



UNIVERZITET U NOVOM ŠADU  
PRIRODNO-MATEMATIČKI  
FAKULTET  
DEPARTMAN ZA FIZIKU



# PRIMENA NANOMATERIJALA U MEDICINI

- master rad -

Mentor:  
prof. dr Jovan Šetrajčić

Kandidat:  
Taina Grujić

Novi Sad, 2013



*Um je poput padobrana – funkcioniše jedino ako je otvoren!*

*A. Ajnštajn*

*Zahvaljujem se prof. dr Jovanu Šetrajčiću, mom dragom mentoru, na razumevanju, strpljenju, zalaganju i pomoći, kao i na nesebičnoj spremnosti da podeli svoje znanje sa mnom tokom izrade ovog master rada.*

*Zahvaljujem se i ostalim članovima komisije, prof. dr Oliveri Klisurić i prof. dr Maji Stojanović na strpljenju i ukazanom poverenju oko izrade ovog rada.*

*Zahvaljujem se prijateljima koji su bili uz mene tokom studiranja i koji su mi pružili neizmernu podršku.*

*Zahvaljujem se majci, sestrama i mom Borisu na pruženoj ljubavi i podršci.*

*Veliko hvala stricu i strini, Živojinu i Kerstin, na pomoći i razumevanju za sve moje uspone i padove.*

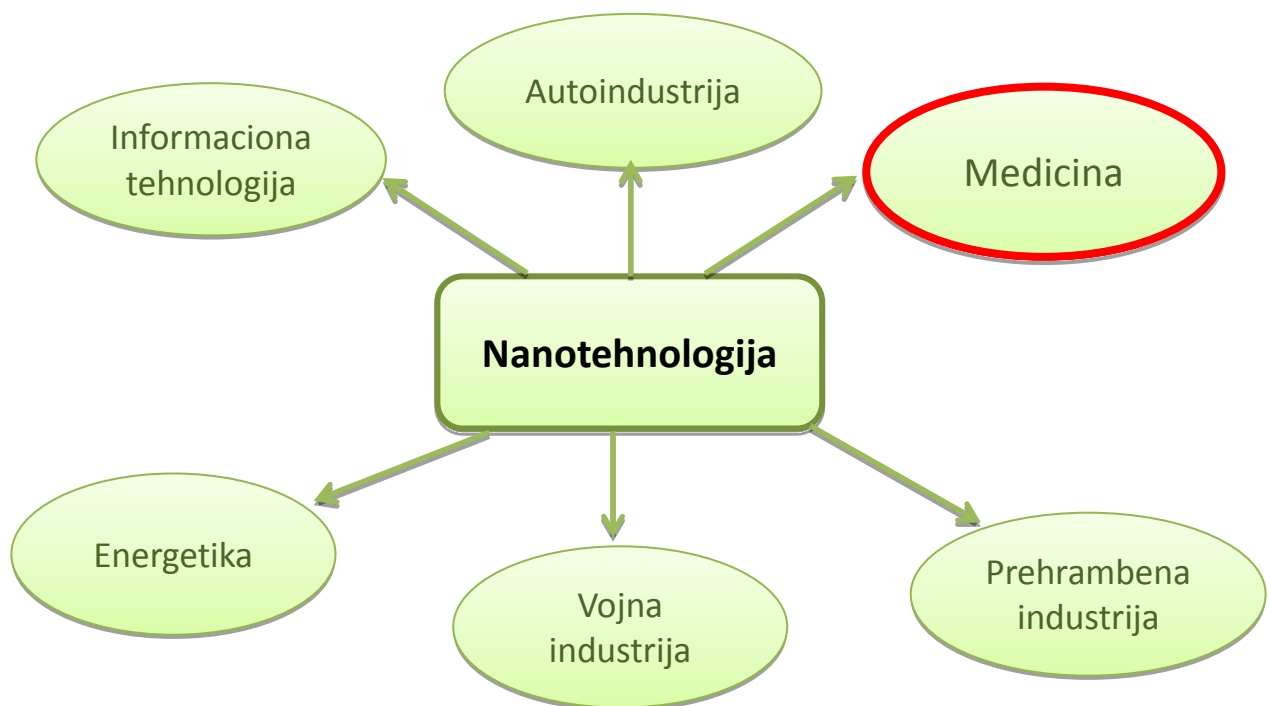
*Za svaku lepu reč,  
osmeh ili dar  
od srca hvala!  
Taina Grujić*

SADRŽAJ

1. Uvod .....	3
2. Kratak pregled razvoja nanomaterijala .....	6
2.1. Podela nanomaterijala na osnovu veličine .....	8
2.2. Podela nanomaterijala na osnovu hemijskog sastava .....	9
2.2.1. Fulereni .....	9
2.2.2. Ugljenične nanocevi i nanovlakna .....	14
2.2.3. Gvožđe-oksidi, titanijum-dioksidi i cink-oksidi .....	17
3. Nanotehnologija i nanomedicina .....	19
3.1. Kvantne tačke (Q-tačke) .....	20
3.2. Dendrimeri .....	27
3.3. Nano-onkologija .....	30
3.4. Kardiovaskularna nanomedicina .....	33
3.5. Neurološka nanomedicina .....	35
3.6. Zamena hormozoma .....	35
4. Primena nanotehnologija u isporuci lekova .....	37
4.1. Sistemi za dostavu lekova .....	37
4.2. Prenosioci lekova .....	38
4.3. Unos dostavljača lekova .....	44
4.4. Usmeravanje nanočestica .....	46
5. Izbacivanje nanočestica i njihova toksičnost ... ..	48
6. Nanokapsulirani model .....	53
7. Zaključak .....	56
8. Literatura .. ..	58
Kratka biografija kandidata .....	60
Ključna dokumentacijska informacija .....	61

## *1.Uvod*

Bilo kuda, *nano* svuda! U poslednjih petnaest godina u savremenoj nauci sve češće je prisutan prefiks *nano*, od nanomaterijala preko nanotehnologija do nanosistema, pa sve do naziva nanokozmetika i nanomedicina. Poreklo reči je grčko i nano znači patuljak, a u fizici predstavlja red veličina  $10^{-9}$ m. Nanotehnologije predstavljaju novu vrstu tehnologija koje se zasnivaju na materijalima reda veličine malih molekula, kao i instrumentaciji koja je sposobna da takve materijale karakteriše, da sa njima manipuliše po želji nezavisno od uobičajnih spontanij hemijskih reakcija među atomima i molekulima, i da na principima samoorganizacije izgrađuje klasične, kvantne i inteligentne nanomaterijale i sisteme. [1] Prema proceni američke *National Nanotechnology Initiative*, u svetu je u 2005. u nanotehnologiju uloženo 9 milijardi dolara, a planira se da u 2015. dosegne 26 milijardi dolara. [4]



Slika 1.1. Primena nanotehnologija

Kao što možemo videti na datoj šemi (slika 1.1.) implikacije nanotehnologija su prisutne u svim oblastima delatnosti modernog čoveka. Osnovne prednosti nanotehnologija vezane su za unapređenje proizvodnje sistema za prečišćavanje voda, energetskih sistema, unapređenje nanomedicine, proizvodnje hrane, autoindustrije, itd. Zato „nanooptimisti“ procenjuju da će nanotehnologija omogućiti proizvodnju obilja čiste vode, atomski inženjerizovanu hranu, jeftiniju i veću proizvodnju energije, čistu industriju, bolje formulacije lekova, dijagnostiku i zamenu organa, mnogo veće skladištenje informacija i veće komunikacione kapacitete, inteligentnu primenu informacija, itd. Pored prednosti, primena nanotehnologija uključuje u sebi različite, do danas nepoznate, rizike vezane za čovekovu okolinu, zdravlje, i različite druge negativne efekte primene nanočestica. Vreme u kome živimo pokazalo je da se nanotehnologija koristi u vojne svrhe za vođenje bioloških ratova, zatim primena u implantima i sredstvima za nanosenzorsko osmatranje koja daje mogućnost kao nikada pre u istoriji čovečanstva zlouotrebe i ugrožavanja privatnosti.

Sa stanovišta uticaja na zdravlje razlikujemo tri tipa nanostrukture: nanokompozite, nanostrukturno dizajnirane površine i nanokomponente gde su nanočestice koje su ugrađene u materijal fiksirane ili slobodne. Slobodne nanočestice su opasnije, mogu biti prosta ili kompleksna jedinjenja gde su nanočestice pojedinačnih elemenata prekrivene sa drugom supstancijom (prekrivene nanočestice ili „core-shell“ nanočestice). Njihova toksičnost je još uvek nepoznata i nema veze sa toksičnošću makromaterijala. Prah ili tečnost koji sadrže nanočestice gotovo nikada nisu monodisperzni i sadrže neku raspodelu što još više komplikuje analizu rizika jer veće nanočestice imaju različite osobine u odnosu na manje. Nanočestice pokazuju i tendenciju agregiranja, a agregati imaju različite osobine u odnosu na individualne nanočestice. U razvijenim zemljama sveta brigu o zdravlju i za okolinu, vode nacionalne institucije za zdravlje i sigurnost okoline i komisije za sigurnost potrošača. [3]

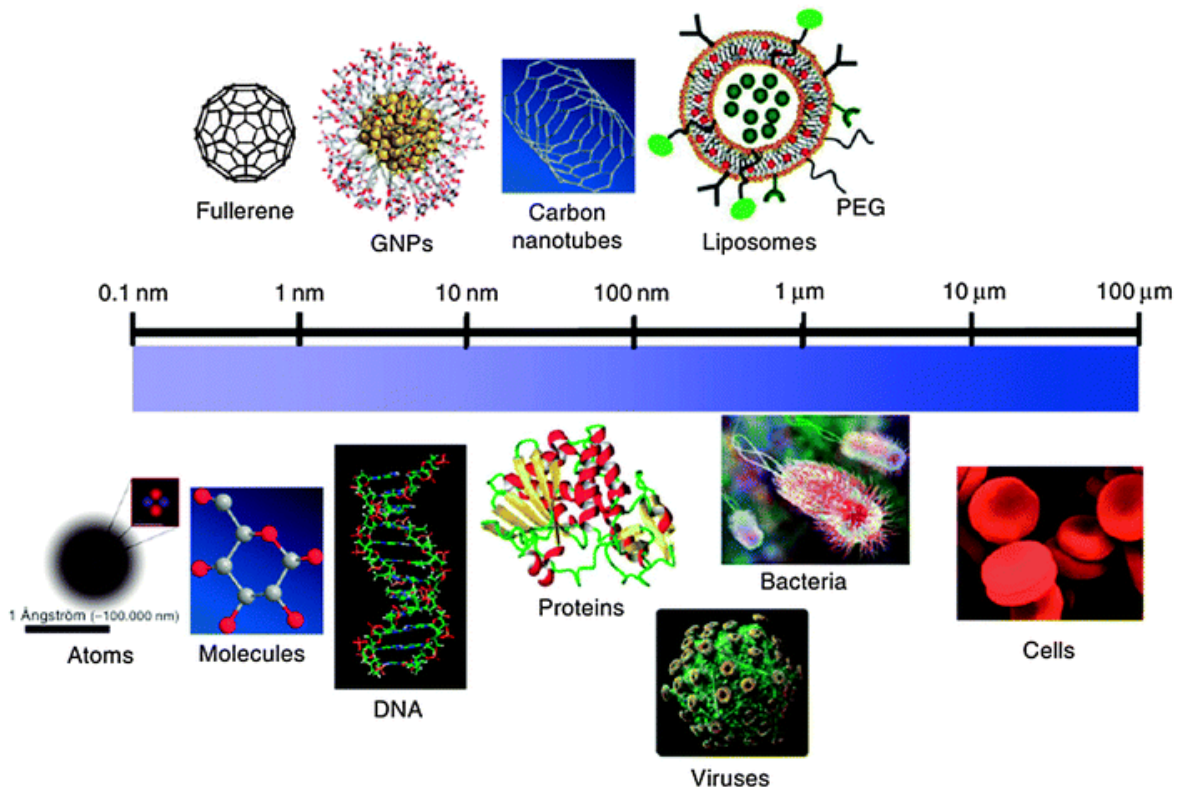
Proizvodnja nanomaterijala kao što su nanočestice, klasteri, nanotube, tanki filmovi, itd, je ključna komponenta uspešnog razvoja nanotehnologije zahvaljujući njihovim neobičnim i izvanrednim fizičkim i hemijskim osobinama. [2]

Da bi jedan materijal bio nanomaterial potrebno je da njegov rast bude ograničena na nanometarskom nivou po jednoj, dve i/ili tri dimezije, slika 1.2. Veoma dobar primer jednodimenzionih (1D) bioloških nanomaterijala predstavljaju DNK i mikrotubule, dok je 0-dimenzionalna (0D) biološka struktura protein klatrin<sup>1</sup>. Kod tehničkih materijala fulereni su

---

<sup>1</sup> **Klatrin** je protein koji ima centralnu ulogu u formiranju vezikula, formira strukturu triskelionskog oblika koja se sastoji od tri klatrinska teška lanca i tri laka lanca. Kad se ove strukture slože nastaje polihedralna rešetka koja okružuje vezikulu. Pokrivajući proteini poput klatrina se koriste za formiranje malih vezikula kojima se molekuli

0D, a nanocevi (nanotube) 1D strukture. Biološki makromolekuli (DNK, mikrotubule i klatrin) predstavljaju posebnu vrstu nanomaterijala, jer pripadaju klasi kodogenih sisitema. [1]



*Slika 1.2. Prikaz veličina nanomaterijala*

Ovaj rad je organizovan u osam poglavlja. U uvodnom poglavlju su navedene činjenice vezane za sam koncept nanotehnologije, a naredna poglavlja govore o podeli nanomaterijala, odnosu nanotehnologija i nanomedicine. Četvrto i peto poglavlje se bavi ključnim aspektima dizajna nanočestica i njihovom ulogom u ciljanom isporučivanju lekova, imajući pri tome u vidu prednosti nanometarske veličine čestica i njihovo biološko ponašanje. Na kraju je dat nano-kapsuliran model i razmotrene su potencijalne toksičnosti nanomaterijala i sigurnosti primene.

moгу bezbedno transportovati između ćelija. Endocitoza i egzocitoza vezikula omogućava ćelijama da razmenjuju nutrijente, da unose signalne receptore, da posreduju imunski odgovor nakon testiranja ekstracelularnog sveta, i uklanjaju ćelijske ostatke nakon zapaljenja tkiva. Povremeno ovaj mehanizam takođe služi kao način uklanjanja patogena ili toksina.

Klatrin je protein sličan fullerenu kao zasečeni ikosaedar, ali sa ikosaedarskom simetrijom, koji poseduje 12 pentagona i 20 heksagona. Takođe, ovaj protein može postojati sa proizvoljnim brojem heksagona. Međutim, njegov proces samoorganizovanja je prema 0-D simetriji, kao proces kristalizacije oko tačke. Ovo daje klatrinu formu ljuske (zatvorene mreže); DNK tako invertuje deo svog koda (koji je 1-D) u protein sa strukturom 3-D ljuske. Unutrašnji prostor pokrivenih vezikula (ljuske) može biti ispunjen ili prazan, obe situacije su eksperimentalno uočene.

## ***2. Kratak pregled razvoja nanomaterijala***

Nanotehnologija je svaka tehnologija koja koristi pojave i strukture koje mogu postojati samo u nanometarskoj skali. Web sajt *National Nanotechnology Initiative* definiše nanotehnologiju na sledeći način: „Nanotehnologija je poznavanje i kontrolisanje materije čije su dimenzije od 1 do 100 nm, gde jedinstvene pojave omogućavaju nove primene“.

Na početku 21. veka, pola veka nakon otkrića strukture dezoksiribonukleinske kiseline (DNK), svet nauke je suočen sa značajnim napretkom u brojnim disciplinama naročito na polju molekularne biologije i manipulisanju molekulima nukelinskih kiselina, hemije, fizike, itd. Brojne tehnike molekularne biologije su uspešno primenjene u biologiji, bioetnologiji, medicini, dijagnostici, forenzičkim disciplinama i brojnim drugim.

DNK, kao kodogeni biloški nanomaterijal je nosilac naslednih, stukturanih i funkcionalnih karakteristika organizma tj. hijerarhija bioloških informacionih sistema polazi od DNK kao kvazi jednodimezionalnog informacionog sadržaja u ćeliji (dužine oko 1,5 metara i prečnika 2 nanometra) koji sa aspekta strukturne organizacije predstavlja aperiodičan kristal, jer je redosled baza unutar dvostruke spirale aperiodičan, dok su fosfati i riboze periodično raspoređeni po spoljašnosti spirale. S obzirom da se informacioni sadržaj DNK preslikava u proteine, onda je primarna struktura proteina takođe, jednodimezionalni (1D) kodogeni entitet koji je kao struktura mnogo fleksibilniji od DNK. Proteinski lanac se ”lomi“ po peptidnim ravnima, stvarajući sekundarnu strukturu ( $\alpha$  -heliks,  $\beta$ -ploču i ”neuređenu“ strukturu) koje osciluju haotično.

Imajući u vidu kodogenost DNK, u domenu nanotehnologija postavila su se dva zadatka: kako iskoristiti DNK kao prirodni kodogeni materijal za nanotehnološke naprave i

kako napraviti materijale koji bi u tehničkim sistemima mogli da budu kodogeni i da se ponašaju po istom kodogenom zakonu kao i DNK. [5]

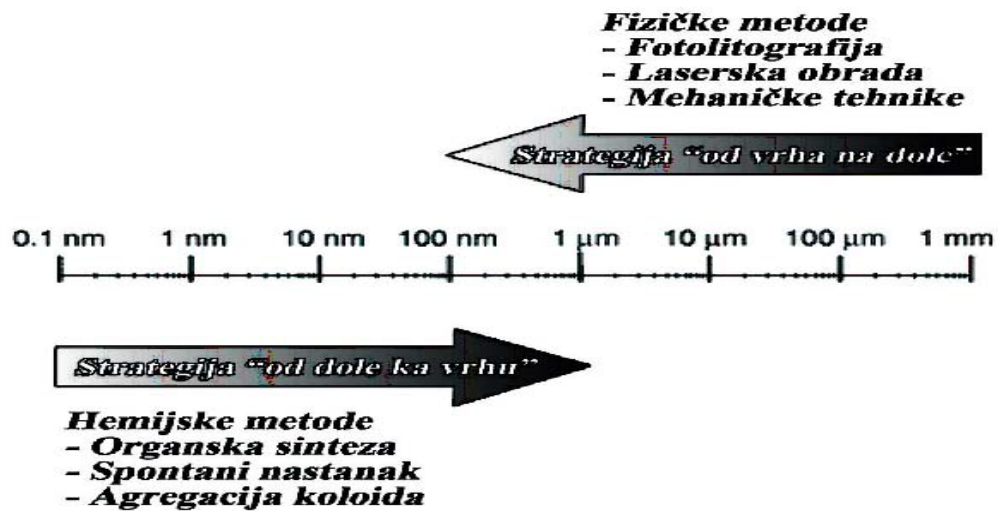
Prve koncepte nanotehnologije (mada još nije koristio taj naziv) je dao Richard Feynman, 1959. godine, na Kalifornijskom Institutu za tehnologiju, pod nazivom „*Postoji mnogo prostora na dnu*“, u kojem je on izložio ideju građenja objekata od dna prema vrhu, predvidevši teorijski fizičku mogućnost manipulisanja atom po atom. Feynman je opisao proces pomoću kojeg se može razvijati mogućnost manipulisanja pojedinačnim atomima i molekulima, koristeći jedan skup preciznih alata za pravljenje i rad sa drugim proporcionalno manjim skupom, pa dalje na dole sve dok se ne stigne do potrebne skale. Njegova ideja manipulisanja atom po atom proistekla je upravo iz njegove zadivljenosti uređenjem i funkcionisanjem bioloških sistema. [1, 3, 6]

Zatim je termin nanotehnologija definisao profesor sa tokijskog univerziteta prirodnih nauka Norio Taniguchi, 1974. godine, na sledeći način: „Nanotehnologija se uglavnom sastoji od obrade, razdvajanja, sažimanja i deformisanja materije jednim atomom ili molekulom.“ U 1980-im godinama, osnovnu ideju ove definicije je mnogo dublje istražio dr Eric Drexler u svojim knjigama „*Motori kreativnosti*“, gde je predvideo disciplinu molekularne nanotehnologije koja bi omogućila proizvođačima da izrade proizvode od dna ka vrhu uz pomoć precizne molekularne kontrole. Pomoću ove tehnologije bilo bi moguće staviti molekule na njihovo specifično mesto, čime bi procesi proizvodnje bili čisti, efikasni i produktivni. [3]

Ideja se realizovala u praksi nakon 25 godina kada su Gerd Binnig i Heinrich Rohrer, istraživači sa IBM, Cirihi, 1984. godine konstruisali prvi STM (Scanning Tunneling Microscopy) i AFM (Atomic Force Microscopy). Zatim je 1985. godine istraživački tim Kroto-Smalley-Curl sintetizovao prvi nanomaterijal, poznat pod nazivom fuleren C<sub>60</sub>. Ova grupa molekula ugljenika dobila je naziv po arhitekti i inovatoru Richardu Buckminster Fuller-u. [1]

Razvoj nanotehnologije se u protekloj deceniji bazirao na dizajnu novih nanomaterijala, pa se strategije za njihovu proizvodnju mogu podeliti u dve grupe: model “od vrha na dole”, i “od dole ka vrhu”, slika 2.1. Prema prvoj nastaju direktno iz osnovnih materijala uz pomoć fizičkih metoda, kao što su: fotolitografija, laserska obrada i mehaničke tehnike, dok druga podrazumeva upotrebu molekularnih struktura materijala kao početnog, koje će putem različitih hemijskih reakcija, fizičkim tretmanima dovesti do formiranja novih nanomaterijala. [4]





Slika 2.1. Strategije u proizvodnji nanomaterijala "od vrha na dole" i "od dole ka vrhu"

Najvažnija razlika između osnovnih materijala i nanomaterijala je u tome što nanomaterijali na maloj površini imaju velik broj atoma, što dovodi do toga da oni imaju izrazitu površinsku energiju i veliku specifičnu površinu po jedinici mase i zbog toga se odlikuju visokom reaktivnošću. Generalno, nanotehnologije poboljšavaju osobine materijala, smanjuju njihovu masu, povećavaju njihovu stabilnost i unapređuju njihovu funkcionalnost. [2, 4]

## 2.1. Podela nanomaterijala na osnovu veličine

Podelu nanomaterijala na osnovu veličine predložili su Pokropivny i Skorokhod. Dele se na : nultodimenzionalne (0D, sve dimenzije manje od 100 nm), jednodimenzionalne (1D, bar jedna dimenzija veća od 100 nm), dvodimenzionalne (2D) i trodimenzionalne (3D). Postoje različiti morfološki oblici 1D nanostrukture, od kojih su u najčešće proučavani: nanovlakna (*nanofibers*), nanonožice (*nanowires*), nanotrake (*nanobelts*), nanoprstenovi (*nanorings*), nanošipke (*nanorods*) i nanocevi (*nanotubes*). [1, 4]

Nanovlakna predstavljaju cilindrične 1D nanostrukture prečnika do 100 nm i dužine od nekoliko mikrometara do nekoliko milimetara. Osnovnu strukturnu jedinicu čini grafitna ploča koja se sastoji od ugljenikovih atoma međusobno povezanih u šestougaonik. Nanožice su po obliku iste kao i nanovlakna, ali se razlikuju po odnosu dimenzija dužina-prečnik, to su kristalne strukture provodničkih ili poluprovodničkih električnih osobina materijala i sastoje se od organskih ili neorganskih molekula. Spontanom samouvijanjem nanotraka nastaju nanoprstenovi koji poseduju piezoelektrični efekat i nalaze veliku primenu kao senzori.

Nanošipke se razlikuju od predhodno spomenutih po nesavrtljivim spoljašnjim zidovima. Sve dimenzije nanošipki kreću se u intervalu od 1-100 nm, sintetišu se od metala ili poluprovodničkog materijala i upotrebljavaju se najčešće kao laseri. Nanocevi su šuplje cilindrične jednodimenzionalne nanostrukture. Prvo su sintetisane ugljenične nanocevi, a zatim i halogenidne, a poslednjih nekoliko godina dobijene su i od keramičkih materijala. [4]

### **2.2. Podela nanomaterijala na osnovu hemijskog sastava**

Na osnovu hemijskog sastava nanomaterijale delimo na organske i neorganske. U organske spadaju materijali koji sadrže ugljenik. Među najznačajnijim su nanodijamant, fuleren  $C_{60}$ , ugljenične nanocevi i nanovlakna. Ugljenični nanomaterijali mogu biti u obliku šuplje sfere, elipsoida ili cevi. Sferni i elipsoidni se nazivaju fulereni. Neorganski nanomaterijali su čestice bazirane na metalnim oksidima: cink-oksidi, gvožđe-oksidi, titanijum-dioksidi i metali: zlato, srebro, gvožđe i kobalt.

Fizička i hemijska svojstva materijala izuzetno se menjaju kada se broj atoma koji čine materijal znatno smanji, pa tako u nano veličini, zlato više nije žute boje i može da ima zelenu, crvenu, plavu i druge boje. Nanočestice Au imaju primenu kao umanjioi fluorescencije. [4, 6]

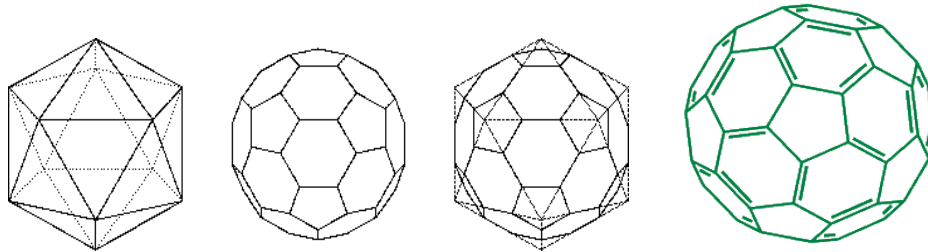
#### **2.2.1. Fulereni**

Fulereni su forma ugljenika (kao dijamant i grafit) i predstavljaju familiju ugljeničnih klastera:  $C_{60}$ ,  $C_{70}$ ,  $C_{76}$ ,  $C_{78}$ ,  $C_{84}$ ,  $C_{90}$ ,  $C_{94}$ ,  $C_{96}$ ... Sastoje se od petočlanih i šestočlanih prstenova ugljenika. Zatvorenu strukturu im obezbeđuje 12 pentagona, a uopštena formula im je  $C_{20+2m}$ , gde m predstavlja proizvoljan broj heksagona. Zbog svoje jedinstvene strukture i svojstava, fulereni potencijalno imaju veoma široku primenu: mogu se koristiti kao superprovodnici na relativno visokim temperaturama, nemetalni feromagnetni materijali, prečišćivači prirodnog gasa, a takođe i u medicini kao medicinski antioksidansi, fotosenzitizatori, inhibitori virusa i bakterija, itd. Najpoznatiji je svakako  $C_{60}$ . Atomi ugljenika  $C_{60}$  su smešteni u temenima zarubljenog ikosaedra<sup>2</sup>. slika 2.2. U molekulu  $C_{60}$  postoje jednostruke i dvostruke veze: dvostruke veze se smeštaju između dva heksagona i imaju dužinu od približno 0.140 nm, a jednostruke veze se nalaze između pentagona i heksagona i približno iznose 0.1455 nm (u zavisnosti od metode merenja - NMR ili snopom neutrona,

---

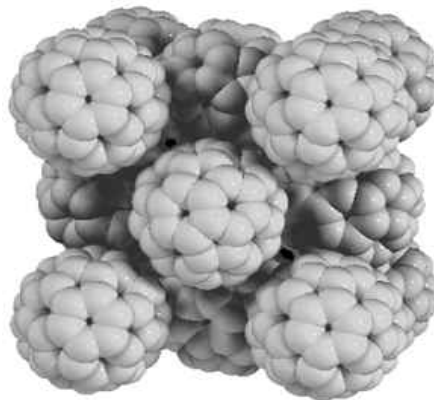
<sup>2</sup> Pravilan zarubljeni ikosaedar je zatvoreni poliedar sa 90 ivica jednake dužine, 60 ekvivalentnih temenih uglova, 20 heksagonalnih površina i 12 pentagonalnih.

dobijaju se nešto drugačije vrednosti dužina). Zbog ove razlike u dužinama veza, fulereni ne formiraju pravilan zarubljeni ikosaedar, ali se ta razlika ponekad može i zanemariti. Prečnik ovog ugljeničnog klastera je oko 0.71nm. Fulereni imaju hibridizaciju  $sp^2$  sa primesama  $sp^3$ . [8]



*Slika 2.2. Ikosaedar, zaraubljeni ikosaedar, C<sub>60</sub>*

U čvrstom stanju, fulerene povezuju van der Valsove sile. Sam molekul C<sub>60</sub> je skoro nestišljiv (zbog male udaljenosti atoma), ali u čvrstom stanju, zbog van der Valsovog rastojanja, C<sub>60</sub> je prilično stišljiv i "mek" i formira površinski centriranu kristalnu rešetku sa parametrom rešetke 1.417 nm, slika 1.5., a ako sa monokristala pređe u formu kristalnog praha gde dominiraju nanostrukturni efekti, formira pakovanje u heksagonalnoj rešetki sa parametrima  $a=1.002\text{nm}$  i  $c=1.636\text{nm}$ . [8,9]



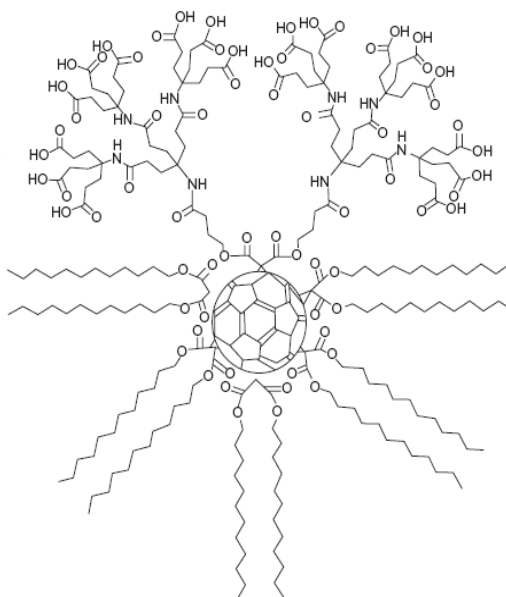
*Slika 2.3. Površinski centrirana kristalna rešetka fulerena*

Fulereni su inertne šuplje strukture koje se mogu beskonačno modifikovati. Kada se primenjuju oralno u obliku koji je rastvorljiv u vodi, ne apsorbuju se, dok ako se primene injekcijom, veoma brzo se rasprostrane po različitim tkivima. Izbacuju se kroz bubrege u nepromenjenom obliku. Akutno trovanje fulerenima rastvorljivim u vodi je veoma malo. Sve te osobine obećavaju značajnu primenu u farmakologiji i medicini. Međutim, problem je njihova hidrofobnost. Razvijaju se različite metode da bi se ta njihova osobina prevazišla. One

uključuju sintezu fullerenskih derivata da bi se promenila njihova rastvorljivost, enkapsuliranje C<sub>60</sub> u ciklodekstrine ili u kaliksarene ili priprema preparata vodene suspenzije.

Direktna dostava lekova i biomolekula unutar ćelije ima velikih prednosti zbog svoje efikasnosti, dostave na ciljano mesto. Zbog toga se i sintetišu sigurni i efikasni nosači za njihov transport. Veliki broj nanočestica se mogu koristiti kao nosači, zbog njihovih raznovrsnih osobina, kao što su dobra biokompatibilnost i kontrolisano otpuštanje nošenih lekova. Fulereni zbog svoje veličine (oko 1nm) i biološke aktivnosti imaju lak pristup meti. Aktivnost ovakvih čestica zavisi i od svojstva fullerenskog kaveza i od funkcionalnih grupa i mogu se transportovati u različite delove organizma.

Amfifulerenska jedinjenja (*amfi* – od obe vrste) su supramolekularne organizacije koje sadrže jezgro od fulerena i u isto vreme i hidrofobni i hidrofilni deo. Takvi molekuli se sami organizuju (*self assemble*) u strukture koje se nazivaju bakisomi (*buckysomes*). Jedan od takvih fulerena je i amfifilni fuleren 1 (AF-1), slika 2.4., čiji se molekuli mogu sastaviti ili u hidrofilni mehurić sa šupljom unutrašnjošću ili u sfernu nanostrukturu sa gustom hidrofobnom unutrašnjosti.



Slika 2.4. Struktura monomera amfifilnog fulerena AF-1

Podršavanjem spoljašnjih uslova tokom samo-formiranja bakisoma, AF-1 može formirati strukturu koja inkapsulira neki hidrofobni molekul. Ovakvi bakisomi bi mogli poslužiti kao novi nanovektori koji bi dostavljali lekove na specifična mesta u organizmu.

Osim što mogu dostavljati lekove, fulereni imaju potencijalnu upotrebu i za dostavu strane DNK u ćeliju, od čega genska terapija može imati velike koristi. Traga se za pogodnim

nosačima genskog materijala, tzv. vektorima: viralnim (kao što su retrovirusi, adenovirusi, lentivirusi) i neviralnim. Iako viralni vektori zbog svoje prirodne sposobnosti da uđu u ćeliju predstavljaju efikasne nosače, takođe izazivaju i neželjene reakcije imunog sistema. Neviralni vektori ne izazivaju takvu imuno reakciju, i da bi se dobili željeni efekti, moraju se desiti sledeći procesi: vezivanje genskog materijala za vektor, ulazak kompleksa u ćeliju, oslobađanje vezane DNK iz kompleksa, ulazak DNK u jezgro ćelije i proizvodnja proteina kodiranog na DNK. Ispitivani aminofulereni su pokazali malu citotoksičnost i fotocitotoksičnost (pod vidljivim svetlom). Na to utiče prisustvo amino grupe usled koje nema ekscitovanog tripletnog stanja kao što je to slučaj kod drugih derivata fulerena.

U modernom svetu, osteoporoza predstavlja veliki zdravstveni problem. Usled slabljena kostiju, dolazi do lakih preloma, pogotovo kukova i da bi se postigla veća efikasnost i manja toksičnost, sintetisan je polifluorobifosfonatni fuleren. Predpostavka je da fulerenska sfera može da, sigurno po organizam, transportuje bifosfonate i F-komponente do kostiju u jedinstvenom “paketu” koji se lako apsorbuje u gastrointestinalnom traktu.

Zbog svoje prirode kaveza kao potencijalne “izolacione komore”, fulereni se mogu iskoristiti i kao prenosioci nestabilnih atoma, na primer metala. Takvi fulereni se nazivaju endofulereni, tj. metalofulereni i u mogućnosti su da izoluju reaktivni atom od okoline, tj. da ga zaštite od hemijskih i enzimskih aktivnosti u telu. Fulerenski kavezi su relativno netoksični i otporni na metabolizam, tako da ovo predstavlja siguran prenos atoma koji bi, u slučaju da nisu inkapsulirani, bili toksični ili imali štetne posledice na organizam. Pošto u “*in vivo*” uslovima, fulereni nisu otpuštali zarobljene metale, metalofulereni se ispituju za primenu u dijagnostici: kao kontrast pri MRI ili x-zračenju, i kao radiofarmaceutici. Gadofuleneri (fulereni sa inkapsuliranim gadolinijumom) mogu biti novi kontrastni agensi pri snimanju magnetnom rezonancijom. Gadolinijum je jak paramagnetik na sobnoj temperaturi i već se koristi pri MRI. Derivati  $Gd@C_{60}[C(COOH)_2]_{10}$  i  $Gd@C_{60}(OH)_x$  su dobro rastvorljivi u vodi i po telu se distribuišu slično poput kontrasta koji se već klinički upotrebljava. Pošto je  $Gd^{3+}$  jon zarobljen unutar fulerenskog kaveza, ne može doći do disocijacije tog jona. Predpostavlja se da gadofuleneri reda veličine 1nm mogu biti i do 20 puta efikasniji od kliničkih kontrastnih agenasa koji se trenutno koriste. Rezultati eksperimenata ukazuju da se gore pomenuti derivati lokalizuju u tkivima koja obiluju makrofazima (vrsta belih krvnih ćelija) kao što su jetra, koština srž i slezina, i polako, u malim količinama se otpuštaju u krvotok. Lokalizacija metalofulereana u kostima ukazuje da ovakvi molekuli mogu da se koriste i za terapiju leukemije i raka kostiju.

U nuklearnoj medicini, fulereni koji inkapsuliraju tehnećijum  $^{43}\text{Tc}$  -  $^{99}\text{Tc}@C_{60}$  i  $^{99}\text{Tc}@C_{70}$ , mogu se koristiti u metodama dijagnostike koje detektuju male količine radioaktivnosti. Inkapsuliranje tehnećijuma u fuleren, njegov transport kroz organizam čini lakšim i sigurnijim.

Zbog svog oblika, kao i toga što imaju veliki broj konjugovanih dvostrukih veza, fulereni mogu lako da vežu molekule radikala, pa je velika prednost primene fulerena rastvorljivih u vodi kao medicinskih antioksidanasa u njihovoj sposobnosti da se ubace u mitohondrije i druge delove ćelija gde se stvaraju slobodni radikali. Fulerenol je idealni sakupljač slobodnih radikala, zbog svoje rastvorljivosti i mogućnosti da prolazi kroz barijeru krv-nervno tkivo, pokazalo se da apsorbuje više radikala i smanjuje toksičnost slobodnih radikala na nervno tkivo.

Fuleren ima paradoksalne osobine: može biti efikasan čistač radikala, a sa druge strane može stvarati radikale pri fotoiradijaciji. Fotodinamična terapija predstavlja tehnologiju koja se koristi u lečenju tumoroznog tkiva. Ona uključuje fotosenzitizer, svetlost i kiseonik koji se nalazi u tkivu. Fotosenzitizer je hemijsko jedinjenje koje se može ekscitovati svetlošću određene talasne dužine (obično vidljiva svetlost ili bliska infracrvena). U pacijenta se ubrizga fotosenzitizer, a tkivo koje se tretira se osvetli svetlošću koja odgovara ekscitaciji fotosenzitizera, usled čega dolazi do niza interakcija sa kiseonikom i molekulima tkiva, koje dovode do smrti ciljanog tkiva. Oblasti koje se mogu tretirati fotodinamičkom terapijom su ograničene na regije gde se svetlost može primeniti spolja ili endoskopski: koža, pluća, jednjak, debelo crevo, jetra, bešika, prostata. Derivati fulerena rastvorljivi u vodi su citotoksični kada su izloženi vidljivom svetlu. U eksperimentu,  $C_{60}$ -karboksilna kiselina je inkubirana sa uzgajanim ćelijama tri dana i pri tome nije uočena biološka aktivnost. Međutim, pri izlaganju maloj snazi vidljive svetlosti, jedinjenje je ubilo ćelije. Citotoksičnost  $C_{60}$  derivata je uzrokovana njegovom sposobnošću da rascepi DNK. Ova biološka aktivnost se javlja usled njihove lake fotoekcitacije.

Derivati fulerena imaju potencijalnu primenu i u inhibiciji HIV proteaze. Antiviralna aktivnost derivata fulerena se bazira na nekoliko njegovih bioloških karakteristika kao što su unikatna molekulska struktura i antioksidativna aktivnost. Enzim proteaze se pokazao kao privlačna meta za antiviralnu terapiju. Aktivno mesto ovog enzima se grubo može opisati kao šupljina koja je obložena sa skoro sasvim hidrofobnim amino kiselinama (osim dve hidrofilne). Pošto molekul  $C_{60}$  ima približno isti radijus kao šupljima, može postojati jaka hidrofobna Van der Valsova interakcija između nepolarne površine aktivnog mesta i površine

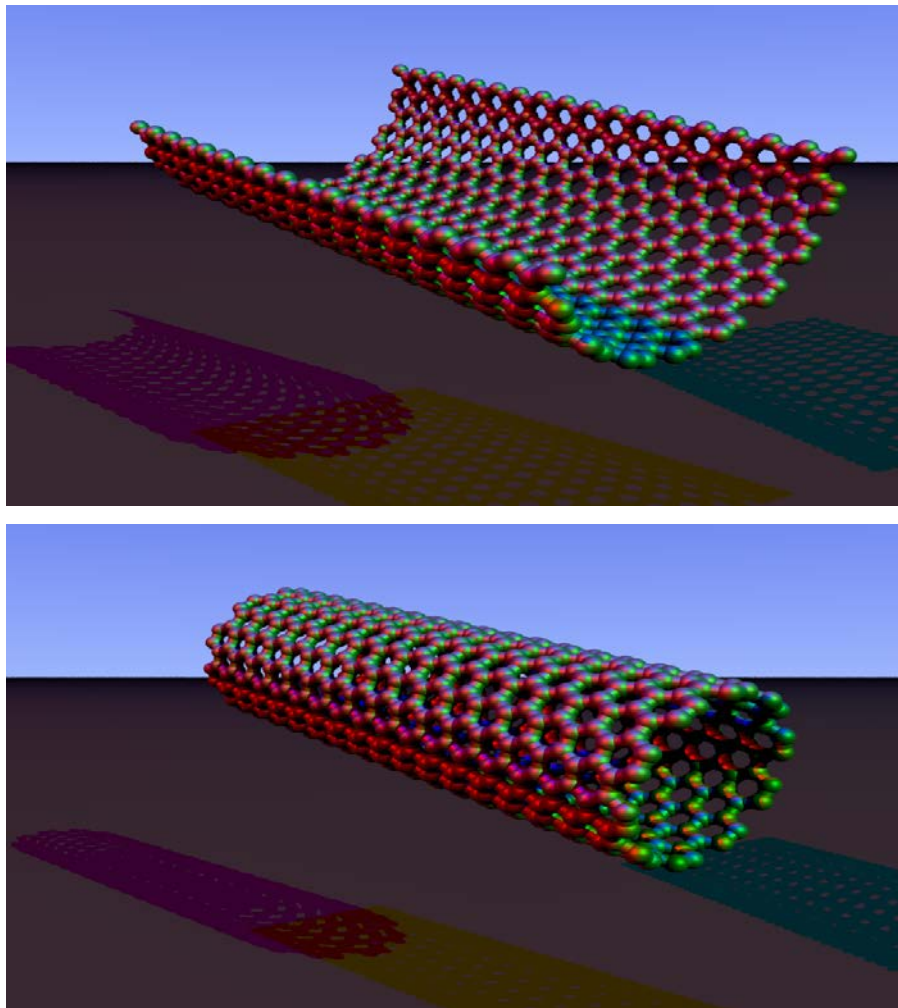
C<sub>60</sub>. Stoga, molekul bi sasvim lepo stao unutar šupljine HIV proteaze. Kao posledica ovoga, proteaza ne bi mogla da vrši svoju funkciju, i time bi se sprečilo razmnožavanje virusa.

[8 – 19, 27]

### **2.2.2. Ugljenične nanocevi i nanovlakna**

Među različitim vrstama nanomaterijala, ugljenične nanocevi i nanovlakna pobuđuju posebnu pažnju zbog svojih izuzetnih mehaničkih, električnih, optičkih i strukturnih osobina. Ugljenične nanocevi su uređene, šuplje nanostrukture koje se sastoje od ugljenikovih atoma vezanih jedan za drugi pomoću sp<sup>2</sup> veza koje su jače od sp i sp<sup>3</sup> veza i predstavljaju ključni faktor sa stanovišta izvrsnih mehaničkih osobina i visoke električne i termičke provodljivosti ovih materijala. Mogu se zamisliti kao grafenske ploče koje su rolovane u cilindre, slika 2.5.

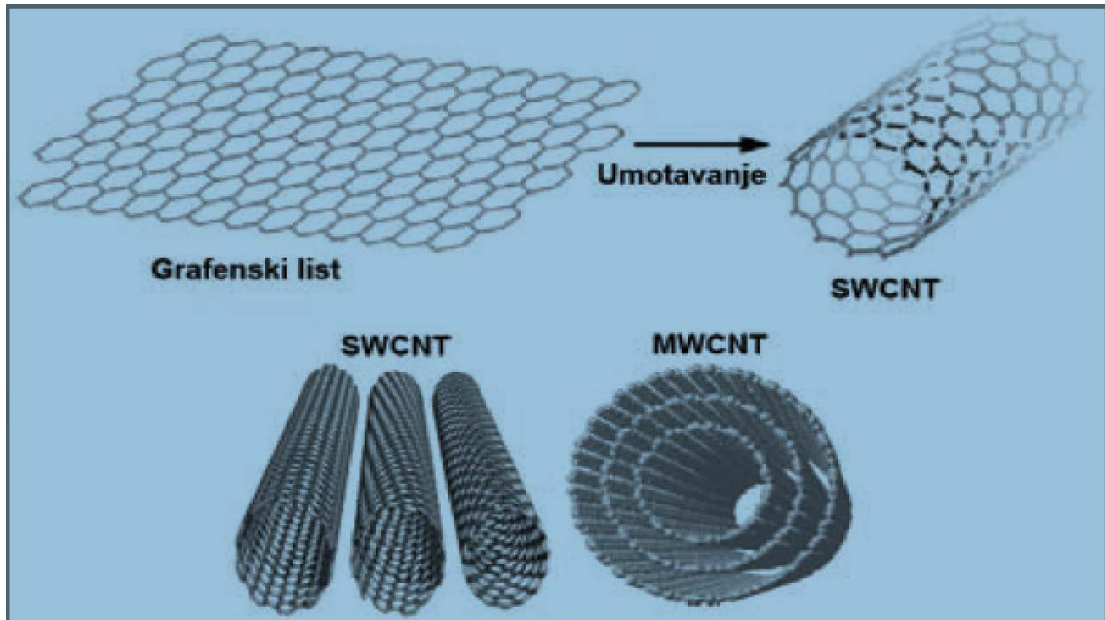
[3]



*Slika 2.5. Prikaz rolovanja grafenskih ploča u cilindre – ugljenične nanocevi*

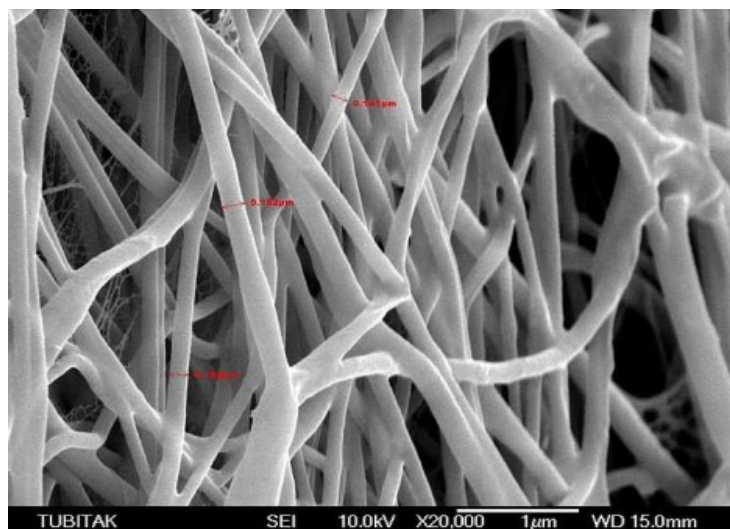
Jedna grafenska ploča koja je rolovana čini jednu jednoslojnu ugljeničnu nanocevi, dok ako je više od jedne od takvih ploča rolovano koncentrično u slojevima tada je to višeslojna

ugljenična nanocev. Jednoslojne ugljenične nanocevi imaju prečnik reda veličine 0.5-1.5 nm i dužinu reda veličine od 100 nm do nekoliko  $\mu\text{m}$ , a višeslojne imaju veće prečnike zbog svoje strukture, slika 2.6. Dobijaju se na više načina: isparavanjem u električnom luku, laserskim isparavanjem, katalitičkim rastom u gasnoj fazi iz CO, itd. [3-6]



*Slika 2.6. Jednoslojne i višeslojne nanocevi*

Ugljenična nanovlakna nastaju iz grafenskih ploča koje su zakrivljene pod određenim uglom da bi formirale sloj nanokonusa. Većine ugljeničnih nanovlakana se kreću od 3.5 nm do nekoliko stotina nm u prečniku, i nekoliko  $\mu\text{m}$  u dužinu, slika 2.7 [3]



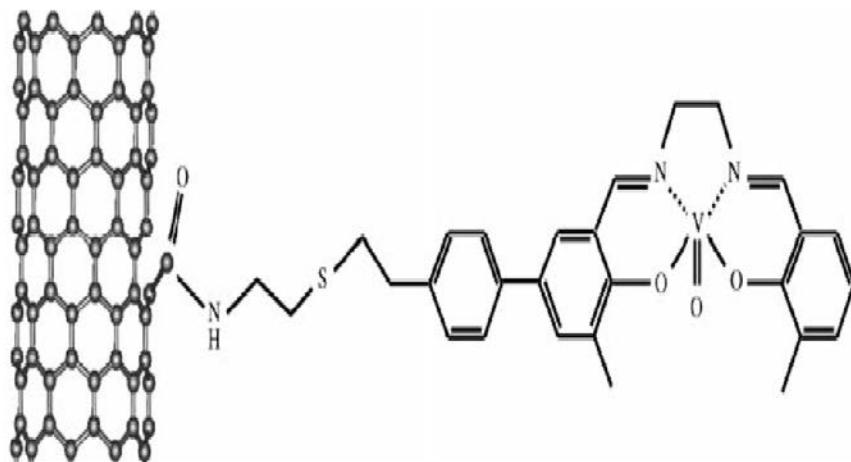
*Slika 2.7. Ugljenična nanovlakna*



Zavisno od hilarnog vektora <sup>3</sup> jednoslojna ugljenična nanocev može biti poluprovodna ili metalna. Metalna nanocev može preneti struju koja je više od 104 puta veća od struje koju je za isti presek cevi moguće preneti kroz običan metal. Zbog velikog odnosa dužine i prečnika, velike specifične površine sa brojnim vezama na zidovima cevi, ugljenične nanocevi i nanovlakna se mogu lako modifikovati sa različitim bioaktivnim molekulima za biomedicinske primene, kao što su primene u različitim oblastima regenerativne medicine, a da bi se to realizovalo treba prvo funkcionalizovati njihove površine da bi poboljšali njihovu rastvorljivost i biokompatibilnost, pa takvi sistemi mogu biti primenjeni kao sistemi za isporuku lekova i gena. [3, 8]

Prisutan problem koji treba razrešiti da bi došlo do njihove pune primene je njihova nerastvorljivost u mnogim rastvaračima. Uniformnu distribuciju jednoslojnih ugljeničnih nanocevi teško je postići zbog prisustva međusobnih van der Valsovih interakcija koje uslovljavaju njihovu aglomeraciju. Funkcionalizacijom površine, nanocevi mogu postati rastvorljive u vodi, slika 2.8.

Functionalization of Carbon Nanotubes



Slika 2.8. Funkcionalizacija ugljeničnih nanocevi

Na osnovu svojstava nanocevi, da molekuli i joni mogu biti transportovani kroz njih, napravljeni su molekularni senzori i uređaj za sekvenciranje DNK. Ugljenične nanocevi mogu probiti ćelijsku membranu bez poremećaja integriteta membrane, pri čemu bi kroz ovakve "nanoigle" mogli da se unose lekovi. [2, 3, 6]

<sup>3</sup> Hilarni vektor – vektor koji je normalan na pravac u kome se roluje grafitna ploča da bi formirala cilindar nanocevi.

U ispitivanju je i jedan analogan pristup za lokalizovanje dubokih tumora, udaljenih od površine, korišćenjem magnetnih nanočestica. Nanočestice su takođe korišćene kao luminescentne sonde za optičko snimanje i kao magnetne sonde za NMR. Korišćenje blizu-IC luminescentnih nanočestica za optičko snimanje dubokog tkiva je pokazala upotrebu nanokristala kao angiografski kontrastni agens za krvne sudove koji opskrbljuju ćelijski karcinom. Kardiovaskularni biomaterijali, koji su razvijeni korišćenjem nanotehnologije, moraju omogućiti kompatibilnost krvi. Zbog toga su istraživani kompoziti od ugljenikovih nanocevi i poliuretana sa više zidova izrađenih kontrolisanom ko-precipitacijom. Izvrsne mehaničke i električne osobine ugljeničnih nanocevi i nanovlakana moguće je eksploatisati i u inženjerstvu nervnih tkiva. Budući da nervna tkiva imaju brojne nanostrukturne osobine kao što su nanostrukturni ekstraćelijski matriksi sa kojima nervne ćelije intereaguju, ugljenična nanovlakna i nanocevi poseduju biokompatibilne osobine i mogu se koristiti i za popravku nervnih tkiva. [3, 20]

### **2.2.3. Gvožđe-oksidi, titanijum-dioksidi i cink-oksidi**

Gvožđe-oksidi se obično priprema alkalnom ko-precipitacijom (sutaloženje, a u širem smislu dve ili više supstancija se istovremeno talože) odgovarajućih odnosa  $Fe^{2+}$  i  $Fe^{3+}$  soli u vodi u prisustvu pogodnih hidrofilnih polimera kao što su dekstran ili polietilenglikol. Pri tome nastaje čestica sa gvozdenim jezgrom prečnika oko 5 nm, koja je heksagonalnog oblika i obložena molekulima dekstrana ili polietilenglikola. Ovakvi kristali poseduju velike magnetne momente kad se ubace u magnetno polje, što prouzrokuje lokalne poremećaje u homogenosti magnetnog polja. Kao posledica ovih magnetnih poremećaja nastaje velika razlika u susceptibilnosti između superparamagnetnih kristala gvožđe oksida i okolnih protona vode što rezultira smanjenjem T2 relaksacionih vremena i gubitkom lokalnog signala, pa zato zahvaljujući sposobnosti da prouzrokuju promene u relaksacionim vremenima spin-spin interakcije susednih molekula vode, koriste se kao kontrastna sredstva u magnetnoj rezonanciji za detekciju tumora, ateroskleroze i zapaljenskih promena mozga i zglobova. Površinu superparamagnetnog kristala gvožđe oksida lako je funkcionalizovati viševalentnim malim molekulima, proteinima, antitelima, oligonukleidima i folnom kiselinom.

Nanočestice (nanopartikule) sa ZnO ili  $TiO_2$  zamenjuju konvencionalne apsorbere UV zraka u nekim proizvodima za zaštitu kože. Kako je veličina ovih nanočestica oko 50 nm, postojala je bojazan da bi njihov prodor kroz bazalnu membranu i kontakt sa krvnim sudovima mogao, zbog njihovih osobina, da dovode do toksičnih efekata. No, tri nezavisna

istraživanja (West Dreams, Wild Child i Bare Zone, USA) sprovedena u periodu 1997-2002. godine su pokazala da one ne prodiru kroz bazalnu membranu (iz epiderma u derm) i da su bezbedne za upotrebu. Međutim, biokompatibilnost nanomaterijala je jedan od najvažnijih uslova za njihovu upotrebu u medicini i kozmetici. Upotreba ZnO i TiO<sub>2</sub> u kraćem vremenskom periodu je bezbedna, ali za duži vremenski period, uz eventualne povrede kože koje dovode do krvarenja, mogla bi dovesti do komplikacija. Komplikacije bi mogle nastati i ukoliko korisnik ima kancer kože ili melanom, a da to ne zna. Pokazano je pomoću STM da su klusterski uređene nanočestice sa TiO<sub>2</sub> u formi tankog filma odlična podloga na kojoj se podstiče rast normalnih i kancerogenih ćelija. Razlog za ovaj fenomen sadržan je u činjenici da je tekstura površine TiO<sub>2</sub> filma veoma slična teksturi koju formira ekstracelularni matriks kao prirodni supstrat na kome se ostvaruje deoba i rast ćelija. Tako se pokazuje da ponekada biokompatibilnost materijala, koja je poželjna kod interakcije sa zdravim tkivom, može imati negativne posledice kod osoba koje imaju kancer kože ili melanom (a da postojanje krcinoma nije registrovano), jer pospešuju njihov razvoj. [1, 2, 6]

### *3. Nanotehnologija i nanomedicina*

Tri glavna pravca u istraživanju i razvoju nanotehnologija u zemljama EU biće u oblastima primene nanotehnologija u dijagnostici, regenerativnoj medicini i terapiji. U okviru dijagnostike polazi se od postojećih mogućnosti primene kvantnih tačaka za veoma kvalitetno snimanje tkiva, pa sve do izrade multi modalnih kamera i nanorobota koji će iznutra snimati tkivo i vršiti reparaciju. U oblasti regeneracije posebna pažnja biće posvećena nanotehnologijama za kožu i motor neurone, a kod terapije predlaže se više pravaca razvoja, a jedan od glavnih je izrada magnetnih i paramagnetnih nanočestica. Brzi razvoj nanomaterijala nije podstaknut samo naukom, već i zahtevima tržišta. Iako nanomaterijali imaju veliku mogućnost primene u različitim oblastima, oni se u velikoj meri još istražuju, a fenomeni vezani za njih su vrlo složeni i mnogi od njih se mogu objasniti primenom zakona kvantne mehanike i njihovim povezivanjem sa mikro i makro nivoima strukture.

Razvoj nanotehnologije, kao što je već rečeno, zahvaljujući svom potencijalu da iskoristi otkrića molekularne biologije, počeo je da menja osnove dijagnostike, terapije i prevencije bolesti, a sama primena nanotehnologije u tretmanu, dijagnozi, praćenju i kontroli bioloških sistema nedavno je definisana pod nazivom **nanomedicina**. Metode konvencionalne medicine pokušavaju da „loše“ ćelije otklone sečenjem – hirurgija, da ih „sprže“ – radioterapija ili da ih „otruju“ – hemoterapija, a nanomedicina pokušava da ili otkloni određene ćelije ili ih reparira ćeliju po ćeliju. Pojedinačan ćelijski tretman može biti npr. baziran na biosenzorskoj informaciji na osnovu koje se kontroliše isporuka odgovarajuće količine leka na određenu ćeliju. Mononuklearni fagociti, dendritske ćelije, ćelije endotela i tumorske ćelije predstavljaju glavne mete u ovakvom pristupu.

[1, 2, 5]

Nanomedicina je vrlo široka oblast i proučava nanočestice koje deluju kao biološki mimetici (npr. funkcionalizovane ugljenične nanocevi), „nanomašine” (npr. one napravljene od DNK), nanovlakna i polimerne nanočestice koje služe kao biomaterijali (npr. nanoporozne membrane), kao i različite uređaje koji deluju na nanonivou (npr. Si-mikročipovi za otpuštanje lekova i šuplje mikroiglice od Si-monokristala). Skala osnovnih bioloških struktura je slična komponentama koje su uključene u nanotehnologiju, npr. peptidi su po veličini slični kvantnim tačkama (~ 10 nm), a neki virusi su iste veličine kao nanočestice za dostavu medikamenata (~100 nm). Stoga se veći deo molekulske medicine i biotehnologije može smatrati nanotehnologijom. Istina je da je proces pretvaranja osnovnog istraživanja u nanotehnologiju i nanomedicini u komercijalno održive proizvode dug i težak. [2]

Tehnologije i tehnike čija se primena u nanomedicini može očekivati u najskorijoj budućnosti:

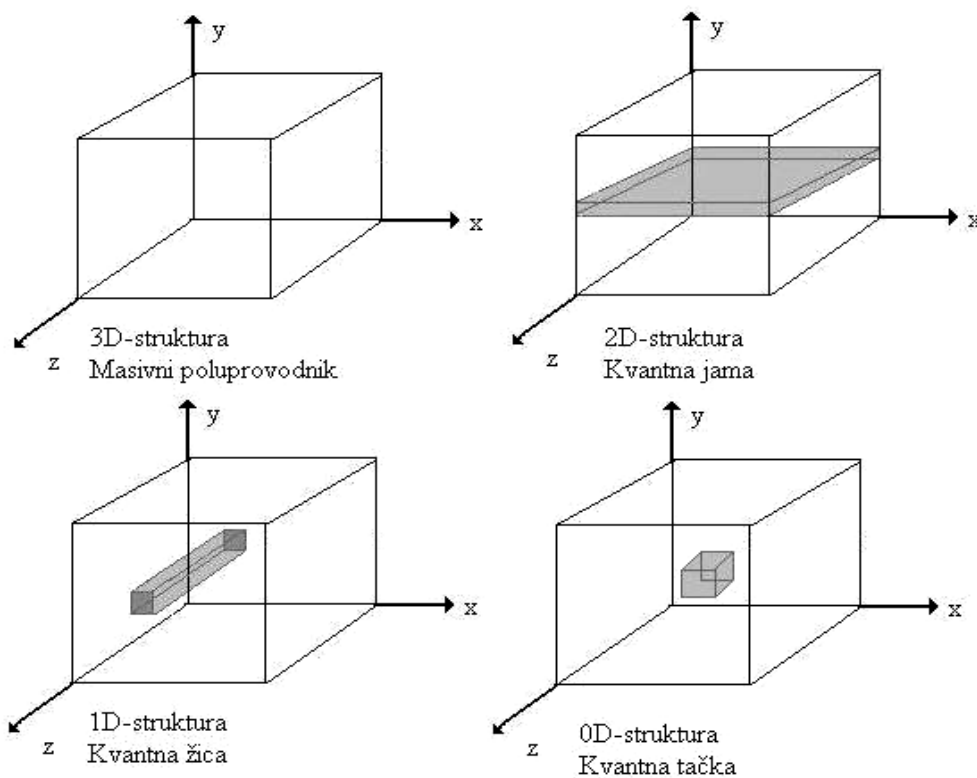
- Biofarmaceutika: isporuka lekova (dostava medikamenata), inkapsuliranje lekova, funkcionalni nosači lekova, otkrivanje lekova;
- Materijali za implantiranje: popravka i zamena tkiva, oblaganje za implantate, skafoldi za regeneraciju tkiva, strukturalni materijali za implante, popravka kostiju, bioresorbujući materijali, pametni materijali;
- Uređaji za implantiranje: uređaji za procenu i lečenje, senzori koje je moguće implantirati, medicinski uređaji koje je moguće implantirati, senzorna pomagala;
- Medicinska pomagala i uređaji: alati za operaciju, pametni instrumenti, hirurški roboti, dijagnostički alati;
- Ultrasenzitivne tehnologije označavanja i otkrivanja: raspoređivanje i odlaganje velikog broja rezultata višestrukih analiza, imaging (snimanje), oznake nanočestica, uređaji za razumevanje osnovnih životnih procesa.

### **3.1. Kvantne tačke (Q-tačke)**

Fizička i hemijska svojstva materijala izuzetno se menjaju kada se broj atoma koji čine materijal znatno smanji. Mali broj uslovljava drugačiji raspored i međurastojanje za površinske atome, a ta svojstva dominiraju fizičkim i hemijskim svojstvima objekta. Smanjivanje dimenzija sistema do reda veličine 100 nm i manje uzrokuje kvantne fenomene koji menjaju elektronsku zonsku strukturu, odnosno električne i optičke osobine materijala. Ako dimenzije sistema redukujemo tako da je kretanje nosilaca naelektrisanja ograničeno u

okviru veoma tankog sloja, u jednoj ili više prostornih dimenzija sistem se tretira kvantno mehanički. [7, 20]

U poluprovodnicima diskretne vrednosti energija se postiže kada debljina posmatranog sloja odgovara De Brojjevoj talasnoj dužini. Kvantovanje energijskih stanja, odnosno prostorno ograničavanje nosilaca naelektrisanja se izvodi formiranjem potencijalnih barijera. U zavisnosti od izbora potencijalne barijere konfiniranje (kvantno ograničavanje) može da se vrši u jednom ili više pravaca, tako da se dobije tanak film, odnosno jama (quantum well, QW), zatim žica (quantum wire, QWR), ili tačka (quantum dot, QD), odnosno kutija. Ako je potrebno da se dobije poluprovodnički film prostorno ograničavanje se vrši u jednom pravcu (jednodimenziono kvantno-konfiniranje). Žica je dvodimenziono kvantno-konfinirana struktura, dok se kod tačke kvantni efekat javlja u sva tri pravca. Na slici 3.1. je predstavljen šematski prikaz ovih struktura, kao i masivni poluprovodnik kod koga ne postoji ovaj efekat.



*Slika 3.1. Šematski prikaz QW, QWR i QD*

U pravcima slobodnim od kvantnog-konfiniranja, naelektrisanja se kreću slobodno tako da se formira, takozvani, elektronski ili šupljinski gas. Kod kvantnih jama elektronski ili šupljinski gas se javlja u dve dimenzije, tako da se one nazivaju i 2D-strukture. Kvantne žice su 1D, a kvantne tačke 0D-strukture. Postojanje šupljinskog gasa kod kvantnih jama i žica

uzrokuje formiranje energijskih podzona, dok se kod kvantnih tačaka javljaju diskretna stanja, analogna energijskim stanjima u atomu, pa se ove strukture nazivaju i veštački atomi. [1, 20]

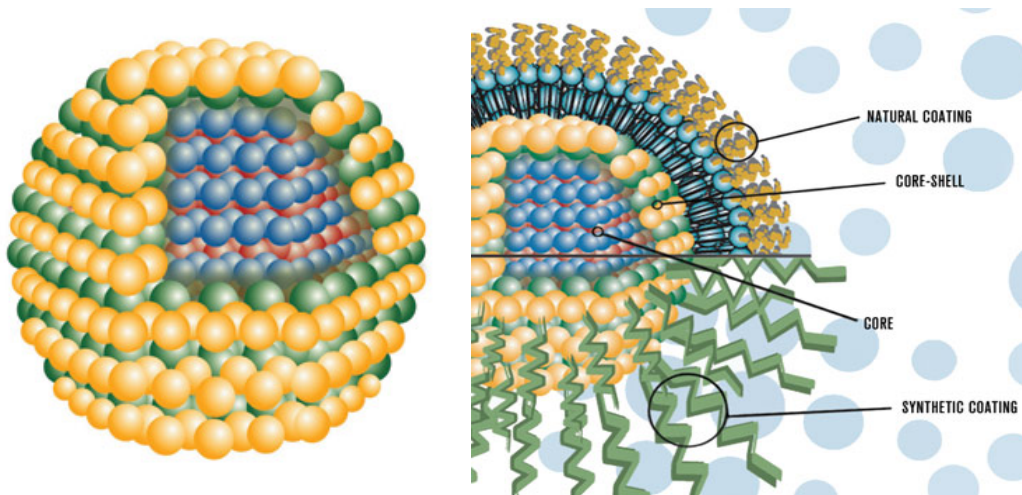
Kvantne tačke predstavljaju poluprovodne nanostrukture čiji su nosioci naelektrisanja prostorno ograničeni u sve tri dimenzije. Kao posledica toga osobine ovakvih sistema se prilično razlikuju od osobina makroskopskih poluprovodnika. U poslednje vreme kvantne tačke su izučavane u tranzistorima, solarnim ćelijama, LED diodama i diodnim laserima. Takođe postoji primena ovih sistema u medicini. Neke kvantne tačke su čak i komercijalno dostupne.

U makroskopskim poluprovodnicima nosioci naelektrisanja elektroni i šupljine su obično vezani u okviru karakteristične dužine, takozvanog Borovog radijusa. U slučaju njihovog razdvajanja osobine poluprovodnika se znatno menjaju. Ovaj efekat je oblik konfiniranja i postoji težnja da se koristi u različitim elektronskim strukturama. Proizvodnja poluprovodničkih nanostrukture naglo se razvila sedamdesetih godina prošlog veka kada je omogućeno nanošenje tankih slojeva poluprovodničkih materijala sa preciznošću koja odgovara dimenzijama pojedinih atoma.

Glavni problem pri izradi 1D i 0D struktura predstavljala je poteškoća pri formiranju sistema odgovarajućih kristalnih karakteristika i malih dimenzija. Primena različitih tehnika, kao što su anizotropno nagrizanje i litografija, selektivna epitaksija, konfiniranje mehaničkim naprežanjem, zatim hemijska sinteza i samoorganizovano narastanje omogućila je proizvodnju kvantnih žica nanometarskih dimenzija, a samim tim i proizvodnju poluprovodničkih lasera sa optičkim i električnim pumpanjem na bazi 1D kvantnih nanostrukture. [20]

Glavne tehnike izrade kvantnih tačaka su elektronska litografija, samoorganizacija i međupovršinska fluktuacija. Proces samoorganizacije kvantnih tačaka se naziva SK prelaz, pošto podrazumeva Stranski-Krastanov metod rasta. Samoorganizujuće kvantne tačke su veličine između 10 nm i 50 nm, mada u zavisnosti od načina izrade mogu dostići i veličine preko 100 nm, spontano mogu da nastanu pod određenim uslovima u toku epitaksije tankih slojeva ili metal-organskog hemijskog naparavanja, prilikom nanošenja materijala na supstrat čije se kristalne rešetke ne podudaraju. Pri povećavanju debljine kristalnih slojeva dolazi do pojačavanja napregnutosti, odnosno unutrašnjeg napona. Kako bi se kompenzovao unutrašnji napon, nakon dostizanja kritične vrednosti debljine sloja, formiraju se klasteri. Radi formiranja kvantnih tačaka ovom tehnikom neophodno je da se prvo izvrši epitaksijalno narastanje barijernog sloja na supstratu, nakon toga se uzgaja nekoliko monoslojeva materijala manje vrednosti energijskog procepa. Po završetku celog procesa postavlja se

gornji barijerni sloj i time formira kvantna tačka, slika 3.4. Ograničenja ove metode su cena izrade i nedostatak kontrole tačnih pozicija pojedinih tačaka. Bez obzira na te probleme tehnologija samoorganizacije kvantnih tačaka ima potencijal za intenzivnu primenu u kvantnoj kristalografiji, kao i pri izradi kvantnih kompjutera. [3]



*Slika 3.4. Kvantne tačke*

Jedna od interesantnijih osobina kvantnih tačaka je njihova obojenost. Materijal od koga su tačke izrađene definiše njihove karakteristične energijske vrednosti, međutim tačne vrednosti energijskog procepa su određene veličinom tačke, odnosno jačinom kvantnog konfiniranja. Posledica ovoga je činjenica da tačke izrađene od istog materijala, ali različitih veličina emituju zračenje različitih talasnih dužina. Veće tačke emituju zračenje većih talasnih dužina u fluorescentnim spektrima, što je posledica veličine njihovih energijskih procepa. Novija istraživanja u nanotehnologiji navode na zaključak da veličina tačke može da ima značajan uticaj na njenu obojenost, odnosno karakteristike njenog spektra. Pokazano je da veličina tačke direktno utiče na vreme života fluorescencije. Parovi elektron-šupljina u većim tačkama žive duže, jer im je potrebno manje energije za pobuđivanje. Da bi kristal imao intenzivnu boju, on mora da ima dozvoljene dipolne elektronske ili fononske prelaze u vidljivoj oblasti spektra. [2, 3, 20]

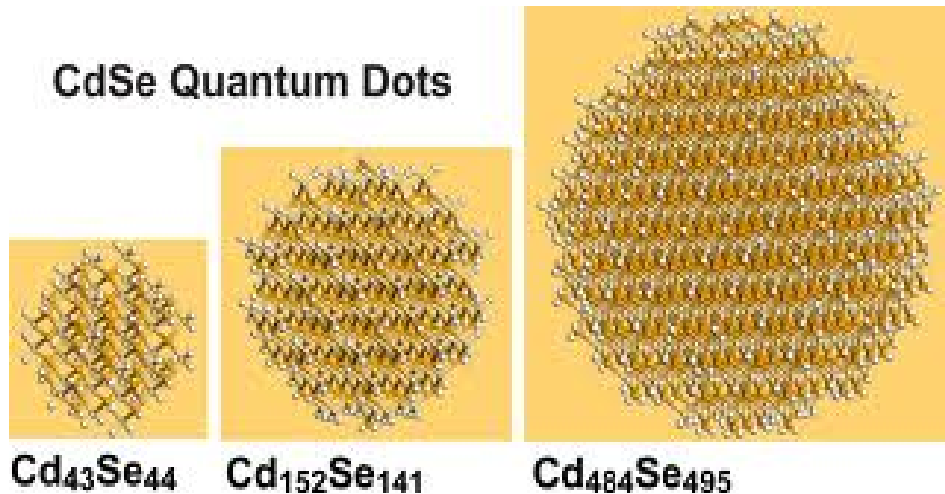
Q-tačke se uglavnom nalaze u ispitivanju dinamičkih procesa u živim sistemima. Ovi koloidni poluprovodnici su kristali čiji se veličina i oblik mogu precizno kontrolisati, što određuje njihova svojstva resorpcije i emisije. Tako istraživači mogu tačno kreirati fluorofore čija je emisija direktno vezana za njihovu veličinu (tzv. „kvantno zatvaranje“), tako da će Q-tačka emitovati fotone u usko definisanom spektru boja. Čak je moguće pratiti i pojedinačne



molekule. Specifičnost Q-tačaka, na primer, se može ostvariti oblaganjem streptavidinom<sup>4</sup> i nakon toga konjugovanjem sa biotiniziranim antitelom. U ovom stanju, Q-tačka se može vezati za specifični ćelijski receptor ili neku drugu ćelijsku metu. Pored njihovog udela u vezi s prepoznavanjem, pojedinačnim Q-tačkama mogu se dodati različite funkcionalnosti, što rezultuje moćnim sondama. Oblaganjem Q-tačaka prirodnim peptidima moguće je proizvesti čestice odlične biokompatibilnosti i koloidnih svojstava. Q-tačke imaju zadivljujuće svojstvo otpornosti na fotoizbljeđivanje u dugim vremenskim periodima, što ih čini korisnim u dugoročnim, trodimenzionalnim ispitivanjima. Osim toga, izuzetno su svetle, te pokazuju 10 do 20 puta veće nivoe emisije organskih fluora.

Kvantne tačke se koriste za obeležavanje različitih bioloških sistema radi optičke detekcije „*in vitro*“ i „*in vivo*“. Na primer, nedavno su objavljeni rezultati studije u kojoj su kvantne tačke korišćene za praćenje metastaziranja tumorskih ćelija. Poluprovodničke kvantne tačke i nanočestice sastavljene su od metala, lipida ili polimera i imaju obećavajuću primenu za ranu detekciju i terapiju kancera. [2]

Kvantne čestice sa jedinstvenim optičkim osobinama sastavljene su od poluprovodnika koji sadrže kadmijum, slika 3.5.



*Slika 3.5. Cd kvante tačke*

Kadmijum kao teški metal je potencijalno opasan po zdravlje, mada njegova toksičnost i njemu sličnih sistema na žive ćelije nije još istražena. Zbog očekivanih realnih

<sup>4</sup> Streptavidin je protein sa masom 60 kDa koji se dobija iz bakterije *Streptomyces avidinii*. Streptavidinski homotetrameri imaju izuzetno visok afinitet za biotin (vitamin B7). Sa konstantom disocijacije ( $K_d$ ) reda veličine  $\approx 10^{-14}$  mol/L, vezivanje biotina za streptavidin je jedna od najjačih nekovalentnih interakcija poznatih u prirodi. Streptavidin se ekstenzivno koristi u molekularnoj biologiji i bionanotehnologiji usled otpornosti streptavidin-biotin kompleksa na organske rastvarače.

opasnosti takvih sistema po zdravlje čoveka prioritet imaju istraživanja na manje toksičnim materijalima sličnih optičkih osobina. Pored toga, istraživanja luminiscentnih nanočestica kao izvora svetlosti za terapiju kancera posebno su aktuelna. U poslednjoj deceniji uprkos napretku u neurohirurgiji i radoterapiji prognoze za pacijente sa malignim gliomasom se nisu mnogo promenila. Poznato je da tretman kancera zahteva visoku tačnost u isporuci jonizujućeg zračenja, da bi se smanjila toksičnost za okolna tkiva. Zbog toga su neki istraživači usmereni na razvoj fotosenzitivnih kvantnih tačaka za proizvodnju radikala pri apsorpciji vidljive svetlosti. Uprkos činjenici da je vidljiva svetlost sigurna, ovaj pristup pogodan je samo za tretman površinskih tumora. Jonizujuće zračenje prodire mnogo dublje omogućavajući velike prednosti u tretmanu pacijenata kod tumora na unutrašnjim organima. Takav koncept u kome se koriste kvantne nanočestice pored radijacione terapije očigledno pokazuje izvesne prednosti u odnosu na koncept u kome se koristi samo jedna od ovih tehnika. [1, 3]

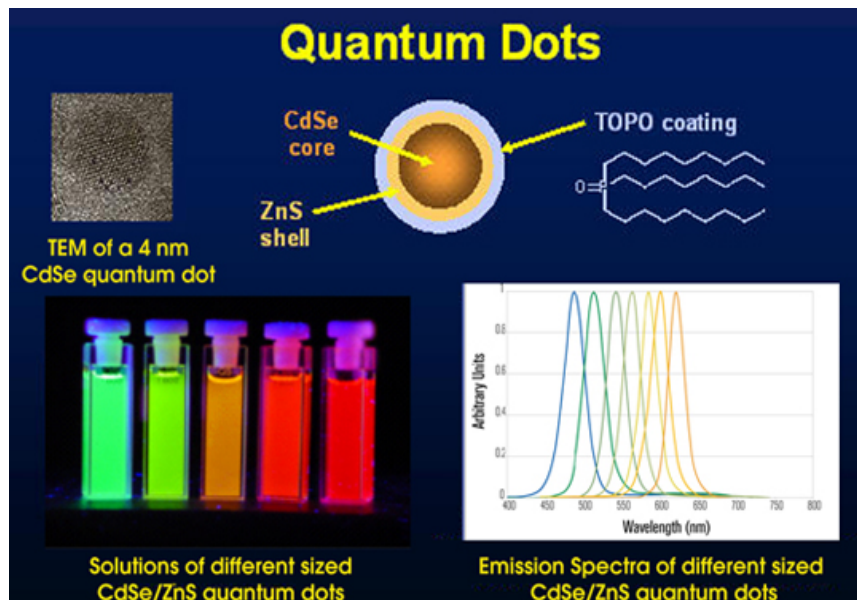
Uprkos velikom entuzijazmu vezanom za primenu kvantnih tačaka u medicini reproduktivna proizvodnja kvantnih tačaka i biološke poteškoće ostali su još uvek nerešeni izazovi. Mogućnost da se kvantne tačke učine senzibilnim za terapiju kancera još uvek je nedovoljno istražena. Za razliku od terapijske primene, bikonjukcija i imidžing primene kvantnih čestica su veoma dobro dokumentovane. Zahvaljujući njihovim superiornim optičkim osobinama one su istaživane kao laserski materijal. Posedujući elektronske energetske nivoe u oblasti 1-5 eV poluprovodničke kvantne čestice mogu formirati fotosenzitere slično organskim fluoroforima. Zahvaljujući visokoj atomskoj elektronskoj gustini one mogu funkcionisati i kao radiosenziteri koji mogu da uzrokuju lokalno i ciljana oštećenja ćelije kancera.

Talaska dužina fluorescentne emisije kvantnih tačaka (od ultravioletne do bliske infracrvene) može se podešavati menjanjem veličine čestice. Na primer, kvantna tačka prečnika 2 nm luminescira zelenu svetlost, dok kvantna tačka prečnika 5 nm luminescira crvenu svetlost. Njihov veliki odnos površine i zapremine pruža značajne mogućnosti u dizajniranju različitih funkcionalnih nanosistema, pa tako njihova primena bi mogla da doprinese razumevanju kompleksnih regulacionih i signalnih mreža koje kontrolišu ponašanje ćelije u fiziološkim i patološkim stanjima. Ovi nanokristali i višekolono "šifriranje" koje omogućavaju, nude nove pravce razvoja u proučavanje ekspresije gena, kao i za *in vivo imidžing*. [6]

Iako toksičnost CdSe Q-čestica na žive ćelije još nije sistematski istražena ovaj sistem je vrlo diskutabilan za neke buduće primene u medicini. Sa druge strane u eksperimentima „*in*

*vitro*“ dobijene su dobri rezultati ponašanja kvantnih tačaka pri njihovoj stimulaciji zračenjem. Toksičnost kvantnih čestica uzrokovana je nestabilnošću zbog koje otpušteni  $\text{Cd}^{2+}$  joni izazivaju nastajanje radikala i oštećenje na ćelijskim organelama. Pa ipak neka istraživanja pokazala su da CdTe kvantne čestice imaju manju toksičnost nego kada se  $\text{Cd}^{2+}$  nalazi u sistemu u kome dolazi do brzog otpuštanja njegovih jona. Da bi se sprečilo izlaganje ćelija kadmijumu kvantne čestice se stabilizuju odgovarajućim omotačima. Posle produžene cirkulacije u telu ti omotači na česticama se razaraju i nastaju ogoljene kvantne čestice, koje indukuju promene u ćelijama. Zbog toga je citotoksičnost kvantnih čestica limitirajući faktor njihove primene. [3]

Da bi mogle da obave funkciju specifičnog ciljanja čestice rastvorljive u vodi treba da su prekrivene sa folnom, amino kiselinom, itd. ZnS čestice se pripremaju precipitacijom iz prekursora rastvorenih u vodi i rezultat su koloidne suspenzije, slika 3.6.



*Slika 3.6. CdSe i ZnS kvantne tačke*

Kvantne čestice dopirane sa  $\text{Mn}^{2+}$  ili  $\text{Eu}^{2+}$  poseduju snažnu luminiscenciju i magnetizam koji se može koristiti za fluorescentni i magnetni imidžing. U istraživanjima na meševima dobijeno je da su ugljenične kvantne tačke, 3-50 nm, biokompatibilne i netoksične. Konjugovane su biološkim i bioaktivnim vrstama, uključujući antitela i molekule koji ciljaju specifične receptore i njihova najveća primena je u ranoj detekciji i terapiji kancera pluća.

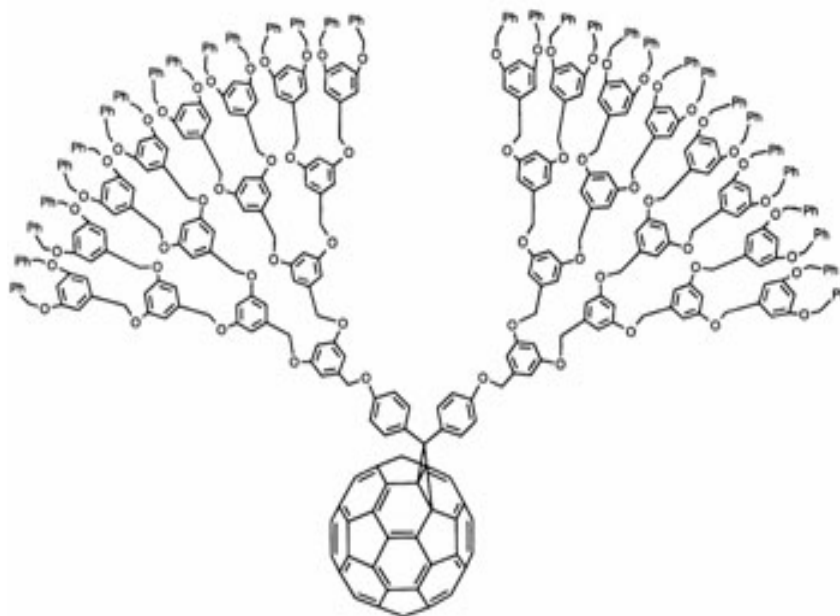
Kancerske matične ćelije su populacija ćelija koje imaju osobinu samoobnavljanja, pa najnovija hipoteza počiva na principu da terapija mora biti efikasna za kancerske matične ćelije kao mete. Posle radioterapije preživele ćelije kancera treba obeležiti sa kvantnim

tačkama i obojiti. Dobijeni rezultati ovom metodom govore o efikasnosti proliferacije i regeneracije tkiva nakon tretmana sa kvantnim česticama.

Novi luminiscentni testovi se zasnivaju na svetlosti koja je kompatibilnija od kvantnih čestica. Kada se sintetišu, kvantne čestice poseduju hidrofobnu površinu i ona se modifikuje sa polarnim molekulima kako bi postale rastvorljive u vodi. Inkapsulacija kvantnih čestica za biološki imidžing izvodi se u fosfolipidne micelle. Stabilna funkcionalizacija kvantnih tačaka je poseban izazov. Najatraktivnije rešenje je Si prevlaka kvantnih tačaka jer je on bioinertan materijal, omogućava ugradnju različitih supstancija, njegove sfere se mogu prilagoditi fluorescentnim i paramagnetnim nanočesticama i mogu se dozirati bez nekih značajnih efekata na fiziološke karakteristike okoline. [2, 3]

### **3.2. Dendrimeri**

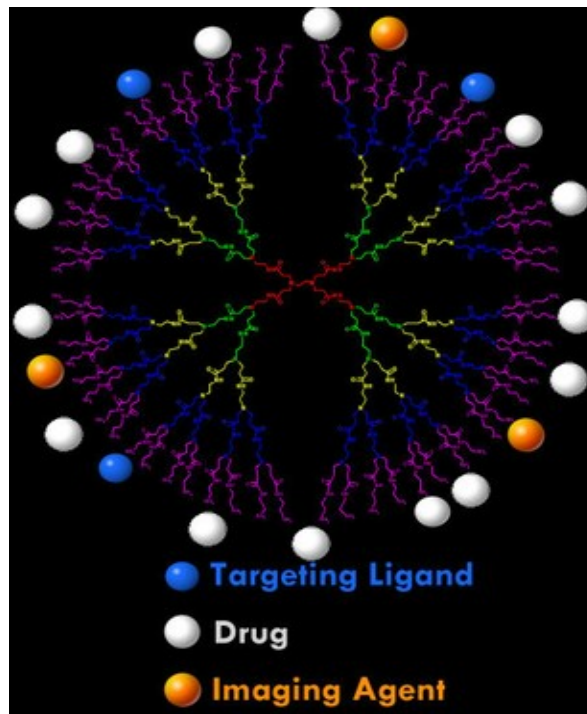
Dendrimeri predstavljaju vrlo razgranate makromolekule sa kontrolisanom 3D arhitekturom koja polazi od centralnog jezgra, slika 3.7. Rast polimera počinje od centralnog molekula i odvija se radijalno nizom reakcija polimerizacije. Precizna kontrola veličine može se postići nivoom polimerizacije. Krajevi dendrimera mogu se kovalentno povezati sa terapijskim ili dijagnostičkim agensima. [6]



Slika 3.7. Prikaz dendrimera čije je jezgro molekul  $C_{60}$

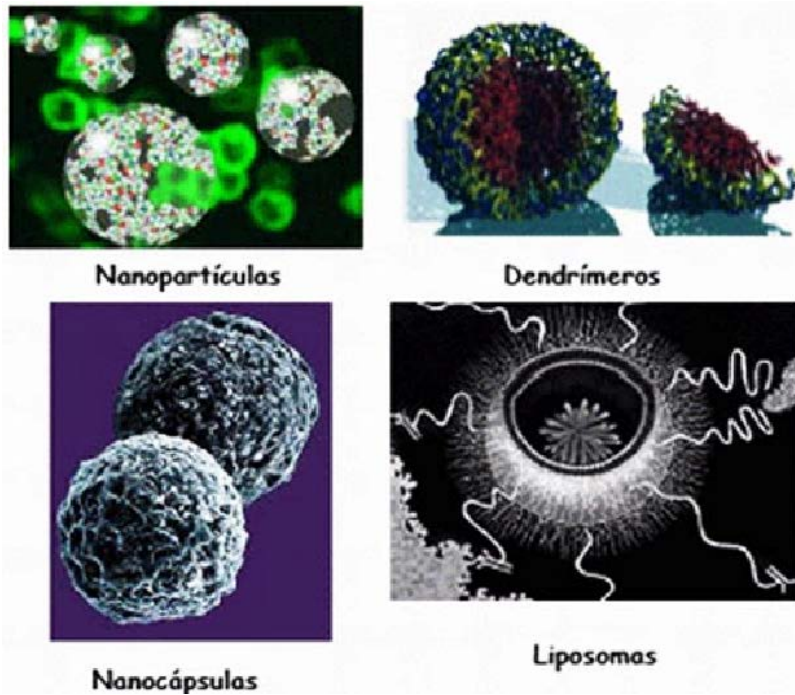
Dendrimeri su klasa hemijskih polimera na nanoskali, u kome su atomi uređeni u mnogobrojne grane i ogranke koji rastu radijalno iz centralne srži. Dendrimeri se grade iz

početnog atoma, kao što je azot, kome se dodaju ugljenik i drugi elementi ponavljajućom serijom hemijskih reakcija koje proizvode sferičnu razgranatu strukturu. Kako se proces ponavlja, dodaju se sukcesivni slojevi, i sfera se može povećati na veličinu koju traži istraživač. Rezultat je sferična makromolekularna struktura čija je veličina slična albuminu i hemoglobinu, ali manja od npr. IgM kompleksa antitela. Manipulisanjem se mogu menjati geometrija i svojstva njihove strukture kako bi dendrimeri vršili širok spektar funkcija, uključujući to da deluju kao kontrastni agensi za magnetnu rezonanciju, slika 3.8. [2,3,6]



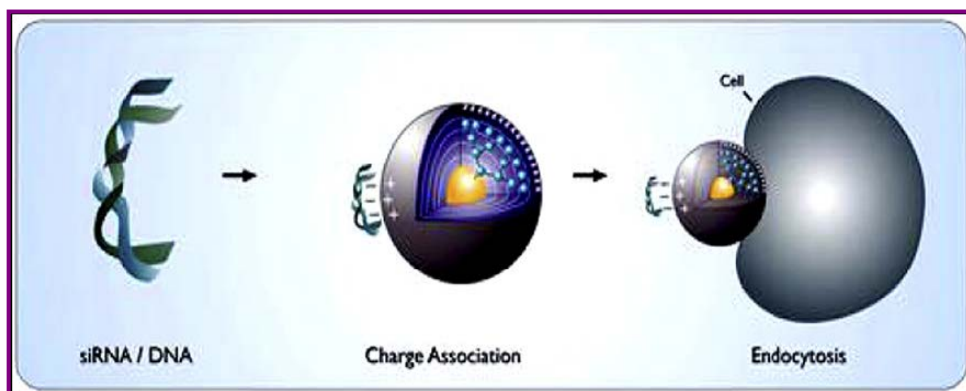
Slika 3.8. Dendrimer sa terapeutikom cilja metu uz simultani imidžing

Istom logikom, dendrimeri se mogu proizvesti za isporuku lekova na nano-bazi. Dendrimeri se mogu proizvesti do odgovarajuće veličine da inkapsuliraju lek, omogućavajući optimalnu isporuku. Step en inkapsulacije može na kontrolisan način diktirati stopu oslobađanja. Nanodimenzije dendrimera se mogu specificovati tako da se uklope u određeni receptor, usmeravajući se na isporuku leka. Iako je tradicionalna isporuka leka monovalentna, dendrimeri se mogu proizvesti da prenose veliki broj molekula leka na njihovim sferičnim eksterijerima na način da interakcija sa ćelijskom membranom 'prikovanim' receptorom imitira prirodno vezivanje velikog virusnog tela na ciljnoj ćeliji, slika 3.9. Menjanjem veličine dendrimera, njihova svojstva eliminacije putem izlučivanja mogu biti duboko promenjena, sa posledicom da se može specificovati opseg lokalizacije u bubrezima, limfi, jetri i krvi. [2]



*Slika 3.9. Nanočestice i nanokapsule kao dendrimeri i lipozomi*

Džejms Baker, iz Centra za biološke nanotehnologije, smatra da je korišćenje dendrimera vrlo efikasno i sigurno u genskoj terapiji, slika 3.10. Ovakve vrste nanostruktura su posebno privlačne jer olakšavaju da se DNK uvlači unutar ćelije izbegavajući imuni odgovor, za razliku od virusnog vektora koji se obično koristi. Dendrimer je dekorisan sa specifičnim isečcima DNK koji se injektiraju u biološka tkiva. Nailazeći na žive ćelije dendrimeri izazivaju proces endocitoze u kome se spoljašnja ćelijska membrana deformiše u mehur ili vezikulu, koja zatvara dendrimer koji se potom prenosi u unutrašnjost ćelije. Kad uđe unutar ćelije DNK se otpušta i ide u nukleus gde postaje deo genoma ćelije. Ova tehnika je testirana na raznim ćelijama sisara i na animalnim modelima kroz kliničke eksperimente. [3]

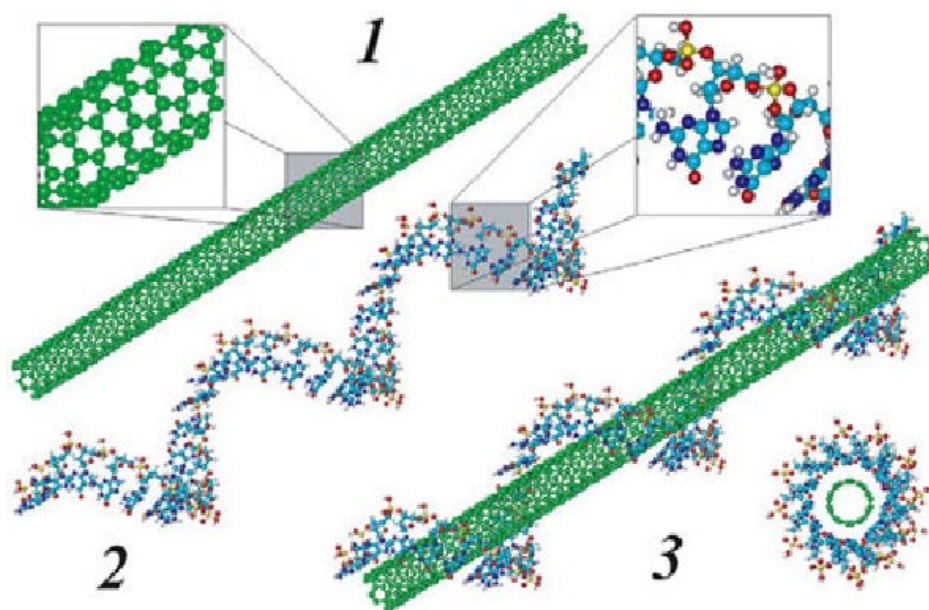


*Slika 3.10. Primena dendrimera i genetskih nosača*

### 3.3. Nano-onkologija

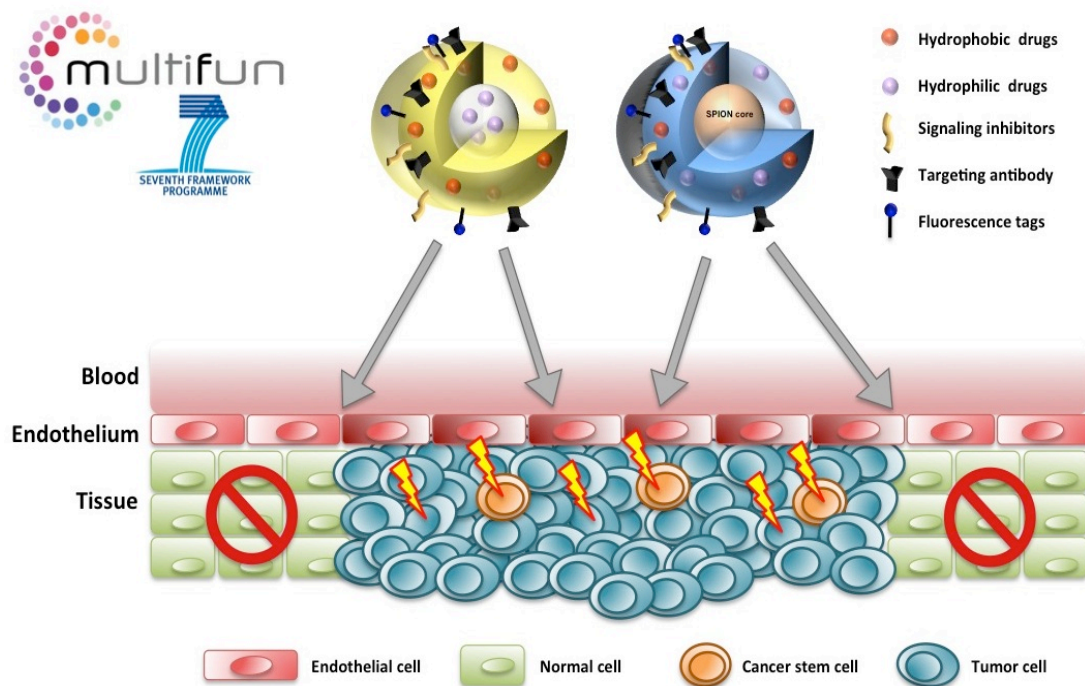
Dijagnostikovanje, lečenje i praćenje napretka terapije kod pojedinačnih malignih oboljenja su glavni ciljevi onkologa za koje nanotehnologija pruža rešenja. Mogućnost oblikovanja molekula sa velikom preciznošću otvara vrata novoj generaciji lekova, agenasa za snimanje i dijagnostiku. Pet, šest agenasa za snimanje i terapiju na bazi nanočestica je već u različitim fazama razvoja.

Zheng i kolege su koristili nanožice na bazi silikona kako bi električnim putem otkrili proteine-markere koji su preterano izraženi u cirkulaciji pacijenata koji su imali karcinom. Ovi uređaji se ponašaju kao kompjuterski čipovi i kada su obloženi antitelima mogu prenositi električne signale od ciljnih proteina do antitela, dovodeći do promene u provodljivosti nanožice. Ovaj signal je moguće meriti, te pokazuje prisustvo i količinu antigenog proteina i ovo daje mogućnost merenja broja markera u jednom uzorku krvi. Ovim sistemima detekcije izbegava se kompleksna tehnologija lančane reakcije polimeraze ili upotreba fluorescentnih sondi za detektovanje antigena povezanih za karcinom, slika 3.11. [21, 23]



*Slika 3.11. Ugljenične nanocevi i lanci DNK*

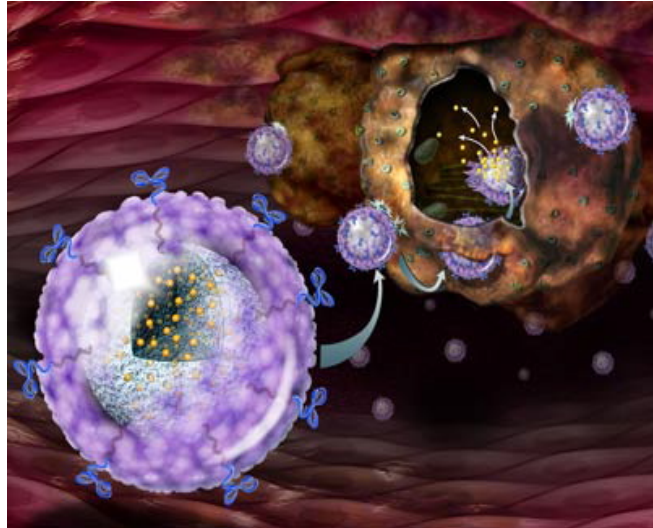
Postoji dosta publikacija o upotrebi zlatnih nanočestica za merenje prisustva DNK vezanog za kancer i proteinskih markera. Zlatne nanočestice se vezuju za DNK detektore ili antitela i ponašaju kao mostovi provodnosti, slika 3.12. Kada je u uzorku prisutan antigen ili zapis DNK za marker karcinoma, on će se primetiti na mostu. Ove molekule mogu prikupljati DNK ili antitela-detektori označenim metalnim nanočesticama koji čine električno kolo i na taj način proizvoditi izuzetno osetljiv odgovor. [2]



*Slika 3.12. Terapija karcinoma pomoću Q-tačaka*

Rano otkrivanje karcinoma korišćenjem Q-tačaka je predmet intenzivnog istraživanja. Kim i kolege su opisali korišćenje Q-tačaka sastavljenih od unutrašnjeg jezgra od kadmijuma i telurijuma okruženog slojem od kadmijuma i selenia i zatvorenim organskim jedinjenjem kako bi se čestice učinile rastvorljivim u vodi. Kada su bile ubrizgane u svinje, limfne ćelije su čistile Q-tačke i usmeravale ih u limfne čvorove. Osvetljavanjem kože životinja infracrvenim svetiljkama, bilo je lako identifikovati i lokalizovati limfne čvorove zbog njihove emisije talasnih dužina u infracrvenom opsegu. Ova tehnologija bi trebalo da se pokaže korisnom za lokalizovanje karcinoma blizu kože, slika 3.13.





*Slika 3.13. Terapija karcinoma pomoću Q-tačaka*

Ispituje se jedan analogan pristup za lokalizovanje dubokih tumora, udaljenih od površine, korišćenjem magnetskih nanočestica. Nanočestice su takođe korištene kao luminiscentne sonde za optičko snimanje i kao magnetne sonde za nuklearne MRI.

Upotrebu blizu-infracrvenih luminescentnih nanočestica za optičko snimanje dubokog tkiva opisali su Morgan i kolege, koji su pokazali upotrebu nanokristala (izraz koji je sinonim za Q-tačke) kao angiografski kontrastni agens za krvne sudove koji opskrbljuju skvamozni ćelijski karcinom. Istraživači su pripremili nanokristale-poluprovodnike od CdMnTe/Hg obložene serumom albuminom. Dubina penetriranja za eksitaciju i emisiju je procenjavana snimanjem srca miša koje kuca kroz nedirnuti grudni koš i nakon torakotomije. Nanokristali nisu pokazali nikakvo značajno fotoizbleđivanje ili degradaciju nakon jednog sata kontinuirane eksitacije. Za ove tehnologije vezani su troškovi opreme koji su mnogo niži od konkurentnih tehnologija kao što je magnetna rezonancija.

Dendrimeri se intenzivno ispituju zbog njihovog obećanja u otkrivanju i terapiji kancera. Kod modela životinja, dodavanjem hemoterapijskih agenasa za dendrimere omogućava se isporuka malih doza leka direktno u ćelije raka, što uveliko pospešuje preživljavanje. Budući da su dendrimeri takođe fluorescentno označeni moguće je pratiti njihovo kretanje ka ćelijama. Zbog njihove male veličine (~ 5 nm) mogu prelaziti sluzave barijere i vaskularne pore i bubrezi ih mogu bezbedno ukloniti iz krvotoka.

Buduće primene uključuju usmeravanje na specifične genotipove pojedinaca kao i praćenje odgovora na antineoplastične lekove. Alternativno, neki tumori imaju veći broj vrsta ćelija raka, a za svaku od njih je potreban različit antineoplastični lek. Dendrimeri bi se mogli koristiti za otkrivanje koje vrste ćelija su prisutne i koje isporučuju potreban hemoterapeutik.

Takođe, moguće je da bi oni mogli pratiti kako pojedinačne ćelije odgovaraju, omogućavajući lekaru da modifikuje lečenje.

Nekoliko raznih nanotehnoloških terapijskih modaliteta je u različitim fazama razvoja. Razvijene su hemoterapijske nanočestice koje se sastoje od konjugata polietilen glikol/fosfatidil etanolamina. Ova strategija je omogućila solubilizaciju slabo rastvorljivog fotodinamičkog terapijskog agensa, mezo-tetrafenilporfina (TPP). Istraživači su razvili polimerske micle usmerene na tumor u kojima je TPP bio inkapsuliran. Kada je bio obložen antitumorskim antitelom, primećen je značajno poboljšan antikancerogeni efekat micela na ljudske i mišje kancerogene ćelije in vitro, nakon isijavanja svetlom. Strategija omogućava uvođenje velikih količina lekova u ćelije što za rezultat ima značajno ubijanje meta.

Čini se da su biokompatibilne i biorazgradive nanočestice efektivan način prenošenja terapijskih agenasa u ćelije tumora. Druge grupe takođe rade na višenamenskim platformama za otkrivanje i tretman kancera, ali one tek treba da pokažu da njihovi 'uređaji' mogu da izađu iz krvotoka i kasnije iz tela. Istraživači su dodavali antitela na zlatne nanočestice, nakon čega su se čestice selektivno vezivale za određene ćelije raka. Svetlo koje se reflektuje sa tih čestica otkriva njihovu lokaciju i zbog svetla koje resorbuju čestice se zagrevaju, uništavaju mete, ostavljajući okolne ne-maligne zdrave ćelije neoštećenim.

[1,2,3,21,22,23]

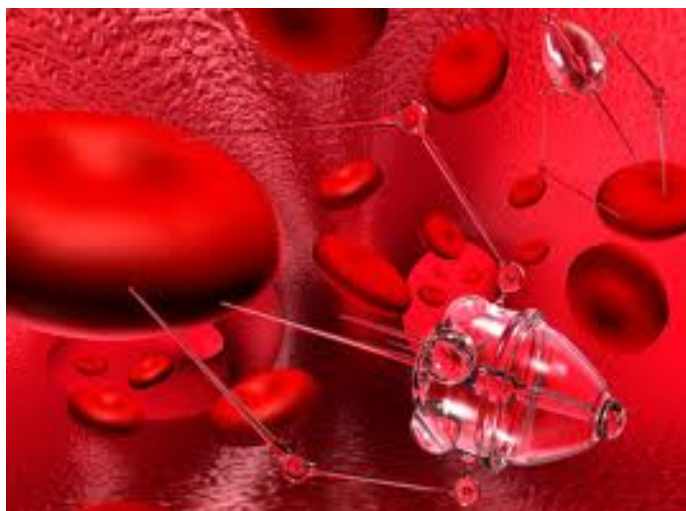
### **3.4. Kardiovaskularna nanomedicina**

Kardio-nanomedicina je izazvala mnogo uzbuđenja s tačke gledišta dijagnostike kao i terapije, iako nano-kardio-proizvodi odobreni od FDA nisu dostupni. 1 milion ljudi umire od kardiovaskularnih bolesti godišnje, što je oko dva puta više nego od kancera. Agensi zasnovani na nanočesticama su obećavajući kao kardiovaskularni dijagnostički alati. Strategije uključuju magnetnu rezonanciju intravaskularnog tromba koja koristi agens za snimanje pakovan unutar tečne perfluorugljenikove emulzije sa nanočesticama (liquid perfluorocarbon nanoparticle emulsion). Nanočestice se mogu usmeravati specifično na tromb pomoću antitela izraženog na površini nanočestice usmerenog u pravcu unakrsno vezanog fibrina, čime se čak i mali tromb može snimiti. Ovi pristupi obećavaju da izmene sadašnju medicinu „*vidi i leči*“ u strategiju „*otkrij i spreči*“. Dizajnirani da se usmeravaju na specifične epitope (deo makromolekula koji prepoznaje antitelo) u tkivima, ovi agensi počinju da ulaze u klinička ispitivanja za kardiovaskularne primene. Postoje brojni proteini čije prisustvo je implicirano kao marker za trombozu. Ispituju se platforme za isporuku lekova u

kojima se lipofilni lek inkorporira u površinu liposoma koji sadrži antitelo vezano za njegovu površinu. Lek se ne oslobađa sve dok se liposom ne veže za ciljnu ćeliju. Kada do ovoga dođe, dolazi do razmene lipida iz liposoma sa onim iz ćelijske membrane, što omogućava selektivno ulaženje leka u ćeliju u visokoj koncentraciji, i uveliko smanjuje sistemsko izlaganje i kolateralnu toksičnost leka.

Inženjering tkiva srca na bazi nanotehnologije uključuje ispitivanja kultivisanih kardiomiocita, koji su indukovani da se orijentišu na uređen način na paralelnim mikrotrakama elastomernog biorazgradivog poliuretanskog sloja obloženog lamininom (laminin-coated elastomeric biodegradable polyurethane film). Ovaj paralelni poredak rezultira efektivnijom kontrakcijom od one koja je postignuta u odsustvu ovakvog uređenja. Štaviše, biomaterijali se mogu modifikovati da kontrolišu vaskularizaciju oko regenerativnog materijala sa proizvedenim tkivom i da regulišu reakciju stranih tela na biomaterijale. Kardiovaskularni biomaterijali koji su razvijeni korišćenjem nanotehnologije moraju omogućiti kompatibilnost krvi. [23]

Postavlja se pitanje: Jednom kad zrele molekulske nanotehnologije budu dostupne, da li će krv biti jednostavno moguće zameniti sa kompleksnim robotom? Takav robotski sistem je predmet mnogih istraživanja i njegov naziv je „vaskuloid“, slika 3.14.



*Slika 3.14. Izgled vaskuloida prema Freitas-ovom dizajnu*

On može duplirati sve moguće bitne termičke i biohemijske transportne funkcije krvi uključujući cirkulaciju respiratornih gasova, glukoze, hormona i sve neophodne ćelijske komponente. Vaskuloid bi morao biti ekstremno kompleksan imajući u sebi 500 triliona nezavisnih međusobno saradujućih nanorobota. Najjednostavnije rečeno, vaskuloid je

vodonepropusna prevlaka nanomašine postavljena kroz unutrašnju šupljinu površinu ljudskog vaskularnog stabla. Ove nanomašine bi se sastojale od 2D mozaika vaskularne mreže površine 300m<sup>2</sup> kombinovanog sa kvadratnim nanorobotskim pločama koje su opremljene sa cilijarnim mehaničkim nizom sistema koji pomažu transport važnih nutrijenata i bioloških ćelija u tkivu. [3,28]

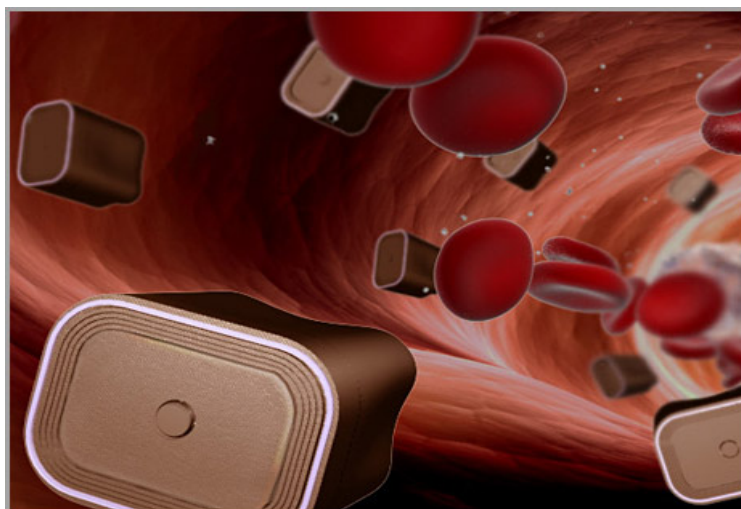
### **3.5. Neurološka nanomedicina**

Jedno od područja u medicinskoj nauci koje nosi najviše izazova je „popravka“ centralnog nervnog sistema (CNS) nakon traume. Razvijaju se brojne platforme nanotehnologije kako bi se bavile ovim pitanjem, i javljaju se široke aplikacije koje bi mogle biti relevantne za druga područja medicine i fiziologije. CNS predstavlja naročiti izazov zbog ograničenog anatomskog pristupa. Bez obzira na to, dostignuća u nanohemiji, u kombinaciji sa povećanim razumevanjem molekularne i atomske baze CNS funkcije, napreduju brzinom koja bi uskoro mogla omogućiti terapijama baziranim na nanotehnologiji da dospe do kliničkih ispitivanja. Aplikacije u nanotehnologiji se koriste za zaštitu CNS-a od oštećenja slobodnih radikala, koje igra značajnu ulogu u različitim patologijama, uključujući traumu i degenerativne neurološke poremećaje. Poznato je da domaćin štetnih hemijskih vrsta, uključujući superoksid, hidroksil, peroksid i peroksinitrit jone posreduje u ovim destruktivnim procesima. Nano-senzorske tehnologije se razvijaju radi praćenja nivoa glutamata unutar i na površini živih ćelija. Ove ekscitatorne amino kiseline igraju veoma značajnu ulogu kao glavni neuroprenosnik u kičmenom CNS-u, utičući suštinski na sve vrste ponašanja. Smatra se da su promene jačine veze na glutamatergičnim sinapsama u osnovi učenja i memorije. Štaviše, glutamat takođe ima ulogu u neurološkom oštećenju do koga dolazi pri moždanom udaru i neurodegenerativnim poremećajima. Nakon što bude oslobođen, njegovo brzo uklanjanje iz sinaptičke pukotine je od vitalne važnosti za sprečavanje ekcito-toksičnosti i presipanja u susedne sinapse. [23]

### **3.6. Zamena hromozoma**

U budućnosti medicinski nanoroboti biće sposobni da intervenišu na ćelijskom nivou, izvodeći „in vivo“ citohirurgiju, jer je najverovatnije mesto događanja patološke funkcije u ćeliji – hromozom u nukleusu. U jednoj citohirurškoj proceduri pod nazivom „terapija hromozomske zamene“ nanorobot, kontrolisan od strane fizičara, moći će da izdvoji postojeće hromozome iz obolele ćelije i ugradi nove na njihovo mesto. Zamena hromozoma bila bi

izvedena izvan pacijenta u laboratoriji unutar vrhunske linije uređaja za proizvodnju gde se nalazi deo koji predstavlja liniju molekuskog sklapanja, koja u svojoj realizaciji koristi individualni genom pacijenta prema unapred definisanom planu. Prema pacijentovom izboru bili bi zamenjeni samo inherentni defektni geni sa nedefektnim sekvencama baznih parova radi lečenja genetske bolesti. Brzina sa kojom bi se nanoroboti dozirali i brzina njihove akcije unutar procedure obnove celog tela bila bi za jedan sat pa čak i manje, a hromalociti tj. nanoroboti za terapiju zamene hromozoma sastojali bi se od 4 triliona atoma, širine  $4,2\ \mu\text{m}$  i debljine  $3,3\ \mu\text{m}$ , slika 3.15. [3]



*Slika 3.15. Izgled hromalocita*

## ***4. Primena nanotehnologija u isporuci lekova***

U poređenju sa drugim klasama materijala, polimerni materijali pokazuju raznovrsnu primenu svojih osobina za isporuku lekova. Tokom prethodnih nekoliko decenija, istraživani su veliki broj sistema za isporuku lekova, dizajniranih većinom u obliku mikrosfera, filmova, tableta ili implantacionih uređaja radi kontrolisanog otpuštanja lekova koristeći prednosti karakteristike polimera. Danas koncept raspodele lekova nije ograničen samo na produženo vreme otpuštanja leka već i na kontrolu njegove prostorne raspodele koja omogućava da se lek usmeri ka željenom mestu dejstva. Da bi cilj bio realizovan što efikasnije, istraživanja dobijaju multidisciplinarni karakter i dolazi do povezivanja hemije, fizike, biologije i bioinženjerstva.

Veoma važna oblast ovog naučnog polja je i razvoj sredstava za kontrolisanu dostavu medikamenata u živim sistemima. Nanočestice se razvijaju kao značajna strategija za unošenje i prenos lekova, terapijskih sredstava, rekombinantnih proteina, vakcina i nukleotida. Nanočestice i drugi kolodini sistemi za unošenje i prenos lekova značajno modifikuju kinetiku, raspodelu u organizmu, pri čemu se značajno ističe i smanjenja pojava neželjenih efekata, zahvaljujući kontrolisanom oslobađanju aktivne supstancije. Osnovni cilj razvoja i dizajniranja sistema za kontrolisanu dostavu terapijskih sredstava je ciljana terapija i dostavljanje lekova do specifičnih obolelih tkiva i organa na mestu gde je farmakološko dejstvo željeno, čime se druga tkiva ne oštećuju primenjenom terapijom. U prethodnom poglavlju su opisane kvantne tačke i dendrimeri, kao i njihova uloga u isporuci lekova, tako da ćemo sada govoriti o ostalim prenosiocima lekova. [2,3]

### **4.3. Prenosioci lekova**

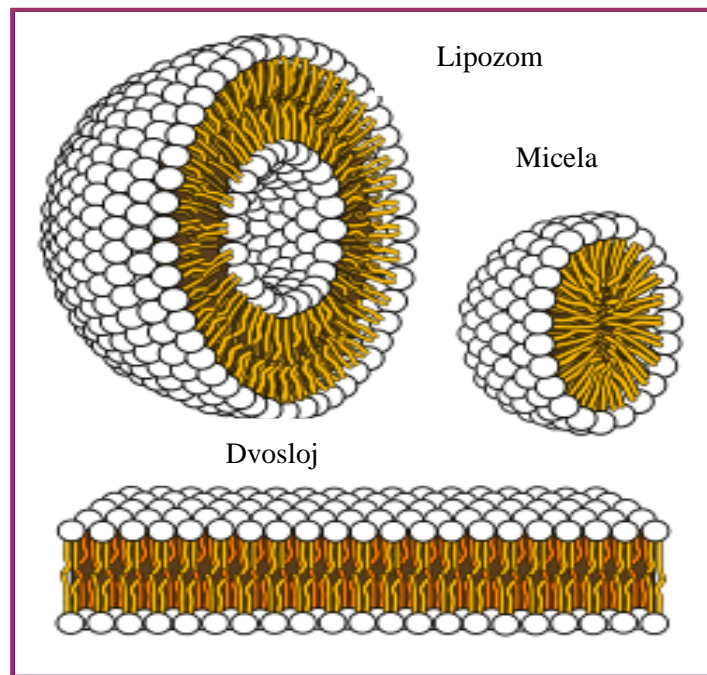
Složeni lipidi su prisutni u svim ćelijama živih organizama gde pored drugih materija učestvuju u izgradnji bioloških membrana. Fosfolipidi su trigliceridi kod kojih je glicerin esterifikovan sa dva ostatka masnih i jednim ostatkom fosforne kiseline. Zbog estarski vezane fosforne kiseline mogu se posmatrati i kao jedinjenja izvedena iz glicerin-L-fosfata čijim se acilovanjem na preostalim OH grupama dobijaju fosfidne kiseline koje se retko sreću u prirodi. Tako nastaje fosfoglicerid koji se nalazi u strukturi biološke membrane čiji deo molekula poseduje polarnu grupu glave fosfoglicerida koja uspostavlja vodonične veze, a drugi deo je njegov hidrofobni deo koji je supstituisan masnim kiselinama. U slučaju suspendovanja masnih kiselina u vodi dolazi do stvaranja micela ili monosloja, to su agregati približno sfernog oblika, sastavljeni od velikog broja molekula čiji je hidrofobni deo okrenut prema unutrašnjosti, a polarne grupe su poređane ka površini micela i u dodiru su sa vodom. Kod fosfolipida usled nezadovoljavajućeg pakovanja parova ugljovodoničnih lanaca dolazi do formiranja dvostrukih slojeva koji teže da se samozatvore u liposome - lipidne vezikule. [3] Terapeutski i dijagnostički agensi mogu biti inkapsulirani, kovalentno povezani ili adsorbovani na pomenute nanonosioce. Na taj način se prevazilaze problemi rastvorljivosti leka, imajući u vidu da su mnogi kandidati za nove lekove nerastvorljivi u vodi. [2,6]

Farmakokinetički profili injektovanih nanokristala mogu varirati od brzorastvornih do vrlo slaborastvornih u krvi. Zbog njihove male veličine i funkcionalizacije površine sintetičkim polimerima i odgovarajućim ligandima, nanočestični nosioci lekova mogu biti usmereni na specifične ćelije i lokacije unutar tela nakon intravenske i subkutane injekcije. Takav pristup može povećati osetljivost detekcije u medicinskoj dijagnostici, poboljšati terapijsku efikasnost i smanjiti neželjene efekte. Neki od nosilaca se mogu tako napraviti da se aktiviraju promenom pH okoline, hemijskim stimulansom, primenom visoko oscilatornog magnetnog polja ili primenom spoljašnjeg izvora toplote. Takve modifikacije omogućavaju da se kontroliše integritet čestice, brzina isporuke leka, kao i lokacija isporuke leka. Neki nosioci su multifunkcionalni: imaju sposobnost da se specifično vezuju za receptore na ciljanim ćelijama i da simultano isporuče lek i biosenzore koji detektuju efikasnu isporuku leka. [3]

Uspešan sistem za prenos lekova mora da pokaže optimalno punjenje leka i dobre osobine njegovog oslobađanja, dugo vreme trajanja u skladištima i nisku toksičnost.

***Micela*** su agregati molekula u vodi, sa nepolarnim delovima u unutrašnjosti i polarnim na površini koja je izložena vodi. Površinski aktivne supstancije formiraju micela na kritičnoj micelarnoj koncentraciji, na kojoj dolazi do nagle promene fizičkih osobina micelarnih

sistema. To su agregati površinski raspršenih molekula u tečnom koloidu, njihova veličina i oblik mogu da se menjaju. Lekovi mogu biti zarobljeni u jezgru micela i transportovani u koncentracijama čak većim nego što je njihova stvarna rastvorljivost u vodi, slika 4.1. Može da se formira i ekstratanka ljuska oko micela i da efikasno štiti sadržaj i da spreči prepoznavanje od strane retikuloendotelijalnog sistema, pa tako i prerano odstranjivanje iz krvnog sistema. Micela mogu hemijski da budu izmenjene tako da selektivno ciljaju širok opseg mesta bolesti. [2,6]



*Slika 4.1. Poprečni presek strukture fosfolipida u vodenom rastvoru*

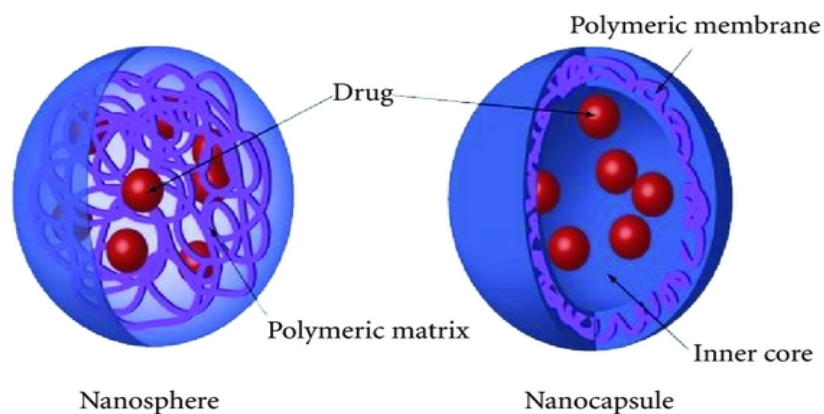
**Lipozomi** su mehurići koji se sastoje od jednog ili više hemijski aktivnih masnih dvosloja, slika 4.1. Molekuli leka mogu da budu enkapsulirani i rastvoreni unutar tog dvosloja. Neki proteini mogu da budu ugrađeni u membranu lipozoma i da se ponašaju kao selektivni filteri dozvoljavajući samo difuziju malih rastvorenih čestica kao što su joni, hranljivi sastojci i antibiotici. Lipozomi su zatvoreni mehuri koji se formiraju hidratacijom suvih fosfolipida i u zavisnosti od naelektrisanja dele se na nenaelektrisane (lecitin-olesterol), negativno naelektrisane (lecitin-olesterol-fosfatidinska kiselina-dicetil fosfat) i pozitivno naelektrisane (lecitin-olesterol-stearilamin). Klasifikuju se u nekoliko grupa na osnovu veličine i broja dvosloja. Multilaminarni mehur se sastoji od nekoliko lipidnih dvoslojeva koji su međusobno razdvojeni vodom. Veličina lipozoma se kreće od nekoliko stotina do nekoliko hiljada nm. Mala veličina čestice znači veliku relativnu površinu. Ovo



može stvoriti probleme aglomeracije primarnih nanočestica u biološkoj sredini, što onda utiče na efektivnu veličinu nanočestica i njihovu brzinu uklanjanja iz organizma. Molekuli medikamenata se zarobe ili u vodi ili se interkaliraju u lipidni dvosloj lipozoma zavisno od osobina medikamenata koji se prenose unutar organizma. Primena je limitirana usled problema kao što su mala efikasnost inkapsulacije, niska stabilnost prilikom skladištenja. Polimerne nanočestice imaju niz prednosti u odnosu na liposome i tu svakako spadaju povećanje stabilnosti leka i lakše skladištenje. [2,6]

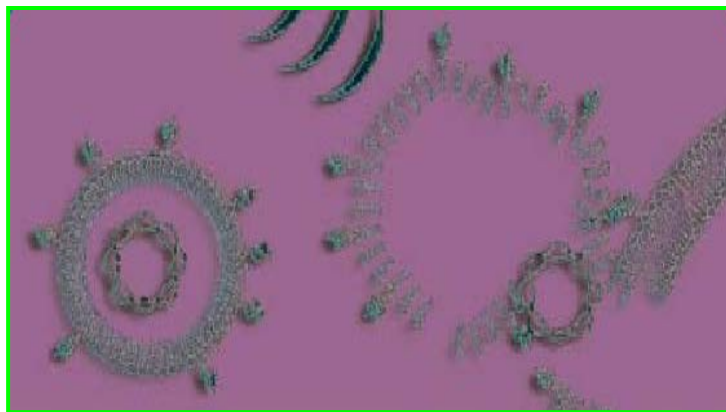
**Tečni kristali** kombinuju svojstva i tečnosti i čvrstog stanja, mogu biti napravljeni tako da formiraju različite geometrije, sa naizmeničnim polarnim i nepolarnim slojevima u kojima mogu da budu ugrađeni vodeni rastvori leka.

**Nanočestice** uključujući nanosfere i nanokapsule, ili kvantne tačke mogu biti amorfne ili kristalne, slika 4.2.



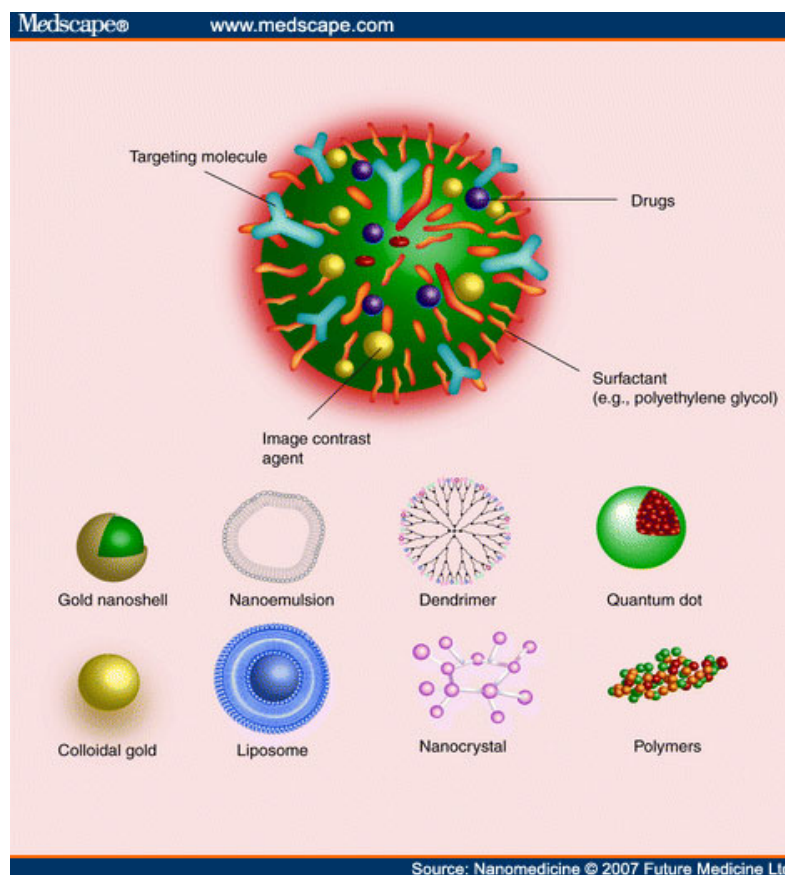
Slika 4.2. Izgled nanosfere i nanokapsule

Sposobne su da absorbuju i/ili enkapsuliraju lek, i tako ga zaštite od hemijske ili enzimske degradacije. U nanokapsulama, lek je ograničen na šupljinu okruženu polimerskom ili polikristalnom membranom, dok su nanosfere matrični sistemi u kojima je lek fizički i uniformno dispergovan. Sada se koriste različiti stimulansi koji iniciraju raspršenje nanokapsule u datom trenutku i na definisanom mestu, slika 4.3. [2,3,6]



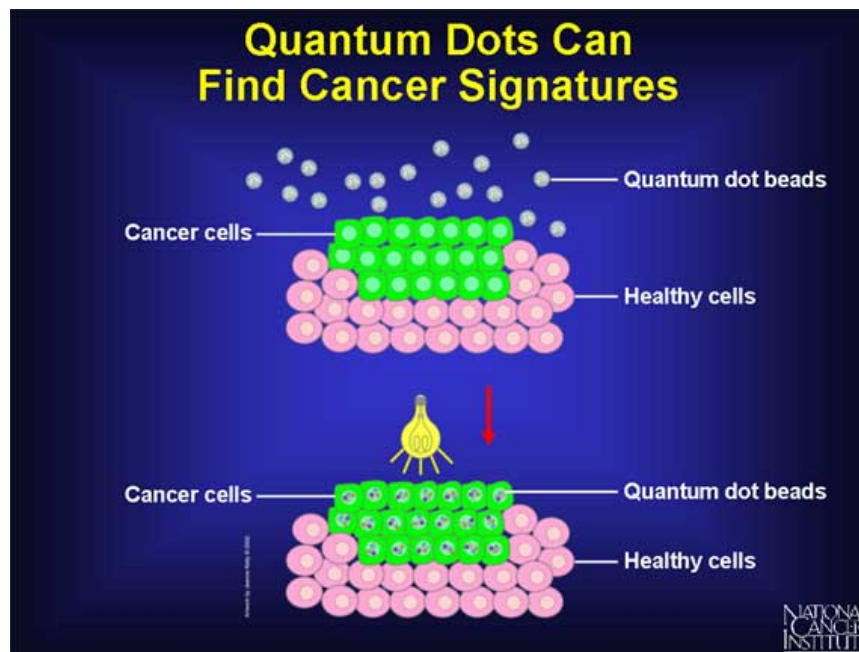
Slika 4.3. Dostava gena pomoću ultrazvuka

Na Rajs univerzitetu 2002 godine patentirana je tehnologija nanoomotača za komercijalnu primenu. Nanoomotači su sastani deo nanokompozita koji se sastoji iz leka i polimera koji je usklađen sa tumorskom metom kao deo celovitog sistema zajedno sa jezgrom kompozita koji se injektira u telo, slika 4.4.



Slika 4.4. Tipičan izgled multifunkcionalne nanočestice sa omotačem, koja sadrži molekule za ciljanje, kontrastni agens, površinski aktivnu supstancu i lek

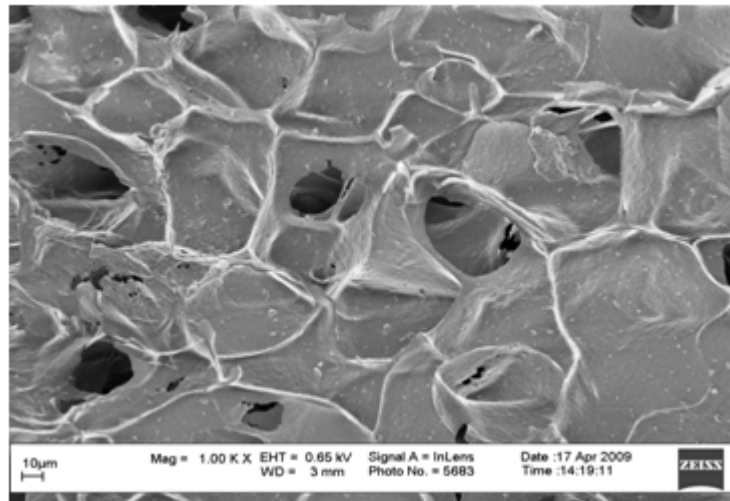
Nanoomotači kruže unutar tela sve dok se potpuno ne akumuliraju u blizini tumorskih ćelija. Kada se osvetle infracrvenim laserom nanoomotači selektivno apsorbuju IR frekvencije, tope polimer i otpuštaju njegov lek puneći njime specifična mesta oboljenja. Brojne su istraživačke grupe koje se bave istraživanjima biološke primene zlata. Alternativni pristup primeni zlata otvara se istraživanjima na nanočesticama gvožđa i antitela u nanobiosondama veličine od 40 nm. Hemijski inertne sonde se injektiraju i cirkulišu u telu dok se antitela selektivno vežu za membranu tumorskih ćelija. Kad se jednom tumor prekrije nanosondama posle nekoliko sati magnetno polje zagreva čestice gvožđa više od 76°C ubijajući ćelije tumora za nekoliko sekundi. Kad se ćelije jednom razore telo ih izbacuje i uklanja ćelijske ostatke i nanočestice, slika 4.5. Za nanobiosonde se kaže da funkcionišu slično kao pažljivo postavljen eksploziv koji se detonira daljinskim upravljačem, za razliku od hemoterapije koja ubija i nema kolateralne štete.



Slika 4.5. Šematski prikaz nanočestice sa nanoomotačima za terapiju kancera

Tehnike koje se zasnivaju na primeni nanoomotača mogu biti korisne i na tretmanu dijabetesa, gde umesto da se insulin primi injekcijom, pacijent koristi hemijsku olovku veličine IC lasera da zagreje kožu i injektira se polimer u formi nanoomotača. Toplota iz nanoomotača čini da polimer otpusti puls insulina i za razliku injekcije koja se prima po nekoliko puta na dan, nanoomotač-polimer sistem ostaje u telu mesecima. [2,3,6]

**Hidrogeli** su mreže trodimenzionih polimera koji nabreknu, ali se ne rastvaraju u vodenoj sredini, slika 4.6.



*Slika 4.6. Porozna struktura hidrogela snimljena SEM-om*

Koriste se za regulisanje oslobađanja lekova ili kao prenosioci u uređajima za oslobađanje lekova kontrolisanog nabreknuća. Mogu da moduliraju oslobađanje leka u reakciji na pH vrednost, temperaturu, jonsku snagu, električno i/ili magnetno polje, ultrazvuk, ili na razliku specifične koncentracije analita. Oslobađanje može da bude dizajnirano tako da se dešava na specifičnim delovima tela. Primenuju se i u poljoprivredi za kontrolisano otpuštanje pesticida, kozmetici, inženjerstvu tkiva gde se koriste kao matrice za reparaciju i regeneraciju tkiva i organa, itd. [2,3]

**Molekulske utisnute polimeri** imaju ogroman potencijal za sisteme dostavljanja lekova, gde se oslobađanje leka aktivira nekim fizičkim, hemijskim ili biohemijskim procesima i povratno regulisanu dostavu lekova, gde je stopa oslobađanja leka regulisana koncentracijom pokretačkih agenasa, koji se aktiviraju koncentracijom leka u telu.

**Sprega bioloških molekula (peptida/proteina) i sintetičkih polimera** je efikasan način poboljšanja kontrole nad formacijama nanostrukture sintetičkih polimera ili ultratankih polikristalnih slojeva, koji mogu biti upotrebljeni kao sistem dostave lekova. Sprega pogodnih sintetičkih polimera i peptida ili proteina, može da smanji toksičnost, preventivno deluje na imunogene i antigene sporedne efekte, popravi vreme cirkulacije krvi i poboljša rastvorljivost leka.

**In-situ formirajući implant** su tačne formacije koje generišu (polu)čvrst depo nakon potkožne injekcije i predstavljaju privlačan sistem dostave za ne-oralnu primenu zato što su

manje invazivne i bolne u poređenju sa implantima. One omogućuju da lek bude dostavljen lokalno ili sistematski tokom dužih vremenskih perioda, tipično maksimalno do nekoliko meseci. Ovi sistemi depoa mogu da smanje sporedne efekte postizanjem konstante, „poput infuzije” profila lekova, što je posebno važno kod dostave proteina sa uskim terapijskim indeksima. Takođe pružaju prednost da su relativno jednostavni i da je njihova proizvodnja jeftina. [2, 6]

#### **Sinteza magnetnih koloida za isporuku lekova**

Magneti konjugati lek-čestica treba da ispune minimalno sledeće zahteve:

- a) moraju imati unutrašnju mikrostrukturu koja se sastoji od magnetnih nanočestica, matricu pogodnu za opterećenje lekom i otpuštanje leka, spoljašnju prevlaku koja poseduje neophodnu biokompatibilnost;
- b) magnetne čestice moraju biti superparamagnetne, maksimalni prečnik nm, ili feromagnetici u nanoskalnoj oblasti, maksimalni prečnik 100 nm, sasvim blizu superparamagnetne granice;
- c) prečnik magnetnog kompozita mora biti manji od 50 nm, jer šupljine pora u krvnim sudovima koji utiču na angiogenezu su reda veličine 400-800 nm.

Magnetni koloidi korišćeni za inkapsulaciju lekova klasifikuju se u kompozitne čestice ili nanokapsule. Prve su guste submikronske čestice koje sadrže magnetne čestice u organskoj ili neorganskoj matrici strukturirane kao jezgro-omotač kompoziti, u kojima jedna ili više magnetnih čestica su zarobljene unutar matrice, a druge su u odnosu na njih inverzne građe, s tim što njihovo jezgro čini neorganska matrica, dok se magnetne nanočestice nalaze u omotaču. U vodenoj ili uljanoj sredini lek je okružen magnetizabilnom membranom ili je smešten u šupljoj neorganskoj kapsuli. [3]

#### **4.4. Unos dostavljača lekova**

Izbor dostavnog puta zavisi od pacijentovog prihvatanja, važnih svojstava leka, kao i od mogućnosti da se cilja mesto bolesti.

**Peroralni** je najvažniji ili najzastupljeniji put dostave leka, jer nudi prednosti udobnosti, jeftinosti u rukovanju i uštede u ceni proizvodnje. Lekovi bazirani na proteinima i peptidima nude najveći potencijal za efikasnije terapeutike, ali ne prelaze lako preko sluznih površina i bioloških membrana, skloni su brzom čišćenju u jetri i drugim tkivima tela i zahtevaju precizno doziranje.

**Parenteralni** putevi unosa se obavljaju intravenozno, intramuskularno ili potkožno. Npr. lipozomi se unose intravenozno, a nanočestični prenosioci lekova imaju veliki potencijal za dostavu nosnim i podjezičnim putem. Postoji i mogućnost poboljšanja očne biodostupnosti leka ako se unosi putem koloidnog prenosioca leka.

**Plućna** dostava leka se ostvaruje na razne načine: putem aerosola, inhalatorskim sistemima merene doze, prahom (inhalatori suvog praha) i rastvorima (zamagljivači), koji mogu da sadrže nanostrukture kao što su lipozomi, micle, nanočestice i dendrimeri, slika 4.7. Ovakva isporuka lekova nudi lokalno ciljanje u lečenju respiratornih bolesti i sposobna je za sistematsku upotrebu. Međutim, uspeh u lečenju je smanjen bio(ne)dostupnim proteazama u plućnim krilima i barijerom između kapilarne krvi i alveolarnog vazduha.



*Slika 4.7. Plućna dostava leka*

**Transdermalna** dostava lekova je neinvazivna tehnika, dobro prihvaćena od strane pacijenata, i može se koristiti za obezbeđenje lokalne dostave u periodu tokom nekoliko dana, podesna je i za pacijente u nesvesnom stanju. Ograničenja uključuju sporu stopu prodiranja, nedostatak fleksibilnosti doziranja i/ili preciznost, i ograničenje na relativno niske doze leka.

**Trans-tkivni i lokalni sistemi** dostave lekova su sistemi koji zahtevaju da budu čvrsto povezani na isečeno tkivo tokom operacije. Cilj je da se proizvede pojačan farmakološki efekt, dok se smanjuje sistemska toksičnost u vezi sa načinom unosa.

Trans-tkivni sistemi uključuju:

- želatinozni gel punjen lekom, formiran in-situ i prijanja na sečeno tkivo oslobađajući lekove, proteine ili genski-kodiran adenovirus;
- gel fiksiran antitelima (citokininska barijera) koji formira barijeru koja na ciljanom tkivu može da spreči prodiranje citokinina u tkivo;
- ćelijska dostava;
- dostava upravljana uređajem – lekom, ponovo punjiv infuzioni uređaj koji može da se prikači na sečeno mesto.

**Genska dostava** je izazovni zadatak u lečenju genetskih oboljenja. Plazmidna DNK mora da bude ubačena u ciljane ćelije. Ona mora zatim da bude transkribovana i da genetske informacije konačno prevede u odgovarajući protein. Da bi se ovo postiglo jedan broj prepreka mora biti prevaziđen. Sistem dostave gena mora da bude nanišanjen na ciljanu ćeliju, transportovan kroz ćelijsku membranu, uzet i razložen u endolizomima i plazmidna DNK treba da bude prebačena unutar ćelije do jezgra. [2, 3]

#### **4.5. Usmeravanje nanočestica**

**Makrofagi** su osnovne ćelije urođene imunosti, imaju sposobnost da prepoznaju i ingestiraju strane čestice procesom fagocitoze, čime obezbeđuju racionalan pristup usmeravanju nanočestica ka ovim ćelijama. Promene u efektorskim funkcijama makrofaga doprinose mnogim patološkim stanjima kao što su ateroskleroza, autoimunitet i infekcije. Dakle, makrofag je farmaceutska meta i postoje brojne mogućnosti za terapijske pristupe bazirane na selektivnoj isporuci nanočestica makrofagima. Obeležavanje makrofaga kontrastnim sredstvima u formi nanočestica predstavlja interesantan dijagnostički pristup. Nakon izlaska iz krvotoka, intravenski injektovani nanokristali paramagnetnog gvožđe oksida zadržavaju se u makrofagima limfnih čvorova. Njihova intraćelijska akumulacija skraćuje spinske relaksacione procese, pa se na snimanju magnetnom rezonancijom ovi čvorovi (koji akumuliraju kristale gvožđe oksida) detektuju kao tamniji u odnosu na ostalo tkivo. Ovo otkriće je olakšalo razlikovanje normalnih i tumorskih limfnih čvorova.

**Endotelne ćelije** – koncept usmeravanja nanočestica ka krvnim sudovima je veoma atraktivan, imajući u vidu važnu ulogu krvnog endotela u brojnim patološkim procesima uključujući tumore, zapaljenja, vaskularnu trombozu i dr. Ovakav pristup se koristi za usmeravanje terapijskih agenasa u vaskulaturu čvrstih tumora pomoću nanopeptida koji se specifično vezuju za endotelne molekule iz klase integrina. Vezivanjem integrin-specifičnog nanopeptida za antitumorski lek *doksirubicin* stvoreno je jedinjenje koje je znatno efikasnije i sa manjim neželjenim efektima po srce i jetru.

**Tumorske ćelije** – razvoj „stealth” tehnologija kojima se nanočestice modifikuju tako da postanu „nevidljive” za makrofage, omogućio je izbegavanje fagocitoze i pasivnu akumulaciju intravenski injektovanih nanočestica (20-150 nm) u tumorima, za koje je poznato da imaju „propustljive” krvne sudove sa velikim porama između endotelnih ćelija. Međutim, zbog heterogene prokrvljenosti tumora, prostorna raspodela „stealth” nanočestica je heterogena i nepredvidljiva, a strukturne i funkcionalne abnormalnosti krvnih i limfnih

sudova, kao i ćelija unutar čvrstih tumora, ometaju efikasnu isporuku nanočestica. Iako postoje rezultati koji opisuju aktivno usmeravanje nanočestica ka tumorskim ćelijama, isporuka leka u ovim slučajevima je ipak ostala pasivna. Nanočestice se mogu usmeriti ka tumorskim ćelijama pomoću tumor-specifičnih antitela ili drugih molekula koji se specifično vezuju za tumorske ćelije, kao što je npr. folna kiselina. Ekspresija receptora za folnu kiselinu ograničena je na karcinom materice, rektuma i pluća, i uglavnom nije karakteristika normalnog tkiva, pa je usmeravanje pomoću folne kiseline interesantan pristup i pruža brojne prednosti u odnosu na antitela. [2,6]



## ***5. Izbacivanje nanočestica i njihova toksičnost***

Procena hronične toksičnosti vrši se na osnovu procene kancerogenosti, mutagenosti, teratogenosti, antigenosti, implantacionim testovima, testovima iritacije mukoznih membrana i kože, hemolitičkim testovima, testom egzotermičke supstancije i citotoksičnosti. Kod implatacionog testa, histološki se ispituje inflamacija, nekroza i inkapsulacija. Histo-patološka evaluacija koristi se i za ispitivanje biokompatibilnosti, implantacijom uzorka subkutano u mišić ili kost. Generalno, biokompatibilnost je bolja ako se oko implantiranog uzorka formira tanje vlaknasto vezivno tkivo. Test akutne toksičnosti podrazumeva procenu neposredno nakon implantacije materijala i period posle nedelju dana od dana implantacije. Procenom subakutne ili hronične toksičnosti, testira se materijal u implantacionom periodu od jedan do tri meseca, a uzorak tkiva se ispituje histološkim metodama. Kod biokeramika, ispitivanje toksičnosti se vrši nakon šest meseci ili duže. Mnoge studije su se bavile problemom toksičnosti nanocevi i nanovlakna za pluća i sve su imale inflamatoran odgovor i formiranje granuloma (indikator povrede tkiva) koji su mali, okrugli i sastoje se od imunih ćelija kao što su makrofage i mogu da dovedu do razvijanje kancera pluća. Zaključeno je da su ugljenične nanocevi biootporne i toksične za pluća. Njihova toksičnost povezana je sa njihovom bionerazgradivošću i geometrijom koja ima igličastu formu sličnu strukturi azbestnih vlakana (azbest sadrži vlakna čije udisanje dovodi do nastanka mnogih bolesti pa i kancera pluća). Jedno od istraživanja nije uspelo da registruje da li je ćelijska smrt izazvana apoptozom ili nekrozom ali je jasno pokazano da jednoslojne nanocevi indukuju apoptozu u nekim tipovima ćelija T-limfocita, ćelijama embrionskih bubrega itd. Istraživanja su pokazala da kada se karbonilne (CO), karboksilne (COOH) i hidroksilne (OH) grupe nalaze na površini nanocevi i nanovlakana, toksičnost ugljeničnih nanocevi je mnogo veća nego kad nisu

tretirane dok je porast toksičnosti ugljeničnih nanovlakana umerena. Toksičnost nanomaterijala zavisi od veličine, oblika, specifične površine i unutrašnjeg sastava materijala. Zbog njihovog igličastog oblika, dugih vlaknastih struktura, čišćenje organizma je ometano zbog čega dolazi do povrede ćelije tkiva. Generalno se smatra da, što je dužina vlakana kraća toksičnost je manja. Toksičnost dendrimera zavisi od prirode njegovih perifernih grupa. Pri smanjenju pozitivnog naelektrisanja krajnjih grupa često dolazi do smanjenja efekata toksičnosti „*in vitro*“ i „*in vivo*“.

U okviru biološke mikrosredine nanočestice se ponašaju različito: njihova stabilnost, vanćelijska i ćelijska distribucija zavise od njihove hemijske strukture, morfologije i veličine. Mreža krvnih i limfnih sudova u telu, koja pruža prirodne puteve za distribuciju hranljivih materija, izbacivanje neželjenih materija i isporuku terapijskih agenasa, jednako dobru ulogu će preuzimati i u slučaju upotrebe nanočestica. Ali ovi aspekti su zavisni od puta unošenja u organizam: preko krvotoka (intravenski) ili kroz kožu (subkutano).

Ako se unesu intravenskom injekcijom, čestice se brzo izbacuju iz cirkulacije unošenjem (fagocitozom) od strane Kupferovih ćelija jetre i makrofaga slezine. Ovaj pasivan, prostorno-specifičan način uklanjanja predstavlja osnovni mehanizam deaktivacije stranih čestica od strane ćelija imunog sistema. Veće čestice (200 nm i veće) efikasnije aktiviraju sistem komplementa od manjih čestica, što vodi bržem uklanjanju iz krvi fagocitozom.

Intersticijalna injekcija nanočestica može biti izabrana ako je meta određeni limfni čvor ili grupa regionalnih limfnih čvorova. Veličina čestice mora biti dovoljno velika da bi se sprečila difuzija u krvne kapilare. Čestice veličine od 30 do 100 nm obično zadovoljavaju ovaj uslov, dok se čestice veće od 100 nm kreću vrlo sporo i podložne su klirensu od strane intersticijalnih makrofaga.

Vezivanjem lekova za nanočestice kao nosioce mogu se prevazići problemi rastvorljivosti i stabilnosti leka, kao i smanjiti neželjeni efekti. Međutim, brojni toksikološki rezultati u različitim biološkim sistemima pokazali su toksičnost samih nanočestica, kao što su kvantne tačke, polimerne micelle, fuleren ( $C_{60}$ ) i njegovi derivati.

Iako su CdSe kvantne tačke puno obećavale u dijagnostici, malo je bilo poznato o njihovom metabolizmu i mogućim štetnim efektima. Otkriveno je da su CdSe kvantne tačke letalne za ćelije, jer otpuštaju vrlo toksične Cd-jone. Neke polimerne micelle takođe mogu izazvati ćelijsku smrt, a imaju i sposobnost da menjaju ekspresiju gena u ciljnim.

Potencijalna toksičnost fulerena se ispituje i do sada možemo zaključiti da su zbog svoje (ne)rastvorljivosti, hemijski modifikovani fulereni manje štetni za ljude, životinje i okolinu od čistih fulerena. Nemodifikovani fulereni su praktično nerastvorljivi u vodi, i pri

kontaktu sa njom formiraju toksične koloidne agregate  $nC_{60}$ . Takvi klasteri uzrokuju oksidaciju, i pokazali su se kao posebno štetni za ribe i bakterije. Takođe su citotoksični i prema nekim ćelijama u ljudskom organizmu (normalnim i patološkim). Površinska modifikacija fulerena drastično smanjuje njihovu toksičnost, ali vrsta funkcionalne grupe ovde takođe igra značajnu ulogu. Jedna od opasnosti jeste i njihova aktivnost nakon interakcije sa svetlošću, jer deluju kao fotosenzitizeri i izazivaju citotoksičnost – mogu da proizvode nepoželjne kiseonične radikale i tako oštećuju ćelije.

Nedavno su Majnard i Kuempel došli do nekoliko ključnih zaključaka iz njihovih analiza dostupnih toksikoloških podataka. Iako se tek nekoliko studija bavilo toksičnim efektima nanomaterijala na radnom mestu, potrebno je preduzeti pažljivo planiranje prilikom sastavljanja protokola za procenu u radnom okruženju. Ispitivanja kod ljudi su pokazala da se taloženje nanočestica u plućima povećava sa smanjivanjem veličine čestice, a toksičnost inhaliranih netopljivih nanomaterijala povećava sa smanjivanjem veličine čestice i povećanjem površine čestice. Iako se veruje da su emisije proizvedenih nanoaerosola na radnom mestu niske, značaj ovih nalaza se ne može proceniti bez daljih informacija o tome kako veličina, hemija i struktura čestica utiče na toksičnost. Metode za kontrolu izloženosti nanočestica prenošenih vazduhom nisu sveobuhvatno karakterisane pri malim prečnicima čestica. Barlov i kolege su obezbedili dokaze da ugljenične nanočestice mogu indukovati alveolarnu epitelnu ćelijsku liniju tipa II (a type II alveolar epithelial cell line) da oslobodi proinflatorne posrednike uzrokujući migraciju makrofaga, rapidno regrutovanje inflamatornih ćelija na mesta taloženja čestica, kao i naknadno uklanjanje čestica od strane fagocitnih ćelija (npr. makrofaga i neutrofila). Ova razmatranja ukazuju na to da bi određene klase nanočestica mogle biti odgovorne za destruktivne inflamatorne procese u plućima.

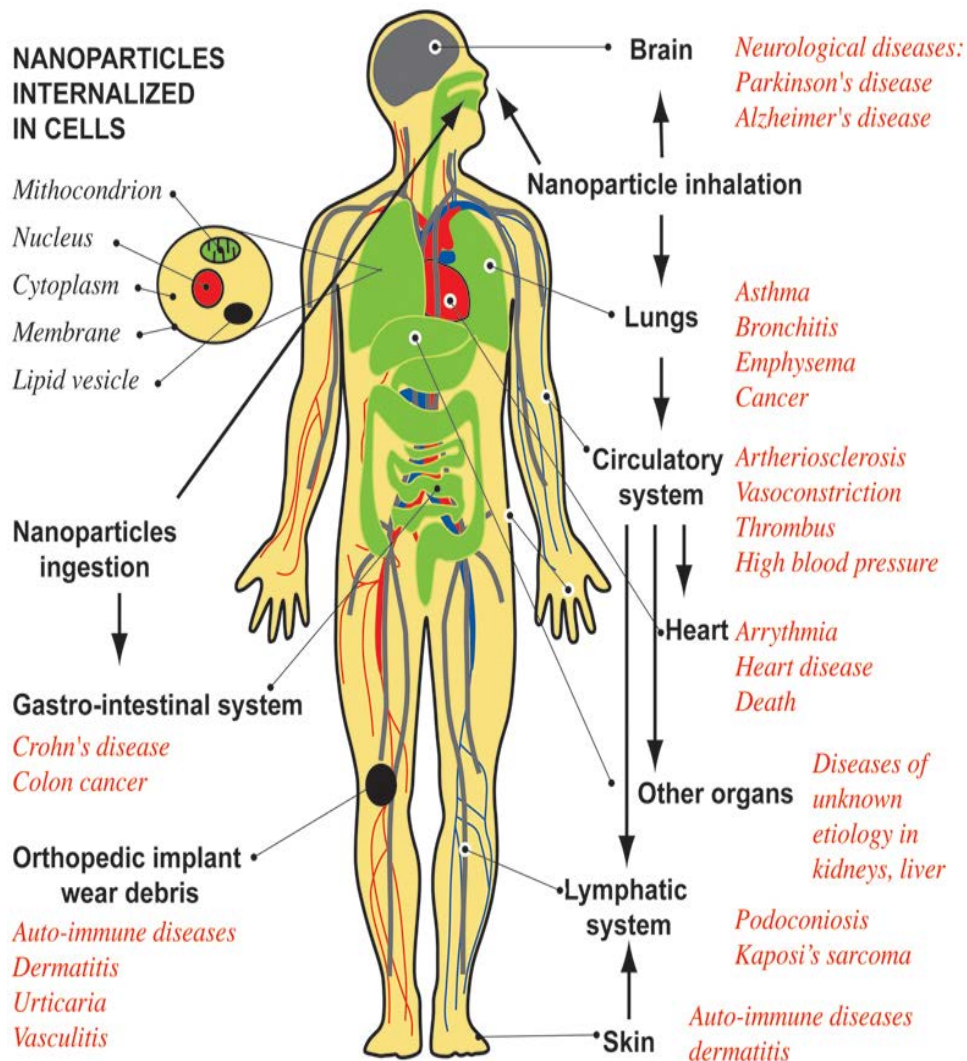
Još jedna ozbiljna zabrinutost je transformacija svojstava kroz koju prolaze proizvedeni nanomaterijali i kako to može uticati na njihovu interakciju sa biološkim sistemima. Na primer, čist ugljenik se koristi kao grafit za olovke, ali kad je drugačije raspoređen ovaj ugljenik postaje dijamant. Fulereni i nanotube, koji su primeri drugih permutacija ugljenika, su atraktivni kandidati za mnogobrojne aplikacije, uključujući isporuka lekova i zbog ovih svojstava i dimenzija oni su opasni i kada se nalaze u okruženju. Osim toga, različiti metodi proizvodnje mogu proizvesti veoma varirajuće proizvode sa različitim količinama nečistoća. Ove razlike mogu objasniti zašto se fulereni u nekim kontekstima ponašaju kao antioksidansi, a u drugim kao moćni oksidansi, koji mogu da dođu u mozak i oštete ćelijske membrane.

Goldstein navodi etičke dileme koje postavljaju znanje o faktorima rizika koji su poznati samo u hipotetičkom kontekstu i pitanjem kako će pojedinci moći sebi priuštiti veoma skupe nove medicinske procedure koje predviđa dijagnostika u nanomedicini i terapijski potencijali. Ali terapije i dijagnoze nanomedicine se ne mogu uvoditi na tržište bez intenzivne kliničke provere, a ovaj proces traje godinama.

Osim toga, postoji i velika zabrinutost u vezi sa rizicima povezanim sa očuvanjem ljudske sredine i zdravlje ljudi koje nosi nanotehnologija. O opasnostima svojstvenim za ovu tehnologiju upućena su ozbiljna upozorenja. Istorija nauke je puna tehnoloških inovacija koja su iz laboratorije prešla u komercijalizaciju, ali danas su ulozi mnogo veći.

## DISEASES ASSOCIATED TO NANOPARTICLE EXPOSURE

*C. Buzea, I. Pacheco, & K. Robbie, Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity, Biointerphases 2 (2007) MR17-MR71*



Slika 5.1. Bolesti koje nastaju pri izlaganju nanočesticama

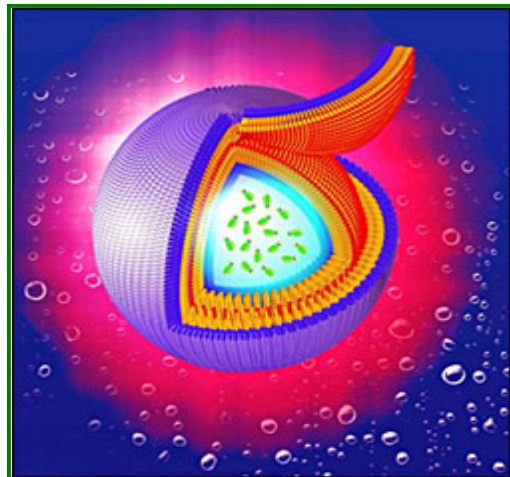
U istraživanju na pacovima 80% nanočestica izbeglo je fagocitozu u plućima. Iste nanočestice su transcitozom dospale u limfu i krv, i u druge delove organizma. Iz međucelijskog prostora prelaze u krvotok, limfu, odakle mogu ponovno doći do krvi. Put prenosa kroz krv zavisi od hemijskih karakteristika, kao što je ranije rečeno i od površine čestica. Nanočestice u dermis lakše ulaze na mestima gde je koža tanja ili oštećena. Ulaze u limfni sistem i regionalne limfne čvorove. Naknadna translokacija čestica preko limfnih čvorova do krvi je takođe moguća. Nanočestice se smatraju opasnim, ali to ne treba da bude razlog prestanka istraživanja i razvoja nanotehnologije. Treba težiti nalaženju ravnoteže između razvoja nanotehnologije i potrebnih istraživanja za utvrđivanje potencijalnih opasnosti. Organizovati međunarodne multidisciplinarnе kongrese iz područja nanotoksikologije. Uključiti stručnjake i stvoriti smernice za klasifikaciju nanočestica i napraviti bazu podataka o toksičnim efektima nanočestica. [1,2,3,6,23,24]

## *6. Nano-kapsulirani model*

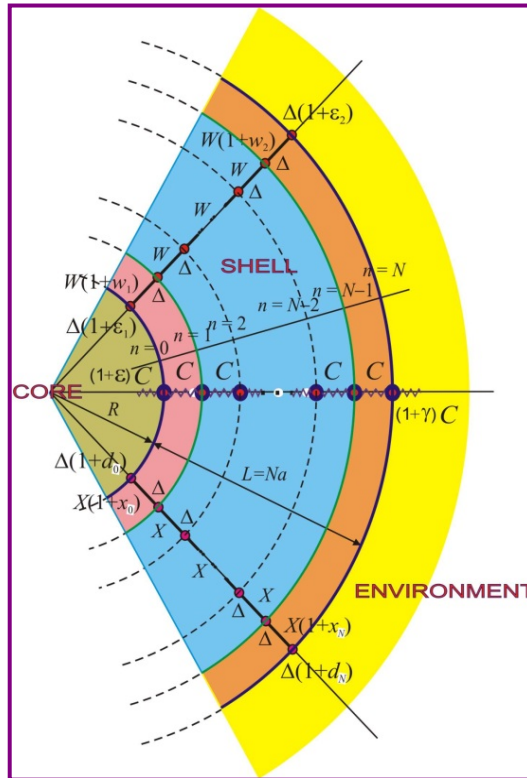
Vrlo dobro znamo da se fizička i hemijska svojstva uzorka izuzetno menjaju kada se broj atoma koji čine taj uzorak smanji na lako prebrojiv broj koji uslovljava drugačiji raspored i međurastojanje za površinske atome. Npr. neki keramički elektroizolacioni materijali, kada se smanje do nanodimenzija, postanu dobri provodnici, a mogu da pređu i u superprovodno stanje. Neke druge supstancije u istim uslovima postaju krtije ili žilavije, a neke opet od apsorbera elektromagnetnog zračenja postaju luminofori. Dakle, sniženje dimenzija objekta do nanoskopskih dimenzija ima za posledicu individualno učešće svakog elementarnog pobuđenja (kvazičestice), tj. svakog atoma ili molekula ponaosob i ovo uzrokuje pojavu kvantnih efekata „na makroskopskom nivou”.

U istraživanjima se najčešće pojavljuju diskaste kvantne tačke (šuplje ili popunjene) ili kvantne tačke sfernog oblika, kao na slici 6.1.

*Slika 6.1. Sferna (nano)kapsula – hiljade istih molekula se pakuju zajedno da izgrade kapsulu prečnik 20 do 50 nm, koja je ispunjena molekulima druge vrste.*



Svi nano ili ultratanki filmovi su strukture koje su jako prostorno ograničene duž jednog pravca – z-pravca, tako da je debljina filma:  $L = N \cdot a$ , gde je  $N$  broj slojeva filma i manji je od 10,  $a$  je debljina kristalografskog sloja tj. rastojanje između dve susedne kristalografske ravni. Core-shell model ima jedan ultratanki kristalni sloj oko jezgra, koji je nosač lekova i ovaj nanosloj je ograničen duž jednog pravca tj. duž jedne koordinate, slika 6.2. Ovde je u pitanju radijalno ograničenje:  $\Delta R = N \cdot a$ , gde  $N < 10$ , sa nekoliko kristalografskih slojeva.



Slika 6.2. Core-shell ultratanki kristalni model

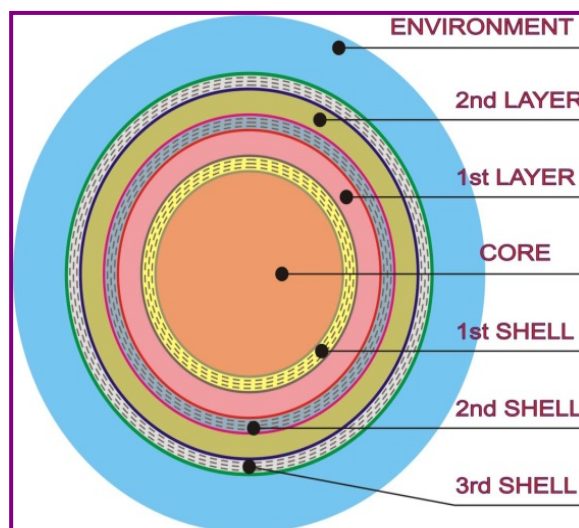
Najvažniji rezultati su u vezi sa formiranjem i analiziranjem *core-shell* kristalnog nanomodela i njegovom eventualnom primenom u nanomedicini. Mi možemo posmatrati nanosfere kao da se sastoje od slojeva ultratankih filmova, jer znamo teoriju ultratankih filmova. Fononski podsistem nam govori o mehaničkim svojstvima, ispitivanje elektronskog podsistema o provodnim svojstvima, a eksitonski podsistem o optičkim svojstvima posmatranog sistema.

Na graničnim površima nanofilma (ovde nanoljuska), zbog izrazite lokalizacije elementarnih pobuđenja, menjaju se sve fizičke osobine materijala, pa mali termički ili mehanički stimulisani poremećaji mogu prerasti u površinske talase velike amplitude, tj. energije, koji mogu implicirati kidanje kristalografskih veza između atoma graničnih ravni i

raspad prvo graničnog sloja, a zatim i svih ostalih. Lakše se može apsorbovati toplota i bolje površinski provoditi, a time se nanosloj može snabdeti dodatnom energijom neophodnom za topljenje ili uništavanje materijala na graničnim slojevima, ali i ostalim koji su u kontaktu sa njim. Spoljašnje elektromagnetno zračenje može biti selektovano po frekvencijama i parcijalno apsorbovano, a za očekivati je i pojavu vrlo intenzivne luminescencije koja može poslužiti kao marker putanje nanočestice.

Naizgled, ne očekuje se velika niti nova teškoća prilikom primene već poznatog metoda teorijskog istraživanja – metoda dvovremenskih Grinovih funkcija, koje su prilagođene za primenu na jako ograničene sisteme. Moraćemo imati na umu da se razlikuju osnovni kristalografski podaci u ravnima čiji se položaj menja u odnosu na centar jezgra. Npr. rastojanja između atoma u kristalnim rešetkama se povećavaju kako se udaljavamo od centra tog jezgra, pa se menjaju elementarne interakcije, što može imati i pozitivan uticaj na isticanje kvantnih efekata, a možda se mogu pojaviti i sasvim novi.

U narednim istraživanjima formiraćemo i ispitati višeslojni, tj. *core-multi-shell* kristalni nanomodel, slika 6.3. Ovakav nosač može uspešno da transportuje više različitih biomaterijala između slojeva, a u jezgru neki nanouređaj, odnosno neki funkcionalni nanodetektor stanja skupa ćelija, tkiva ili organa. [2, 25, 26]



*Slika 6.3. Core-multishell ultratanki kristalni model*



## **7. Zaključak**

Primena nanotehnologije u medicinskim naukama je veoma obećavajuća. Ali, „nano“ je promovisano s toliko entuzijazma da medijska buka oko toga može prevazići realnost, naročito kada se ima u vidu ogromni vremenski razmak između otkrića i stvarnih proizvoda u biomedicinskim naukama. U širem smislu, nanomedicina je primena tehnologija na nano-skali u medicinskoj praksi i koristi se za dijagnostiku, prevenciju i lečenje bolesti, kao i za sticanje znanja kompleksnih mehanizama koji su u osnovi bolesti. Iako je nanotehnologija ustanovljena disciplina, komercijalna nanomedicina je još uvek u početnom stadijumu razvoja.

Očekuje se da će u narednim godinama biti preduzeta značajna istraživanja u sledećim pravcima nanomedicine:

- Sinteza i upotreba novih nanomaterijala i nanostrukture (npr. manje antigeni), zatim biomimetičkih nanostrukture (sintetički proizvodi razvijeni na osnovu razumijevanja bioloških sistema), pa izrada multifunkcionalnih bioloških nanostrukture, uređaja i sistema za dijagnostikovanje i kombinovanu isporuku lekova;
- Razvijanje analitičkih metoda i instrumenata za izučavanje pojedinačnih biomolekula i proizvodnja neinvazivnih *in vivo* analitičkih nano-alata sa poboljšanom senzitivnošću i rezolucijom za molekulske snimanje i za ispitivanje patoloških procesa;
- Konstrukcija uređaja i nanosenzora za rano otkrivanje bolesti i patogena.

Krajnji cilj je sveobuhvatno praćenje, popravka i poboljšanje svih humanih bioloških sistema. Saznanja do kojih se došlo su pomerila neke dosada važeće klasične pristupe klasične hemije ka kvantnoj mehanici i informacionoj fizici. Međutim, treba reći da nam ni klasična, a ni kvantna teorija ne mogu u potpunosti dati odgovore na fenomene koji ispoljavaju biomolekuli – DNK, proteini, voda.

Sa primenom nanotehnologija u biomedicini treba biti oprezan, jer ako nanomaterijal ili nanočestica nisu kompatibilni i komplementarni sa biomolekulima, odnosno bezbedni za upotrebu, tada se njihovom primenom opasnost po zdravlje povećava u odnosu na neželjene efekte koje izazivaju klasični lekovi. Međutim, ako nanomaterijali i nanočestice zadovoljavaju navedene kompatibilnost i komplementarnost tada njihova primena u biomedicine može biti višestruko blagotvornija nego klasični lekovi.

Lekari neće moći da menjaju svoju ustaljenu biohemijsku praksu u lečenju, sve dotle dok ne budu počeli da koriste kvantne energetske-informacione dijagnostičke i terapijske uređaje, koji će pokazati da postoji kvantna energetske-informaciona mreža tela nastala u toku embriogeneze. Tehnika, a naročito nano, značajno će uticati na razvoj medicine, jer medicina bez tehnike je nemoćna, a tehnika bez medicine slepa.

Glavni cilj nanomedicine je da uči od prirode – u smislu razumevanja strukture i funkcije bioloških uređaja i korišćenja prirodnih rešenja za unapređenje nauke i tehnike. Ovaj pristup se naziva „biomimikrijom“. Evolucija je proizvela impresivan broj raznovrsnih bioloških sredstava, jedinjenja i procesa koji funkcionišu na nanometarskom ili molekularnom nivou i sa osobinama neprevaziđenim od strane sintetičkih tehnologija.

LITERATURA:

1. Nanoprobe: 25 godina nanotehnologija u biomedicini, Đuro Koruga. Odsek za biomedicinsko inženjerstvo, Mašinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Nanotechnologies in medicine, Nanostructured material in biopharmacy, Jovan P. Šetrajić, Jovan K. Popović, Ana J. Šetrajić-Tomić
3. Nanomedicina, najveći izazov 21. veka, Vukoman Jokanović, Institut za nuklearne nauke Vinča, Univerzitet u Beogradu, 2012.
4. Uticaj ugljeničnih nanomaterijala na ponašanje odabranih hidrofobnih organskih jedinjenja u akvatičnim sistemima, doktorska disertacija, Marijana Kragulj, Novi Sad, 2013.
5. Nanomedicina: Stanje i perspektiva. U Raković D, Uskoković D, urednici. Biomaterijali. Beograd: Institut tehničkih nauka SANU i Društvo za istraživanje materijala; 2010. gl.27.
6. Uticaj parametara procesiranja na tok mehanohemijske sinteze i sprečavanje pojave aglomeracije sintetisanih nanostrukturnih prahova, magistarska teza. Ana Stanković, Univerzitet u Beogradu, Fakultet za fizičku hemiju, 2009.
7. Nanomaterials and Nanotechnology, Andrew R. Barron, Rice University, Houston, Texas, 2013.
8. *Science of Fullerenes and Carbon Nanotubes*, M. S. Dresselhaus, G. Dresselhaus, P. C. Eklund, Academic Press, 1996.
9. *Handbook of Carbon, Graphite, Diamond and Fullerenes: Properties, Processing and Applications*, Hugh O. Pierson, Noyes Publications, 1993.
10. *Fullerenes: Principles and Applications*, Fernando Langa, Jean-Francois Nierengarten, RSC Publishing, 2007
11. *Carbon Nanotechnology*, Liming Dai, Elsevier, 2006.
12. Rania Bakry, Rainer M Vallant, Muhamed Najam-ul-Haq, Matthias Rainer, Zoltan Szabo, Christian W Huck, Günter K Bonn; *Medicinal Applications of Fullerene*, Int J Nanomedicine, 2007 December; 2(4): 639-649
13. Tatiana Da Ros, Franco Cataldo, *Medicinal Chemistry and Pharmacological Potentials of Fullerenes and Carbon Nanotubes*, Springer, 2008.
14. *Perspectives of Fullerene Nanotechnology*, Eiji Osawa, Kluwer Academic Publishers, 2002.
15. Nakamura E., Isobe H. Y., *Funcionalized Fullerenes in Wather. The First 10 Years of Their Chemistry, Biology, and Nanoscience*, Accounts od Chemical Research, november 2003, volume 36, number 11, 807-815
16. Ranga Partha, Jodie L Conyers, *Biomedical applications of functionalized fullerene-based nanomaterials*, Internationasl Journal of Nanomedicine 2009: 4, 261-275
17. Thakral S., Mehta R. M., *Fullerenes: An introduction and Overview of their Biological Properties*, G. V. M. College of Pharmacy, India

18. Rania Bakry, Rainer M Vallant, Muhamed Najam-ul-Haq, Matthias Rainer, Zoltan Szabo, Christian W Huck, Günter K Bonn; *Medicinal Applications of Fullerene*, Int J Nanomedicine, 2007 December; 2(4): 639-649
19. Spinske konfiguracije kvantne tačke u jakom magnetnom polju, diplomski rad. Aleksandra Petković, Fizički fakultet Univerziteta u Beogradu, 2005.
20. Evropska komisija, Platforma evropske tehnologije Nanomedicine –Nanotehnologija za zdravlje Luksembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2005.
21. Sinteza, karakterizacija i degradacija poli(DL-laktid-ko-glikolid) nanosfera koje sadrže askorbinsku kiselinu, doktorska disertacija, Magdalena Stevanović, Fakultet za fizičku hemiju, Univerzitet u Beogradu, 2007.
22. Nanotechnology An Introduction to Nanostructuring Techniques, Michael Kohler and Wolfgang Fritzsche. Second, Completely Revised Edition, 2007.
23. Recent Advances in Basic and Clinical Nanomedicine, K. John Morrow, PhD, Raj Bawa, MS, PhD, Chiming Wei, MD, PhD, FACC, FAHA, FAANe, 2007.
24. Toksikologija nanomaterijala, Ivana Ivanković, Antonella Hunjadi, Ivana Hasnaš, [http://www.jelenasuran.com/joomla/images/stories/Toksikologija\\_nanomaterijala2.pdf](http://www.jelenasuran.com/joomla/images/stories/Toksikologija_nanomaterijala2.pdf)
25. Šetrajić JP. Superprovodnost. Novi Sad: Zmaj; 2001.
26. Šetrajić JP, Vučenović SM, Markoski B, Pelemiš SS, Mirjanić DLj. Resonant Optical Absorption in Molecular Nanofilms. Proceedings 32nd International Convention MIPRO, Conference MEET (Opatija, CRO) 2009: 52-57.
27. Indian Journal of Pharmaceutical Science, Year: 2006, Volume: 68, Issue:1, Page: 13-19
28. <http://cnx.org/content/m22580/latest/>
29. <http://znanost.geek.hr/clanak/nanotehnologija-u-medicini/>

## **Kratka biografija kandidata**



Taina Grujić, rođena 23.09.1985. godine u Novom Sadu. Započela je osnovno obrazovanje u školi „Vasa Stajić“ u rodnom gradu, a završila ga u osnovnoj školi „Žarko Zrenjanin“ u Beloj Crkvi, kao nosilac „Vukove diplome“. U Beloj Crkvi je završila gimnaziju „Jovan Cvijić“ 2004. godine, kao učenik generacije. Osnovne akademske studije na Prirodno-matematičkom fakultetu u Novom Sadu, Departman za fiziku, smer medicinska fizika, završila je 2012. godine. Školske godine 2012/13. je upisala master akademske studije.

Novi Sad, oktobar 2013.

*Taina Grujić*

UNIVERZITET U NOVOM SADU  
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

*Redni broj:*

**RBR**

*Identifikacioni broj:*

**IBR**

*Tip dokumentacije:*

Monografska dokumentacija

**TD**

*Tip zapisa:*

Tekstualni štampani materijal

**TZ**

*Vrsta rada:*

Master rad

**VR**

*Autor:*

Taina Grujić

**AU**

*Mentor:*

Dr Jovan Šetrajčić

**MN**

*Naslov rada:*

Primena nanomaterijala u medicini

**NR**

*Jezik publikacije:*

srpski (latinica)

**JP**

*Jezik izvoda:*

srpski/engleski

**JI**

*Zemlja publikovanja:*

Srbija i Crna Gora

**ZP**

*Uže geografsko područje:*

Vojvodina

**UGP**

*Godina:*

2013

**GO**

*Izdavač:*

Autorski reprint

**IZ**

*Mesto i adresa:*

Prirodno-matematički fakultet, Trg Dositeja Obradovića 4, Novi Sad

**MA**

*Fizički opis rada:*

8/64/29/0/34/0/2

**FO**

*Naučna oblast:*

Fizika

**NO**

*Naučna disciplina:*

Biofizika

**ND**

*Predmetna odrednica/ ključne reči:*

Nanomaterijali, nanotehnologija, nanomedicina, sistem za isporuku lekova, toksičnost nanomaterijala

**PO**

**UDK**

*Čuva se:*

Biblioteka departmana za fiziku, PMF-a u Novom Sadu

**ČU**

*Važna napomena:*

nema

**VN**

*Izvod:*

U ovom radu je prikazan sam koncept nanotehnologije, primena nanomaterijala u medicini i odnos nanotehnologije i nanomedicine. Takođe se bavi ključnim aspektima dizajna nanočestica i njihovom ulogom u ciljanom isporučivanju lekova, imajući pri tome u vidu prednosti nanometarske veličine čestica i njihovo biološko ponašanje, ali uz razmatranje potencijalnih teškoća pri izbacivanju nanočestica iz organizma i toksičnosti nanočestica.

**IZ**

## *Primena nanomaterijala u medicini*

---

*Datum prihvatanja teme od NN veća:*

*DP*

*Datum odbrane:* 30. 10. 2013.

*DO*

*Članovi komisije:*

*KO*

*Predsednik:*

Dr Olivera Klisurić, docent,  
Prirodno-matematički fakultet, Novi Sad

*član:*

Dr Jovan Šetrajić, redovni profesor,  
Prirodno-matematički fakultet, Novi Sad

*član:*

Dr Maja Sojanović, vanredni profesor  
Prirodno-matematički fakultet, Novi Sad

UNIVERSITY OF NOVI SAD  
FACULTY OF SCIENCE AND MATHEMATICS

KEY WORDS DOCUMENTATION

*Accession number:*

**ANO**

*Identification number:*

**INO**

*Document type:*

Monograph publication

**DT**

*Type of record:*

Textual printed material

**TR**

*Content code:*

Final paper

**CC**

*Author:*

Taina Grujić

**AU**

*Mentor/comentor:*

Ph. D Jovan Šetrajčić

**MN**

*Title:*

Application of nanometrials in medicine

**TI**

*Language of text:*

Serbian (Latin)

**LT**

*Language of abstract:*

English

**LA**

*Country of publication:*

Serbia and Montenegro

**CP**

*Locality of publication:*

Vojvodina

**LP**

*Publication year:*

2013

**PY**

*Publisher:*

Author's reprint

**PU**

*Publication place:*

Faculty of Science and Mathematics, Trg Dositeja Obradovića 4, Novi Sad

**PP**

*Physical description:*

8/64/29/0/34/0/2

**PD**

*Scientific field:*

Physics

**SF**

*Scientific discipline:*

Biophysics

**SD**

*Subject/ Key words:*

Nanomaterials, nanotehnology, nanomedicine, drug delivery system, toxicity of nanomaterials

**SKW**

**UC**

*Holding data:*

Library of Department of Physics, Trg Dositeja Obradovića 4

**HD**

*Note:*

none

**N**

*Abstract:*

This paper presents the concept of nanotechnology and application nanomaterials in medicine, potential advances nanomedicine in drug delivery, diagnosis, and development of nanotechnology, but with considering of the potential difficulties with extraction of nanoparticles from the organism and analyzing their toxicity.

**AB**



*Accepted by the Scientific Board:*

**ASB**

*Defended on:*

30.10.2013.

**DE**

*Thesis defend board:*

**DB**

*President:*

Ph D. Olivera Klisurić, assistant professor, Faculty of Sciences, Novi Sad

*Member:*

Ph D. Jovan Štrajčić, full professor, Faculty of Sciences, Novi Sad

*Member:*

Ph D. Maja Stojanović, associate professor, Faculty of Sciences, Novi Sad