

Kemijski seminar 1

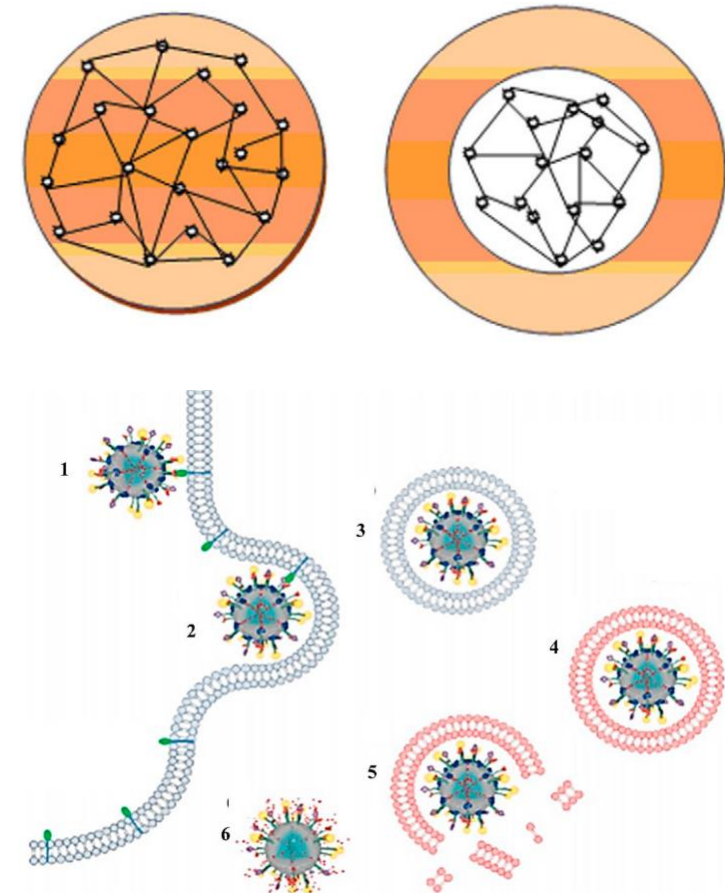
NANONOSAČI ZA CILJANU DOSTAVU LIJEKOVA

Ivor Vavra Plavšić, univ. mag. chem.

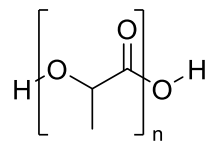
Doktorski studij Kemija; smjer: Fizikalna kemija, akad. god. 2024./2025.

NANONOSAČI

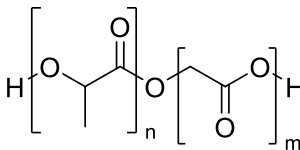
- Nanočestice (čestice dimenzija od 1 do 1000 nm) na čijoj je površini adsorbirana farmaceutski aktivna tvar ili u kojima je aktivna tvar enkapsulirana
 - Kemijski sastav: polimeri, metali, metalni oksidi, lipidi
- Poboljšavaju oralnu bioraspoloživost lijeka – štite lijek od nepovoljnih uvjeta u probavnom sustavu
- Aktivna dostava – peptidi ili antitijela vezana na nanonosač vežu se za receptor na ciljnom mjestu – omogućuje usmjeravanje nanonosača prema specifičnim vrstama stanica
- Poboljšavaju bioraspoloživost slabo topljivih hidrofobnih spojeva



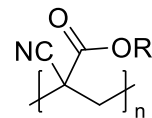
POLIMERNE NANOČESTICE



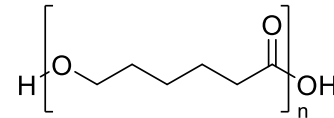
poli(mliječna kiselina)



poli(laktid-ko-glikolid) (PLGA)



poli(cijanoakrilat)



poli(ε-kaprolakton)

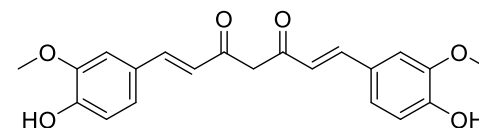
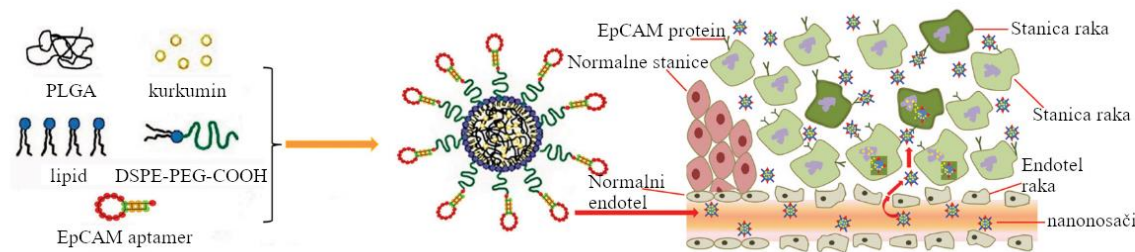
International Journal of Nanomedicine

Dovepress
open access to scientific and medical research

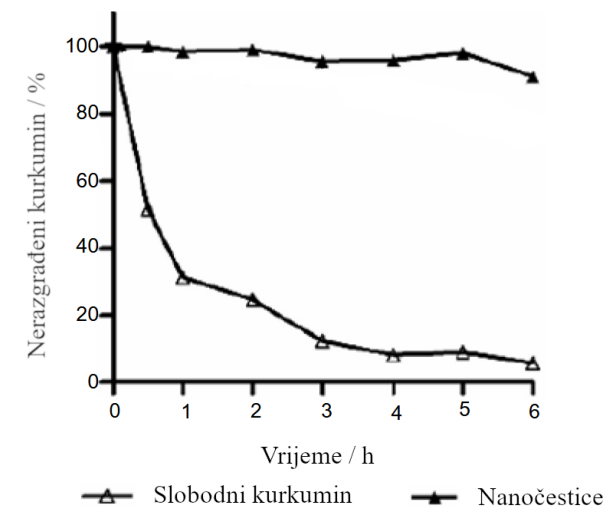
ORIGINAL RESEARCH

Open Access Full Text Article

Epithelial cell adhesion molecule aptamer functionalized PLGA-lecithin-curcumin-PEG nanoparticles for targeted drug delivery to human colorectal adenocarcinoma cells



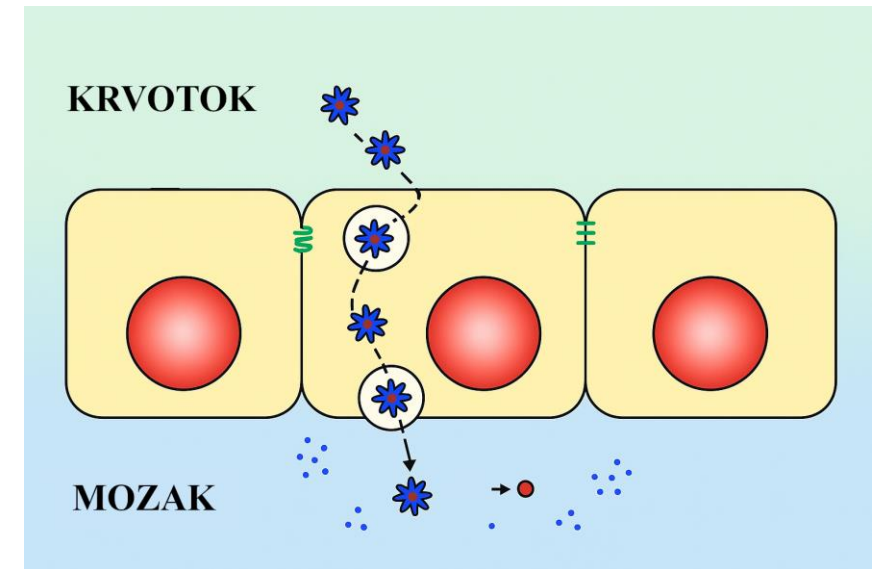
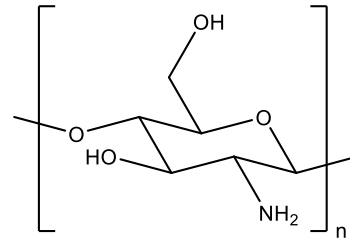
- PLGA – hidrofobna jezgra
- kurkumin – polifenol prisutan u kurkumi – pokazuje antitumorska, antioksidativna i protuupalna svojstva – niska topljivost i razgradnja u vodi
- lipidni monosloj oko PLGA
- EpCAM aptamer – jednolančani oligonukleoti – nukleinsko-kiselinski analog antitijela – ima visok afinitet prema molekuli za adheziju epitelnih stanica (EpCAM)
- Veća stabilnost kurkumina vezanog na nanočestice od slobodnog kurkumina
- 64 puta veći unos nanonosača s funkcionalnim aptamerom u stanice raka od nanonosača s kontrolnim aptamerom



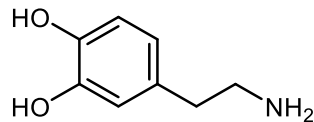


Characterization and evaluation of chitosan nanoparticles for dopamine brain delivery

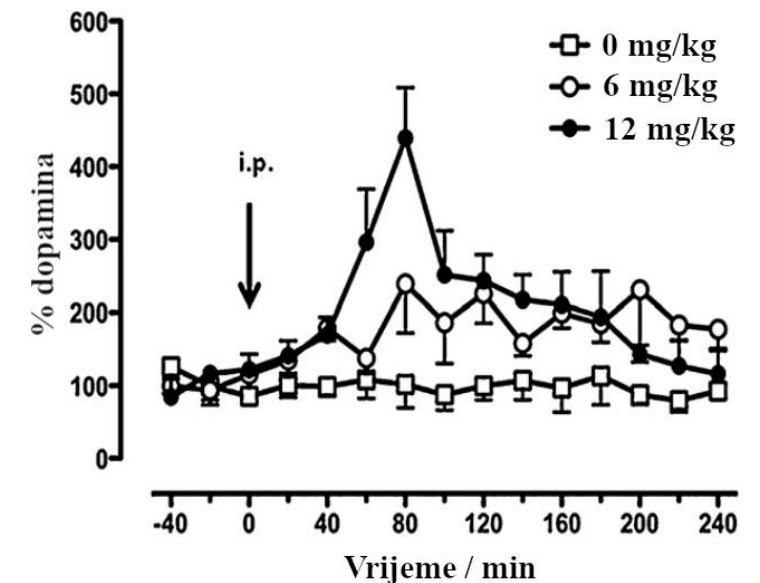
Adriana Trapani^a, Elvira De Giglio^b, Damiana Cafagna^b, Nunzio Denora^a, Gennaro Agrimi^c,
Tommaso Cassano^d, Silvana Gaetani^e, Vincenzo Cuomo^e, Giuseppe Trapani^{a,*}



Dopamin – liječenje Parkinsonove bolesti

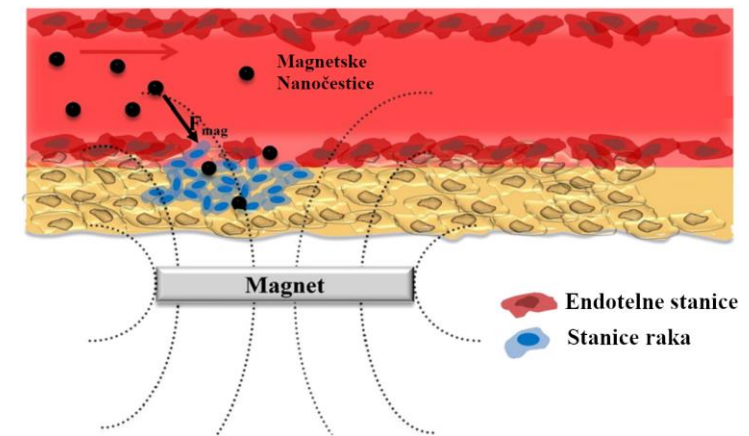


- Sam ne može preći krvno-moždanu barijeru
- Dopamin je adsorbiran na čestice kitozana
- Praćen je prolazak nanočestica kroz epitel psećih bubrežnih stanice – uočena 2,5 veća permeabilnost nego za slobodni dopamin – adsorpcijom posredovana transcitoza
- Nanočestice su primijenjene na štakore – mjerena je koncentracija dopamina u mozgu



MAGNETSKE NANOČESTICE

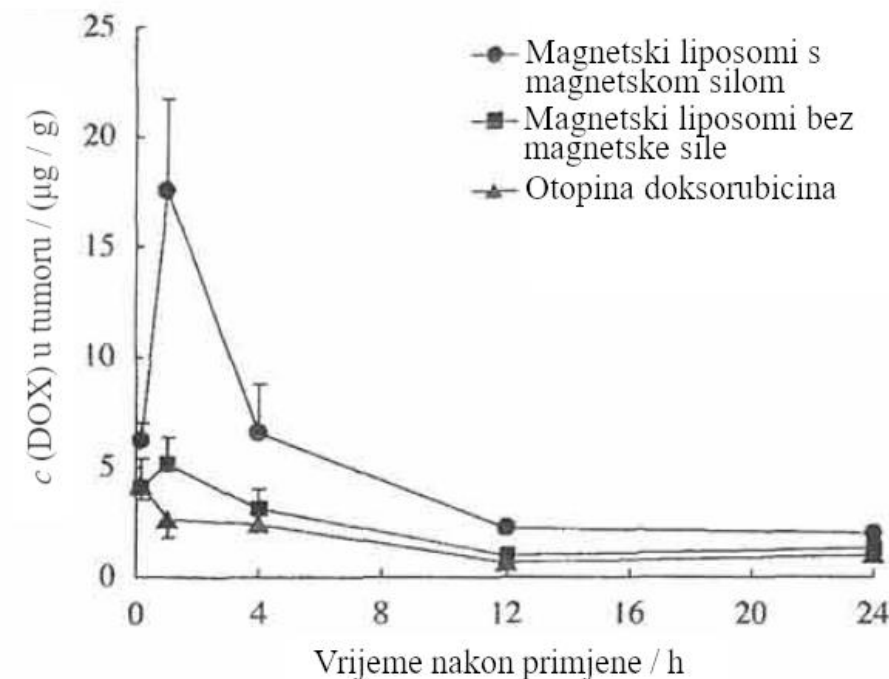
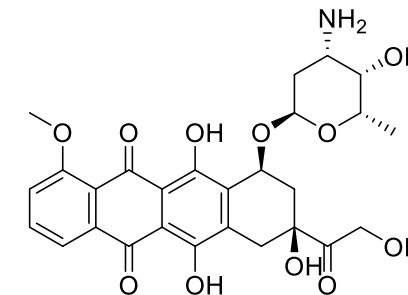
- Željezovi oksidi
- Čistih metali
- Feromagnetičnih spineli
- Legure
- Čestice s magnetskom jezgrom i omotačem od polimera, lipidnih dvosloja ili hidrogelova
- Usmjeravanje nanočestica prema ciljnim stanicama ili tkivima primjenom magnetskog polja – maksimalna koncentracija lijeka na mjestu bolesti



Targeted delivery of anticancer drugs with intravenously administered magnetic liposomes in osteosarcoma-bearing hamsters

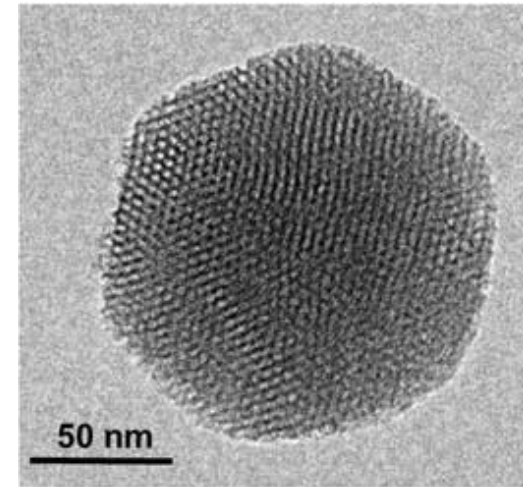
TADAHIKO KUBO¹, TAKASHI SUGITA¹, SHOJI SHIMOSE¹, YASUAKI NITTA¹,
YOSHIKAZU IKUTA¹ and TERUO MURAKAMI²

- Doksorubicin je vezan na nanočestice magnetita
- Čestice su zatim prekrivene lipidnim dvoslojem od fosfatidilkolina – magnetski liposomi
- Čestice su primjenili na hrčke s osteosarkomom
- U tumor je prethodno usađen mali neodimijski permanentni magnet
- Praćena je koncentracija doksorubicina u tumorskom tkivu



MEZOPOROZNE NANOČESTICE SILIKE

- Mezoporozni materijali – materijali s porama veličina 2 – 50 nm
 - Silika – silicijev dioksid (SiO_2)
 - Uređena porozna mreža, ujednačene veličine pora
 - Veliki volumen pora ($1 - 2 \text{ cm}^3 / \text{g}$)
 - Velika specifična površina ($\sim 1000 \text{ m}^2 / \text{g}$)
 - Površina sadrži silanolne skupine (Si-OH) – mogućnost funkcionalizacije
- adsorpcija
velike količine lijeka



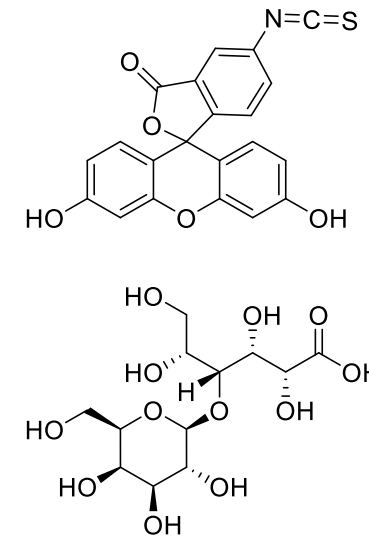
Drug Delivery

Mesoporous Silica Nanoparticles End-Capped with Collagen: Redox-Responsive Nanoreservoirs for Targeted Drug Delivery**

Zhong Luo, Kaiyong Cai,* Yan Hu, Li Zhao, Peng Liu, Lin Duan, and Weihua Yang

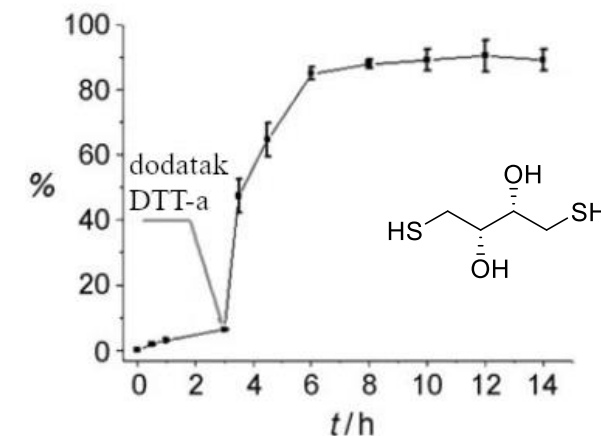


1. čestice su funkcionalizirane s „linkerom” koji sadrži disulfidnu vezu
2. na čestice je adsorbiran fluorescein izotiocijanat (FITC) – model lijeka
3. na „linker” su kovalentno vezani kolagen i laktobionska kiselina – ligand za asialoglikoproteinski receptor na membrani hepatocita



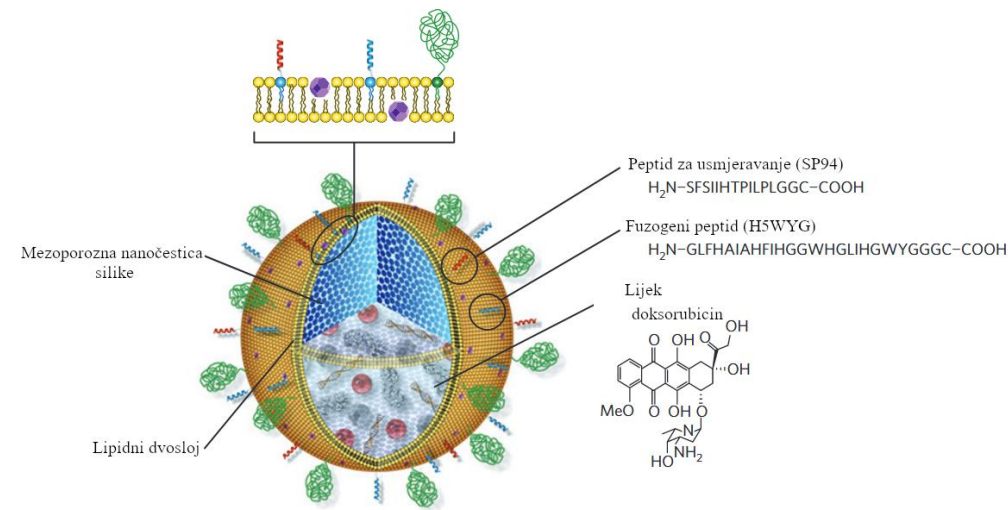
Nanonosači osjetljivi na redoks reakcije

- Stabilni bez prisutnosti reducensa
- Uz prisutnost ditiotreitola (DTT) otpuštaju 80 % FITC-a nakon 2 h
- Pokazuju selektivnost prema stanicama raka jetre



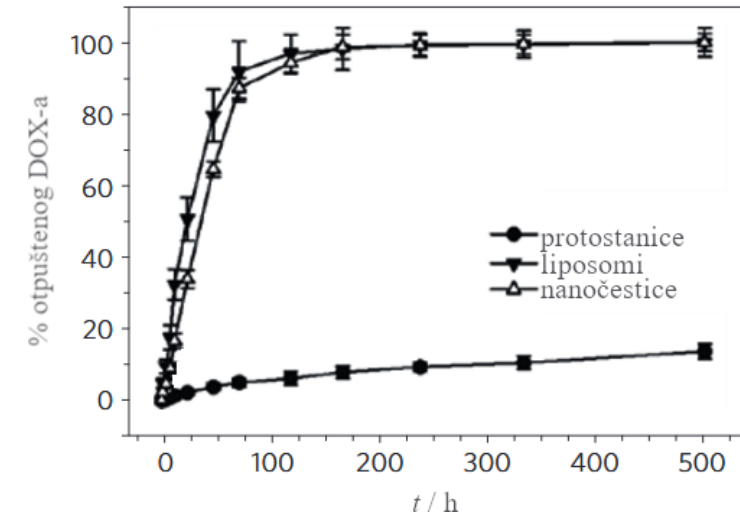
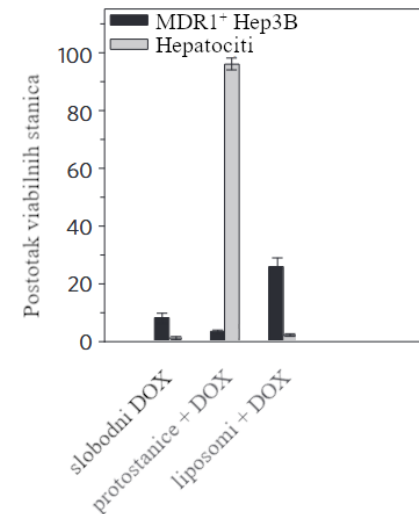
The targeted delivery of multicomponent cargos to cancer cells by nanoporous particle-supported lipid bilayers

Carlee E. Ashley^{1*}, Eric C. Carnes², Genevieve K. Phillips³, David Padilla¹, Paul N. Durfee⁴, Page A. Brown⁵, Tracey N. Hanna⁶, Juewen Liu^{1†}, Brandy Phillips³, Mark B. Carter³, Nick J. Carroll², Xingmao Jiang¹, Darren R. Dunphy¹, Cheryl L. Willman^{3,7}, Dimitar N. Petsev², Deborah G. Evans⁵, Atul N. Parikh⁸, Bryce Chackerian^{3,4}, Walker Wharton^{3,7}, David S. Peabody^{3,4} and C. Jeffrey Brinker^{1,2,3,4,9*}



- Potrebno 10⁵ puta manje „protostanica“ nego klasičnih liposoma da ubije 90 % stanica HCC-a
- Selektivne prema stanicama HCC-a u odnosu na zdrave hepatocite

- Na nanočestice je adsorbiran doksorubicin
- Nanočestice su prekrivene lipidnim dvoslojem – „protostanice“
- Peptid za usmjeravanje – visoki afinitet za receptor na stanicama hepatocelularnog karcinoma (HCC)
- U usporedbi s klasičnim liposomima – 1000 puta veći kapacitet za doksorubicin
- Dugoročno stabilne u simuliranoj tjelesnoj tekućini (pH = 7,4)



ZAKLJUČAK

- Nanonosači nude brojne prednosti u odnosu na klasične metode:
 - Dostava slabo topljivih lijekova
 - Pomažu lijekovima da dosegnu teško dostupna područja u tijelu
 - Ciljana dostava
- Smanjuju nuspojave – koncentriraju lijekove u ciljanim tkivima

LITERATURNI IZVORI

1. A. Shah, S. Aftab, J. Nisar, M. N. Ashiq, et al., *J. Drug Delivery Sci. Technol.* **62** (2021) 102426.
2. B. Mishra, B. B. Patel, S. Tiwari, *Nanomedicine* **6** (2010) 9–24.
3. R. Diab, C. Jaafar-Maalej, H. Fessi, P. Maincent, *AAPS J.* **14** (2012) 688–702.
4. K. S. Soppimath, T. M. Aminabhavi, A. R. Kulkarni, W. E. Rudzinski, *J. Control. Release* **70** (2001) 1–20.
5. D. Xiang, S. Shigdar, W. Yang, W. Duan, et al., *Int. J. Nanomed.* **9** (2014) 1083–1096.
6. A. Lu, E. L. Salabas, F. Schüth, *Angew. Chem., Int. Ed.* **46** (2007) 1222–1244.
7. J. Dobson, *Drug Dev. Res.* **67** (2006) 55–60.
8. M. A. G. Soler, L. G. Paterno, *Nanostructures*, William Andrew Publishing, 2017, str. 147–186.
9. O. Hosu, M. Tertis, C. Cristea, *Magnetochemistry* **5** (2019) 55.
10. T. Kubo, T. Sugita, S. Shimose, Y. Nitta, et al., *Int. J. Oncol.* **17** (2000) 309–324.
11. T. Koźlecki, I. Polowczyk, A. Bastrzyk, W. Sawiński, *J. Nanopart.* **2016** (2016) 1–9.
12. S. Kumar, M. M. Malik, R. Purohit, *Materials Today: Proceedings* **4** (2017) 350–357.
13. M. Vallet-Regí, F. Schüth, D. Lozano, M. Colilla, et al., *Chem. Soc. Rev.* **51** (2022) 5365–5451.
14. A. Bakhshian Nik, H. Zare, S. Razavi, H. Mohammadi, et al., *Microporous Mesoporous Mater.* **299** (2020) 110115.
15. M. Manzano, M. Vallet-Regí, *J Mater Sci: Mater Med* **29** (2018) 65.
16. Z. Luo, K. Cai, Y. Hu, L. Zhao, et al., *Angew Chem Int Ed* **50** (2011) 640–643.
17. C. E. Ashley, E. C. Carnes, G. K. Phillips, D. Padilla, et al., *Nature Mater* **10** (2011) 389–397.

HVALA NA POZORNOSTI