

*Opšti pregledi/
General reviews*

NANOTEHNOLOGIJE U MEDICINI -
NANOSTRUKTURNI MATERIJALI
U BIOFARMACIJI*

Correspondence to:

Akademik, prof. dr Jovan P. Šetrajčić

Departman za fiziku
Prirodno-matematički fakultet
Univerzitet u Novom Sadu
Vojvodina - Srbija
21000 Novi Sad
Trg Dositeja Obradovića 4
Tel. 021-485-28-16, faks: 021-455-318,

E-mail: jovanšetrajcic@df.uns.ac.rs
šetrajcic@open.telekom.rs
jovapop@neobee.net

NANOTECHNOLOGIES IN MEDICINE -
NANOSTRUCTURED MATERIALS
IN BIOPHARMACY

Jovan P. Šetrajčić^{1*}, Jovan K. Popović^{2**},
Ana J. Šetrajčić-Tomić²

¹Departman za fiziku, Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

*Akademija nauka i umjetnosti Republike Srpske, Banja Luka

²Zavod za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

** Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva, Beograd

*S dozvolom Urednika prof. Jovana K. Popovića, AMN-SLD preuzeto iz Monografije naučnih skupova AMN-SLD: "NOVA INTERDISCIPLINARNA OSTVARENJA I UNAPREĐENJE KLINIČKE PRAKSE I ZDRAVLJA" Vol. 3, br. 1, 2012.

Key words

nanomaterials, nanomedicine, drug delivery system, shell-model

Ključne reči

nanomaterijali, nanomedicina, sistem za isporuku lekova, ljuska-model

Apstrakt

U radu je analizirana primena nanomaterijala u biomedicini. Predstavljena su najnovija dostignuća u bazičnoj i kliničkoj nanomedicini. Mnogobrojne čudesne primene u nanomedicini su u razvoju ili su u fazi istraživanja, a proces pretvaranja osnovnih istraživanja u nanomedicinske komercijalno isplative proizvode će biti dug i težak. Postizanje punog potencijala nanomedicine može biti godina čak decenijama daleko, međutim, potencijalni napredak u isporuci lekova, dijagnozi, kao i razvoj nanotehnologije u vezi medikamentata počinje da menja medicinsku sliku. Specifično ciljana dostava lekova (koje je omogućeno pomoću jedinstvenih platformi, kao što su dendrimers, nanočestice i nanolipozomi) i personalizacija medicine (rezultat napretka farmakogenetike) predstavlja samo nekoliko koncepata na istraživačkom horizontu. Na osnovu naših dosadašnjih istraživanja ultratankih kristalnih struktura - nanofilmova, superrešetki, kvantnih žica i kvantnih tačaka, mi ćemo razmotriti osobine modelnih supstancija koji bi mogli da posluže kao nosači za preciznu isporuku lekove.

1. UVOD

Nanotehnologija je oblast nauke o materijalima posvećena manipulaciji atoma i molekula koje vode konstrukciji struktura veličine nanometra (uglavnom 100 nm i manje) sa posebnim svojstvima. 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. Razvoj nanotehnologije, zahvaljujući svom potencijalu da iskoristi otkrića molekularne biologije, počeo je da menja osnove dijagnostike, terapije i prevencije bolesti. Primena nanotehnologije u tretmanu, dijagnozi, praćenju i kontroli bioloških sistema nedavno je definisana pod nazivom **nanomedicina** [1 - 3].

Nanomedicina je vrlo široka oblast i proučava nanočestice koje deluju kao biološki mimetici (npr. funkcionalizovane ugljenične nanotube), "nanomašine" (npr. one napravljene od DNK), nanovlakna i polimerne nanokonstrukte koje služe kao biomaterijali (npr. nanoporozne membrane), kao i različite uređaje koji deluju na nanonivou (npr. Simikročipovi za otpuštanje lekova i šuplje mikroiğlice od Simonokristala). Takođe, postoji široko polje nanotehnologija sposobnih za ciljanu isporuku lekova, genetskog materijala i dijagnostičkih agenasa u određene ćelije i vanćelijske prostore u organizmu. Istraživanje racionalne i ciljane isporuke terapijskih i dijagnostičkih agenasa upravo i predstavlja jedan od glavnih ciljeva nanomedicine. On obuhvata preciznu identifikaciju meta (ćelija i receptora) u određenim kliničkim stanjima, kao i izbor odgovarajućih nanonosilaca koji treba da obezbede postizanje željenog cilja uz što manje

neželjenih efekata. Mononuklearni fagociti, dendritične ćelije, ćelije endotela i tumorske ćelije predstavljaju glavne mete u ovakvom pristupu.

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.

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, ali su vlade širom sveta impresionirane njegovim potencijalom i iskazuju svoje zahteve izdavajući milijarde dolara, evra i jena za istraživanje.

U širem smislu, nanomedicina je primjena tehnologija na nano-skali u medicinskoj praksi. Koristi se za dijagnostiku, prevenciju i lečenje bolesti i za sticanje znanja kompleksnih mehanizama koji su u osnovi bolesti. Iako je nanotehnologija ustanovljena disciplina, komercijalna nanomedicina (sa svojim širokim opsegom ideja, hipoteza, koncepata i nerazvijenim kliničkim uređajima) još je u početnom stadijumu razvoja [4, 5]. Npr. postoje mnogi nanouređaji (npr. kvantne tačke, dendrimeri) koji su široko rasprostranjeni i zastupljeni u prodaji, ali tek treba da pronađu svoje mjesto u širokom spektru kliničkih uređaja. Trenutno nanomedicina podrazumijeva otkrivanje čestica; sisteme isporuke lekova, emulzije i nosače za isporuku vakcina; i nano-proizvedene biomaterijale sa neuobičajenim svojstvima jačine, tvrdoće, smanjene frikcije i povećane biokompatibilnosti.

Koloidno Au, kristali gvožđe oksida i kvantne tačke primeri su nanočestica čija je tipična veličina u opsegu od 1 do 20 nm i koji imaju dijagnostičku primenu u biologiji i medicini. Nanočestice Au imaju primenu kao umanjioći fluoroscencije [6]. Nanokristali Fe sa superparamagnetnim svojstvima, zahvaljujući sposobnosti da prouzrokuju promene u relaksacionim vremenima spin-spin interakcije susednih molekula vode, koriste se kao kontrastna sredstva u magnetnoj rezonanci za detekciju tumora, ateroskleroze i zapaljenjskih promena mozga i zglobova [7].

Kvantne tačke se koriste za obeležavanje različitih bioloških sistema radi optičke detekcije *in vitro* i *in vivo* [8]. Na primer, nedavno su objavljeni rezultati studije u kojoj su kvantne tačke korišćene za praćenje metastaziranja tumorskih ćelija [9]. Talasna dužina fluorescentne emisije kvantnih tačaka (od ultraviolettne do bliske infracrvene) može se podešavati menjanjem veličine čestice. Njihov veliki odnos površine i zapremine pruža značajne mogućnosti u dizajniranju različitih funkcionalnih nanosistema. Primena ovakvih optičkih nanooruda mogla bi da doprinese razumevanju kompleksnih regulacionih i signalnih mreža koje kontrolišu ponašanje ćelije u fiziološkim i patološkim stanjima. Najegzotičniji koncepti (kao što su nano-mašine koje bi se mogle kretati kroz tijelo, rešavanje problema i popravka mikro kardiovaskularnih i lezija u mozgu) su stvar malo dalje budućnosti.

Navešćemo ovde tehnologije i tehnike čija primena u nanomedicini se može očekivati u najskorijoj budućnosti [10]:

- Biofarmaceutika: isporuka lekova (dostava medikamentata), inkapsuliranje lekova funkcionalni nosači lekova, otkrivanje lekova;

- Materijali za implantiranje: popravka i zamjena tkiva, oblaganje za implantate, skafoldi za regeneraciju tkiva, strukturalni materijali za implante, popravka kostiju, bioreorbujući materijali, pametni materijali;

- Uređaji za implantiranje: uređaji za procjenu i lečenje, senzori koje je moguće implantirati, medicinski uređaji koje je moguće implantirati, senzorna pomagala, implantirani rožnjače, kohlearni implantati;

- Medicinska pomagala i uređaji: alati za operaciju, pametni instrumenti, hirurški roboti, dijagnostički alati, za genetska ispitivanja;

- Ultrasenzitivne tehnologije označavanja i otkrivanja: raspoređivanje i odlaganje velikog broja rezultata višestrukih analiza, imaging (snimanje), oznake nanočestica, uređaji za razumevanje osnovnih životnih procesa.

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

- Sinteza i upotreba novih nanomaterijala i nanostrukture (npr. manje antigenski), zatim biomimetičkih nanostrukture (sintetički proizvodi razvijeni na osnovu razumijevanja bioloških sistema), pa izrada multifunkcionalnih bioloških nanostrukture, uređaja i sistema za dijagnostikovanje i kombinovanu isporuku lijekova;

- Razvijanje analitičkih metoda i instrumenata za izučavanje pojedinih 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 (npr. nano-fluidni uređaji spregnuti lančanom reakcijom polimeraze) i nano-uređaja osjetljivih na nadražaje i fizički usmerena lečenja;

- Identifikacija novih bioloških ciljeva (receptora, liganda) za snimanje, dijagnostikovanje i terapiju (npr. za karcinome i za neurodegenerativne i kardiovaskularne bolesti), te definisanja nanotehnologije tkivnog inženjeringa i regenerativne medicine.

Pored ovoga, značajna istraživanja u narednim godinama će biti preduzeta, konkretno, u oblasti isporuke lekova, jer je nanotehnologija već spremna da tržištu isporuči revolucionarne proizvode. Neki proizvodi bi mogli biti sasvim skoro dostupni, dok će se drugi javiti u nešto daljoj i daljoj budućnosti, a uključujući [11]:

- Efikasnije usmjeravanje na određeno mjesto ili precizno usmjeravanje za pomoć nano-lekova, što će rezultirati smanjenim sistemskim kontraindikacijama i boljom saradnjom pacijenta;

- Nanouređaji za isporuku lekova i implantati koji sadrže senzore (za praćenje biomolekula) i rezervoare lekova (za preciznu isporuku) na istom čipu.

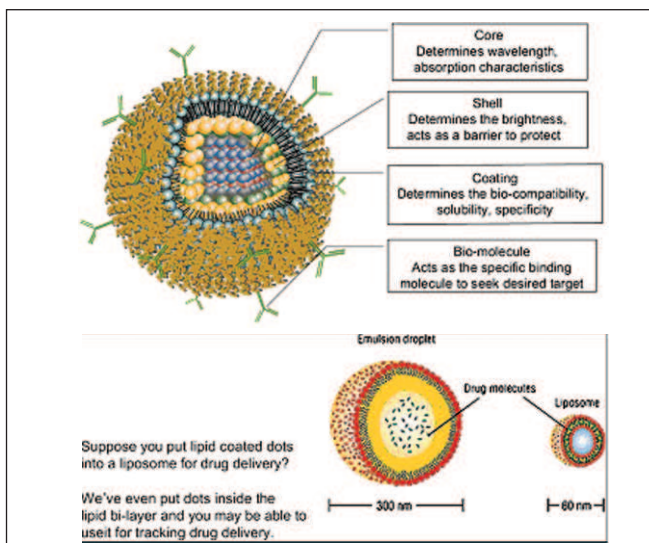
Uređaji za dostavu medikamentata na bazi nanočestica (slika 1) bi omogućili bržu resorpciju lekova, kontrolisano oslobađanje doza, i zaštitu od imunog sistema organizma - povećavajući tako delotvornost postojećih lekova. Istraživači takođe ispituju nove tretmane korišćenjem nanočestica, kao što su dendrimeri i sredstva za isporuku uređaja za ubacivanje gena u ćelije (slika 2).

2. Primena nanotehnologije u isporuci lekova

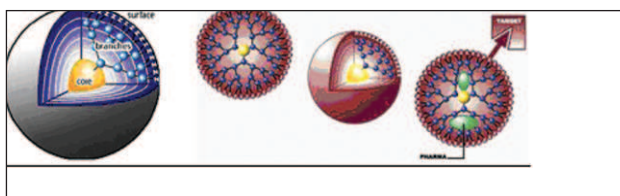
Vrlo spor napredak u lečenju ozbiljnih bolesti je doveo do usvajanja multidisciplinarnog pristupa ciljanoj dostavi i oslobađanju lekova, podržane od strane nano-nauke i nanotehnologije. Novi sistemi dostave lekova kombinuju nauku polimera, farmaceutiku, biospregu hemije i molekulske biologije. Cilj je bolja kontrola farmakokinetike lekova, farmakodinamike, nespecifičnog toksiciteta, imunogenosti i bioprepoznavanja sistema u potrazi za poboljšanom efikasnošću.

Sistemi dostave i ciljanja lekova u razvoju teže da umanje degradaciju i gubitak leka, spreče štetne sporedne efekte i povećaju dostupnost leka na mestu bolesti. Prenosioci leka uključuju mikro i nanočestice, mikro i nanokapsule, lipoproteine, liposome, i micelle, koji mogu biti tako napravljeni da se lagano raspadaju, reaguju na stimulans, i budu specifični po svom mestu [13 - 16]. Mehanizmi ciljanja mogu da budu ili pasivni ili aktivni. Primer pasivnog ciljanja je prioritarna akumulacija hemoterapeutskih agenasa u čvrstim tumorima kao rezultat razlika u vaskularizaciji tumornog tkiva u odnosu na zdravo tkivo. Aktivno ciljanje obuhvata hemijsku "dekoraciju" površine prenosioca leka molekulima kojima omogućuje da budu selektivno prikačeni na bolesne ćelije.

Kontrolisano oslobađanje lekova je isto važno za uspeh terapije. Kontrolisano oslobađanje može biti održivo ili pulsatilno. Održivo (ili kontinualno) oslobađanje leka uključuje polimere ili druge (nove) pogodne materijale koji otpuštaju



Slika 1. Struktura nanočestica - isporučiooca lekova (preuzeto iz [1, 3 i 12])



Slika 2. Struktura i primena dendrimera i genetskih nosača (iz [1, 3 i 12])

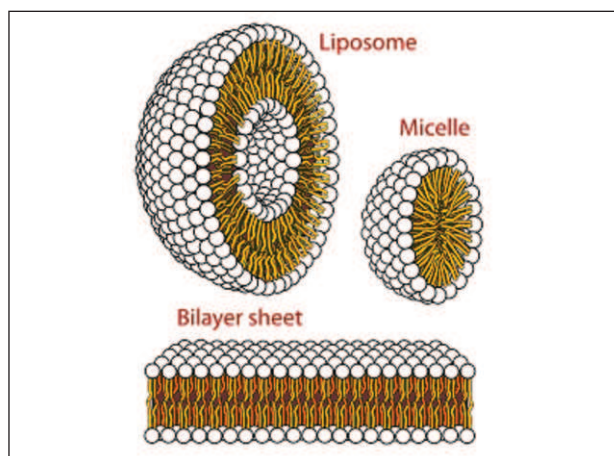
lek po kontrolisanoj stopi, difuzijom ili degradacijom tok materijala tokom vremena. Pulsatilno oslobađanje je često poželjnije, zato što dobro podražava način na koji telo prirodno proizvodi hormone kao što je insulin. Postiže se upotrebom kapsule - prenosioca leka, koji reaguju na određen stimulans (npr. izlaganje laserskoj svetlosti, mikrotalasima ili ultrazvuku), promenom u pH vrednosti ili temperaturnom tretmanu.

Drugi nano-pristupi dostavi lekova su fokusirani na prelazanje određenih fizičkih barijera, kao što je barijera krv-mozak; ili na pronalaženju alternativnih i prihvatljivih puteva za dostavu lekova nove generacije baziranih na proteinima, koji neće biti korišćeni kroz gastro-intestinalni trakt gde može doći do degradacije [16 -18]. Nanonauka i nanotehnologija su zato osnova inovativnih tehnika isporuke lekova i nude veliki potencijal za korist pacijentima i novim tržištima kompanijama koje se bave proizvodnjom farmaceutika i sistema za dostavu lekova.

2.1. Sistemi za dostavu lekova

2.1.1. Prenosioci lekova

Uspešan sistem za prenos lekova mora da pokaže optimalno punjenje leka i dobre osobine njegovog oslobađanja, dugo vreme trajanja u skladištima i nisku toksičnost. Koloidni sistemi, kao što micelarni rastvori, disperzije sa mehurastim i tečnim kristalima, kao i disperzije nanočestica koje se sastoje od malih čestica prečnika od 10 - 400 nm, pokazuju veliku perspektivu kao prenosioci u sistemima dostave lekova [1, 2, 10].



Slika 3. Poprečni presek strukture fosfolipida u vodenom rastvoru (preuzeto iz Š1, 3 i 12C)

Micelle - su agregati površinski raspršenih molekula u tečnom koloidu (slika 3). Lekovi mogu biti zarobljeni u jezgru micelle i transportovani u koncentracijama čak većim nego što je njihova stvarna rastvorljivost u vodi. Osobina koja čini micelle atraktivnim je da njihova veličina i oblik mogu da se menjaju. Može da se formira i ekstatanka ljuska oko micelle i da efikasno štiti sadržaj i da spreči prepoznavanje od strane retikuloendotelijalnog sistema, pa tako i prerano odstranjivanje iz krvnog sistema. Micelle mogu hemijski da budu izmenjene tako da selektivno ciljaju širok opseg mesta bolesti.

Lipozomi - su mehurići koji se sastoje od jednog ili više hemijskih aktivnih masnih dvosloja (slika 3). Molekuli leka mogu da budu enkapsulirani i rastvoreni unutar tog dvosloja. Neki (kanalni) proteini mogu da budu ugrađeni u mem-

branu lipozoma i da se ponašaju kao selektivni filteri dozvoljavajući samo difuziju malih rastvorenih čestica kao što su joni, hranljivi sastojci i antibiotici. Tako su lekovi, enkapsulirani u ovom lipozomskom "nano-kavezu", efikasno su zaštićeni od prevremene degradacije, ali molekul leka može da izađe kroz kanalni protein kada bude pokrenut nekom spoljašnjom stimulacijom.

Dendrimeri - su polimerski makromolekuli nanometarske veličine (slika 1). Sastoje se od centralnog jezgra, jediničnih ogranaka i terminalnih funkcionalnih grupa. Hemija jezgra određuje rastvorljiva svojstva šupljine unutar jezgra, a spoljne hemijske grupe određuju rastvorljivost i hemijsko ponašanje samog dendrimera. Ciljanje se postiže prikačivanjem specifičnih veznika za spoljnu površinu dendrimera što mu omogućava da se veže za mesto bolesti, dok se njegova stabilnost i zaštita od fagocita postiže "dekoracijom" dendrimera lancima polietilen glikola.

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

Nanočestice - uključujući nanosfere i nanokapsule, ili kvantne tačke (slika 2) mogu da budu amorfne ili kristalne. Sposobne su da apsorbiraju 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 [2]. U ranijim godinama, samo su biodegradibilne polimerne nanočestice privlačile značajnu pažnju u kontrolisanom otpuštanju lekova kod ciljanja određenog organa/tkiva, kao prenosioци DNK u genskoj terapiji i zbog njihove sposobnosti da dostave proteine, peptide i gene oralnim putem, sada se koriste različiti stimulansi koji iniciraju rasprsenje nanokapsule u datom trenutku i na definisanom mestu (slika 4).



Slika 4. Dostava gena pomoću ultrazvuka - prisustvo gasa u mehurićima napunjenih genima dozvoljava njihovo raspršenje (preuzeto iz [1, 3 i 12])

Hidrogeli - su mreže trodimenzionih polimera koji nabreknu ali se ne rastvaraju u vodenoj sredini. Koriste se za regulisanje oslobađanja lekova u rezervoarskim sistemima ili kao prenosioци u uređajima za oslobađanje lekova kontrolisanog nabreknuća. U prvom planu kontrolisanog dostavljanja lekova, hidrogeli kao sistemi gela inteligentni na okolinu i osjetljivi na stimulanse, 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. Hidrogeli kao sistemi dostave leka su vrlo perspektivni ako se kombinuju sa tehnikom molekularnog otiska.

Molekulska utisnuti polimeri - imaju ogroman potencijal za sisteme dostavljanja lekova. Primeri uključuju: dostavu lekova programirane učestalosti, gde difuzija leka iz sistema

mora da sledi određen profil učestalosti; aktivaciono moduliranu dostavu 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. Modifikacija sintetičkih polimera peptidnim nizovima, koji mogu da deluju kao antitela na specifične epitope, može takođe da aktivnim ciljanjem spreči nasumičnu distribuciju leka kroz celo pacijentovo telo [2]. Funkcionalizacija sintetičkih polimera peptidnim nizovima nastalih od vanćelijskih matričnih proteina je, na primer, efikasan način posredovanja ćelijskoj adheziji. Osim toga, sposobnost katjonskih peptidnih nizova za kompleksne DNK i oligonukleotide nudi izgled za razvoj ne-virusnih vektora za isporuku gena baziranu na sintetičkim polimernim hibridnim materijalima.

In-situ formirajući implantati - su tečne formacije koje generišu (polu-)čvrst depo nakon potkožne injekcije predstavljaju privlačan sistem dostave za parenteralnu (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 konstantne, "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.

2.1.2. Unos dostavljača lekova

Izbor leka je često pod uticajem načina na koji se oni unose, jer to može da napravi razliku između uspeha i neuspeha leka [2]. Tako izbor dostavnog puta zavisi od pacijentovog prihvatanja, važnih svojstava leka (npr. rastvorljivost), mogućnost da se cilja mesto bolesti, ili efikasnost u radu sa određenom bolešću.

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 terapijike, ali ne prelaze lako preko sluznih površina i bioloških membrana, sklone su brzom čišćenju u jetri i drugim tkivima tela (npr. hidroliza izazvana kiselinom u želucu, enzimatična degradacija širom gastrointestinalnog trakta, bakterijska fermentacija u debelom crevu i sl.), a i zahtevaju precizno doziranje.

Parenteralni putevi unosa se obavljaju intravenozno, intramuskularno ili potkožno. Npr. lipozomi se unose intravenozno, a nanočestice prenosioци lekova imaju veliki potencijal za dostavu nosnim i podezičnim putem, ali i za teško dostupne očne, moždane i međuzglobne šupljine. Osim toga, postoji i mogućnost poboljšanja očne biodostupnosti leka ako se unosi putem koloidnog prenosioца 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. 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.

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-ktivni 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-ktivni sistemi uključuju: želatinozni gelovi punjeni lekom, koji su formirani in-situ i prijanjaju na sečeno tkivo oslobađajući lekove, proteine ili genski-kodirane adenoviruse; gelovi fiksirani antitelima (citokininska barijera) koji formiraju barijeru koja na ciljanom tkivu može da spreči prodiranje citokinina u tkivo; ćelijska dostava, koja uključuje gensko transduktovanu oralno sluznično epitelijalnu ćelijsku implaniran list; dostava upravljana uređajem - lekom ponovo punjiv infuzioni uređaj koji može da se prikači na sečeno mesto.

Genetska dostava je izazovni zadatak u lečenju genetskih oboljenja. Plazmidna DNK mora da bude ubačena u ciljane ćelije. Ona mora zatim da bude transkribovana, i genetske informacije konačno prevedene 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 prebačena unutar ćelije do jezgra.

2.1.3. Usmeravanje nanočestica

Makrofagi - osnovne ćelije urođene imunosti, imaju sposobnost da prepoznaju i ingestiraju strane čestice procesom fagocitoze, čime obezbeđuju racionalan pristup usmeravanju nanočestica ka ovim ćelijama [2]. Promene u efektorskim funkcijama makrofaga doprinose mnogim patološkim stanjima kao što su ateroskleroza, autoimunitet i infekcije. Dakle, makrofag je validna farmaceutska meta i postoje brojne mogućnosti za terapijske pristupe bazirane na selektivnoj isporuci nanočestica makrofagima Š19C. 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 [20]. Vezivanjem integrin-specifičnog nanopeptida za antitumorski lek doksirubicin stvoreno je jedinjenje koje je znatno efikasnije od samog doksirubicina 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 [2]. 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 [21]. 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.

2.1.4. Izbacivanje nanočestica

U okviru biološke mikrosredine nanočestice se ponašaju različito: njihova stabilnost, vanćelijska i ćelijska distribucija zavise od njihove hemijske strukture, morfologije i veličine [2]. 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 zavisi 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 [19]. Ovaj pasivan, prostorno-specifičan način uklanjanja (klirensa) predstavlja osnovni mehanizam deaktivacije stranih čestica od strane ćelija imunskog sistema. Veće čestice (200 nm i veće) efikasnije aktiviraju sistem komplementa od manjih čestica, što vodi njihovoj efikasnijoj opsonizaciji i bržem ukljanjanju 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.

2.1.5. Toksičnost nanočestica

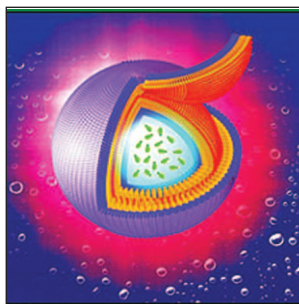
Vezivanjem lekova za nanočestica kao nosioce mogu se prevazići problemi rastvorljivosti i stabilnosti leka, kao i smanjiti neželjeni efekti. Međutim, brojni toksikološki rezultati u različitim biološkim sistemima [2] pokazali su toksičnost samih nanočestica, kao što su kvantne tačke, polimerne micelle, 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 ove kvantne tačke letalne za ćelije jer otpuštaju vrlo toksične kadmijumske jone. Neke polimerne micelle takođe mogu izazvati ćelijsku smrt, a imaju i sposobnost da menjaju ekspresiju gena u ciljnim. Različiti derivati fulerena rastvorljivi u vodi, zahvaljujući sposobnosti da neutrališu kiseonične slobodne radikale, uglavnom se smatraju citoprotektivnim agensima [2]. Ali, paralelna istraživanja pokazala su da fuleren i njegovi derivati u određenim uslovima (npr. posle ozračivanja ultraljubičastim zracima) mogu da proizvode nepoželjne kiseonične radikale i tako oštećuju ćelije.

2.2. Nano-kapsulirani model

Nanomedicina pokušava da eksploatiše samo-spajanje i uređenu blizinu struktura na nanoskali koje se nalaze u biologiji [13 - 17]. Sada 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. Tako mali broj konstituenata strukture uslovljava drugačiji raspored i međurastojanje za površinske atome, a ta svojstva dominiraju fizičkim i hemijskim svojstvima objekta i mogu potpuno da ih promene. Npr. neki keramički elektroizolacioni materijali, kada se smanje do nanodimenzija, postanu dobri provodnici, a mogu da pređu i u superprovodno stanje [22]. 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. Ovo uzrokuje pojavu kvantnih efekata "na makroskopskom nivou". Cilj fizičara teoretičara je da iznađu odgovor o uzrocima ovakvog ponašanja i daju moguća predviđanja, npr. u pogledu iniciranja faznih prelaza raspadom (poli)kristalne strukture ili intezivnijeg zagrevanja površinskih delova itd.

Prvoformirani modeli niskodimenzionih struktura bili su ultratanki filmovi. Specifičan model kristalnih struktura koje predstavljaju niz "slepljenih" ultratankih filmova naziva se superrešetka [23], a modeli koji su ograničeni duž dva prostorna pravca i malih su dimenzija duž ta dva pravca, u literaturi se nazivaju kvantne žice ili nanogrede [24]. Model kristalnih struktura, koje su ograničene duž sva tri prostorna pravca i veoma su malih dimenzija, u literaturi su poznate pod nazivom kvantne tačke [25], mogu biti različitog oblika, ali se u istraživanjima najčešće pojavljuju pravougaone (nanokvadrovi) i diskaste (šuplji ili popunjeni diskovi) ili sferastog oblika, kao na slici 5.

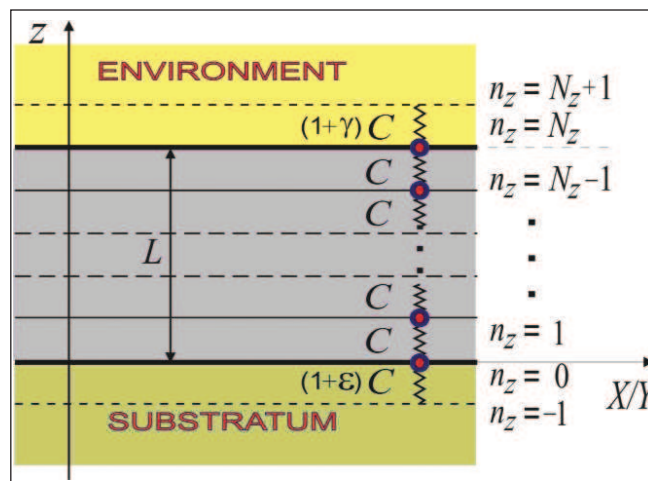


Slika 5. Sferna (nano)kapsula - hiljade istih molekula se pakuju zajedno da izgrade kapsulu prečnik 20 do 50 nm, koja je ispunjena molekulima druge vrste (preuzeto iz [12])

U našem dosadašnjem teorijskom istraživanju, konstruisali smo specifične modelne kvantne strukture, sve nanoskopskih dimenzija [26 - 30]. Pre svega to su ultratanki filmovi, čija širina iznosi ispod 10 nm, kvantne žice, ili nano-gredice, sa presekom od desetak nm^2 , i kvantne tačke ili nanočestice, sa dimenzijama do $100 nm^3$ koje mogu biti različitog kvadrastog oblika. U poslednje vreme najinteresantnije su sfernog ili elipsoidnog oblika (*core-shell* kristalnog nanomodela).

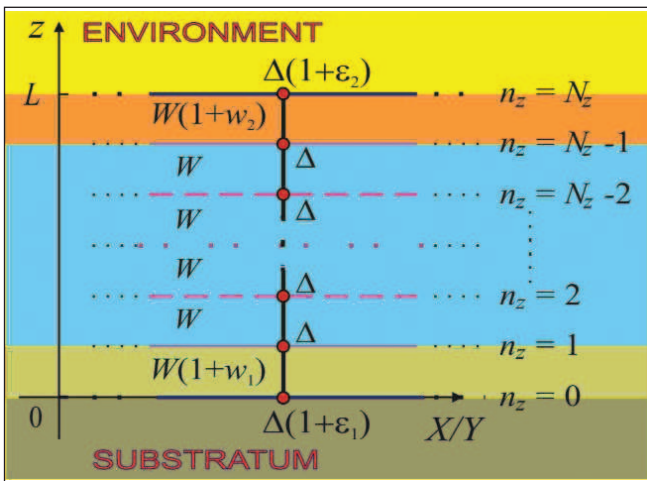
Kao i u ranijim radovima sa istraživanjima osobina prostorno jako (ali - linearno) ograničenim strukturama, i ovde ćemo koristiti predašnje stečeno bogato iskustvo u metodologiji i ciljevima ispitivanja, naravno kao i u očekivanim rezultatima. Buduća naša istraživanja možemo svrstati na sledeće pojave i oblasti:

- Kada budemo izučavali i analizirali mehaničko-elastična svojstva *core-shell* nanomodela, zbog toga što će nas interesovati npr. toplotna kapacitivnost ili uticaj spoljašnjeg stimulativnog elektromagnetnog polja na (ne)stabilnost ove kristalne nanostrukture, imaćemo u vidu sve primenjene metode i dobijene rezultate našeg dugogodišnjeg rada na modelovanju i ispitivanju osobina fononskih ultratankih filmova (sl.ka 6.1);



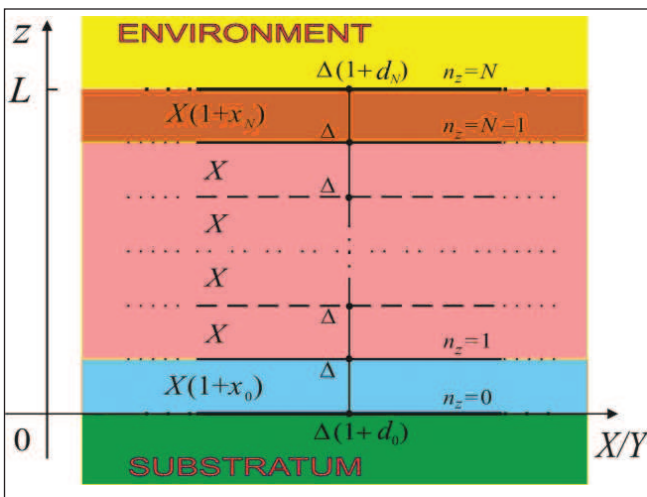
Slika 6.1. Fononski model ultratankog kristalnog filma

- Kada se budemo zanimali transportnim specifičnostima *core-shell* kristalnog nanomodela zbog toga što će nas interesovati npr. toplotna provodnost ili uticaj prisustva brzo-promenljivog spoljašnjeg elektromagnetnog zračenja na elektromagnetnu provodnost ove kristalne nanostrukture, imaćemo u vidu sve primenjene metode i dobijene rezultate našeg dugogodišnjeg rada na modelovanju i ispitivanju osobina elektronskih ultratankih filmova (slika 6.2);



Slika 6.2. Elektronski model ultratankog kristalnog filma

- Istraživanja optičkih svojstava *core-shell* kristalnog nanomodela zbog toga što će nas interesovati, npr. selektivna apsorpcija ili povratni (fluo-luminescentni) uticaj spoljašnje elektromagnetne stimulacije na praćenje kinematike modelne nanostrukture, imaćemo u vidu sve primenjene metode i dobijene rezultate našeg višegodišnjeg rada na modelovanju i ispitivanju osobina eksitonskih ultratankih filmova (sl. 6.3).



Slika 6.3. Eksitonski model ultratankog kristalnog filma

Najvažniji rezultati do kojih smo u prethodnim istraživanjima [18 - 20] došli, a u vezi su sa formiranjem i analiziranjem *core-shell* kristalnog nanomodela i njegovom eventualnom primenom u nanomedicini, ukratko se mogu formulisati na sledeći način. Na graničnim površinama nanofilma (ovde ce to biti nanoljuska), zbog izrazite lokalizacije elementarnih pobuđenja, menjaju se sve fizičke osobine materijala, te:

- 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;

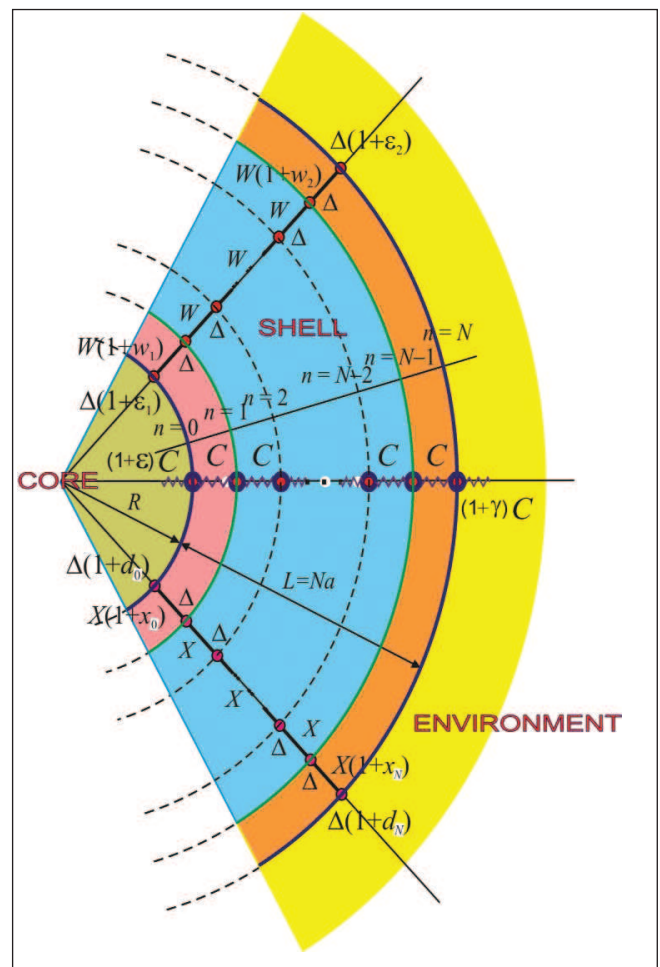
- Lakše se može apsorbovati toplota i bolje površinski provoditi, a time se nanosloj može snabdeti dodatnom energijom neophodnom za topljenje ili uništavanje materijala na graničnim slojevima, ali i ostalim (spoljašnjim) koji su u kontaktu sa njim;

- spoljašnje elektromagnno zračenje može biti selektivno po frekvencijama i parcijalno apsorbovano, a za očekivati je i pojavu vrlo intenzivne luminescencije koja može poslužiti kao marker putanje nanočestice.

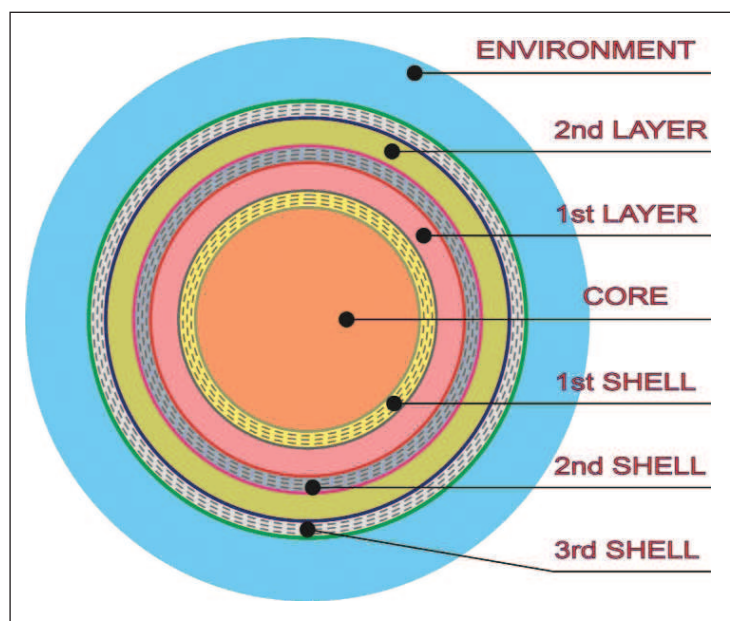
Odakle nam veza *core-shell* kristalnog nanomodela sa ovim modelima filmova?

Svi nano ili ultratanki filmovi su strukture koje su jako prostorno ograničene duž jednog pravca, tako da je debljina filma bila: $L = N \cdot a$, gde $N (< 10)$ predstavlja broj slojeva filma, a a debljinu kristalografskog sloja (rastojanje između dve susedne kristalografske ravni). Core-shell model (slika 7.1) ima jedan ultratanki kristalni sloj oko jezgra (koje je nosac lekova, sonde, ...) i ovaj nanosloj je ograničen duž jednog pravca ili, bolje rečeno - duž jedne koordinate. Ovde je u pitanju radijalno ograničenje: $\Delta R = N \cdot a$, gde $N < 10$, sa nekoliko kristalografskih slojeva.

Naizgled, ne očekuje se ni velika niti neka nova teškoća prilikom primene već poznatog metoda teorijskog istraživanja - metoda dvovremenskih Grinovih funkcija, koje smo prilagodili za primenu na jako ograničene sisteme. Ipak ćemo morati imati na umu da se osnovni kristalografski podaci u ravnima čiji se položaj menja u odnosu na centar jezgra - razlikuju. Npr. rastojanja između atoma u kristalnim rešetkama se povećavaju kako se udaljavamo od centra tog jezgra. To ima za posledicu da se menjaju elementarne interakcije, pa modelni hamiltonijan (osnovni operator) ... i onda sve tako redom. Zbog toga, o tome svakako moramo strogo voditi računa, šta-više - to može imati i pozitivan uticaj na isticanje kvantnih efekata, a možda se mogu pojaviti i sasvim novi.



Slika 7.1. Core-shell ultratanki kristalni model



Slika 7.2. Core-multishell ultratanki kristalni model (dole)

U narednim istraživanjima, pokušaćemo i ovaj model da dodatno iskomlikujemo, da formiramo i ispitamo višeslojni, tj. *core-multi-shell* kristalni nanomodel (slika 7.2). Ovakav nosač može uspješno da transportuje više različitih biomaterijala između slojeva, a u jezgru neki nanouređaj, odnosno neki funkcionalni nanodetektor stanja skupa ćelija, tkiva ili organa!

ZAKLJUČNA RAZMATRANJA

Nanomedicina je globalni svetski istraživačko-tehnološki i poslovni poduhvat koji jednako uključuje sve kliničke, razvojno-istraživačke institucije, visokoškolske i istraživačko-pedagoške ustanove, farmaceutske kompanije i korporacije. Očigledno je da industrija i vlade počinju da uviđaju ogromni potencijal nanomedicine. Sve dok izdavanja vlade ohrabruju lak transfer tehnologije u privatni sektor, nanotehnologija će na kraju procvetati kao izvor korporativnog investiranja i prihoda. Međutim, kako bi nanomedicina (i nanotehnologija) istinski postale globalni megatrend, potrebno je odvojiti medijsku buku od stvarnosti. Pored toga, biće potrebno pozabaviti se društvenim, ekološkim i etičkim pitanjima kako budu nastajala dostignuća u nauci.

Od svojih najranijih dana nano-tehnologija je promovisana s entuzijazmom, a trenutne prognoze za budućnost pune su optimističnih predviđanja. Bez sumnje, potencijalni uticaj nanomedicine na društvo će biti višestruk. Nanotehnologija obećava da transformiše našu industrijsku bazu i da ima dramatičan uticaj na zdravlje i naš dugoročni kvalitet života. Iako su nano-uređaji, kao što su nanoroboti

koji su sposobni da vrše interne terapijske funkcije in vivo, još u domenu naučne fantastike, rastuća tehnološka dostignuća u brojnim naučnim disciplinama će i dalje biti predlagana, istraživana, potvrđivana, patentirana i komercijalizovana. Predstoji napredak u davanju nanoterapija, minijaturizaciji analitičkih alata, poboljšanih računarskih i memorijskih mogućnosti, i razvoju u daljinskim komunikacijama. Put dostignuća u nanotehnologiji će preći nove granice u razumevanju i praksi medicine. Krajnji cilj je sveobuhvatno praćenje, popravka i poboljšanje svih humanih bioloških sistema.

Jasno je da se već danas u nanomedicini vide velike mogućnosti na ovom inkrementalnom nivou, s obzirom na mnogobrojne moguće primene u transferu lekova, dijagnostici, otkrivanju, terapiji i praćenju opšteg stanja organa ili organizma. Operacioni izvršioци bioloških i biofizičkih, pa i biohemijskih nauka će i dalje imati novosti od kontinuiranog istraživanja u nanofarmaceutici jer imaju mogućnost

da poboljšaju isporuku i efektivnost tradicionalnih lekova istovremeno donoseći revolucionarni napredak i ubrzavajući budući razvoj i isporuku lekova - poboljšavanjem produktivnosti i obezbeđivanjem nove tehnike isporuke lekova.

Nove nanotehnologije mogu pružiti jedinu nadu u sistematska, dostupna i dugoročna poboljšanja zdravstvenog statusa stanovništva. To je zbog toga što bi nanoterapije (kombinovane sa povezanim napretkom u hirurgiji, terapeutici, dijagnostici i kompjuterizaciji) mogle - u dugom roku - da budu mnogostruko ekonomičnije, efektivnije i sigurnije i u velikoj meri da smanje ili da znatno eliminišu trenutne medicinske procedure i neželjene efekte.

Ovaj rad predstavlja aktuelna dešavanja u uzbudljivim upotrebama nanočestica i nano-procedura za nove biomedicinske dijagnoze i ciljane dostave nanoskopskih porcija lekova, kao i naša razmišljanja o teorijskim postavkama istraživanja osobina kristalnih ili njima sličnih struktura slojeva kod *nanocore-multishell* modela nano-nosača i isporučioца lekova.

Zahvalnica

Rad na ovim istraživanjima potpomognut je od strane Ministarstva prosvete i nauke Republike Srbije, kao i od Pokrajinskog sekretarijata za nauku i tehnološki razvoj Vojvodine.

Abstract

This paper analyzes the application of nanomaterials in biomedicine, that is to say we will present the recent accomplishments in basic and clinical nanomedicine. Numerous novel nanomedicine-related applications are under development or are in the research phase, and the process of converting basic research in nanomedicine into commercially viable products will be long and difficult. Achieving full potential of nanomedicine may be years of even decades away, however, potential advances in drug delivery, diagnosis, and development of nanotechnology-related drugs start to change the landscape of medicine. Site-specific targeted drug delivery (made possible by the availability of unique delivery platforms, such as dendrimers, nanoparticles and nanoliposomes) and personalized medicine (result of the advance in pharmacogenetics) is just a few concepts on the horizon of research. Based on our research in ultrathin crystal structures performed so far: nanofilms, superlattices, quantum wires and quantum dots, we will consider the models that can act as carriers for precise drug deliveries.

LITERATURA

- Morrow KJ, Bawa R, Wei C. Recent Advances in Basic and Clinical Nanomedicine. *Med Clin N Am* 2007; 91: 805-843.
- Nanomedicina: Stanje i perspektiva. U Raković D, Uskoković D, urednici. Biomaterijali. Beograd: Institut tehničkih nauka SANU i Društvo za istraživanje materijala; 2010. gl.27.
- Phillips KA. The Intersection of Biotechnology and Pharmacogenomics: Health Policy Implications, *Health Affairs* 2006; 25(5): 1271-1280.
- Köhler M, Fritzsche W. Nanotechnology - An Introduction to Nanostructuring Techniques. Verlag: Wiley, 2007.
- Greenwood MA. Are Quantum Dots on the Brink of Their Big Break?, *Photonic Spectra*, May 2007; <http://www.photonics.com/Article.aspx?AID=29421>.
- Taton TA, Lu G, Mirkin CA. Two-Color Labeling of Oligonucleotide Arrays via Size-Selective Scattering of Nanoparticle Probes. *J Am Chem Soc* 2003; 123: 5164-5165.
- Jaffer FA, Weissleder R. Seeing Within - Molecular Imaging of the Cardiovascular System. *Circ Res* 2004; 94: 433.
- Watson A, Wu X, Bruchez M. Lighting up cells with quantum dots. *Biotechniques* 2003; 34: 296-303.
- Voura EB, Jaiswal JK, Mattoussi H, Simon SM. Tracking metastatic tumor cell extravasation with quantum dot nanocrystals and fluorescence emission-scanning microscopy. *Nat Med* 2004; 10: 993-998.
- Šetrajčić JP, Mirjanić DLj. Specificities in Optical Absorption of Ultrathin Molecular Film-Structures. *Contemporary Materials* 2010; 1(1): 31-38.
- Mirjanić DLj, Šetrajčić-Tomić AJ, Pelemiš 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.
- Pathak Y, Thassu D. Drug Delivery Nanoparticles - Formulation and Characterization, New York: Informa; 2009.
- Michalel X, Pinaud FF, Bentolila LA, Tsay JM, Doose S, Li JJ, Sundaresan G, Wu AM, Gambhir SS, Weiss S. Quantum Dots for Live Cells, in Vivo Imaging, and Diagnostics. *Science* 2005; 307(5709): 538-544.
- Chan WCW. Bionanotechnology Progress and Advances. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12: 87-91.
- Yang H, Kao WJ. Dendrimers for Pharmaceutical and Biomedical Applications. *J Biomater Sci Polym Ed* 2006; 17(12): 3-19.
- Zhang X, Rehm S, Safont-Sempere MM, Würthner F. Vesicular Perylene dye Nanocapsules as Supramolecular Fluorescent Ph Sensor Systems. *Nature Chem* 2009; 1: 623-629.
- 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.
- Safont-Sempere MM, Osswald P, Radacki K, Würthner F. Chiral Self-Recognition and Self-Discrimination of Strapped Perylene Bisimide by π -Stacking Dimerization. *Chem Eur J* 2010; 16: 7380-7384.
- Šturm 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.
- Andersen TL, Davidsen J, Begtrup M, Mouritsen OG, Jorgensen K. Enzymatic release of antitumor ether lipids by specific phospholipase A2 activation of liposome-forming prodrugs. *J Med Chem* 2004; 47(7): 1694-1703.
- Šetrajčić JP. Superprovodnost. *Novi Sad: Zmaj; 2001*.
- Šetrajčić JP, Mirjanić DLj, Vučenović SM, Ilić DI, Markoski B, Jaćimovski SK, Sajfert VD, Zorić VM. Phonon Contribution in Thermodynamics of Nano-Crystalline Films and Wires. *Acta Physica Polonica A* 2009; 115: 778-782.
- Šetrajčić JP, Vučenović SM, Markoski B, Pelemiš SS, Mirjanić DLj. Resonant Optical Absorption in Molecular Nanofilms. *Proceedings 32nd International Convention Convention MIPRO, Conference MEET (Opatija, CRO) 2009: 52-57*.
- Stojković SM, Mirjanić DLj, Šetrajčić JP, Šijačić DD, Junger IK. Spectra and States of Electrons in Surface Perturbed Quantum Wires. *Surface Science* 2001; 477: 235-242.
- Vragović ID, Šetrajčić JP, Scholz R. Quantum Size Effects in the Optical Properties of Organic Superlattices Containing 3, 4, 9, 10 Perylene Tetracarboxylic Dianhydride (PTCDA). *European Physics Journal B* 2008; 66: 185-190.
- Vučenović SM, Ilić DI, Šetrajčić JP, Sajfert VD, Mirjanić DLj. Permittivity in Molecular Nanorods. In Shim M, Kuno M, Lin X-M, Pachter R, Kumar S, editors. *Low-Dimensional Materials Synthesis, Assembly, Property Scaling, and Modeling*. San Francisco: Materials Research Society 2007. Vol. 29, pp. 1-6.
- Vučenović SM, Šetrajčić JP, Markoski B, Mirjanić DLj, Pelemiš SS, Škipina B. Changes in Optical Properties of Molecular Nanostructures. *Acta Physica Polonica A* 2010; 117: 764-767.
- D.Lj.Mirjanić, A.J.Šetrajčić-Tomić, J.P.Šetrajčić, *Contemporary Materials* 2(1), 27-39 (2011).
- Škipina B, Mirjanić DLj, Vučenović SM, Šetrajčić JP, Šetrajčić IJ, Šetrajčić-Tomić AJ, Pelemiš SS, Markoski B. Selective IR Absorption in Molecular Nanofilms. *Optical Materials* 2011; 33: 1578-1584.