



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



Zdroj: <https://predmety.fbmi.cvut.cz/cs/doktorske-bme>

Chytré struktury v medicínských aplikacích

Vybrané nanočástice a nanostruktury pro aplikace v biologii a biomedicině.
Selected nanoparticles and nanostructures for biological and biomedicine applications.

Cíle a priority

Příprava chytrých struktur (nanostruktur) pro biomedicínské aplikace. Příprava malých částic (nanočástic) a jejich kombinací vytvářet nanostruktury cílených vlastností. Takovéto nanostruktury mají výrazné změněné fyzikálně chemické parametry, odlišné od příslušných makroláték. Velikostí a formou nanostruktur řídit tyto unikátní vlastnosti.

Příprava a manipulace s chytrými strukturami (nanostruktury) otvírá nebyvalé možnosti v oblasti nanobiomedicínských aplikací.

1. Přípravit magnetické částice na bázi železa pro účely Hyperthermie
 - a. s hydrofilními povrchovými vlastnostmi, pro hemofilní prostředí
 - b. s hydrofobními povrchovými vlastnostmi pro tukové prostředí.
2. Příprava nanočástic, jako kontrastní prostředí pro účely Bioimaging
3. Příprava nanostruktur aktivních pro terminaci bakterií resistentních proti antibiotikům.
4. Příprava nanočástic vhodných pro detektory čistoty životního prostředí.

U všech uvedených struktur, určit a změřit fyzikálně chemické parametry z hlediska dalšího praktického využití.

Klíčová slova:

hmota – látka-nanolátka; nanostruktury, nanočástice, nanotechnologie, nanobiologie, nanochemie, nanofyzika, nosiče léků,

Popis

Úvod

Práce s unikátními vlastnostmi hmoty, které vyplývají z jejich prostorové restrikce. Vytváření částicových nanosouborů (3D útvarů v tak malých rozměrech, kde se již projeví kvantování elektronů v 3D částici), „engineering“ cílených vlastností a manipulace s nimi

Nanočástice díky svým vlastnostem nabízejí rozsáhlé a významné využití v *biomedicínských* oborech a v *medicínských* aplikacích. Velikost nanočástic a modifikace jejich povrchů dovoluje vzájemnou interakci mezi molekulami buněk i buněčných povrchů cestou, která nemění jejich chování ani biochemické vlastnosti.

Nanočástice mohou být použity buď přímo jako *aktivní medium* nebo jako *nosiče různých léčiv*. Nanočásticové struktury splňují náročné podmínky obou forem využití.

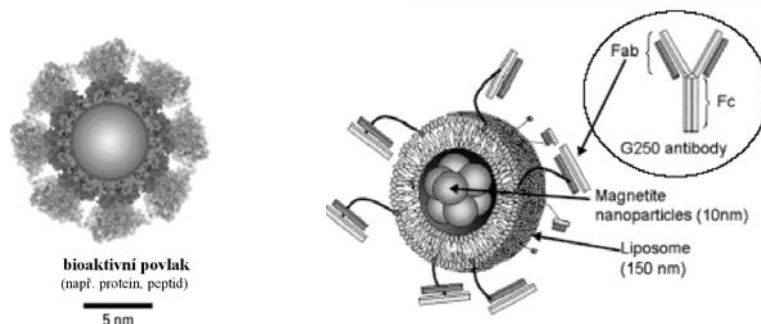
Nanočástice některých kovů a jejich oxidů, např. Ag a MgO, dokáží velmi aktivně *likvidovat bakterie*. Funkční vzorky těchto nanočástic jsme již dokázali připravit a výsledky biologických testů potvrdily naše očekávání.

Nanočástice některých kovů a jejich oxidů, např. Fe₃O₄, mají výrazné magnetické vlastnosti. Jejich povrchová úprava „zapouzdřením“ (tj. uzavřením do chemicky a biologicky nepropustného obalu) a dalšími povrchovými úpravami (potažením povrchu další vrstvou biologicky významných molekul) umožní jejich použití jako *selektivních vyhledávačů cílených patogenů* (např. HIV virů), které naváží na svém povrchu a umožní jejich separaci magnetickým polem. Úpravami povrchu nanočástice jako *nosiče léčiv* lze takovou nanočástici externím magnetickým polem vhodně směřovat nebo všechny částice kumulovat na zvoleném místě. Ucpáním krevního řečiště ve zvoleném místě *nekrotizovat tumor* (a po odstranění magnetického pole opět uvolnit kapilární síť). Dalším možným použitím je *termální nádorová ablace*.

Podrobnější popis

Vlastnosti nanočástic jsou závislé nejenom na tvaru a velikosti, ale také na jejich povrchové modifikaci. Nanočástice je obvykle tvořena jádrem a povrchovou vrstvou z anorganických nebo polymerických materiálů. Také samo jádro může být z několika vrstev a plnit více funkcí. Například, kombinací magnetických a luminiscenčních vrstev je možné částici detekovat i s ní manipulovat. Obal tvořený jednou či více vrstvami rozpustných polymerů, může být ve formě vesikuly (dutiny) tzv. liposomů či polymerních micel. Tvar je nejčastěji kulový, může však být i válcový nebo diskový, ale možné jsou i další tvary. Nanočástice zajišťující funkci transportního systému, musí splňovat řadu podmínek:

- ❑ vysokou kapacitu nosiče pro léčivo
- ❑ zajištění stability transportovaných látek i samotného nosiče za fyziologických podmínek
- ❑ schopnost „nalezení“ místa určení
- ❑ možnost kontrolovaného uvolnění léčiva v terapeutickém rozmezí (uvolňování léčiva lze nastartovat např. působením intracelulárních látek či kolapsem liposomů v důsledku snížené hodnoty pH v cílovém tkáni)
- ❑ schopnost následného odbourání nosiče z organismu.



Příklad multifunkční nanočástice (pro aktivní zacílení). Jádro obsahující magnetické nanočástice je "zabaleno" do obalu liposomu, ke kterému je kovalentně připojena specifická protilátka

Především nanočástice, které by měly sloužit jako nosiče léků, musí umožňovat prodlouženou cirkulaci účinných látek v krevním řečišti, řízenou aktivaci a selektivní zaměření účinků na cílovou tkáň či soubor buněk, jako je například nádor. Velká pozornost je zaměřena na vývoj

nosičů chemoterapeutik a cytostatik, jejichž aplikace je obvykle provázena výraznými nežádoucími účinky, které účinnou léčbu omezují, neboť dávky cytotoxického léčiva potřebné pro úplné dosažení terapeutického účinku jsou příliš vysoké. Transport léčiva se děje tzv. inkapsulací, kdy léčivo je umístěno do kapsle, z které je následně uvolněno její biodegradací v organismu.

Funkcionalizované magnetické nanočástice v biomedicínkách aplikací

Aplikace nanočástic obecně by měly u nádorových onemocnění usnadnit jejich diagnostiku a umocnit včasnost této diagnostiky, měly by upřesnit a specifikovat zacílení nádorové léčby. Magnetické částice mají jedinečné vlastnosti, které mohou být výhodně využity pro některé biomedicínkové aplikace. Základním rysem magnetických částic je jejich reakce v magnetickém poli. Další důležité vlastnosti magnetických nanočástic určených pro lékařské aplikace představuje jejich netoxičita, biokompatibilita, možnost podání injekční formou a schopnost vysoké kumulace v cílové tkáni nebo orgánu.

V biomedicínkách aplikacích se nejčastěji využívají oxidy železa, a to především pro svoji netoxičitu. Základem částice je jádro z magnetického materiálu, nejčastěji z oxidu železa, a z povrchového obalu, tzv. zapouzdření. Částice jsou pokryty biokompatibilními materiály. Povrchová úprava částice ji dává schopnost stabilizace a zabraňuje jejich aglomeraci. Používají se různé polymery, surfaktanty (micely), Si, SiO₂, ligandy, makromolekuly a další. Díky těmto obalovým vrstvám nanočástice mohou plnit také úlohu nosičů léčiv, proteinů nebo plasmidů. Magnetické nanočástice se díky povrchu z biologicky kompatibilních molekul a díky kontrolovatelnému způsobu označení mohou interagovat nebo se navázat k cílovému biologickému materiálu. Za druhé tím, že značenými magnetickými částicemi je možné manipulovat v magnetickém poli. Toto „působení na dálku“ v kombinaci s prostupností magnetického pole lidskou tkání otevírá řadu aplikací umožňující transport nebo fixaci magnetických nanočástic nebo jimi označených biologických lokalit. Za třetí mohou být magnetické částice vyrobeny k rezonančním odezvám na střídavé magnetické pole tak, aby splňovaly podmínky související s přenosem energie. Tyto částice pak umožňující ohřev tkáně a jsou využívány k hypertermii, při které se obvykle do nádorového ložiska dodá toxické množství tepelné energie. Tato hypertermie v kombinaci s radioterapií nebo chemoterapií může umocňovat jejich konečný efekt.

Nanočástice mohou mít i baktericidní efekt; tento mají Ag i jeho soli. Nanočástice by bylo vhodné testovat *in vitro* na patogenních bakteriích ve vztahu k počtu jejich kolonií (CSF, colony forming units). Jejich potencionální aplikace může zahrnovat antibakteriální léčbu špatně se hojících ran, pro antibiotika obtížně dostupných ložisek (např. abscesy, ostemoemyelitida apod.). Tento jejich efekt může být testován na vhodném zvířecím modelu.

Publikace: (jen některé,)

Fojtik., Henglein A.:

Surface Chemistry of Luminescent Colloidal Silicon Nanoparticles
J. Phys. Chem. B, Vol. 110, No.5, 2006, p.1994-1998

A. Fojtik, F. Novotny and K. Styndlova:

Metal nanoparticles in statu nascendi.

(From embryonic stage of Ag nanoparticles to the metal nanoclusters)

**International Conference NANO 06, November 13-15, 2006, Brno, Czech Republic,
Abstract booklet pp. 32. ISBN 80-214-3308-6.**

K. Zdansky, P. Kacerovsky, J. Zavadil, J. Lorincik, and A. Fojtik:

Layers of metal nanoparticles on semiconductors deposited by electrophoresis from solutions with reverse micelles

Konference SIMC-XIV, May 15-20, 2007, Arkansas, Fayetteville

A. Fojtik, P. Mulvaney, T. Linnert, M. Giersig, and A. Henglein,

Formation and Reduction of Semiconductor-Like Aggregates of Silver-Carboxy-Alkane-Thiolates in Aqueous Solutions, Ber. Bunsenges. Phys. Chem. 95, 1991

..

O. Cernohorsky, J. Zavadil, P. Kacerovsky, K. Zdansky, and A. Fojtik:

Organized Metal Nanoparticles on InP for Environment Sensors.

**International Conference NANO 06, November 13-15, 2006, Brno, Czech Republic,
Abstract booklet pp. 49. ISBN 80-214-3308-6.**

Peter Kovacik, Tomas Skeren and Anton Fojtik

Project on Biomedical Application of Magnetic Nanoparticles

Project report / ICAMES 2007, Istanbul.

D. Zhang, Dekker

Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology, Chapter 118 –

Magnetic Nanomaterials: Conventional Synthesis and Properties (2004)