

Primjena nanočestica u medicini i farmaciji

Bilić, Rea

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:453233>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Rea Bilić

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Primjena nanočestica u medicini i farmaciji

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za fizikalnu kemiju

Mentor rada: prof. dr. sc. Tajana Begović

Zagreb, 2023.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

16. lipnja 2023.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

14. srpnja 2023.

Mentor rada: prof.dr.sc. Tajana Begović

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD	1
1.1. Nanočestice.....	1
<i>1.1.1. Vrste i svojstva nanočestica.....</i>	<i>1</i>
<i>1.1.2. Sinteza nanočestica.....</i>	<i>5</i>
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME.....	8
2.1. Primjena nanočestica	8
<i>2.1.1. Primjena nanočestica.....</i>	<i>8</i>
<i>2.1.2. Nanočestice u medicini i farmaciji.....</i>	<i>12</i>
2.2. Nanočestice zlata	13
<i>2.2.1. Sinteza nanočestica zlata.....</i>	<i>13</i>
<i>2.2.2. Primjena nanočestica zlata u svrhe medicine i farmacije.....</i>	<i>14</i>
2.3. Nanočestice srebra	15
<i>2.3.1. Sinteza nanočestica srebra.....</i>	<i>15</i>
<i>2.3.2. Primjena nanočestica srebra u svrhe medicine i farmacije</i>	<i>16</i>
2.4. Nanočestice željezovog oksida.....	16
<i>2.4.1. Sinteza nanočestica željezovog oksida.....</i>	<i>16</i>
<i>2.4.2. Primjena nanočestica željezovog oksida u svrhe medicine i farmacije</i>	<i>17</i>
2.5. Zaključak	18
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XIX

§ Sažetak

Nanočestice su čestice veličine od 0,1 do 100 nm zbog čega pronalaze raznoliku primjenu u znanosti i tehnologiji. Mogu se razlikovati po sastavu, fizikalno-kemijskim svojstvima, strukturi, morfologiji, primjeni i dr. Posjeduju neka svojstva poput makromolekula, a neka poput manjih čestica zbog čega su postale popularne krajem 20. stoljeća. Dvije glavne metode dobivanja nanočestica jesu *top-down* i *bottom-up* metode detaljnije opisane u radu. Magnetska, električka, optička, toplinska, katalitička svojstva nanočestica su razlog tolike njihove raznovrsne primjene.

Nadalje, jedna od primjena nanočestica jest prilikom pročišćavanja vode i zraka u svrhu zaštite okoliša te pri dobivanju solarne energije kod povećanja efikasnosti solarnih ćelija. Ovisno o fizikalno-kemijskim svojstvima, one pronalaze upotrebu i u medicini i farmaciji. U medicinske svrhe, nanočestice se koriste u slikovnim tehnikama poput kompjutorizirane tomografije i magnetske rezonance dok u farmaciji pronalaze svrhu pri ciljnoj dostavi aktivnih supstanci (lijekova). No, zbog njihove sve veće primjene pronalaze se u okolišu te ulaze u žive organizme gdje mogu imati štetno djelovanje.

Konačno, u ovom radu će biti dan osvrt na nanočestice zlata, srebra i željezovog oksida te na njihovu svrhu u medicini i farmaciji. Nanočestice zlata, koje se mogu dobiti sol-gel sintezom, pronalaze primjenu kod toplinske ablacije, (bio)dijagnostičkih testova te u radijacijskoj onkologiji. Nanočestice srebra dobivene laserskom ablacijom, mogu se koristiti u inaktivaciji štetnih mikroorganizama te u poticanju liječenja rana na koži. Biosenzori, kontrastna sredstva prilikom magnetske rezonance te nanonosai cjevica su primjeri primjene nanočestica željezovog oksida u medicini i farmaciji.

§ 1. UVOD

1.1. Nanočestice

Krajem 20. stoljeća pojavio se pojam nanoznanosti koji se iz dana u dan sve više razvija i otkriva. Primarni fokus nanoznanosti jest proučavanje nanočestica i njihovih svojstava. Nanočestice su jako interesantne zbog izrazito male veličine od 0,1 do 100 nm. Ovisno o strukturi, nanosustavi mogu biti jednodimenzionalni (nanofilmovi), dvodimenzionalni (nanoniti ili nanocjevčice) ili trodimenzionalni (nanočestice).¹ Nobelovac Richard Feynman² jedan je od prvih koji je ukazao na važnost istraživanja nanočestica 1959. godine jer je pretpostavio da takve čestice mogu imati brojne primjene. Njegova pretpostavka se ispostavila točnom budući da nanočestice danas nalaze svoju primjenu u raznovrsnim područjima poput elektronike, medicine, farmacije, optike, biologije, mikroskopije i sl. No, njihova primjena nije raznolika samo u navedenim područjima. Primjenu nalaze i za pročišćavanje, u kozmetici ili za proizvodnju bojila. U prošlosti, nanočestice su bile korištene za bojanje keramičkih i staklenih predmeta što pokazuje da njihova važnost datira još od antike.³

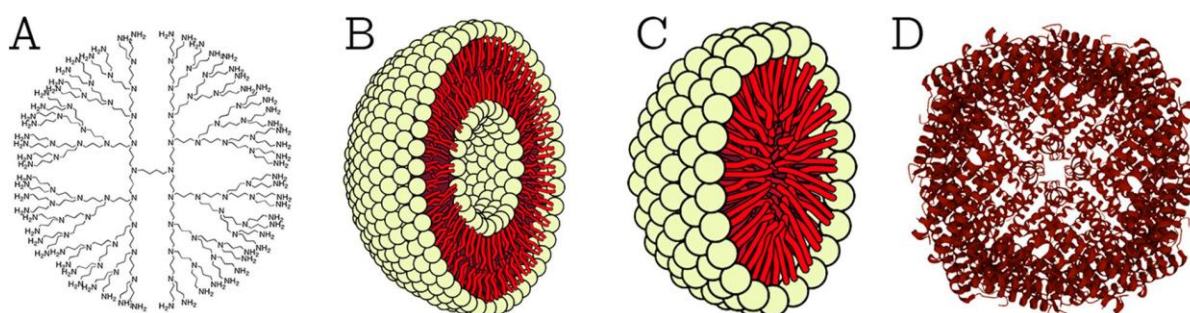
1.1.1. Vrste i svojstva nanočestica

Nanočestice se mogu podijeliti ovisno o morfologiji, veličini, fizikalno-kemijskim svojstvima, strukturi, površini, primjeni i dr. Jedna od podjela jest s obzirom na kemijski sastav te tako postoje dvije skupine: organske i anorganske nanočestice. Također postoje i nanočestice na bazi ugljika koje se svrstavaju u anorgansku skupinu jer, iako se sastoje od atoma ugljika, ne posjeduju uobičajena svojstva organskih tvari. Primjer nanočestica na bazi ugljika su fulereni, nanocjevčice te ugljikove kvantne točke. U tablici 1. prikazana je podjela nanočestica prema sastavu.

Tablica 1. Podjela i vrste nanočestica prema sastavu.

PODJELA NANOČESTICA PREMA SASTAVU	
Organske	Anorganske
Polimeri (dendrimeri)	Metalne
Ugljikohidrati	Keramičke
Lipidi (liposomi, micelle)	Nanočestice na bazi ugljika
Proteini (ferritin)	Poluvodičke

Pod organske nanočestice spadaju razne organske (makro)molekule poput proteina, ugljikohidrata, lipida, polimera i sl. Najpoznatije su liposomi, micelle, dendrimeri te kompleksi proteina poput ferritina čije su strukture prikazane na Slici 1.

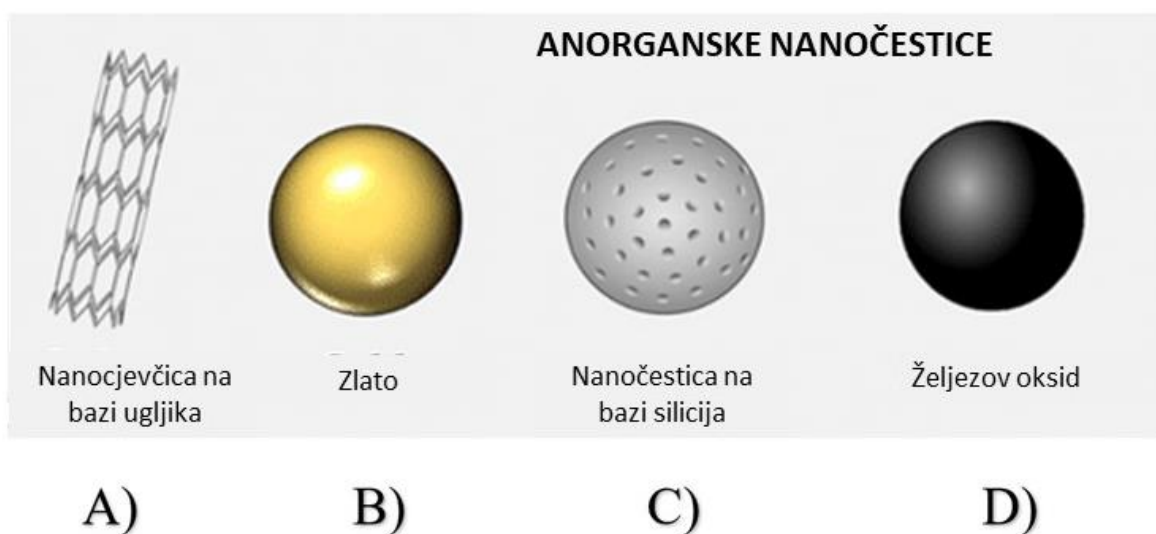


Slika 1. Strukture nekih organskih nanočestica. A) Dendrimeri; B) liposomi; C) micelle; i D) ferritin. Slika prilagođena prema izvoru [4].

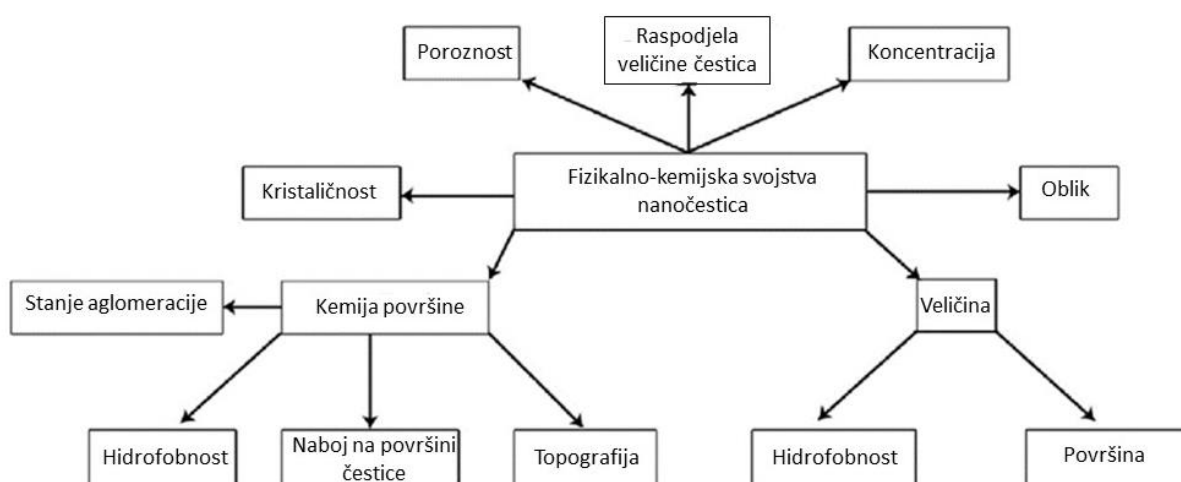
Organske nanočestice pretežito su netoksične, biorazgradive te mogu, kao kod liposoma, posjedovati šupljinu unutar svoje strukture. Primarne interakcije kod ovakvih nanočestica jesu nekovalentne veze. Primjena ove vrste nanočestica ovisi o njihovim karakteristikama poput stabilnosti, kapaciteta popunjavanja šupljina (eng. *carrying capacity*), morfologije i sastava. Danas, organske nanočestice najčešće pronalaze primjenu u područjima biomedicine poput liječenja raka i ciljane ispostave aktivnih supstanci ponajviše zbog svoje strukture i sastava.⁴

Anorganske nanočestice mogu se podijeliti na one koje su u potpunosti načinjene od ugljikovih atoma (nanočestice na bazi ugljika) i one čiji sastav pretežito ne sadrži ugljikove atome. Primjer takvih čestica su metalne, keramičke i poluvodičke nanočestice. Metalne nanočestice pripremaju se pomoću metalnog prekursora, te one mogu biti monometalnog, bimetalnog ili polimetalnog sastava. Metali kao prekursori imaju široki spektar apsorpcije u

vidljivom dijelu spektra elektromagnetskog zračenja prilikom lokalizirane rezonancije površinskih plazmona (eng. *localized surface plasmon resonance (LSPR)*) što dovodi do dobrih optičkih i električkih svojstva nanočestica. Također, anorganske nanočestice posjeduju toplinska, magnetska te biološka svojstva što ih čini dobrim temeljima za razvijanje nanouređaja koji pronalaze primjenu u tehnološkim, biomedicinskim, kemijskim, biološkim i farmaceutskim postupcima. Keramičke nanočestice, poput nanočestica alumosilikata i silike, najčešće su korištene u biomedicinskim svrhama radi svoje izuzetne stabilnosti, no pronalaze primjenu i u katalizi, degradaciji boja, optici te elektronici. Poluvodičke nanočestice načinjene su od materijala poluvodiča koji imaju i metalne i nemetalne karakteristike.⁴ Posljedično, primjeri navedenih čestica su željezov oksid (Fe_xO_y), cinkov oksid (ZnO), cinkov sulfid (ZnS) te kadmijev telurid (CdTe).⁵ Zbog svojih poluvodičkih svojstava i one nalaze primjenu u katalizi, optici i elektronskim uređajima kao i već spomenute keramičke čestice. Na slici 2. prikazane su navedene anorganske nanočestice.



Slika 2. Prikaz anorganskih nanočestica i njihovi primjeri. A) nanočestice na bazi ugljika; B) metalne (željezo); C) keramičke (niskoporozna silika); D) poluvodičke (željezov oksid) nanočestice. Slika prilagođena prema izvoru [6].



Slika 3. Podjela nanočestica po njihovim fizikalno-kemijskim svojstvima. Slika prilagođena prema izvoru [7].

Fizikalno-kemijska svojstva nanočestica su ključni faktor prilikom razmatranja njihove primjene iz razloga što svojstva jako utječu na samo ponašanje i upotrebu čestice. Na slici 3. prikazana su fizikalno-kemijska svojstva, no detaljnije će se opisati magnetska, toplinska, elektronička i optička te katalitička svojstva nanočestica.

Magnetska svojstva nanočestica razlikuju se od čestica većeg promjera istog sastava jer dolazi do pojave superparamagnetizma zbog neravnomjerne elektronske raspodjele.⁸ Dođe li do smanjivanja veličine nanočestice, smanjuje se magnetska anizotropija koja održava magnetni moment u određenoj (istoj) orijentaciji. Ukoliko se postigne karakteristična veličina nanočestice, zbog termičkog gibanja povećava se magnetska anizotropija što dovodi do slobodne i nasumične promjene magnetskog momenta. Djelovanjem magnetskog polja dolazi do visoke magnetizacije nanočestica. Magnetska svojstva moguće je okarakterizirati pomoću elektronske spinske rezonancije (eng. *Electron spin resonance spectroscopy (ESR)*), magnetometrijom vibrirajućeg uzorka te supravodljivim kvantnim interferometrom (eng. *Superconducting Quantum Interferometer Device (SQUID)*).⁴

Isto kao i kod magnetskih svojstava, toplinska svojstva nanočestica ovisit će o njihovoj veličini. Omjer površine i volumena povećava se smanjenjem veličine nanočestice⁹ čime je veći broj elektrona dostupan na površini što utječe na prijenos topline. Jedan od načina prijenosa topline jest pomoću elektrona, što u ovom slučaju jest omogućeno zbog velikog broja elektrona na površini čestice. Toplinska svojstva nanočestica mogu se okarakterizirati pomoću

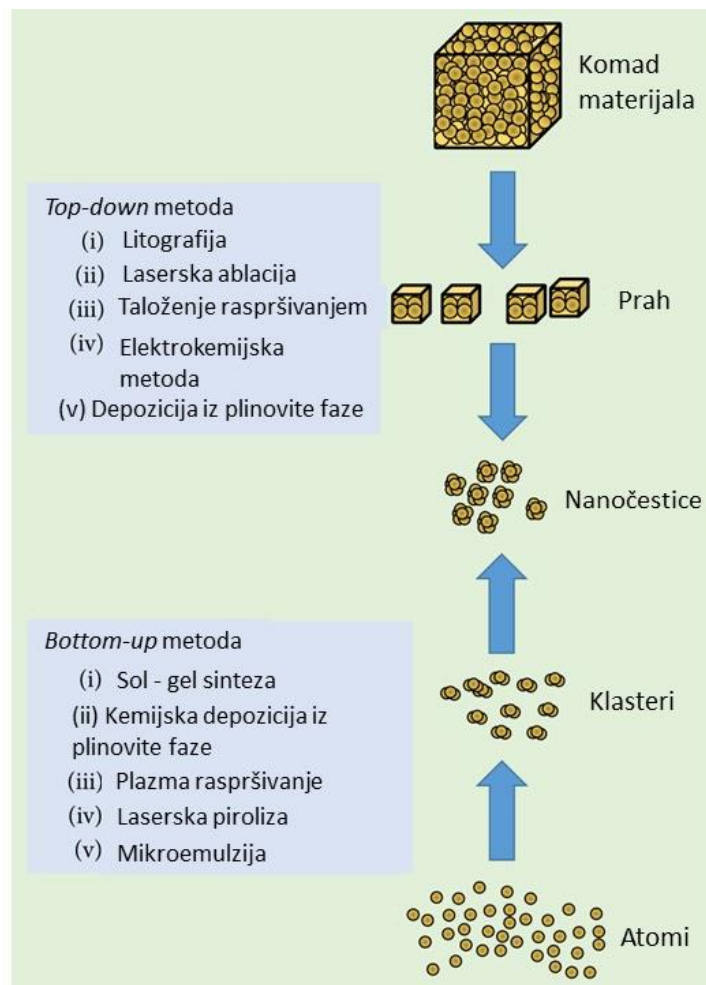
diferencijalne pretražne kalorimetrije, termogravimetrijske analize, te diferencijalne toplinske analize.⁴

Električka i optička svojstva posebice su zanimljiva kod metalnih i poluvodičkih nanočestica jer one posjeduju efekt lokalizirane rezonancije površinskih plazmona (*LSPR*).¹⁰ Površinski plazmoni kolektivna su pobuđenja vodljivih elektrona izazvana rezonantnom apsorpcijom te raspršenjem elektromagnetskog zračenja na površini čestica. Općenito, optička svojstva (poput boje) suspenzije ovise o obliku nanočestica, veličini nanočestica i dielektričnosti otapala.¹⁰ Električka svojstva se mogu odrediti UV-Vis spektroskopijom, fotoluminiscentnom spektroskopijom, spektroskopskom elipsometrijom te Ramanovom spektroskopijom.^{4,11}

Nanočestice su pronašle primjenu i u katalizi iz razloga što imaju poboljšana katalitička svojstva, npr. reaktivnost i selektivnost, naspram čestica većih dimenzija. Neizbježno će veličina čestice utjecati na katalitičku aktivnost na način da aktivnost čestice raste sa smanjenjem veličine iste. Takvo ponašanje je opaženo primjerice uslijed elektrokatalitičke oksidacije ugljikovog monoksida nanesenog na mješoviti oksid kositra i indija (eng. *indium tin oxide* - ITO).⁴

1.1.2. Sinteza nanočestica

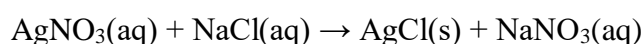
Sinteza nanočestica može se podijeliti u dvije glavne metode: fizikalna ili kemijska sinteza. Fizikalne metode su metode kojima se sintetiziraju nanočestice usitnjavanjem od većih prema manjim (eng. *top-down approach*), dok kemijske sinteze uključuju metode koje se temelje na tzv. obrnutoj tehnici – nanočestice se dobivaju iz otopine ili plinovite faze (eng. *bottom-up approach*). Koriste se jednostavniji polazni spojevi čime se dobiju nanočestice određene veličine i oblika.¹³ Ovisno o reakcijskim uvjetima metode sinteze se mogu podijeliti kao što je prikazano na slici 4.



Slika 4. Shema sinteze nanočestica *top-down* i *bottom-up* metodama. Slika prilagođena prema izvoru [14].

Korištenjem *top-down* metode za polaznu supstancu uzima se veća čestica ili komad materijala (pločica i sl.). Takva polazna makročestica se dezintegrira na manje dijelove pri čemu se manji dijelovi koriste za sintezu nanočestice. Mehanokemijska sinteza (kuglični mlin), raspršivanje (engl. *sputtering*), laserska ablacija te tehnike dekompozicije su primjeri sinteza nanočestica *top-down* metodom.

Sinteza nanočestica *bottom-up* metodom uzima polazne spojeve manjeg reda veličine te postepeno gradi nanočesticu. Najjednostavniji primjer je nastajanje nanočestica u otopini kemijskom reakcijom dvije dobro topljive soli pri čemu nastaje slabo topljiva sol.¹⁶ Sljedeća jednadžba prikazuje kemijsku reakciju dviju slabo topljivih soli:



Također, primjer *bottom-up* sinteze koristi se prilikom dobivanja lipoproteinskih nanočestica niske gustoće (engl. *low density lipoprotein nanoparticles - LDL*). Sinteza lipoproteinskih nanočestica započinje nukleacijom te daljnjim povoljnim termodinamičkim procesom nastaje nanočestica veće dimenzije čiju svrhu pronalazimo kod ciljne ispostave antitumorskih lijekova u organizam.¹⁷

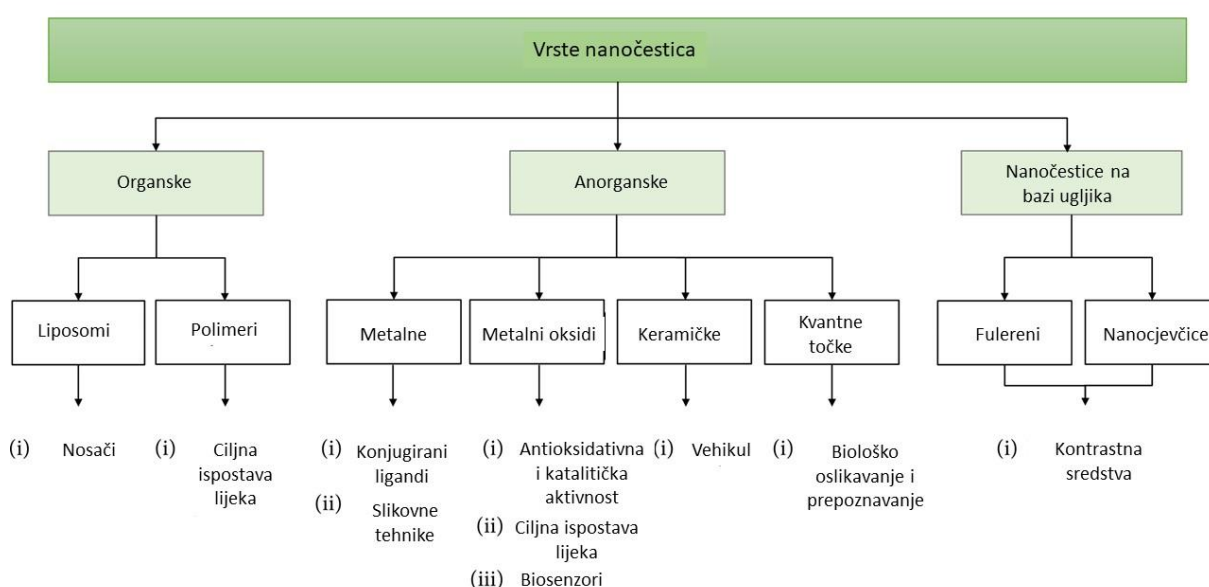
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

2.1. Primjena nanočestica

2.1.1. Primjena nanočestica

Nanočestice su postale od velikog interesa krajem 20. stoljeća zbog svojih specifičnih svojstava.

U nastavku će se razmotriti primjena nanočestica u znanosti te posebice u medicini i farmaciji.

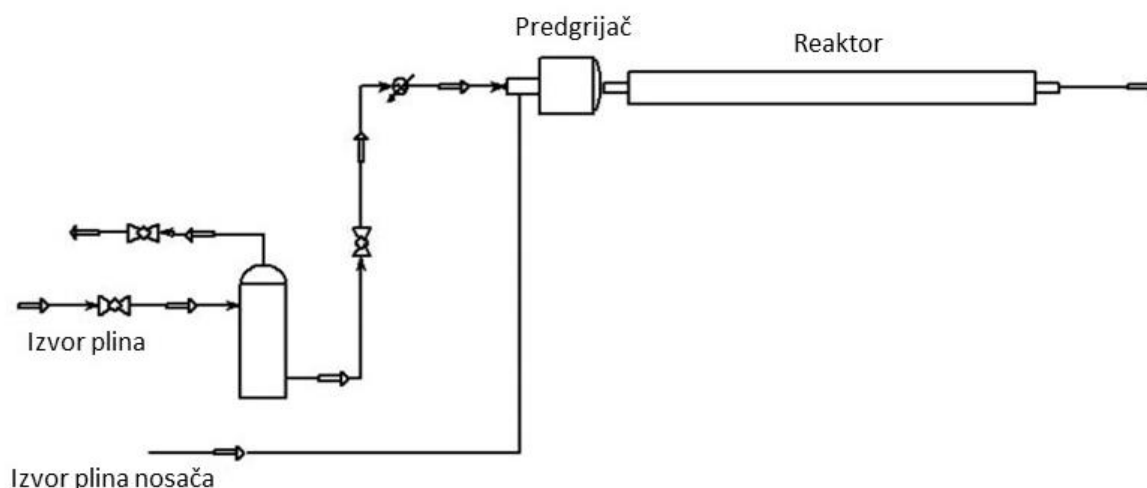


Slika 10. Vrste nanočestica i njihova primjena u medicini i farmaciji. Slika prilagođena prema izvoru [18].

Nanočestice koje se upotrebljavaju u medicini i farmaciji mogu biti organskog ili anorganskog podrijetla (slika 10.) pri čemu su liposomi, polimerne i lipidno-bazirane nanočestice primjeri organskog podrijetla dok elementi periodnog sustava obilježavaju anorganske nanočestice, posebice elementi prve prijelazne skupine poput kobalta i titanija. Predstavnicima anorganskih nanočestica su nanočestice zlata, srebra, željezovog oksida, bakra, nikla i sl.^{8,19} U daljnjem tekstu naglasak će biti na nanočestice željezovog oksida, zlata i srebra.

Jedna od primjena nanočestica jest u zaštiti okoliša. Otpadne vode često su onečišćene raznim organskim i anorganskim tvarima, te drugim biološkim onečišćenjima poput virusa. U

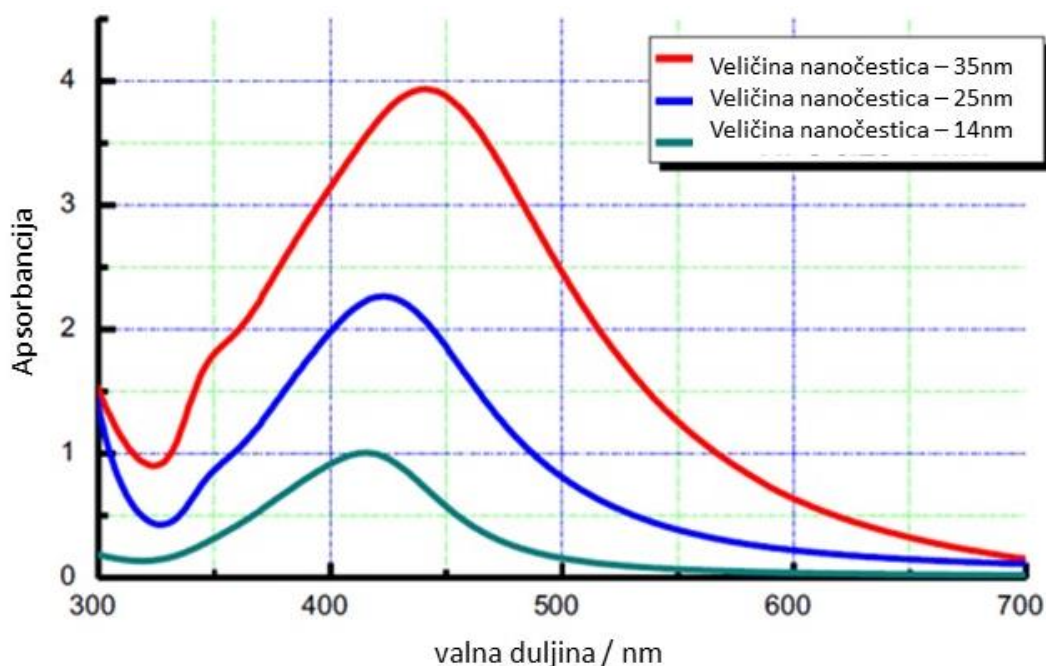
postupcima pročišćavanja vode poželjno je koristiti materijale i tvari koje imaju višekratnu uporabu kako bi se postupak mogao periodično ponavljati. Stoga je korištenje nanocjevčica na bazi ugljika prikladan način pročišćavanja vode. U tu svrhu potrebno je sintetizirati šuplje, cilindrične, mehaničko-otporne nanofiltere koji posjeduju pore nanoveličine. Nanočestice na bazi ugljika su idealna početna supstanca za dobivanje takvih nanofiltera. Dobivanje nanofiltera na bazi ugljika moguće je postupkom kontinuirane pirolize spreja²⁰ pri čemu je potrebno imati izvor plinovitog ugljika i katalizatora u plinovitom stanju koji se uvode na zagrijanu površinu. Metoda dobivanja nanofiltera prikazana je na slici 5.



Slika 5. Aparatura za pirolitičku pripremu nanofiltera na bazi ugljika. Slika prilagođena prema izvoru [20].

Veliku ulogu u samom procesu sinteze nanofiltera na bazi ugljika imaju raspršivači tekućine. Za izvor ugljikovih atoma koristi se tekućina *n*-heksana, a kao katalizator se koristi ferocen. Plinoviti vodik služi kao plin nosač dviju otopina u reaktor. Otopine se raspršivanjem prevode u plinovito stanje te u reaktoru kontrolirane temperature dolazi do nastajanja nanocjevčica na bazi ugljika. Prednost ovakve metode jest odvijanje postupka u jednom koraku bez prijevremene pripreme supstrata. Dobivene strukture nanocjevčica grafena koriste se kao nanofilteri za odvajanje virusa jer su pore nanocjevčica manje od molekula virusa.²⁰ Pročišćavanje vode od virusa korištenjem nanofiltera jest efikasno, uspješno i višekratno upotrebljivo.

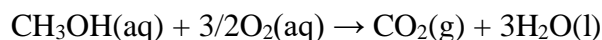
Proizvodnja solarnih ćelija na bazi silicija postala je popularna zbog: jeftine pripreme, netoksičnosti, doprinosa zelenoj tehnologiji te velike zastupljenosti silicija u prirodi.²¹ Prednosti korištenja solarnih ćelija na bazi silicija potaknuo je znanstvenike na daljnji razvoj materijala kako bi se povećala efikasnost ćelija. Poboljšanje se postignulo primjenom metalnih nanočestica, točnije nanočestica srebra, različitih veličina. Istražen je utjecaj debljine sloja nanesenih na površinu solarne ćelije na efikasnost same ćelije. Prvotno su se sintetizirale nanočestice srebra različitih veličina metodom kemijske redukcije (*top-down* metodom). Dobivena suspenzija nanočestica srebra nanijela se na površinu solarne ćelije na bazi silicija te se sušenjem u reaktoru formirao tanki nanosloj. S obzirom da metalne nanočestice posjeduju svojstvo apsorpcije elektromagnetskog zračenja (kao što je prikazano na slici 6.), nanošenje nanosloja srebra na solarne ćelije doprinosi većoj apsorpciji elektromagnetskog zračenja što pospešuje efikasnost i djelotvornost solarne ćelije na bazi silicija.²¹ Slika 6. prikazuje ovisnost apsorpcije srebrnih nanočestica različitih veličina o valnoj duljini zračenja. Vidljivo je da nanočestice većih veličina apsorbiraju veću količinu odnosno imaju veći apsorpcijski koeficijent.



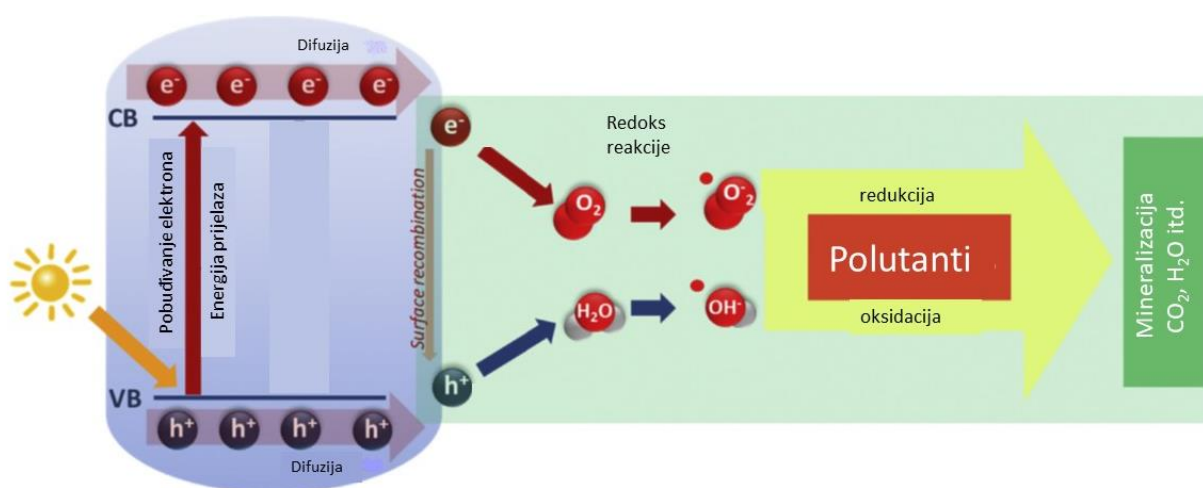
Slika 6. Apsorpcijski spektar nanočestica srebra različitih veličina: 14 nm, 25 nm i 35 nm.

Slika prilagođena prema izvoru [21].

Treći primjer je primjena nanočestica prilikom pročišćavanja zraka na temelju njihovih katalitičkih svojstava. Lako hlapljive organske tvari prisutne su u zraku pri čemu štete ljudskom zdravlju. Postupak fotodegradacije koristi poluvodiče za uklanjanje štetnih organskih molekula iz zraka. Prema modelu molekulskih orbitala, energetske nivoi vodljive i valentne vrpce poluvodiča su relativno bliski. Vodljive vrpce sadržavaju elektrone koje je moguće potaknuti iz vodljive u valentnu vrpcu određenom količinom zračenja. Budući da su energetske nivoi relativno bliski, doći će do prijelaza elektrona iz vodljive u valentnu vrpcu te do emisije i apsorpcije u vidljivom dijelu spektra.²² Prijelaz elektrona u poluvodiču može uzrokovati oksidaciju tvari u blizini nanočestice. Poluvodičke nanočestice, poput titanijevog dioksida (TiO₂), cinkovog oksida (ZnO) ili željezovog(III) oksida (Fe₂O₃), primjeri su fotokatalizatora u procesu pročišćavanja zraka. Titanijev dioksid često se koristi prilikom oksidacije organskih i anorganskih molekula zbog svoje jake oksidativne moći i dugotrajne fotostabilnosti.²³ Titanijev oksid na površini poluvodiča u otopini djeluje kao elektron-donor ili elektron-akceptor za organske molekule koje prilaze površini poluvodiča. Redoks reakcijama lako hlapljive organske tvari se degradiraju te procesom mineralizacije istalože.²³ Sljedeća kemijska reakcija primjer je fotokatalize na poluvodiču:



Slika 7. prikazuje shematski prikaz procesa fotokatalize na poluvodiču.

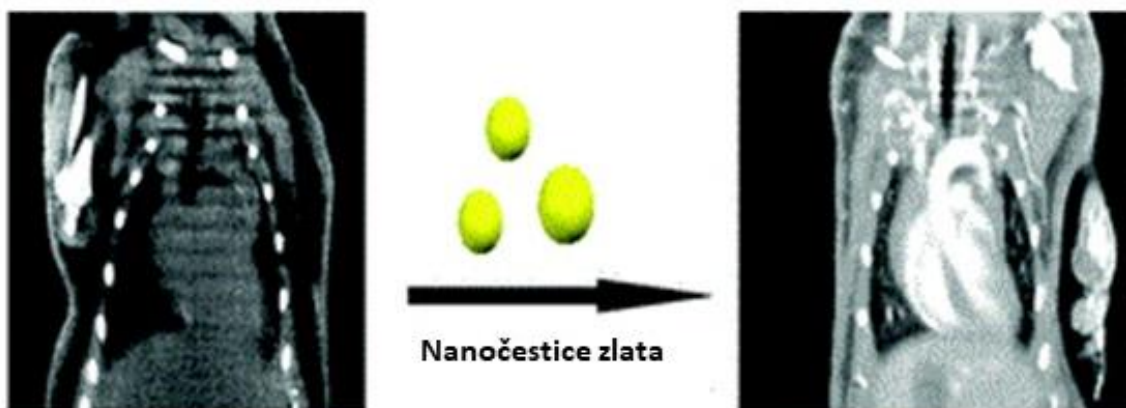


Slika 7. Shema procesa fotokatalize na poluvodiču. Slika prilagođena prema izvoru [24].

2.1.2. Nanočestice u medicini i farmaciji

Zbog magnetskih, optičkih i električkih svojstva, nanočestice imaju brojne primjene u medicini primjerice u slikovnim tehnikama poput magnetske rezonance (eng. *magnetic resonance imaging (MRI)*) i/ili kompjutorizirane tomografije (eng. *computerized tomography (CT)*).

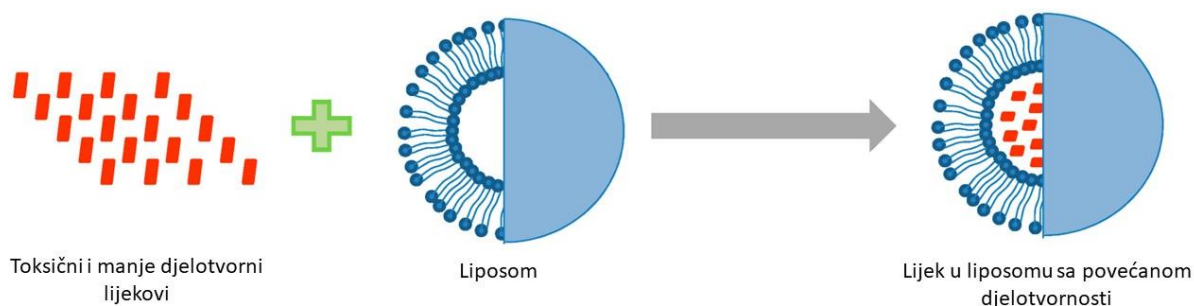
Kompjutorizirana tomografija korisna je tehnika pri detekciji zloćudnih tumorskih, tj. malignih stanica. S obzirom da različita tkiva u tijelu ne apsorbiraju jednako upadno zračenje, moguće ih je razlikovati pomoću kompjutorizirane tomografije te tako detektirati maligne stanice. No, ovakva metoda ima svoje nedostatke. Zbog nedostatka prirodnog kontrasta tkiva u tijelu s obzirom na okolinu, neće se moći jasno razlučiti oblik i struktura tkiva s velikom sigurnošću. Kako bi se poboljšala razlučivost, potrebno je unijeti u organizam neku vrstu tvari koja će poboljšati vizualizaciju tkiva.²⁵ Kako bi slika tkiva bila što jasnija, potrebno je koristiti neko kontrastno sredstvo veće ili manje gustoće naspram promatranog tkiva ili organa. Tvar veće gustoće jače apsorbira rentgensko zračenje pri čemu se to očitava i na slici dobivenoj kompjutoriziranom tomografijom.²⁶ Jedno od kontrastnih sredstava koje se koriste u ovu svrhu jesu nanočestice zlata. Nanočestice zlata poznate su po velikom apsorpcijskom koeficijentu zbog čega one apsorbiraju veću količinu zračenja i time poboljšavaju rezoluciju slike.²⁵



Slika 8. Prikaz slika kompjutorizirane tomografije prije i nakon dodatka nanočestica zlata u organizam životinje. Slika prilagođena prema izvoru [25].

Liposomi kao jedna od vrsta organskih nanočestica pronalaze primjenu pri ciljnoj dostavi aktivnih supstanci u organizam. Građeni su od amfipatskih fosfolipida (jedan kraj fosfolipida je polaran, dok je drugi nepolaran) koji samostalno stvaraju stabilnu strukturu vezikule prikazane na slici 1. Biorazgradivost je svojstvo liposoma zbog kojeg se liposomi učestalo

koriste u farmaceutске svrhe. Također, oni imaju farmakokinetičke karakteristike koje im služe za prijenos DNA, proteina te ostalih bioloških makromolekula kroz tijelo.²⁷ Mehanizam ciljane dostave aktivnih supstanci pomoću liposoma započinje umetanjem aktivne supstance u vodeni unutarnji sloj liposoma koji je zaštićen od okoline lipidnim dvoslojem. Nakon određenog vremena, taj dvosloj se raspadne čime se omogućuje dostava aktivnih supstanci u sustav. Radi jednostavnog mehanizma dostave, liposomi su pogodne nanočestice za unošenje aktivnih supstanci u organizam. No, s druge strane liposomi u doticaju s plazma proteinima, koji se nalaze u krvi, gube svoju vezikularnu strukturu čime mogu prerano otpuštati aktivnu supstancu^{28,29} u organizam što nije poželjno prilikom primanja terapije. Ciljna dostava aktivnih supstanci treba biti precizna, efikasna i pravilno lokalizirana.



Slika 9. Prikaz mehanizma ciljane dostave lijekova pomoću liposoma. Slika prilagođena prema izvoru [30].

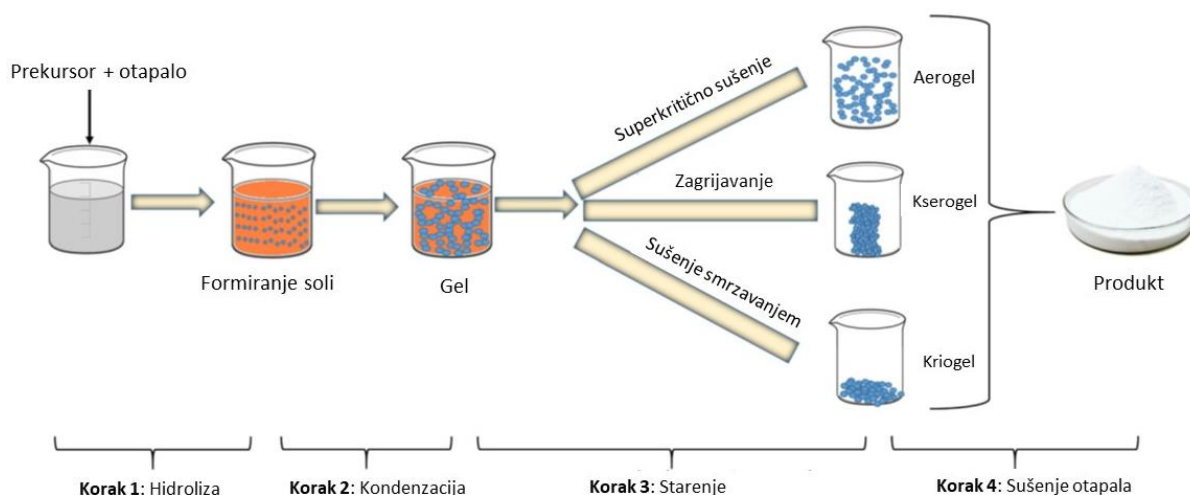
2.2. Nanočestice zlata

Zbog velike primjene nanočestica zlata u medicini i farmaciji, detaljno će se promotriti sinteza, svojstva te dodatne primjene navedenih čestica. Zlato je iznimno nereaktivan element u prirodi te spada u skupinu platinskih metala. Nije podložan kemijskoj oksidaciji niti deterioraciji, pa skulpture napravljene od zlata koje potječu iz prošlosti i danas posjeduju svoj sjaj i prvobitni oblik. Nanočestice zlata posjeduju poželjna svojstva za primjenu u medicini i farmaciji.

2.2.1. Sinteza nanočestica zlata

Nanočestice zlata mogu se dobiti i fizikalnim i kemijskim metodama. Češća primjena za sintezu jest *bottom-up* kemijska metoda iz razloga što se tako postiže veća kontrola nad veličinom, oblikom te površinskim svojstvima čestice prilikom sinteze.³¹

Zbog pouzdanosti i preciznosti metode, jedan od čestih načina dobivanja nanočestica zlata jest sol-gel sinteza. Postupak pripreve prikazan je na slici 11. Prvi koraci sol-gel metode uključuju pripremu koloidne otopine zlata iz otapala i prekursora (poput organskih spojeva zlata) hidrolizom i taloženjem. Zatim slijedi proces starenja otopine čime se potiče formiranje nanočestica. Ovisno o metodi starenja otopine, može nastati aerogel, kserogel ili kriogel. Nakon starenja, otopina se suši kako bi se uklonilo otapalo (voda ili organsko otapalo po odabiru).³²



Slika 11. Shema sinteze nanočestica sol-gel sintezom. Slika prilagođena prema izvoru [13].

2.2.2. Primjena nanočestica zlata u svrhe medicine i farmacije

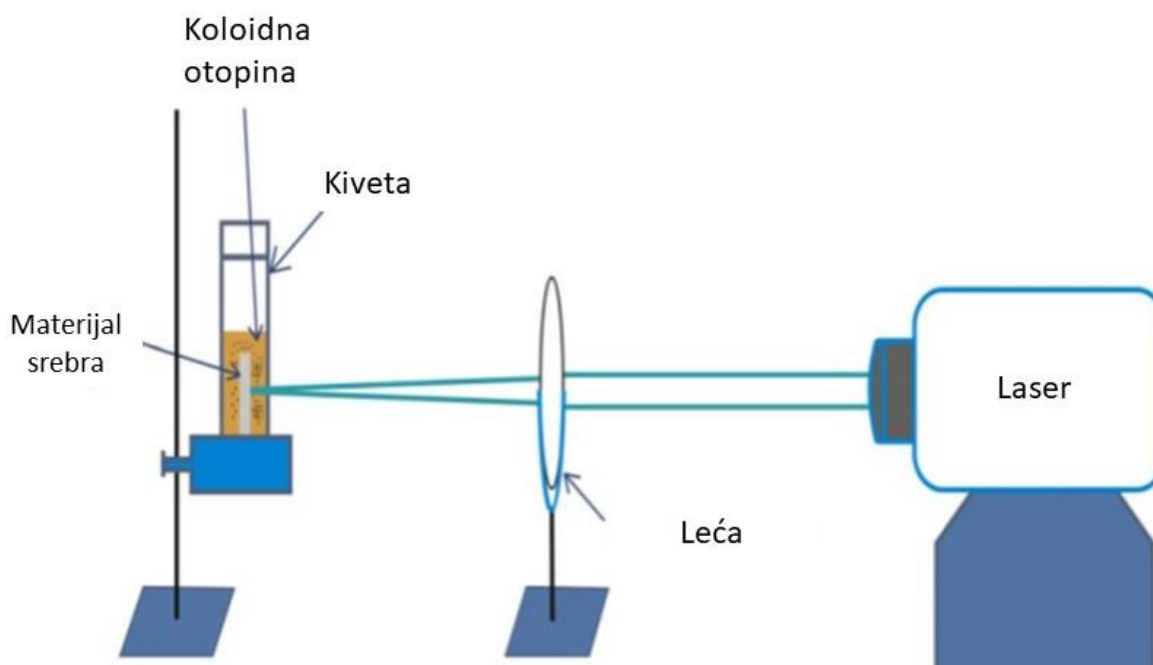
Sama veličina nanočestica zlata utječe na njihovo ponašanje i kretanje u organizmu. Primjerice, nanozlato ponajviše se akumulira na područjima rasta ili inflamacije tumora zbog povećane permeabilnosti i retencije (eng. *The Enhanced Permeability and Retention (EPR) Effect*) te ulazi u stanice tumora brže nego manje molekule. Posjeduju mogućnost pretvorbe svjetlosne energije u toplinsku energiju zbog čega pronalaze primjenu u visoko-specifičnoj toplinskoj ablaciji (odstranjivanja) oštećenog ili inficiranog tkiva. Sposobnost apsorpcije većih količina rentgenskog zračenja daju im važnost u radijacijskoj onkologiji. Radijacijska onkologija koristi radioterapiju za uništenje tumora. Temelj ovakve metode jest zračenje rentgenskih zraka na tumorske stanice čime se one smanjuju i inaktiviraju. Opažena intenzivna fotofizička svojstva omogućuju korištenje spomenutih čestica kod (bio)dijagnostičkih testova³³ pomoću kojih se može lagano utvrditi dijagnoza pacijenta.

2.3. Nanočestice srebra

Slično kao i zlato, srebro spada u skupinu platinskih metala jer je pretežito nereaktivan element. Posjeduje sjaj, rezistenciju prema oksidaciji, te toplinsku i električnu provodnost što ga čini često upotrebljivim elementom. Nanočestice srebra posjeduju slična, čak poboljšana, svojstva od čestica srebra većih dimenzija zbog čega se često koriste u medicinske i farmaceutske svrhe.

2.3.1. Sinteza nanočestica srebra

Laserska ablacija pločice srebra jedna je od metoda dobivanja nanočestica srebra. Učinkovitost ablacije i karakteristike sintetiziranih nanočestica ovisit će o parametrima poput: valne duljine laserskog zračenja, vrijeme sinteze, učestalost laserskih pulseva te vrste pripremljene koloidne otopine. Prednost metode jest što se odvija bez prisutnosti dodatnih reagensa pri čemu se dobivaju čiste i dekontaminirane nanočestice srebra. Bitno je koristiti laser na kojem se precizno mogu namjestiti željeni parametri kako bi sinteza bila što uspješnija. Shema laserske ablacije prikazana je na slici 12. gdje laser prvo prolazi kroz leću koja fokusira zračenje na pločicu srebra te djelovanjem lasera na površinu pločice srebra dolazi do odstranjivanja čestica srebra sa površine te nastanka suspenzije nanočestica srebra.



Slika 12. Shema metode dobivanja nanočestica srebra postupkom laserske ablacije. Slika prilagođena prema izvoru [34].

2.3.2. Primjena nanočestica srebra u svrhe medicine i farmacije

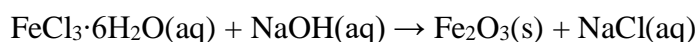
Nabijene nanočestice srebra primjenu pronalaze u medicini prvenstveno zbog svoje snažne antimikrobne aktivnosti. Ukoliko se čestica nađe u okolini infektivnog mikroorganizma, uočiti će se antagonističko ponašanje nanosrebra pri čemu se inaktivira mikroorganizam i time štiti sustav. Površina nanočestica srebra treba biti električki nabijena, što se može postići u otopini, kako bi se potakla njena antimikrobna aktivnost s obzirom na to da je srebro pretežito inertna tvar. Osim antimikrobne aktivnosti, mogu imati utjecaj na smanjenje upale kože pri čemu se ubrzava proces liječenja rane te se tako minimizira stvaranje ožiljka.³⁶ U procesu replikacije DNA, nanočestice srebra vežu se na bakterijsku DNA pri čemu inhibiraju proces replikacija te sprječavaju daljnje umnožavanje stanice. Također, djelovanje nanosrebra na enzime potrebne za funkciju mikroba utišava njihovu aktivnost te posljedično mikroorganizam odumire. Navedeni načini uništavanja mikroba koriste se pri evaluaciji antibakterijske djelotvornosti lijeka.³⁵

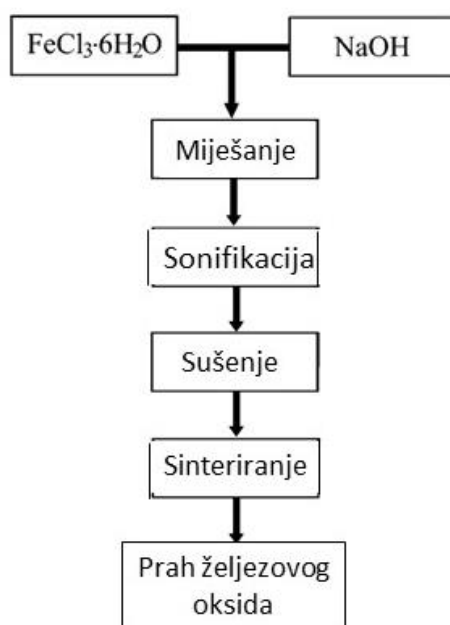
2.4. Nanočestice željezovog oksida

Nanočestice željezovog oksida spadaju u skupinu poluvodičkih nanočestica zbog čega posjeduju karakteristična električka svojstva. Postoji oko 16 različitih željezovih oksida pri čemu su u prirodi dvije kristalne forme najučestalije: magnetit (Fe_3O_4) i hematit ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$). Navedene kristalne forme sadrže najveći postotak željeza u svom sastavu. Željezovi oksidi poznati su po njihovim magnetskim svojstvima. Uočava se pojava superparamagnetizma (dolazi do nasumične promjene orijentacije magnetnog momenta) zbog čega nanočestice željezova oksida pronalaze sve veću korist u slikovnim medicinskim tehnikama.³⁸ Prednost korištenja ovih nanočestica jest njihova netoksičnost i biokompatibilnost uslijed čega pronalaze primjenu kod ciljane dostave aktivnih supstanci.

2.4.1. Sinteza nanočestica željezovog oksida

Sonokemijska (ultrazvučna) sinteza je jedna od metoda dobivanja nanočestica željezovog oksida pri čemu se željezov triklorid heksahidrat ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) koristi kao prekursor. Željezov triklorid heksahidrat jest izvor atoma željeza, a otopina natrijeva hidroksida (NaOH) izvor kisikovih atoma. Shema postupka sonokemijske sinteze prikazana je na slici 13. dok jednadžba reakcije glasi:





Slika 13. Prikaz postupka sonokemijske sinteze nanočestica željezova oksida. Slika prilagođena prema izvoru [37].

Postupak započinje sa pripremom otopine natrijeva hidroksida određene koncentracije koja se dodaje u otopinu željezova triklorida heksahidrata.³⁶ Nakon miješanja dviju otopina, provodi se sonifikacija čiji intenzitet će biti proporcionalan amplitudi ultrazvučnih vibracija.³⁷ Ukoliko se povećaju amplitude ultrazvučnih vibracija, povećat će se i djelovanje ultrazvuka.³⁸ Dobivene istaložene nanočestice u otopini se filtriraju te isperu metanolom i vodom kako bi se uklonile čestice nusprodukata. Prednost korištenja metode sonifikacije u svrhu sinteze nanočestica željezovog oksida jest da se može utjecati na čistoću, veličinu i morfologiju sintetiziranih čestica.³⁹

2.4.2. Primjena nanočestica željezovog oksida u svrhu medicine i farmacije

Zbog pojave superparamagnetizma kod nanočestica željezovog oksida, djelovanjem vanjskog magnetskog polja uočava se magnetizacija samih čestica. Iz tog razloga, mogu se koristiti kao nosači lijekova za ciljnu dostavu aktivnih supstanci te prilikom biomagnetskog odjeljivanja tvari. Također, pronalaze primjenu kao nanonosai cjepiva, biosenzori te kontrastna sredstva prilikom magnetske rezonance.^{40,41}

2.5. Zaključak

Promatranjem nanočestica može se sagledati niz doprinosa koje imaju u području znanosti i tehnologije. Prednost korištenja nanočestica jest u njihovim razno primjenjivim fizikalno-kemijskim svojstvima. Na primjer, magnetska svojstva nanočestica zlata omogućuju korištenje istih u slikovnim tehnikama. Biokompatibilnost i struktura liposoma omogućuje ciljnu dostavu aktivnih supstanci u organizam. Posljedično, ionizirane nanočestice srebra imaju antimikrobnu aktivnost koja se primjenjuje za evaluaciju antibakterijskog djelovanja lijeka.

Nedostatci primjene ovih čestica su u manjini, ali su svejedno prisutni. Sinteza nanočestica još je uvijek na malim skalama pri čemu se ne mogu upotrijebiti za veću proizvodnju. Postoji prisutnost potencijalne toksičnosti čestica zbog čega bi njihova primjena u medicini i farmaciji bila onemogućena. S obzirom da je područje nanoznanosti dosta mlado, nanočestice nisu još dovoljno istraživane da bi se njihova ugroza mogla zanemariti.

Imajući na umu sve rečeno, iako nanočestice nude široki spektar benefita od znanosti, tehnologije, medicine do farmacije valja uzeti u obzir i njihovo potencijalno štetno djelovanje na tkiva. U svrhu primjene maksimalnog potencijala nanočestica treba sagledati obje perspektive.

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. J.N. Tiwari, R.N. Tiwari, K.S. Kim, *Prog Mater Sci* **57** (2012) 724–803.
2. R.P. Feynman, *Resonance* **16** (2011) 890–905.
3. D. Schaming, H. Remita, *Found Chem* **17** (2015) 187–205.
4. N. Joudeh, D. Linke, *J Nanobiotechnology* **20** (2022) 262.
5. Z.U.R. Farooqi, A. Qadeer, M.M. Hussain, N. Zeeshan, P. Ilic, in: *Nanomaterials: Synthesis, Characterization, Hazards and Safety*, Elsevier, Rahim Yar Khan, 2021, pp. 97–121.
6. I. Gessner, I. Neundorf, *Int J Mol Sci* **21** (2020) 2536.
7. P. Jain, R.S. Pawar, R.S. Pandey, J. Madan, S. Pawar, P.K. Lakshmi, M.S. Sudheesh, *Biotechnol Adv* **35** (2017) 889–904.
8. I. Khan, K. Saeed, I. Khan, *Arabian Journal of Chemistry* **12** (2019) 908–931.
9. R.A. Andrievski, *J Mater Sci* **49** (2014) 1449–1460.
10. P. Kumbhakar, S.S. Ray, A.L. Stepanov, *J Nanomater* **2014** (2014) 1–2.
11. B.R. Cuenya, S.-H. Baeck, T.F. Jaramillo, E.W. McFarland, *J Am Chem Soc* **125** (2003) 12928–12934.
13. M. Parashar, V.K. Shukla, R. Singh, *Journal of Materials Science: Materials in Electronics* **31** (2020) 3729–3749.
14. E.R. Balasooriya, C.D. Jayasinghe, U.A. Jayawardena, R.W.D. Ruwanthika, R. Mendis de Silva, P.V. Udagama, *J Nanomater* **2017** (2017) 1–10.
15. E.R. Balasooriya, C.D. Jayasinghe, U.A. Jayawardena, R.W.D. Ruwanthika, R.M. De Silva, P.V. Udagama, *J Nanomater* **2017** (2017) 1–10.
16. T. Begović, N. Kallay, T. Klačić, *Koloidna i međupovršinska kemija, nedovršena i nerecenzirana skripta*, Kemijski odsjek, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu (2023.)
17. D. Needham, A. Arslanagic, K. Glud, P. Hervella, L. Karimi, P.-F. Høeilund-Carlsen, K. Kinoshita, J. Mollenhauer, E. Parra, A. Utoft, P. Walke, *J Drug Target* **24** (2016) 836–856.

18. M.D. Mauricio, S. Guerra-Ojeda, P. Marchio, S.L. Valles, M. Aldasoro, I. Escribano-Lopez, J.R. Herance, M. Rocha, J.M. Vila, V.M. Victor, *Oxid Med Cell Longev* **2018** (2018) 1–20.
19. A.P. Nikalje, *Med Chem (Los Angeles)* **5** (2015) 1-9.
20. S.T. Mostafavi, M.R. Mehrnia, A.M. Rashidi, *DES* **238** (2009) 271–280.
21. R.M. Elnoby, M.H. Mourad, S.L.H. Elnaby, M.T.H. Abou Kana, *Opt Laser Technol* **101** (2018) 208–215.
22. I.M. Aristova, O.Yu. Vilkov, A. Pietzsch, M. Tchapyguine, O.V. Molodtsova, V.Yu. Aristov, *Advances in Materials Physics and Chemistry* **02** (2012) 60–62.
23. M. El-Roz, P. Bazin, M. Daturi, F. Thibault-Starzyk, *Physical Chemistry Chemical Physics* **17** (2015) 11277–11283.
24. V. Binas, D. Venieri, D. Kotzias, G. Kiriakidis, *Journal of Materiomics* **3** (2017) 3–16.
25. D. Xi, S. Dong, X. Meng, Q. Lu, L. Meng, J. Ye, *RSC Adv* **2** (2012) 12515–12524.
26. M.M. Mahan, A.L. Doiron, *J Nanomater* **2018** (2018) 1-16.
27. Z.M. Mazayen, A.M. Ghoneim, R.S. Elbatanony, E.B. Basalious, E.R. Bendas, *Futur J Pharm Sci* **8** (2022) 1-11.
28. M.P. Hashmi, T.M. Koester, in: *Reference Module in Materials Science and Materials Engineering*, Elsevier, California, 2018.
29. J. Liu, Y. Huang, A. Kumar, A. Tan, S. Jin, A. Mozhi, X.J. Liang, *Biotechnol Adv* **32** (2014) 693–710.
30. U. Bulbake, S. Doppalapudi, N. Kommineni, W. Khan, *Pharmaceutics* **9** (2017) 12.
31. M. Epifani, C. Giannini, L. Tapfer, L. Vasanelli, Sol-Gel Synthesis and Characterization of Ag and Au Nanoparticles in SiO₂, TiO₂, and ZrO₂ Thin Films. *Journal of the American Ceramic Society* (2000) 83(10):2385 – 2393.
32. M. Niederberger, N. Pinna, *Metal Oxide Nanoparticles in Organic Solvents*, Springer London, London, 2009.
33. E.C. Dreaden, A.M. Alkilany, X. Huang, C.J. Murphy, M.A. El-Sayed, *Chem Soc Rev* **41** (2012) 2740–2779.
34. M. Rafique, M.S. Rafique, U. Kalsoom, A. Afzal, S.H. Butt, A. Usman, *Opt Quantum Electron* **51** (2019).

35. S. Liau, D. Read, W. Pugh, J. Furr, A. Russell, S.Y. L I Au, D.C. Re A D, W.J. P Ug H, J.R. Fu Rr A Nd A D R, Interaction of Silver Nitrate with Readily Identifiable Groups : Relationship to the Antibacterial Action of Silver Ions, 1997.
36. Y.R. Sriwijaya, P.J. Ratri, T.R. Mayangsari, A. Adharis, S.S. Riswati, *Jurnal Kimia Valensi* **9** (2023) 53–58.
37. A. Hassanjani-Roshan, M.R. Vaezi, A. Shokuhfar, Z. Rajabali, *Particuology* **9** (2011) 95–99.
38. Mohideen, Fathima Waheeda, "Comparison of thermally pasteurized and ultrasonically pasteurized blueberry juice (*Vaccinium corymbosum*) and an investigation of blueberry juice effect on lipid oxidation during microencapsulation of poly-unsaturated fish oils" (2011). LSU Master's Theses. 78. https://digitalcommons.lsu.edu/gradschool_theses/78
39. A. Hassanjani-Roshan, M.R. Vaezi, A. Shokuhfar, Z. Rajabali, *Particuology* **9** (2011) 95–99.
40. E. Matijević, ed., *Fine Particles in Medicine and Pharmacy*, Springer US, Boston, MA, 2012.
41. A. Ali, H. Zafar, M. Zia, I. ul Haq, A.R. Phull, J.S. Ali, A. Hussain, *Nanotechnol Sci Appl* **9** (2016) 49–67.