

BIOMEDICINSKI NANOMATERIJALI KAO NANO-NOSAČI ZA CILJANI TRANSPORT I ISPORUKU LEKOVA

J.Šetrajčić¹, S.Vučenović², Lj. Džambas³, I.Šetrajčić¹, S.Jaćimovski⁴, A.Šetrajčić-Tomić¹, D.Ilić⁵

¹Akademija nauka i umjetnosti Republike Srpske, Banja Luka; ²Prirodno -matematički fakultet, Univerzitet u Banjoj Luci, Banja Luka; ³Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad; ⁴Kriminalističko policijski univerzitet, Beograd; ⁵Fakultet tehničkih nauka, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad

Sažetak: U radu se analiziraju mogućnosti za upotrebu specifičnih svojstava nanoskopskih materijala u nanomedicini. Mnogobrojne primene savremenih nanomaterija u biomedicini su u velikom zamahu, ali još uvek i uglavnom u fazi istraživanja ili ispitivanja. Postizanje punog zamaha nanomedicine verovatno je godinama daleko, međutim, potencijalni napredak u senzorskoj i imidžing dijagnostici, kao i razvoj nanotehnologije medikamentata, već je počeo da menja medicinsku sliku. Ciljana dostava lekova i rezultati napretka farmakogenetike realno otvaraju puteve za više koncepata u ovim istraživanjima. Na osnovu rezultata dosadašnjih istraživanja nanoskopskih kristalnih struktura, biće predstavljene osobine modelnih supstancija nanonosaa za ciljano dostavu lekova.

UVOD

Fizičke osobine materijala izuzetno se menjaju kada se broj atoma koji čine materijal znatno smanji, što znači drugačiji raspored i među-rasto-jevanje za površinske atome. Ovo uslovljava čitav spektar sasvim drugačijih fizičkih svojstava nanouzorka u poređenju sa makroskopskim uzorcima iste kristalografske građe. Razvoj nano-teh-no-logije, zahvaljujući svom potencijalu da uključuje otkrića ili saznanja molekulske biologije, počeo je da menja osnove dijagnostike, terapije i prevencije bolesti. Tako nastaje i razvija se nanomedicinska oblast u svim svojim granama, sve do nanofarmacije. Primena nanotehnologije u tretmanu, dijagnozi, praćenju i kontroli bioloških sistema nedavno je definisana pod nazivom nanomedicina. U suštini stvari – egzistencija nanomedicine nije nova i bazira se na činjenici da je skala osnovnih bioloških struktura sasvim slična kom-po-nentama koje su uključene u nanotehnologiju. Na primer, po veličini peptidi su kao kvantne (Q-) tačke (do oko ~ 10 nm), a većina virusa imaju iste dimenzije kao nanočestice za dostavu i isporuku medika-menata (do oko ~100 nm). Stoga se većina molekulske medicine i biotehnologije može smatrati nanotehnologijom u punom značenju te reči. Poseban problem predstavljaju nosači i isporučioći nanolekova koji moraju biti biokompatibilni, neagresivni, neotrovni i sposobni da se „raspadnu“ na određenom mestu i u određeno vreme. Nakon toga, oni moraju zadovoljiti i uslov da se bezbedno mogu evakuisati iz organizma.

NANOMEDICINA

- **Biofarmaceutika:** otkrivanje sistema za inkapsuliranje lekova, kon-struk-cija funkci-onalnih i biokompatibilnih nanonosaa za dostava i isporuku medika-me-nata;
- **Nanomaterijali za implantiranje:** popravka i zamena tkiva, nanostrukturni materijali za implantiranje i oblaganje implan-tata, stimulativni nanoregeneratori tkiva, posebno za funkcionalnu popravku kostiju (bioresorbujuci materijali, pametni materijali itd);
- **Uređaji za implantiranje:** nanouređaji za procenu i lečenje, senzorska pomagala i medicinski uređaji koje je moguće implantirati (npr. implanti rožnjače);
- **Medicinska pomagala i uređaji:** dija-gno-stički, hirurški i alati za genetska ispitivanja, pametni instru-menti i nano-roboti;
- **Ultrasenzitivne tehnologije za otkrivanje i označavanje:** snimanja, označavanja (markiranja) nanočestica, sa ulogom ras-po-redivanja i odlaganja velikog broja rezultata sa više-strukim analizama, uređaji za razumevanje osnovnih životnih procesa.

Sljedeći pravci nanomedicine:

- Projektovanje, sinteza i ispitivanja upotrebe novih nanomaterijala i nanostrukture (npr. onih koji su manje antigenski i/ili sasvim biokompatibilni), zatim biomimetičkih nanostrukture (u koje spadaju sintetički proizvođeni razvi-jeni na bazi razumevanja funkcionisanja bioloških sistema), izrada multifunkcionih bionanostrukture, nanoskopskih uređaja i odgovarajućih sistema za dijagnostikovanje i kombinovanu unosno-dostavnu isporuku lekova;
- Razvijanje analitičkih metoda i nanoinstrumenata za izučavanje pojedinih biomolekula, te proizvodnja neinvazivnih *in vivo* analitičkih nano-alata sa poboljšanom senzi-tiv-nošću i povećanom rezolucijom za molekulske snimanje, kao i za ispitivanje patoloških procesa;
- Konstrukcija nanouređaja i nanosenzora za rano otkrivanje bolesti i pato-ge-na (npr. nano-fluidnih uređaja spregnutih u lančanoj reakciji polimeraze), te nano-uređaja osetljivih na nadražaje i fizičko usmeravanje lečenja;
- Identifikacija novih bioloških ciljeva (recepto-ra, liga-nada) za nanodija-gno-sti-ku i nanoterapiju (npr. karcinoma i neuro-dege-ne-rativnih, kao i kardiovaskularnih bolesti), te defini-sa-nja nano-tehnologije tkivnog bionanoinženjeringa za potrebe regenerativne medicine.
- Razvoj nanofluidnih uređaja i sistema koji znatno efikasnije transportuju fluide na mesto isporuke, sprečavajući njihovu turbu-lenciju i mešanje;
- Razvoj nanosistema za efikasnije i sasvim precizno eksportovanje nano-lekova na određeno mesto i u određeno vreme, što će rezultirati smanjenjem sistemskih kontra-indi-kacija;
- Razvoj nanouređaja za preciznu isporuku lekova i nanoimplanta koji sadrže senzore (za praćenje biomolekula), kao i rezervoare lekova (za definisanu isporuku) na istom čipu;
- Razvoj mikrohiruskih uređaje, molekulske motora ili nanoro-bo-ta, koji su osposobljeni za kretanje kroz telo radi otkrivanja i popravke ošte-ćenih delova, uništavanja tumora ili virusa, ali i za gensku terapiju.

PROBLEM UNOSA, USMERAVANJA I IZBACIVANJA NANOČESTICA IZ ORGANIZMA

Unos nanočestica može biti *peroralno* (kao najvažniji ili najzastupljeniji), *parenteralno* (intra-venozno, intramuskularno ili potkožno), *plućno* (putem aerosola i inhalatorskih sistema), *transdermalno*, *trans-tkivno* i *genski* (kada se plazmidirana DNK ubacuje direktno u ciljane ćelije).

Za **usmeravanje** nanočestica na ciljano mesto u organizmu služe sledeći sistemi:

Makrofagi – osnovne ćelije urođene imunosti, imaju spo-sobnost da prepoznaju i ingestiraju strane čestice procesom fagocitoze, čime one obezbeđuju zahtevani i očekivani pristup usmeravanju nanočestica ka ovim ćelijama. Promene u vitalnim funkcijama makrofaga doprinose mnogim patološkim stanji-ma kao što su ateroskleroza, autoimunitet i infekcije.

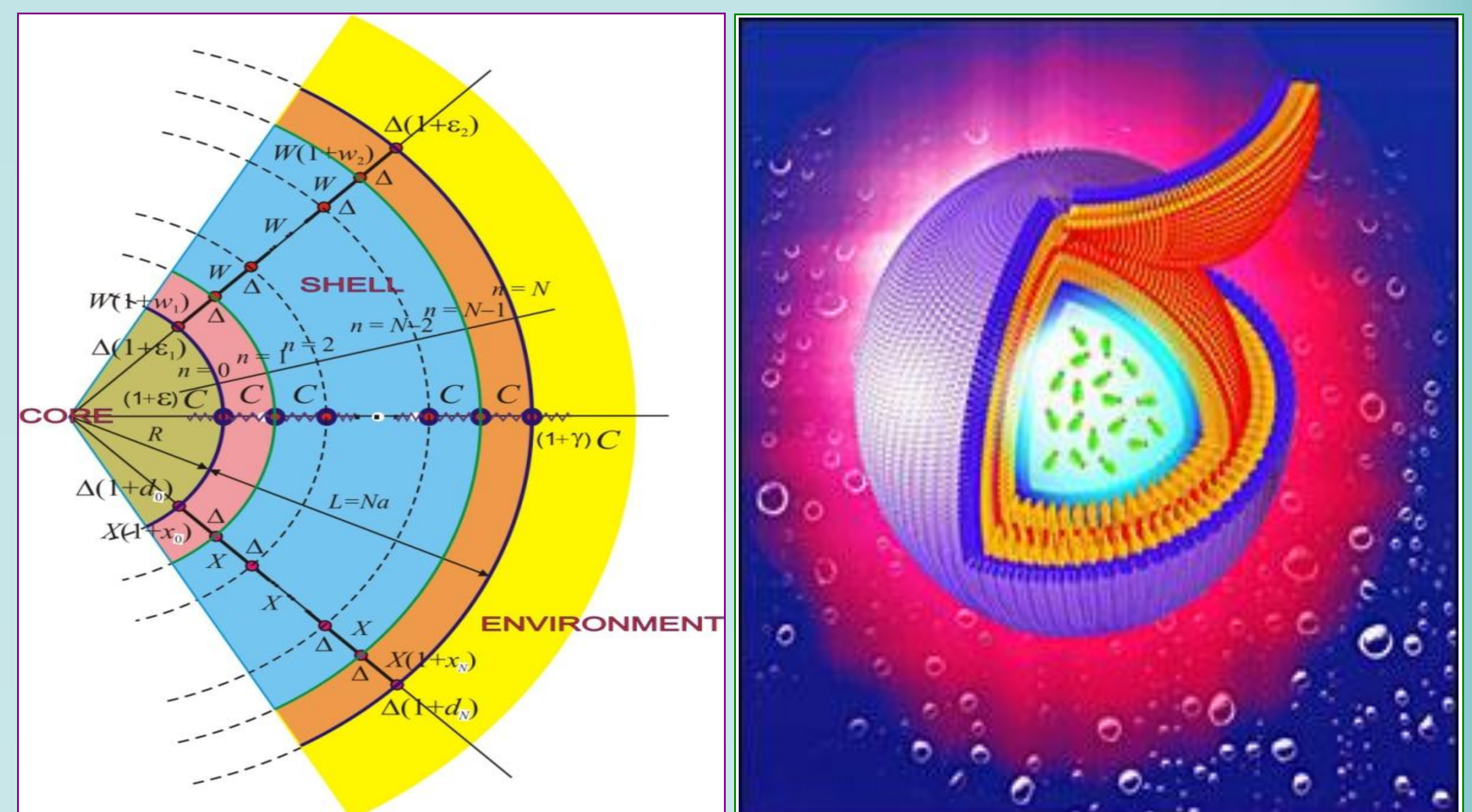
Endotelne ćelije – koriste se za usme-ra-vanje terapijskih agenasa u vaskulaturu čvrstih tumora pomoću nanopeptida koji se specifično vezuju za endotelne molekule. Time se stvara znatno efikasnije jedinjenje i sa manjim neželjenim efektima po jetru i srce.

Tumorske ćelije – jer je poznato da imaju „propustljive“ krvne sudove sa velikim porama između endotelnih ćelija, pa se nanočestice mogu usmeriti ka tumorskim ćelijama pomoću tumor-specifičnih antitela ili drugih molekula, kao što je npr. folna kiselina.

Izbacivanje - mreža krvnih i limfnih sudova u telu pruža prirodne puteve za distribuciju hranljivih i izbacivanje neželjenih materija. Ali ovi aspekti jako zavise od puta unošenja u organizam: preko krvotoka (intravenski) ili kroz kožu (subkutano).

NANO-KAPSULIRANI MODEL SA JEZGROM

Cilj fizičara teoretičara je da daju moguća predviđanja u pogledu iniciranja raspada (poli)kristalne strukture ili intezivnijeg zagrevanja površinskih delova i objašnjenja kvantnih efekata na „makro“ nivou. U dosadašnjem teorijskom istraživanju konstruisali smo specifične modelne kvantne strukture, sve nanoskopskih dimenzija – ultratankih filmova, čija širina iznosi ispod 10 nm, kvantnih žica (nano-gredica), sa presekom od ili do desetak nm² i kvantnih tačkaka ili nanočestica, zapremina do 100 nm³, koje mogu biti različitog kvadrastog oblika. *Core-shell* model (slika) ima jedan ultratanki kristalni sloj oko jezgra (koje je nosac lekova, sonde, ...) i ovaj nanosloj je ograničen duž jednog pravca (koordinate). Ovde je u pitanju radikalno ograničenje: $\Delta R = N \cdot a$, gde $N < 10$, sa nekoliko kristalografskih slojeva.



Slika: a) Levo: Core-shell ultratanki kristalni model, b) Desno: Sferna (nano)kapsula – hiljade istih molekula pakuju se zajedno u kapsulu prečnika 20 do 50 nm, koja je ispunjena drugim molekulima

ZAKLJUČAK

Nanomedicina je veliki svetski istraživačko-tehnološki i poslovno-tehnički poduhvat koji ravnoopravno i istovremeno uključuje sve kliničke i razvojno-istraživačke institucije, zatim visokoškolske i istraživačko-peda-goške ustanove, te konačno i farmaceutske kompanije. Nantehnologija je promovisana sa velikim entuzijazmom, a prognoze za budućnost pune su optimističnih predviđanja, ali i opreza. Uticaj nanomedicine na društvo biće fundamentalan. Nano-uređaji koji su sposobni za vršenje internih terapijskih funkcija *in vivo* traže tehnološka saznanja i dostignuća u brojnim naučnim disciplinama. Pred društvom stoji veliki napredak na primenivanju nanoterapija, u minijaturizaciji analitičkih alata, poboljšanju računarskih i memorijskih mogućnosti i razvoju multimedijalnih komunikacija. Put dostignuća u nanotehnologiji prevazići će sve granice u razumevanju i medicinskoj praksi. Krajnji cilj je sveobuhvatno praćenje, popravka i poboljšanje svih humanih bioloških sistema.

Ovaj rad daje pregled aktuelnih dešavanja u veoma uzburkanim i uzbuđljivim upotrebama nanočestica i nano-procedura za nove bio-medicinske dijagnoze i ciljane dostave nanoskopskih porcija lekova, kao i naših naučnih rezultata vezanih za teorijske istraživanja osobina kristalnih ili njima sličnih struktura nanoslojeva vezanih za višeslojne modele sa jezgrom – nano-nosači i isporučioća lekova, koji moraju da ispunjavaju mnogobrojne zadatke, npr. precizno unošenje u tkivo, usmeravanje na tačno definisano mesto u organizmu, i u određenom vremenu isporuku leka ili drugog sadržaja koji je nošen. Ujedno, jednako je važno da ovaj nanonosac ili njegovi raspadnuti delovi mogu bezbedno da se evakušu iz organizma. Radi ovako delikatnih zadataka, još pre više od jedne decenije formirana je jedna multidisciplinarna istraživačka grupa, koja već ima značajne naučne rezultate.

Zahvalnica

Ovo istraživanje je podržano od strane Ministarstva za nauku, tehnološki razvoj, visoko obrazovanje i informaciono društvo Vlade Republike Srpske (Projekti: 19.032/961-2/18, 19/6-020/961-35/18, 19.032/961-36/19 i 19.032/961-42/19).

ODABRANE REFERENCE (kompletan spisak literature dostupan u radu)

- K.J. Morrow, R. Bawa, C. Wei C. *Recent Advances in Basic and Clinical Nanomedicine*. Med.Clin.N.Am.vol. 91. pp. 805-843, 2007.
- M. Köhler, W. Fritzsche, *Nanotechnology – An Introduction to Nanostructuring Techniques*. Verlag, Wiley, 2007.
- Mirjanić DLj, Šetrajčić-Tomić AJ, Pelešić SS, Šetrajčić IJ, Armaković S, Džambas LJ, Šetrajčić JP. Multi-Shell Nanostructured Models for Biomedicine Application. *8th International Conference on Nanosciences & Nanotechnologies*, Thessaloniki (Greece) 2011..
- J.P.Šetrajčić, D.Lj.Mirjanić, A.J.Šetrajčić-Tomić, S.Armaković and I.J.Šetrajčić, Core-Shell Nanomodels for Jeftić M, Radulović A, Ignjatović N, Mitrić M, Uskoković D. Controlled Assembly of Poly(D,L-lactide-co-glycolide)/hydroxyapatite Core-Shell Nanospheres under Ultrasonic Irradiation. *Acta Biomaterialia* 2009; 5: 208–218.
- J.P.Šetrajčić, Nanotehnologije u medicini, *Naučni skup AMN SLD: Nova interdisciplinarna ostvarenja i unapređenje kliničke prakse i zdravlja*, Novi Sad 2011.
- Sturm S, Žužek Rožman K, Markoli B, Sarantopoulou E, Kollia Z, Cefalas AC, Kobe S. Formation of Core-Shell and Hollow Nanospheres through the Nanoscale Melt-Solidification Effect in the Sm-Fe(Ta)-N System. *Nanotechnology* 2010; 21: 485603; doi:10.1088/0957-4484/21/48/485603.
- Allen TM, Cullis PR. Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream. *Science* 2004; 303(5665): 1818-1822.
- J.P.Šetrajčić, J.K.Popović and A.J.Šetrajčić-Tomić, Nanotechnologies in Medicine – Nanostructured Materials in Biopharmacy, *MD-Medical Data* 4(4), 395-403 (2012).
- Nanoparticle Technology for Drug Delivery*, Eds. R.B. Gupta, U.B. Kompella, Informa Healthcare USA, New York, 2009.
- G. Kau, M. Amiji, Tumor-targeted gene delivery using poly(ethylene glycol)-modified gelatin nanoparticles: in vitro and in vivo studies. *Pharm Res* 2005;22(6):951-61.
- SK Jaćimovski, VD Sajfert, DI Raković and JP Šetrajčić, Metastable Processes in Proteins, *Dig.J.Nanomater.Bios.* 7(1), 117-122 (2012).
- AJ Šetrajčić-Tomić, JK Popović, M Vojnović, LJ Džambas and JP Šetrajčić, Review of Core-Multishell Nanostructured Models for Nano-Biomedical and Nano-Biopharmaceutical Application, *Bio-Med.Mater.Eng.* 29/4, 451-471 (2018)
- SM Vučenović, JP Šetrajčić, AJ Šetrajčić-Tomić, Near IR Exciton Theory of Ultrathin Crystalline Film Applications and Possibilities for Drug Delivery, In: CMBEIBH 2019, Eds A Badnjević, R Škrbić, LP Gurbeta *IFMBE Proceedings Springer, Cham* 73 239-244 (2020);
- AJ Šetrajčić-Tomić, M Vojnović, JP Šetrajčić, SM Vučenović and NR Vojnović, Theoretical Basis of Optical Engineering of Ultrathin Crystalline Film-Structures, *Opt Quant Electron* 52/4, 251 [1-18] (2020);