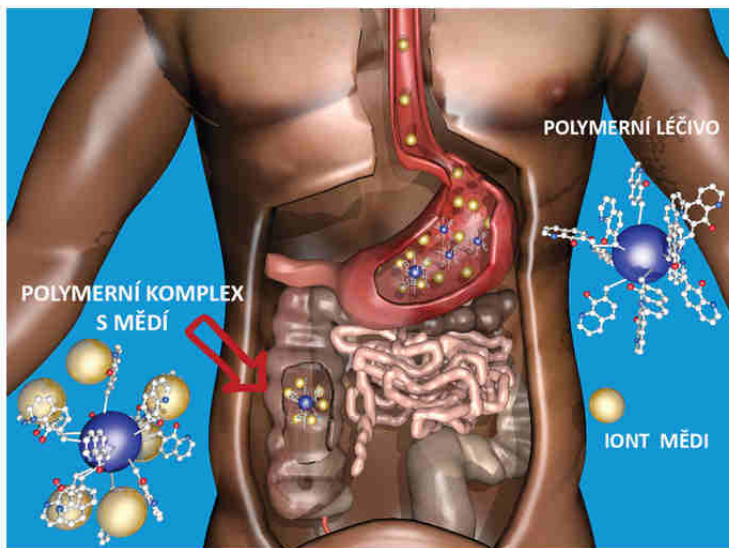
Náš nedávný výzkum prokázal, že tyto odpadní materiály lze skutečně cíleně přepracovat, a že lze spustit kontrolovanou reakci na jejímž konci je zvýšený obsah zeolitových nanočástic (Obrázek 1, Nano-Hybrid). Tyto nanostrukturované materiály pak typicky nabízejí zvýšené fyzikálně-chemické vlastnosti a to díky jejich rozsáhlé mezifázové oblasti. Pro účely zvýšené sorpce a fixace toxických iontů jsme takto syntetizovali aluminosilikátové hybridy, které obsahují zvýšený obsah nanodomén zeolitů konjugovaných syntetickými polymery speciálně vypěstovanými na organicko-anorganickém fázovém rozhraní. Dominantní matrice, tedy anorganická amorfni Al-O-Si hmota, je primárně připravena alkalicky aktivovanou nízkoteplotní transformací odpadního metakaolinu. Současně probíhající kopolymerace organických ko-monomerů pak vytváří sekundární epoxidovou síť kovalentně vázanou na aluminosilikátovou matici. Tato sekundární epoxidová fáze nejen že zvyšuje mechanickou integritu výsledných hybridů, ale také zavádí další vazebná místa do materiálu přístupná pro kompenzaci negativního náboje. Tímto způsobem polymerní síť zahajuje růst a následnou transformaci protokrystalických zeolitových domén, které jsou lokalizovány na organicko-anorganickém rozhraní. Na těchto místech je pak lokální geometrie výhodná pro tvorbu párů sodných iontů, a právě tyto páry jsou během iontové výměny přednostně obsazeny toxickými částicemi, v tomto případě ionty Pb^{2+} , a trvale fixovány v matici.

Je tak tedy zřejmé, že poznání mechanismu fungování fixace toxických iontů v matici umožňuje jejich optimalizaci a lepší a cílené přepracování odpadních surovin.

Langmuir 32, (2016), 2787-2797

Nová strategie léčby Wilsonovy choroby

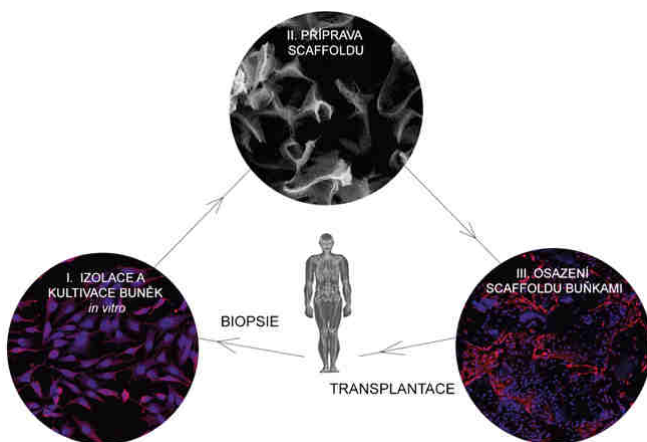
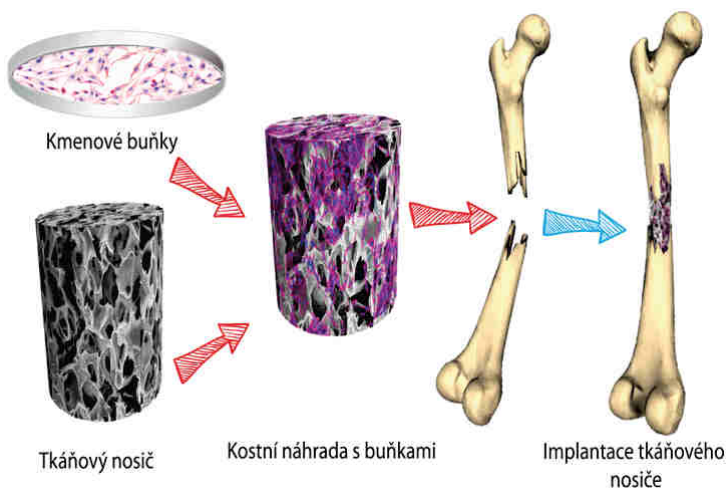
Na světě žije zhruba 30 milionů lidí, kteří jsou postiženi mutací genu ATP7B, která se klinicky manifestuje jako tzv. Wilsonova choroba. Tato mutace má za následek excesivní akumulaci mědi přijímané z potravy. Po dosažení určité koncentrace, v organismu nahromaděná měď vyčerpá detoxikační mechanismy těla a začne se chovat jako katalyzátor. Ten chemickými reakcemi, při nichž vznikají volné radikály, začne nevratně poškozovat další orgány, zejména játra a mozek. V současnosti se Wilsonova choroba nedá vyléčit, ale existují léky, které napomáhají vylučování mědi z organismu. Aby však byla současná léčba účinná, je nutné podávat léčiva ve vysokých koncentracích, což zapříčiňuje silné nepříznivé vedlejší účinky. Po letech výzkumu jsme na půdě ÚMCH přišli s možností léčby Wilsonovy choroby pomocí vychytávání iontů mědi přímo v trávicím traktu. Naše léčivo je chemicky navázáno na polymerní částice celulózy nebo chitosanu. Polymerní částice obsahují látku, která je schopna chemicky vázat měď již v prostředí žaludečních kyselin. Ionty mědi jsou pevně navázány na polymerní nosič v celém trávicím traktu a následně jsou stolicí vyloučeny z těla. Protože se modifikované částice nacházejí jen v gastrointestinálním traktu a nevstřebávají se dál do organismu, nemají významné vedlejší nežádoucí účinky, které doprovázejí současné léčení Wilsonovy choroby. Podobný koncept se nyní snažíme využít i pro terapii některých dalších genetických onemocnění spojených s poruchou metabolismu mikroživin.

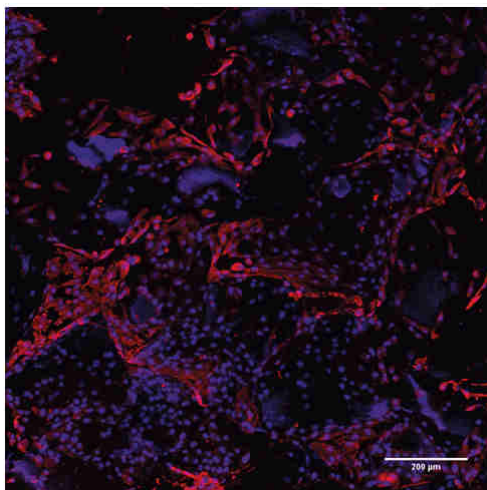


Journal of Controlled Release. 2018, 273, pp 131-138.

Uhlíkové kostní náhrady nové generace

Kostní tkáň má při regeneraci schopnost znovu dokonale obnovit svou komplexní strukturu. V případě větších kostních defektů například při poškozeních vzniklých při traumatech či onkologických onemocněních je však nutné její nahrazení pomocí transplantátů. Zásadní roli pro formování kostní tkáně na umělém tkáňovém nosiči je jeho morfologie, a to především vzájemné propojení vnitřních pórů a současně jejich správná velikost pro růst buněk a jejich cévní zásobení. Náš nedávný výzkum realizovaný v Ústavu makromolekulární chemie AV ČR v oblasti kostního tkáňového inženýrství vedl k vývoji pokročilých biokompatibilních polymerních analogů kostní extracelulární matrix vhodných k nahrazení defektní kostní tkáně. Nejnovější formulací je 3D porézní struktura na bázi uhlíku připravená termickou modifikací polyakrylonitrilu. Ve spolupráci s Fyziologickým ústavem Akademie věd ČR byly tyto materiály biologicky testovány na lidských osteoblastech a ukázalo se, že tyto tkáňové nosiče velmi dobře podporují růst, adhezi a proliferaci lidských kostních buněk. Výhoda tohoto tkáňového nosiče oproti jiným materiálům na bázi uhlíku je v tom, že ho lze poměrně snadno zhotovit v jakékoliv trojdimenzionální tvarové formě.





Uhlíkové kostní náhrady nové generace

Kontakty



Koordinátor programu Strategie AV21
VP10 **Molekuly a materiály pro život**

Ing. Jiří Brus Ph.D.

Tel.: +420 296 809 350

Fax.: +420 296 809 410

E-mail: brus@imc.cas.cz

Odkazy



web

Molekuly a Materiály pro život

<http://www.molekulyamaterialy.cz>



web

Strategie AV 21

<http://av21.avcr.cz/index.html>



web

Společná laboratoř NMR spektroskopie pevného stavu

<http://www.imc.cas.cz/nmr/>

Molekuly a materiály pro život

Výzkumný program Strategie AV21 pro novou generaci léčiv a biomateriálů



**Centrum
Bio-Medicinálních
Polymerů**

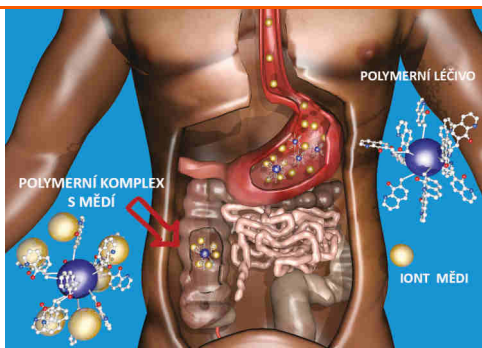


**ÚSTAV
MAKROMOLEKULÁRNÍ
CHEMIE
AKADEMIE VĚD ČESKÉ REPUBLIKY**

Místem, kde se přirozeně prohlubují kontakty mezi vědeckými ústavami a průmyslovými partnery, jsou aplikační laboratoře. Zvláště vyhledávané partnery z farmaceutického průmyslu je **Centrum bio-medicinálních polymerů**, což je mezioborové inovační centrum pro výzkum speciálních polymerů využitelných v lékařství a bio-technologiích vybudované v **Ústavu makromolekulární chemie AV ČR (ÚMCH)**. Projekt vybudování centra byl realizován soustředěním současných kapacit ÚMCH s bio-makromolekulárním zaměřením a doplněním jejich experimentálních možností o technické vybavení a přístroje, které jsou určeny ke studiu vlastností a interakcí polymerních bio-materiálů v biologickém prostředí. Takto vzniklé centrum pomáhá překonat znalostní a komunikační bariery mezi úrovní poznatků dosahovaných chemickým a inženýrským výzkumem a úrovní nezbytnou pro aplikaci biomateriálů v biologii či lékařství.

Nová strategie léčby Wilsonovy choroby

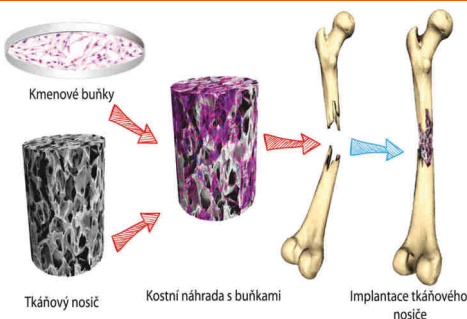
Na světě žije zhruba 30 milionů lidí, kteří jsou postiženi mutací genu ATP7B, která se klinicky manifestuje jako tzv. Wilsonova choroba. Tato mutace má za následek excesivní akumulaci mědi přijímané z potravy. Po dosažení určité koncentrace, v organismu nahromaděná měď vyčerpá detoxikační mechanismy těla a začne se chovat jako katalyzátor. Ten chemickými reakcemi, při nichž vznikají volné radikály, značně nevrtně poškozovat další orgány, zejména játra a mozek. V současnosti se Wilsonova choroba nedá vyléčit, ale existují léky, které napomáhají vylučování mědi z organismu. Aby však byla současná léčba účinná, je nutné podávat léčiva ve vysokých koncentracích, což zapříčiňuje silné nepříznivé vedlejší účinky. Po letech výzkumu jsme na půdě ÚMCH přišli s možností léčby Wilsonovy choroby pomocí vychytávání iontů mědi přímo v trávicím traktu. Naše léčivo je chemicky navázáno na polymerní částice celulózy nebo chitosanu. Polymerní částice obsahují látku, která je schopna chemicky vázat měď již v prostředí žaludečních kyselin. Ionty mědi jsou pevně navázány na polymerní nosič v celém trávicím traktu a následně jsou stolicí vyloučeny z těla. Protože se modifikované částice nacházejí jen v gastrointestinálním traktu a nevstřebávají se dál do organismu, nemají významné vedlejší nežádoucí účinky, které doprovázejí současně léčení Wilsonovy choroby. Podobný koncept se nyní snažíme využít i pro terapii některých dalších genetických onemocnění spojených s poruchou metabolismu mikroživin.



Vetrik M., Mattová J., Macková H., Kučka J., Paučková P., Kukačková O., Brus J., Eigner-henke S., Sedláček O., Šeřf L., Štěpánek P., Hrubý M. *Journal of Controlled Release* 2016, 273, pp 131-138, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.01.026>

Uhlíkové kostní náhrady nové generace

Kostní tkáň má při regeneraci schopnost znovu dokonale obnovit svou komplexní strukturu. V případě větších kostních defektů například při poraněních vzniklých při traumatech či onkologických onemocněních je však nutné její nahrazení pomocí transplantátů. Zásadní roli pro formování kostní tkáně na umělém tkáňovém nosiči je jeho morfologie, a to především vzájemné propojení vnitřních pórů a současně jejich správná velikost pro růst buněk a jejich cévního zásobení. Náš nedávný výzkum realizovaný v Ústavu makromolekulární chemie AV ČR v oblasti kostního tkáňového inženýrství vedl k vývoji pokročilých biokompatibilních polymerních analogů kostní extracelulární matric vhodné k nahrazení defektní kostní tkáně. Nejnovější formulací je 3D porézní struktura na bázi uhlíku připravená termickou modifikací polyakrylonitrilu. Ve spolupráci s Fyziologickým ústavem Akademie věd ČR byly tyto materiály biologicky testovány na lidských osteoblastech a ukázalo se, že tyto tkáňové nosiče velmi dobře podporují růst, adhezi a proliferaci lidských kostních buněk. Výhoda tohoto tkáňového nosiče oproti jiným materiálům na bázi uhlíku je v tom, že ho lze poměrně snadno zhotovit v jakékoliv trojdimenzionální tvarové formě.



Vetrik M., Pařízek M., Hadraha D., Kukačková O., Kománková L., Hladková H., m Brus J., Hodan J., Sedláček O., Šlouf M., Bačáková L., Hrubý M. *ACS Applied Materials & Interfaces* 2018, 10, pp 8498-8506, DOI: 10.1021/acsami.7b18839

A Akademie věd
České republiky

Strategie AV21

Špičkový výzkum ve veřejném zájmu

Strategie AV21 - Špičkový výzkum ve veřejném zájmu

Cílem Strategie AV21 je usnadnit přenos výsledků výzkumu do vzdělávací a aplikační sféry a přispět tak k vytvoření prostředí pro novou kvalitu vzájemné spolupráce. Jedním z nástrojů k naplnění tohoto poslání je výzkumný program Molekuly a materiály pro život, který je v Ústavu makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i. řešen v tematickém okruhu Makromolekulární systémy a biomateriály pro moderní medicínu (Ing. Jiří Brus PhD, brus@imc.cas.cz, ÚMCH).

poznámky