

Νανοτεχνολογία και εφαρμογές της στην ιατρική

Α. Διάφας¹, Σ. Καλαμπαλίκης¹, Α. Δενδρινού-Σαμαρά²,
Α. Γούλας³, Α. Κακαβούτη-Δούδου⁴, Β. Καραμπατάκης¹

Περίληψη

Νανοτεχνολογία είναι όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη δημιουργία και χρήση λειτουργικών δομών με έλεγχο της ύλης στη νανοκλίμακα, δηλαδή σε μεγέθη μεταξύ 1 και 100nm (10^{-9} m). Οι εφαρμογές των νανοδομών προκύπτουν ως συνέπεια της εξέλιξης της ικανότητας της επιστήμης και της τεχνολογίας να ερευνά και να εργάζεται σε όλο και μικρότερη κλίμακα. Οι χρήσεις των νανοσωματιδίων ανευρίσκονται σε διάφορους τομείς των επιστημών, όπως η πληροφορική, η ιατρική, η μηχανική και η ενέργεια και αναμένεται να αποτελέσουν πηγή ανακάλυψης νέων προοπτικών τεχνολογικής ανέλιξης.

Λέξεις κλειδιά: νανοσωματίδια, νανοτεχνολογία, νανοκλίμακα, νανόμετρο, ιατρική, οφθαλμολογία.

1. Εργαστήριο Πειραματικής Οφθαλμολογίας Α.Π.Θ.
2. Εργαστήριο Ανόργανης Χημείας, Τμήμα Χημείας, Α.Π.Θ.
3. Εργαστήριο Φαρμακολογίας ΑΠΘ - Θεσσαλονίκη
4. Α' Οφθαλμολογική κλινική ΑΠΘ, Νοσοκ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

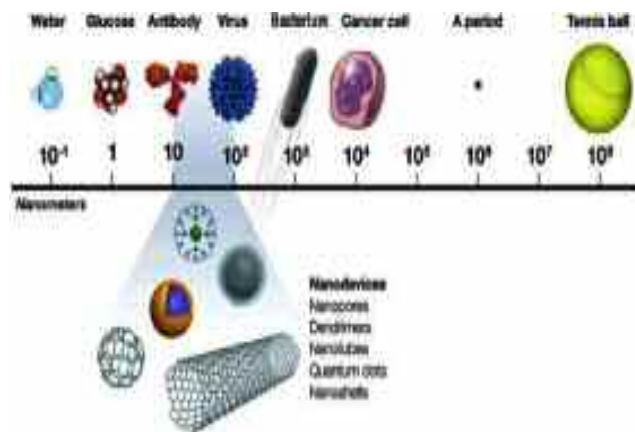
Corresponding author: S. Kalampalikis, A. Diafas
e-mail: kalampalikis@hotmail.com, asterisdiafas@hotmail.com

Εισαγωγή

"Θα ήταν εφικτό να γραφτούν και οι 24 τόμοι της εγκυκλοπαίδειας *Britannica* πάνω στο κεφάλι μιας καρφίτσας;"- αναρωτήθηκε ο Richard P. Feynman κατά τη διάρκεια της διάσημης ομιλίας του, το 1959 στο Ινστιτούτο Τεχνολογίας της Καλιφόρνιας. Με το ερώτημα αυτό, ο βραβευμένος με Νόμπελ καθηγητής, προσπάθησε να στρέψει την προσοχή της επιστημονικής κοινότητας στη νανοκλίμακα (σχ. 1) και στα ιδιαίτερα φαινόμενα που εμφανίζονται σε αυτήν και έβαλε την βάση για ένα νέο πεδίο της επιστήμης με πολλές δυνατότητες αλλά και τεράστιες δυσκολίες. Η εξέλιξη δεν ήταν άμεση. Αρκετά αργότερα, το 1974, ο Norio Taniguchi από το Πανεπιστήμιο Επιστημών του Τόκιο, χρησιμοποίησε για πρώτη φορά τον όρο Νανοτεχνολογία, στο Διεθνές Συνέδριο Μηχανικής Ακρίβειας (ICPE) και στη συνέχεια ο Eric Drexler (1986) στο βιβλίο του με τίτλο: *Μηχανές Δημιουργίας: Η επερχόμενη εποχή της Νανοτεχνολογίας*. Ιστορικό σταθμό αποτελεί το πρώτο συνέδριο νανοτεχνολογίας (1986) στο Πανεπιστήμιο του Στάνφορντ στις Η.Π.Α., όπου η σύγκλιση επιστημόνων από διαφορετικά πεδία έδωσε τεράστια ώθηση στην έρευνα σε παγκόσμιο πλέον επίπεδο. Παρόλο όμως τον μεγάλο ενθουσιασμό που ακολούθησε, θα ήταν παράλειψη να μην αναφέρουμε ότι στην πραγματικότητα η νανοτεχνολογία δεν είναι ένα εντελώς νέο επιστημονικό πεδίο. Η μελέτη της ιστορίας

του ανθρώπινου πολιτισμού δείχνει ότι σε διάφορες χρονικές περιόδους πολλοί λαοί κατέκτησαν και χρησιμοποιούσαν τεχνολογία που σήμερα θα τη χαρακτηρίζαμε με το πρόθεμα νάνο, χωρίς βέβαια να κατανοούν το θεωρητικό της υπόβαθρο όπως το κύπελλο του Λυκούργου, ο χρωματισμός των γυαλιών (βιτρό) κτλ.

Αν και ο Feynman και ο Drexler έπαιξαν κεντρικό ρόλο στη διάδοση της νανοτεχνολογίας, η επιρροή τους δεν οδήγησε άμεσα στο σχεδιασμό υλικών στη νανοκλίμακα. Γρήγορη πρόοδος συνέβη μόνο, με την εμφάνιση εκλεπτυσμένων πειραματικών οργάνων που παρείχαν δυνατότητες χαρακτηρισμού αλλά και χειρισμού των υλικών σε αυτές τις διαστάσεις. Η χρήση σαρωτικών μικροσκοπίων (SPM) με διακριτική ικανότητα του 1nm, σε συνδυασμό με τα ηλεκτρονικά μικροσκόπια υψηλής διακριτικής ικανότητας (HRTEM) και τα μικροσκόπια ατομικών δυνάμεων (AFM), επέτρεψαν τη μελέτη δομών και επιφανειών σε ατομική κλίμακα. Άλλες σημαντικές τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν περιλαμβάνουν τη σκέδαση νετρονίων και ακτίνων-X σε μικρές γωνίες (SANS) και (SAXS), τεχνικές απορρόφησης ακτίνων-X (XANES-EXAFS), τη φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR), καθώς και την τεχνική της νανοεγχάραξης (nanoindentation), που εξετάζει μηχανικές ιδιότητες. Η εξέλιξη των ηλεκτρονικών υπολογιστών, τέλος, βοήθησε στο σχεδιασμό μιας ποικιλίας υπολογιστικών αλγορίθμων με στόχο την προσομοίωση υλικών και τη μελέτη της συμπεριφοράς τους ακόμη και σε πραγματικό χρόνο¹. Έτσι, πολύ σύντομα εμφανίστηκαν ξεχωριστές περιοχές έρευνας, όπως είναι τα νανοϋλικά, η νανοηλεκτρονική, η νανοβιοτεχνολογία και οι νανοδιεργασίες.



Σχήμα 1: Ένα νανόμετρο 1nm ισοδυναμεί με ένα δισεκατομμυριοστό του μέτρου 1/1.000.000.000m.

Νανοϋλικά

Το πρώτο ερώτημα που τίθεται ως αναφορά τα νανοϋλικά, είναι για ποιο λόγο αντιμετωπίζονται ως κάτι το εξαιρετικά ιδιαίτερο και χρήσιμο. Το κύριο πλεονέκτημα που εμφανίζουν τα υλικά σε αυτήν την κλίμακα είναι ο μεγάλος αριθμός των ατόμων στην επιφάνειά τους. Αυτό σημαίνει πολύ υψηλή ενεργή επιφάνεια για κάθε είδους αλληλεπίδραση φυσική, χημική, ή βιολογική. Άλλο πλεονέκτημα των νανοϋλικών είναι η ικανότητά τους να μεταβάλλουν τις ιδιότητές τους (μαγνητικές, οπτικές, ηλεκτρικές, μηχανικές) σε σχέση με την μακροσκοπική μορφή τους (bulk), χωρίς να αλλάξει η χημική τους σύσταση². Αποτέλεσμα όλων αυτών είναι τα νανοϋλικά να εμφανίζουν ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών. Η ηλεκτρονική, η ιατρική, η φαρμακευτική, η περιβαλλοντική αποκατάσταση, η παραγωγή ενέργειας και η κατάλυση είναι μερικά από τα πεδία στα οποία συναντάμε ιδιαίτερα αξιόλογη έρευνα.

Για τη σύνθεση των νανοϋλικών χρησιμοποιούνται μια πληθώρα μεθόδων που στη νανοτεχνολογία συνηθίζεται κάθε μέθοδος να συγκαταλέγεται σε μία από τις κατηγορίες:

- top-down
- bottom-up

Στην πρώτη κατηγορία ανήκει κάθε μέθοδος που ξεκινάει με πρώτες ύλες μακροσκοπικού μεγέθους και με κατάλληλες διεργασίες μειώνει το μέγεθος τους μέχρι τη νανοκλίμακα, ενώ στη δεύτερη η πορεία είναι αντίστροφη, αφού τα αρχικά υλικά είναι ατομικού ή μοριακού μεγέθους και σε συγκεκριμένα στάδια "συγχωνεύονται" σε μεγαλύτερα συστήματα. Σε σχέση με την ταξινόμηση αυτή είναι εύκολο να παρατηρηθεί ότι οι μέθοδοι στερεάς φάσης ανήκουν στην top-down κατηγορία, ενώ εκείνες της υγρής και της αέριας φάσης ανήκουν στην bottom-up και εμπίπτουν σε χημικές συνθέσεις.

Η ταξινόμηση των νανοϋλικών μπορεί να γίνει σύμφωνα με τις διαστάσεις που αυτά καταλαμβάνουν στο χώρο³. Πιο αναλυτικά, ξεκινώντας από ένα bulk υλικό με τις τρεις του διαστάσεις στη μακροκλίμακα, είναι δυνατό με κατάλληλη επεξεργασία να μειωθεί σε πολύ μεγάλο βαθμό ο όγκος του κατά μία συγκεκριμένη διάσταση, μέχρι το πάχος του να φτάσει κάτω από τα 100nm. Σε μία τέτοια περίπτωση, το υλικό από τρισδιάστατο 3-D θα μπορούσε να θεωρηθεί ως υλικό δύο διαστάσεων 2-D, η σμίκρυνση δηλαδή οδηγεί στο "χάσιμο" μιας διάστασης. Παράδειγμα τέτοιων νανοϋλικών αποτελούν τα λεπτά υμένια με πάχος μέχρι 1000nm. Αν η σμίκρυνση συνεχιστεί και σε μία ακόμη διάσταση τότε μιλάμε για υλικά μονοδιάστατα 1-D όπως είναι η νανοσωλήνες άνθρακα (σχ. 2), ενώ στην περίπτωση που



Σχήμα 2: Από αριστερά: α) Νανοσωλήνες άνθρακα, β) Νανοσωματίδια σιδήρου, γ) Υμένιο πυριτίου.

και η τρίτη διάσταση φτάσει στη νανοκλίμακα το υλικό καθίσταται "αδιάστατο" 0-D όπως είναι οι κβαντικές τελείες.

Τέλος, ως τρισδιάστατα 3-D νανοϋλικά θεωρούνται εκείνα που να μην είναι ορατά μακροσκοπικά αλλά τα συστατικά τους μέρη είναι νανοδομές, όπως για παράδειγμα τα πορώδη υλικά. Καθώς ένα υλικό χάνει τη μία μετά την άλλη μακροσκοπική του διάσταση, αλλάζει δραστικά και η πυκνότητα των ενεργειακών καταστάσεων στις οποίες αυτό θα μπορεί να βρεθεί. Κάτι τέτοιο είναι εξαιρετικά χρήσιμο σε εφαρμογές κυρίως στην ηλεκτρονική όπως και στον τομέα της μαγνητικής αποθήκευσης πληροφορίας. Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται αναλυτικά παραδείγματα όλων των παραπάνω περιπτώσεων.

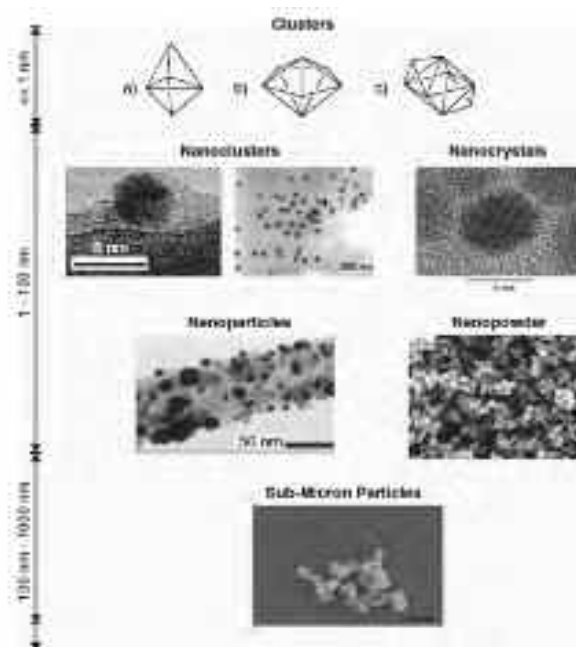
Πίνακας: Κατάταξη υλικών σε σχέση με τον αριθμό των διαστάσεων που βρίσκονται στη νανοκλίμακα.

Διάσταση	Μέγεθος	Νανοϋλικό
0-D	1-100nm	Νανοκρύσταλλοι, νανοσωματίδια, κβαντικές τελείες
1-D	1-100nm	Νανοσωλήνες, νανοίνες, νανοραβδιά
2-D	1-1000nm (πάχος)	Λεπτά υμένα, μεμβράνες, κβαντικά πηγάδια
3-D	Αρκετά nm και στις 3 διαστάσεις	Υπερπλέγματα, πορώδη υλικά, Αυτοσυναρμολογούμενοι νανοκρύσταλλοι

Νανοσωματίδια

Ως νανοσωματίδιο ορίζεται κάθε στερεό που και οι τρεις διαστάσεις του βρίσκονται κάτω από τα 100nm⁴. Τυπικά, ως κατώτατο όριο στο μέγεθός του μπορεί να θεωρηθεί το 1nm (Σχ. 3), ενώ για ακόμη μικρότερα συστήματα, ο όρος μοριακό συσσωμάτωμα (cluster) είναι πιο σωστός. Στην περίπτωση που τα νανοσωματίδια εμφανίζουν κρυσταλλική ατομική δομή, συχνά αναφέρονται ως νανοκρύσταλλοι (nanocrystals) και ως νανοσκόνη (nanopowder) όταν είναι άμορφα χωρίς καμία ομοιογένεια στο σχήμα και στο μέγεθος. Η αμέσως παραπάνω κλίμακα είναι η μικροκλίμακα (100nm-1μ) και από εκεί και πάνω μιλάμε πλέον για

μακροσκοπικά υλικά "όγκου" (bulk). Αξίζει να αναφερθεί και ο όρος κβαντική τελεία (quantum dot) που περιγράφει νανοσωματίδια ημιαγώγιμα, κάτω συνήθως από τα 10nm, με βασικό τους γνώρισμα το μεγάλο ενεργειακό χάσμα μεταξύ της ζώνης σθένους και της ζώνης αγωγιμότητας, που οδηγεί σε πολύ καλά διαχωρισμένες ενεργειακές καταστάσεις.



Σχήμα 3: Κλίμακα και ονομασία υλικού

Εφαρμογές νανοσωματιδίων

Οι εφαρμογές των νανοσωματιδίων καλύπτουν ένα ευρύτατο φάσμα επιστημονικών πεδίων, όπως είναι η ιατρική (διάγνωση και θεραπεία), η ηλεκτρονική, η κατάλυση και η περιβαλλοντική αποκατάσταση. Πολλά προϊόντα στο εμπόριο είναι συνεπικουρούμενα από τη νανοτεχνολογία. Στη πληροφορική τα νανοσωματίδια συμβάλλουν στη πυκνότερη αποθήκευση των δεδομένων (νανολιθογραφία, χάραξη νανοδομών σε επιφάνειες) και στη μετάδοση τους μέσω πιο ευέλικτων μέσων (φως αντί για ηλεκτρικά σήματα). Με τη χρήση των νανοσωματιδίων τροποποιούνται διάφορες επιφάνειες ώστε να μη χαράσσονται, να γίνονται αδιάβροχες, καθαρές ή αποστειρωμένες, και δημιουργούνται ανθεκτικότερες μορφές ένδυσης (υφάσματα που δε τσαλακώνουν). Η ανθεκτικότητα των υλικών σε ακραίες συνθήκες μπορεί να βοηθήσει στην βιομηχανία της αεροναυπηγικής και του διαστήματος. Η αντίχνευση μικροοργανισμών και φυτοφαρμάκων μέσω της νανοτεχνολογίας μπορεί να οδηγήσει στην εύρεση

καθαρών υδάτινων πόρων με τη βοήθεια της νανοσήμανσης.

Όπως έχει αναφερθεί στα νανοσωματίδια αυξάνεται το ποσοστό των ατόμων που βρίσκονται στην επιφάνεια, άρα αυτά έχουν μεγάλη επιφάνεια, γεγονός που προσδίδει ξεχωριστές ιδιότητες. Η διευρυμένη επιφάνεια και τα νανοδομημένα στερεά πολύ μικρού μοριακού βάρους και υψηλού δυναμικού αποθήκευσης βρίσκουν εφαρμογή στην αποθήκευση ενέργειας, όπως του φυσικού αερίου και του υδρογόνου. Παράλληλα παρουσιάζουν μη αναμενόμενες οπτικές ιδιότητες λόγω της μικροσκοπικής τους δομής και υπό συνθήκες παράγουν κβαντικά φαινόμενα. Για παράδειγμα τα νανοσωματίδια χρυσού εμφανίζονται με σκούρο κόκκινο προς μαύρο χρώμα σε διάλυμα παρά την κίτρινη απόχρωση των φύλλων του και παρουσιάζουν τροποποιημένες ιδιότητες, όπως ότι το σημείο τήξης τους είναι 300°C αντί για 1064°C.⁵ Η απορρόφηση της ηλιακής ενέργειας είναι μεγαλύτερη σε πολλά νανοσωματίδια φαινόμενο που βρίσκει εφαρμογή στους φωτοβολταϊκούς συλλέκτες.⁶ Τα νανοσωματίδια από οξείδιο του ψευδαργύρου έχουν μεγάλη απορρόφηση της UV ακτινοβολίας και χρησιμοποιούνται ως αντηλιακή ουσία.⁷ Νανοτεχνολογικές λύσεις βελτιώνουν επίσης τις μονώσεις. Τα κεραμικά νανοσωματίδια ενσωματώνονται στις πολυμερικές μήτρες (matrix) και δημιουργούν ισχυρότερα πλαστικά αφού προσδίδουν τις ιδιότητές τους στο πολυμερές (πλαστικό). Τα νανοσωματίδια από ημαγωγίμα υλικά ονομάζονται κβαντικές τελείες. Χρησιμοποιούνται στις τηλεοράσεις ως παράγοντες απεικόνισης για καλύτερη αποτύπωση των χρωμάτων. Τα νανοσωματίδια που φέρουν μισά υδρόφιλα και μισά υδρόφοβα τμήματα λέγονται σωματίδια Janus και δρουν ως σταθεροποιητές γαλακτωμάτων, κάνοντας αυτοσυναρμολόγηση με στερεές διασυνδέσεις τάσης λαδιού-νερού.

Ιατρική

Η νανοϊατρική χρησιμοποιεί την τεχνολογία στο επίπεδο της νανοκλίμακας (< 100nm) για τη ανεύρεση νέων εφαρμογών τόσο για τη διάγνωση όσο και για τη θεραπεία για την ελάττωση των μειονεκτημάτων της συμβατικής θεραπείας, την πρόληψη καθώς επίσης και την κατανόηση της παθοφυσιολογίας διαφόρων παθήσεων, με σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής.⁸

Στη σημερινή εποχή, η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής γίνεται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων με συμβατικές φαρμακομορφές, όπως είναι τα δισκία, οι ταμπλέτες, οι κάψουλες, οι κρέμες, οι ενέσεις και τα

υπόθετα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, για να διατηρηθεί η συγκέντρωση του φαρμάκου να απαιτείται επανάληψη των δόσεων σε τακτά χρονικά διαστήματα, χωρίς να επιτυγχάνεται επαρκώς η σταθερή συγκέντρωση του.⁹ Πέραν αυτού του βασικού μειονεκτήματος, η χρήση συμβατικών φαρμάκων εμφανίζει και άλλα βασικά μειονεκτημάτα, όπως είναι η χαμηλή υδατοδιαλυτότητα, η έλλειψη ικανότητας στοχευμένης δράσης και κατανομής του φαρμάκου, η αυξημένη συστηματική τοξικότητα και ο χαμηλός θεραπευτικός δείκτης¹⁰.

Επειδή οι διαστάσεις των νανοσωματιδίων είναι σε τάξη μεγέθους συγκρίσιμες με τις διαστάσεις βιολογικών συστημάτων, όπως είναι το κύτταρο (10-100μm), οι ιοί (20-450nm), οι πρωτεΐνες (5-50nm), τα γονίδια (πάχος 2nm, μήκος 10-100nm), έχουν τη δυνατότητα να φτάσουν πολύ κοντά τους και να αλληλεπιδράσουν μαζί τους, κατά τον επιθυμητό τρόπο. Επίσης, όταν τα νανοσωματίδια είναι μαγνητικά, που σημαίνει ότι υπακούουν στο νόμο του Coulomb, μπορούν να καθοδηγηθούν από ένα εξωτερικά εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο. Αυτή η δράση από απόσταση, σε συνδυασμό με την εγγενή διαπερατότητα των βιολογικών ιστών στα μαγνητικά πεδία, δημιουργεί δυνατότητες μεταφοράς και ακινητοποίησης, διασποράς στο γύρω χώρο τους θερμικής ενέργειας, καθώς και τιτλοδότησης βιολογικών μορίων¹. Από τις βασικότερες βιολογικές εφαρμογές είναι η Μαγνητική Απεικόνιση Συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging-MRI), η υπερθερμία, η μεταφορά και απελευθέρωση φαρμάκου (drug delivery) και ο μαγνητικός διαχωρισμός.

Τα πλεονεκτήματα της μεταφοράς φαρμάκων με νανοσωματίδια είναι η καλύτερη διανομή υδατοδιαλυτών φαρμάκων, η ελεγχόμενη αποδέσμευση του φαρμάκου σε προκαθορισμένο χρόνο και δόση, η καλύτερη προστασία του φαρμάκου εκτείνοντας το χρόνο ημίσειας ζωής, καθώς και η στοχευμένη διανομή του σε κύτταρα-ιστούς, γεγονός που αυξάνει την απόδοση ενώ ελαττώνει τις παρενέργειες του. Επίσης, με τη χρήση νανοσωματιδίων μπορεί να επιτευχθεί η χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων για συνδυαστική θεραπεία¹⁰.

Παρά τα αρκετά πλεονεκτήματα που δίνει η μεταφορά φαρμάκων με τα νανοσωματίδια, υπάρχουν μια σειρά ζητημάτων που πρέπει να επιλυθούν για τη βέλτιστη εφαρμογή αυτών, όπως είναι η αστάθεια τους στη συστηματική κυκλοφορία, η περιορισμένη μεταφορά, η συγκέντρωση και η πρόσληψη τους σε μερικούς ιστούς-στόχους, η ορισμένες φορές ταχεία απομάκρυνση τους μέσω της λειτουργίας των νεφρών, του ήπατος και των αμυντικών μηχανισμών του οργανισμού, ενώ σημαντικό είναι να καθορισθεί η τοξικότητα τους στα διάφορα όργανα και στον ανθρώπινο

οργανισμό συνολικά¹⁰.

Είδη Νανοφορέων – Συστημάτων μεταφοράς

Τα νανοσωματίδια που έχουν τη δυνατότητα μεταφοράς φαρμάκων, παρασκευάζονται είτε από οργανικά ή από ανόργανα υλικά, ενώ το μέγεθος τους κυμαίνεται μεταξύ 1-100nm.

Μια μεγάλη ποικιλία υλικών χρησιμοποιούνται για να σχηματισθούν, περιλαμβάνοντας πρωτεΐνες, πολυσακχαρίδες, συνθετικά πολυμερή, μέταλλα, και αρκετά ακόμα οργανικά και ανόργανα υλικά. Εκτός του υλικού κατασκευής τους, καθοριστικό ρόλο για το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα διαδραματίζει η ακρίβεια της σύνθεσης, το μέγεθος, το σχήμα, οι ιδιότητες της επιφάνειας, η βιοσυμβατότητα καθώς και το προφίλ αποικοδόμησης του φαρμάκου¹⁰.

Από τη στιγμή της εμφάνισης των νανοσωματιδίων ως μέσον για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών, διάφοροι τύποι συστημάτων μεταφοράς έχουν αναπτυχθεί. Μερικά από τα πιο σημαντικά συστήματα μεταφοράς βασίζονται στη σύζευξη πρωτεΐνης-φαρμάκου, στα λιπώματα, στα δένδριμερή, στις υδρογέλες, στα πολυμερή, στα υβριδικά νανοσωματίδια καθώς και σε αυτά που σχηματίζονται από διάφορα ανόργανα υλικά^{10,11}.

Το **σύστημα πρωτεΐνη-φάρμακο** βασίζεται στην σύζευξη μορίων του φαρμάκου με πρωτεΐνες για στοχευμένη μεταφορά του φαρμάκου. Ο συνδέτης μεταξύ αυτών είναι συχνά βιοαποικοδομήσιμος, ικανός να απελευθερώνει το φάρμακο κάτω από ένα κατάλληλο ερέθισμα.

Τα **λιπώματα** είναι μικρά σφαιρικά λιπιδικά κυστίδια, με διάμετρο 50-500nm αποτελούμενα από μια λιπιδική διπλοστοιβάδα. Ο σχηματισμός τους αποτελεί μια αυθόρμητη διαδικασία μέσω αλληλεπιδράσεων μεταξύ αμφίφιλων φωσφολιπιδίων και μορίων στερόλης. Τα λιπώματα λόγω του αμφίφιλου χαρακτήρα τους μπορούν να μεταφέρουν τόσο λιπόφιλες όσο και υδρόφιλες ουσίες, ενώ είναι πλήρως βιοσυμβατά και βιοαποικοδομήσιμα¹⁰.

Τα **δένδριμερή** είναι μακρομόρια που φέρουν διακλαδώσεις οι οποίες προέρχονται από ένα κεντρικό πυρήνα. Η φόρτωση του φαρμάκου γίνεται είτε στο εσωτερικό είτε στην περιφέρεια του δένδριμερούς⁹. Κύρια χαρακτηριστικά τους είναι η υδατοδιαλυτότητα, η βιοσυμβατότητα και η ταχεία απομάκρυνση τους λόγω του μικρού μεγέθους τους.

Οι **υδρογέλες** είναι ένα τριών διαστάσεων δίκτυο υδρόφιλων πολυμερών, ικανό να διατηρήσει μεγάλες ποσότητες ύδατος ή άλλων φυσιολογικών υγρών¹⁰.

Τα **πολυμερή** έχουν σχήμα σφαιρικό, με διακλαδώσεις

ή και μορφή πυρήνα-κελύφους. Τα πολυμερή είναι σταθερά, φθηνά και προβλέψιμα, αλλά η σταθερότητα τους σημαίνει και αργή αποδέσμευση που δεν είναι πάντα θετική. Η σύνθεση τους βασίζεται είτε στη διασπορά πολυμερών είτε στον πολυμερισμό των μονομερών. Σημαντικό πλεονέκτημα τους είναι ότι απορροφώνται από τον οργανισμό, εξαιλείοντας την ανάγκη για μετέπειτα απομάκρυνση¹².

Τα **υβριδικά νανοσωματίδια** αποτελούν το συνδυασμό οργανικών και ανόργανων ενώσεων, ενώ μπορούν να κατασκευαστούν μέσω διείσδυσης ή διασποράς ενός ανόργανου σε ένα οργανικό συστατικό. Η απαιτούμενη σταθεροποίηση των 2 ασύμβατων φάσεων επιτυγχάνεται μέσω της ανάπτυξης υδρόφοβων-υδρόφιλων αλληλεπιδράσεων, δομών συντονισμού ή ομοιοπολικών δεσμών. Μπορούν να προκύψουν εντελώς νέα υλικά και εφαρμογές σε σύγκριση με τα παραδοσιακά με δυνατότητα ελέγχου του σχήματος και της μορφολογίας.

Τέλος, τα **ανόργανα υλικά** αποτελούν μια μεγάλη κατηγορία συστημάτων μεταφοράς φαρμάκων. Τα περισσότερα ευρέως χρησιμοποιούμενα ανόργανα νανοσωματίδια περιλαμβάνουν ΜΣΝs (silica nanoparticles), νανοδομές βασισμένες στον άνθρακα, νανοδομές ευγενών μετάλλων (πχ. χρυσού), ενώσεις πυριτίου και υδροξυαπατίτη¹⁰.

Χαρακτηριστικά συστημάτων μεταφοράς

Ιδανικά ένα σύστημα μεταφοράς φαρμάκων με νανοσωματίδια πρέπει να έχει χαρακτηριστικά, όπως η καλή εναπόθεση φαρμάκου στον ιστό-στόχο, η διατήρηση χαμηλής συγκέντρωσης στους υγιείς ιστούς-όργανα, η σύνθεσή του μόνο από βιοσυμβατά και βιοαποικοδομήσιμα υλικά και ο προκαθορισμένος ρυθμός και χρόνος απομάκρυνσής του από το σώμα. Επίσης, καθοριστικής σημασίας είναι η υψηλή δυνατότητα φόρτωσης φαρμάκου, ο μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής στην αιματική κυκλοφορία, η δυνατότητα προγραμματισμού απελευθέρωσης του φαρμάκου, η απάντηση σε ερέθισμα (εξωτερικό ή εσωτερικό) και τέλος διάφορα διαγνωστικά χαρακτηριστικά.

Εκμεταλλεόμενοι μερικά από αυτά τα χαρακτηριστικά και ενσωματώνοντας τα φάρμακα σε αυτά, επιτυγχάνεται η αύξηση της διαλυτότητας τους, η επιμήκυνση του χρόνου ημίσειας ζωής τους στην συστηματική κυκλοφορία, η βελτίωση της βιοκατανομής τους, η μείωση της ανοσογονικότητάς τους, η επιτυχής μεταφορά τους στο όργανο-στόχο και τέλος η αποτελεσματική απελευθέρωσή τους¹⁰.

Μεταφορά φαρμάκου στον ιστό-στόχο

Ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα των συστημάτων μεταφοράς φαρμάκων με τη βοήθεια των νανοσωματιδίων είναι η δυνατότητα ελεγχόμενης αποδέσμευσης των φαρμάκων και ανάλογα με τον τρόπο που αυτό επιτυγχάνεται, τα συστήματα αυτά διακρίνονται στις εξής κατηγορίες:⁹

- Συστήματα προκαθορισμένου ρυθμού αποδέσμευσης.
- Συστήματα ενεργοποιούμενης αποδέσμευσης (activation – modulated systems).
- Συστήματα στα οποία η αποδέσμευση ελέγχεται από μηχανισμό ανάδρασης (feed back -regulated systems).
- Συστήματα στόχευσης (drug targeting systems).

Στα **συστήματα προκαθορισμένου ρυθμού**, η διανομή του φαρμάκου πραγματοποιείται σε ένα προκαθορισμένο ρυθμό και για ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα, ώστε να διατηρηθεί η συγκέντρωση του σε ένα σταθερό επίπεδο στο πλάσμα ή στον ιστό-στόχο, γεγονός που θεωρείται ευεργετικό για τον ασθενή. Σε αυτό συμβάλλει η κατάλληλη σχεδίαση του συστήματος, η οποία βασίζεται στην απελευθέρωση του φαρμάκου είτε με διάχυση είτε με τη διείσδυση του διαλύτη (μέσο εμφύσησης)⁷. Τα συστήματα που βασίζονται στο μηχανισμό της διάχυσης, διακρίνονται σε αυτά τύπου μεμβράνης, που ο φραγμός είναι μια πολυμερική μεμβράνη και σε αυτά τύπου μήτρας (matrix), στα οποία το φάρμακο είναι διαλυμένο εντός πολυμερικής ή κυρδούς μήτρας⁹.

Στα **συστήματα ενεργοποιούμενης αποδέσμευσης**, η αποδέσμευση επιτυγχάνεται όταν ένα ερέθισμα, εσωτερικό (πχ. pH, μικρά μόρια, ένζυμα, οσμωτική πίεση, υδροδυναμική πίεση, βιοχημικές αντιδράσεις κτλ) ή εξωτερικό (π.χ. ακτινοβολία, υπέρηχοι, ηλεκτρική, μαγνητική ή μηχανική ενέργεια, θερμότητα κτλ) πυροδοτεί την απελευθέρωση του φαρμάκου¹⁰.

Στα **συστήματα με μηχανισμό ανάδρασης**, η αποδέσμευση της φαρμακευτικής ουσίας καθορίζεται από ένα βιοχημικά ανταποκρινόμενο αισθητήρα. Ο αισθητήρας αυτός, ανιχνεύοντας μια ουσία στον οργανισμό και ανάλογα της συγκέντρωσής της, ενεργοποιεί το σύστημα, ρυθμίζοντας κατάλληλα τόσο την αποδέσμευση του φαρμάκου όσο και τον ρυθμό του⁹.

Τέλος, στα **συστήματα στόχευσης**, η απελευθέρωση του φαρμάκου πραγματοποιείται μόνο στον επιθυμητό ιστό-στόχο, εμφανίζοντας τη βέλτιστη δυνατή δράση

του σε αυτόν, αποφεύγοντας παράλληλα τις ανεπιθύμητες συστηματικές παρενέργειες και τις βλάβες στα υγιή κύτταρα του σώματος⁹.

Η επιτυχής συσσώρευση της φαρμακευτικής ουσίας στους ιστούς στόχους επιτυγχάνεται είτε με **παθητική** είτε με **ενεργητική μεταφορά** του συστήματος νανοσωματίδιο - φάρμακο.

Η **παθητική μεταφορά** βασίζεται στα διαφορετικά χαρακτηριστικά των υγιών και παθολογικών ιστών και στην εκμετάλλευση αυτών για την επιτυχή μεταφορά των ουσιών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι το φαινόμενο ενισχυμένης διαπερατότητας και κατακράτησης (EPR - Enhanced Permeability and Retention Effect), το οποίο αποτελεί τη βάση παθητικής μεταφοράς στους καρκινικούς ιστούς. Σε αυτή την περίπτωση, τα νανοσωματίδια που εφαρμόζονται στο κυκλοφορικό σύστημα χρειάζεται να εξαγγειωθούν μέσω των αγγειακών τοιχωμάτων ώστε να συγκεντρωθούν στον ιστό-στόχο όπου και θα απελευθερώσουν το μεταφερόμενο φάρμακο. Εκτός των πολύ μικρών μορίων, τα μεγαλύτερα μόρια δεν μπορούν να διεισδύσουν εξαιτίας των πολύ στενών συνδέσεων μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων του φυσιολογικού αγγειακού δικτύου. Στην περίπτωση των καρκινικών κυττάρων όμως, μεταξύ των κυττάρων του αγγειακού δικτύου υπάρχουν κενά διαστήματα μέσα από τα οποία μπορούν να περάσουν αποτελεσματικά τα νανοσωματίδια. Επίσης το λεμφικό δίκτυο, όντας απών ή δυσλειτουργικό στα καρκινικά κύτταρα, έχει ως συνέπεια την αναποτελεσματική απομάκρυνση των νανοσωματιδίων, γεγονός που βοηθάει στη συσσώρευση αυτών στους καρκινικούς ιστούς¹⁰.

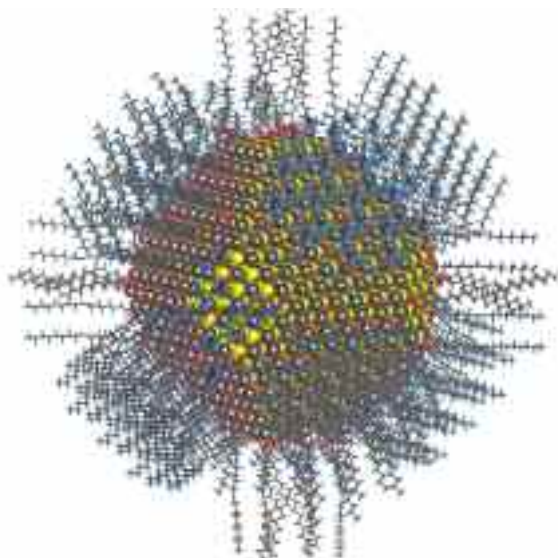
Η **ενεργητική μεταφορά** βασίζεται κυρίως στη στόχευση του ιστού στόχου, χρησιμοποιώντας διάφορα μόρια (πχ. υδατάνθρακας, πεπτιδιο, ολιγονουκλεοτίδιο κτλ.) ως υποδοχείς αναγνώρισης.

Εφαρμογές της νανοτεχνολογίας στην αντιμετώπιση νεοπλασιών

Η νανοτεχνολογία έχει αναπτυχθεί ευρέως στην αντιμετώπιση του καρκίνου. Παράδειγμα, τα C-dots, τα μικρότερα νανοσωματίδια πυριτίου. Είναι εμποτισμένα με οργανική χρωστική ουσία η οποία φθορίζεται με φλουοροσκοπική και χρησιμοποιούνται για την εντόπιση του όγκου για τους χειρουργούς.¹³ Τα Minicell νανοσωματίδια χρησιμοποιούνται σε προχωρημένους κακοήθεις όγκους. Είναι επενδυμένα από μεμβράνη μεταλλαγμένου βακτηρίου, φορτώνονται με το αντικαρκινικό paclitaxel και επενδύονται με το cetuximab, αντίσωμα που συνδέεται με τον επιδερμικό παράγοντα

ανάπτυξης που υπερεκφράζεται στα καρκινικά κύτταρα. Τα καρκινικά κύτταρα αναγνωρίζουν το βακτήριο και το ενδοκυτταρώνουν, οπότε και αρχίζει να δρα το φάρμακο που τελικά λύει το καρκινικό κύτταρο.^{14,15} Στη φωτοδυναμική θεραπεία τα νανοσωματίδια ακτινοβολούνται από εξωτερική στοχευμένη πηγή. Το φως απορροφάται από τα μεταλλικά νανοσωματίδια, που έχουν εγκατασταθεί στο στόχο και θερμαίνει τη περιοχή ή προκαλεί ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που καταστρέφουν χημικά τα διπλανά κύτταρα. Με αυτή τη τεχνική αποφεύγεται η τοξικότητα σε ολόκληρο τον οργανισμό που προκαλεί η χημειοθεραπεία.

Απεικονιστικά οι κβαντικές τελείες (εικ.1) (νανοσωματίδια με κβαντικές ιδιότητες) φθορίζουν σε υπεριώδες φως, με το πλεονέκτημα σε σύγκριση με τις οργανικές φθορίζουσες ουσίες ότι είναι πιο φωτεινές και μειονέκτημα τη μεγαλύτερη τοξικότητα. Η ιδιότητα τα μαγνητικά νανοσωματίδια ενωμένα με τα κατάλληλα αντισώματα να εντοπίζουν πρωτεΐνες και βιοδείκτες που παράγουν τα καρκινικά κύτταρα θα μπορούσε να συντελέσει στη διάγνωση του καρκίνου στα πρώιμα στάδιά του με μία εξέταση αίματος.¹⁶



Εικόνα 1: Ημιαγωγό νανοσωματίδιο (κβαντική τελεία) σουλφιδίου του μολύβδου με πλήρη παθητικοποίηση του (μέγεθος ~ 5 nm).

Πιστεύεται ότι τα μικρά και στοχευμένα νανοσωματίδια ως μεταφορείς φαρμάκων θα αποτελέσουν επανάσταση στη θεραπεία πολλών ασθενειών συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου, βελτιώνοντας τόσο την ποιότητα όσο και τη διάρκεια ζωής των ασθενών.

Πιθανόν στο μέλλον, θα αναπτυχθούν εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές που θα βασίζονται στον εξελιγμένο σχεδιασμό των νανοσωματιδίων¹⁰.

Η νανοτεχνολογία στην Οφθαλμολογία

Η νανοτεχνολογία έχει εφαρμογή και σε διάφορες παθήσεις στην οφθαλμολογία. Βασική προϋπόθεση για τη σωστή λειτουργία της όρασης αποτελεί η ακεραιότητα των κυττάρων και των ιστών στο πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα του οφθαλμού. Για τη διατήρηση αυτής της ομοιόστασης υπάρχουν μεμβράνες και φραγμοί που ελέγχουν τη μεταφορά διαφόρων βιομορίων¹². Έτσι, η μεταφορά φαρμάκων στον οφθαλμό αποτελεί μια πρόκληση καθώς η εφαρμογή τους σε διάφορα μέρη του εμποδίζεται από αυτούς τους φραγμούς όπως είναι το επιθήλιο της οφθαλμικής επιφάνειας, το δακρυϊκό φίλμ, ο αιματοαμφιβληστροειδικός και ο αιματουδατοειδικός φραγμός. Επίσης, η αποτελεσματικότητα της κατανομής του φαρμάκου εξαρτάται επίσης από την κάθαρση του από τα αγγεία του χοριοειδούς, του επιπεφυκότα και τα λεμφαγγεία¹⁷.

Η βιοδιαθεσιμότητα των συμβατικών οφθαλμικών σταγόνων είναι μικρή, εξαιτίας της φτωχής προκερατοειδικής παραμονής και διείσδυσης του φαρμάκου. Οι υπεύθυνοι παράγοντες γι' αυτό είναι η ταχεία παραγωγή δακρύων, η αποχέτευση τους και τους βλεφαρισμούς, κάτι που έχει ως αποτέλεσμα στην απώλεια φαρμάκου μετά την τοπική εφαρμογή. Έτσι για να επιτευχθεί θεραπευτικό επίπεδο φαρμάκου στην προκερατοειδική επιφάνεια απαιτείται συχνή εφαρμογή του φαρμάκου, κάτι που μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα, κερατοειδική ξηρότητα και πιθανές συστηματικές παρενέργειες⁸.

Η ανάπτυξη της νανοϊατρικής δίνει εξαιρετικές ελπίδες για την οφθαλμική φαρμακοθεραπεία, κατά την οποία αυτά τα νανοσωματίδια θα μπορέσουν να διασχίσουν τους φραγμούς του οφθαλμού¹², να βελτιώσουν την ικανότητα διείσδυσης σε βαθύτερα στρώματά του και στο υδατοειδές υγρό, (ελαττώνοντας την προκερατοειδική απώλεια φαρμάκου από την ταχεία απομάκρυνση τους με τα δάκρυα), να επιμηκύνουν τα επίπεδα συγκέντρωσης του με όλο και λιγότερο συχνή εφαρμογή του και όσο το δυνατόν να ελαχιστοποιήσουν την εμφάνιση τοξικότητας σε σύγκριση με τις συμβατικές φαρμακευτικές ουσίες^{17,18}. Η εφαρμογή των νανοσωματιδίων μέσω βλενογονοπροσκολλητικών ιδιοτήτων που έχουν, μπορούν ακόμη να αυξήσουν το χρόνο παραμονής του φαρμάκου στην προκερατοειδική επιφάνεια^{10,17}. Έτσι αυτό θα μειώνει τη συχνότητα εφαρμογών των σταγόνων για παθήσεις

του προσθίου τμήματος χωρίς να προκαλείται οφθαλμική ενόχληση. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι η ενσωμάτωση κυκλοσπορίνης Α σε νανοσωματίδια που στην επιφάνεια τους έχει ενσωματωθεί φαινυλοβορικό οξύ, με αποτέλεσμα την εξάλειψη των φλεγμονωδών διηθήσεων και την πλήρη ανάρρωση της οφθαλμικής επιφανείας¹⁹.

Όσον αφορά την εφαρμογή της νανοτεχνολογίας στην οφθαλμολογία, πραγματοποιείται εντατική έρευνα για τη θεραπεία πολλών παθήσεων, όπως είναι το γλαύκωμα, παθήσεις του κερατοειδούς (πχ. κερατοπλαστική, νεοαγγείωση του κερατοειδούς, ιογενής κερατίτιδα, τραύματα του κερατοειδικού επιθηλίου κτλ), ραγοειδίτιδες, καθώς επίσης και παθήσεις του αμφιβληστροειδούς (πχ. ΗΕΩ, χοροειδική νεοαγγείωση κτλ)¹⁷.

Μερικά παραδείγματα εφαρμογών της νανοτεχνολογίας στην μεταφορά φαρμάκων στον οφθαλμό είναι η ενσωμάτωση του αντι-ικού φαρμάκου idoxuridine σε λιπόσωμα (μικρά σφαιρικά κυστίδια, που σχηματίζονται από λιπιδική διπλοστιβάδα) αυξάνοντας την κερατοειδική διείσδυση και επιδεικνύοντας αυξημένη αποτελεσματικότητα στον έλεγχο της ερπητικής κερατίτιδας⁸. Μια ακόμη εφαρμογή τους είναι στο σύνδρομο ξηρού οφθαλμού, όπου η εφαρμογή τοπικού διαλύματος νανοσωματιδίων θα αντιμετωπίζει το σύνδρομο αυτό με μόνο μία εφαρμογή εβδομαδιαίως. Οι οφθαλμικές σταγόνες νανοσωματιδίων, όντας μη ερεθιστικές για τον οφθαλμό, θα απελευθερώνουν προοδευτικά την κατάλληλη ποσότητα του φαρμάκου στην επιφάνεια του οφθαλμού για ένα διάστημα περίπου 5 ημερών πρωτού απελευθερωθεί πλήρως και μεταβολιστεί, έχοντας ως αποτέλεσμα τόσο την εξοικονόμηση χρόνου για τους ασθενείς όσο και την μείωση της τοξικής έκθεσης τους εξαιτίας της υπέρμετρης καθημερινής χρήσης των σταγόνων¹⁹.

Ασφάλεια

Τα νανοσωματίδια ενέχουν πιθανούς κινδύνους στη χρήση τους που τίθενται υπό διαρκή διερεύνηση.²⁰ Η μεγάλη επιφάνειά τους σε σύγκριση με τον όγκο τους, τα μετατρέπει σε αντιδραστικά και καταλυτικά μικρομόρια.²¹

Τα κλινικά αποτελέσματα πρέπει να συνοδεύονται από έλεγχο ανεπιθύμητων δράσεων. Έρευνα στα νανοσωματίδια του οξειδίου του ψευδαργύρου και στη δράση τους στα κύτταρα του ανοσοποιητικού δείχνει ποικιλία αντίδρασης από ευαισθησία μέχρι κυτταροτοξικότητα²². Από την άλλη, τα νανοσωματίδια ψευδαργύρου, που εφαρμόζονται στο δέρμα ως αντιηλιακό,

επιβεβαιώνεται ότι δεν απορροφούνται από το αίμα.²³ Σε μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε όσον αφορά την τοξικότητα των νανοσωματιδίων αργύρου, οξειδίου του χαλκού και οξειδίου του ψευδαργύρου αναφέρεται ότι αυτά τα νανοσωματίδια είναι ιδιαίτερα τοξικά για βακτήρια, μαλακόστρακα, φύκια και ψάρια. Έτσι, η επίδραση τους στο φυτοπλακτόν μπορεί να έχει σημαντικά αρνητικά αποτελέσματα, ενώ οι αλλαγές στη κατασκευή και την παραγωγή του μπορεί να προκαλέσει δομικές αλλαγές στο υπόλοιπο οικοσύστημα και έμμεσα να επηρεάσει και την ποιότητα του νερού. Έτσι, η απελευθέρωση βιοκτόνων νανοσωματιδίων στα επιγεια ύδατα μπορεί να αποτελέσει απειλή για τα υδρόβιους οργανισμούς και γι' αυτό το λόγο, ο κύκλος της ζωής των νανοσωματιδίων πρέπει να ελεγχθεί είτε με ένα ασφαλή σχεδιασμό αυτών είτε, εφόσον είναι εφαρμόσιμο, με ελεγχόμενη διάθεση τους²⁴.

Συμπερασματικά, οι αναδιατυπώσεις υπαρχόντων φαρμάκων με πρόσμιξη νανοσωματιδίων επιβάλλεται να βασίζονται σε εκ νέου μελέτες πάνω στη φαρμακοκινητική τους και τις ανεπιθύμητες ενέργειες και όχι στις πληροφορίες ασφαλείας από κλινικές δοκιμές πριν την αναδιατύπωση. Η εφαρμογή των νανοσωματιδίων θα πρέπει να μελετάται προσεκτικά με διακριτά, διαδοχικά στάδια πειραματισμών και γνώμονα την εξέλιξη των τεχνολογιών χωρίς παράπλευρες απώλειες.

NANOPARTICLES AND APPLICATIONS IN MEDICINE

A. Diafas¹, S. Kalampaliki¹, A. Dendrinou-Samara², A. Goulas³, A. Kakavouti-Doudou⁴, V. Karampatakis¹

1. Laboratory of Experimental Ophthalmology, Aristotle University of Thessaloniki

2. Laboratory of Inorganic Chemistry, Department of Chemistry, Aristotle University of Thessaloniki

3. Laboratory of Pharmacology, Aristotle University of Thessaloniki

4. A' Ophthalmologic Clinic of Aristotle University, AHEPA, Thessaloniki

Abstract

Nanotechnology is a term used to describe the creation and use of functional structures at the nanoscale, in sizes between 1-100nm (10⁻⁹m). Applications arise as a consequence of the evolutionary capacity of science and

technology to investigate and work in an increasingly smaller scale. Being applied in almost all areas of science, such as computer science, medicine, engineering and energy, they are considered as a source of new perspectives in technological advancement.

Key words: nanoparticles, nanotechnology, nanoscale, nanometer, medicine, ophthalmology

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. K. M. Krishnan "Biomedical Nanomagnetism: A spin through possibilities in imaging diagnostics and therapy" *IEEE Transactions on Magnetics* 2010; 46:2523-2558.
2. C. N. R. Rao J. Mater. "Science and technology of nanomaterials: current status and future prospects" *Chem.* 2001; 2887-2894.
3. J. Helfin Springer "Introduction to Nanoscale Science and Technology" 2004.
4. A. Govindaraj Dalton "Synthesis of inorganic nanomaterials" *Trans.* 2007; 3728-2749.
5. Buffat Ph, Borel JP. "Size effect on the melting temperature of gold particles". *Physical Review A* 1976; 13(6):2287.
6. Taylor RA, Otanicar T, Rosengarten G. "Nanofluid-based optical filter optimization for PV/T systems". *Light: Science & Applications* 2012; 1(10): e34.
7. Mitchnick MA, Fairhurst D, Pinnell SR. "Microfine zinc oxide (Z-cote) as a photostable UVA/UVB sunblock agent". *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999; 40(1):85-90.
8. Xu Q, Kambhampati SP, Kannan RM., Nanotechnology approaches for ocular drug delivery. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2013; 20(1):26-37.
9. Βούλγαρη Ε., Αυγουστάκης Κ. Μάιος. Υβριδικά μαγνητικά νανοσωματίδια για τη στοχευμένη χορήγηση σισπλατίνης σε καρκινικούς όγκους, 2013.
10. Sun T, Zhang YS, Pang B, Hyun DC, Yang M, Xia Y. Engineered nanoparticles for drug delivery in cancer therapy. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2014; 53(46):12320-64.
11. Rao S, Tan A, Thomas N, Prestidge C. "Perspective and potential of oral lipid-based delivery to optimize pharmacological therapies against cardiovascular diseases". *Journal of Controlled Release* 193:174-187.
12. Nakhilband A, Barar J, Impacts of nanomedicines in ocular pharmacotherapy, *Bioimpacts.* 2011; 1(1):7-22.
13. Gibney, Michael (18 April 2013). "Cornell nanosized 'dots' for diagnostics may now deliver drugs".
14. Elvidge, Suzanne (11 November 2012). "Bacterial 'minicells' deliver cancer drugs straight to the target".
15. "First trial in humans of 'minicells': a completely new way of delivering anti-cancer drugs".
16. Zheng G, Patolsky F, Cui Y, Wang WU, Lieber CM. "Multiplexed electrical detection of cancer markers with nanowire sensor arrays". *Nat Biotechnol.* 2005; 23(10): 1294-1301.
17. Zhou HY, Hao JL, Wang S, Zheng Y, Zhang WS. Nanoparticles in the ocular drug delivery., *Int J Ophthalmol.* 2013; 6(3):390-396.
18. Mun EA, Morrison PWJ, Williams AC, Khutoryanskiy VV. On the Barrier Properties of the Cornea: A Microscopy Study of the Penetration of Fluorescently Labeled Nanoparticles, Polymers, and Sodium Fluorescein, *Mol. Pharmaceutics* 2014; 11:3556-3564.
19. Liu S, Chu Ning Chang, Verma MS, Hileeto D, Muntz A, Stahl U, Woods J, Jones LW, Gu FX, Phenylboronic acid modified mucoadhesive nanoparticle drug carriers facilitate weekly treatment of experimentally-induced dry eye syndrome, *Nano Research* February 2015; 8(2):621-635.
20. Rod M. "Sizing up targets with nanoparticles". *Nature nanotechnology* 2008; 3(1):12-13.
21. Ying J. *Nanostructured Materials.* New York: Academic Press, 2001.
22. Hanley C, Thurber A, Hanna C, Punnoose A, Zhang J, Wingett DG, Thurber, Hanna, Punnoose, Zhang, Wingett. "The Influences of Cell Type and ZnO Nanoparticle Size on Immune Cell Cytotoxicity and Cytokine Induction". *Nanoscale Res Lett* 2009; 4(12):1409-1420.
23. Benson H, Sarveiya V, Risk S, Roberts MS. "Influence of anatomical site and topical formulation on skin penetration of sunscreens. *Therapeutics and Clinical Risk Management,* 2005; 1(3):209-218.
24. Bondarenko O, Juganson K, Ivask A, Kasemets K, Mortimer M, Kahru A., Toxicity of Ag, CuO and ZnO nanoparticles to selected environmentally relevant test organisms and mammalian cells in vitro: a critical review, *Arch Toxicol* 2013; 87(7):1181-1200.