

NANOMEDICÍNA – SOUČASNÝ STAV A PERSPEKTIVY: VELKÝ POTENCIÁL, NEBO JEN MÓDNÍ SLOGAN?

VLADIMÍR KRÁL^{a,b}, JAN ŠOTOLA^b, PETR NEUWIRTH^b, ZDENĚK KEJÍK^a, KAMIL ZÁRUBA^a a PAVEL MARTÁSEK^c

^a Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^b Zentiva, a.s. Praha, U kabelovny 130, 102 37 Praha 10, ^c 1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Kateřinská 32, 121 08 Praha 2

Došlo 12.9.05, přijato 7.11.05.

Klíčová slova: nanotechnologie, nanomedicína, nanočástice, kvantové tečky, nanokapsle, nanoslupky, dendrimery, cílený transport léčiv, respirocyty

Obsah

1. Úvod
2. Oblasti využití nanomedicíny
3. Nedestruktivní diagnostika
 - 3.1. Využití nanočástic
 - 3.2. Využití mikročipů
4. Terapie
 - 4.1. Cílený transport léčiv
5. Nanomedicína v budoucnosti
 - 5.1. Respirocyty
 - 5.2. Mikropožirače

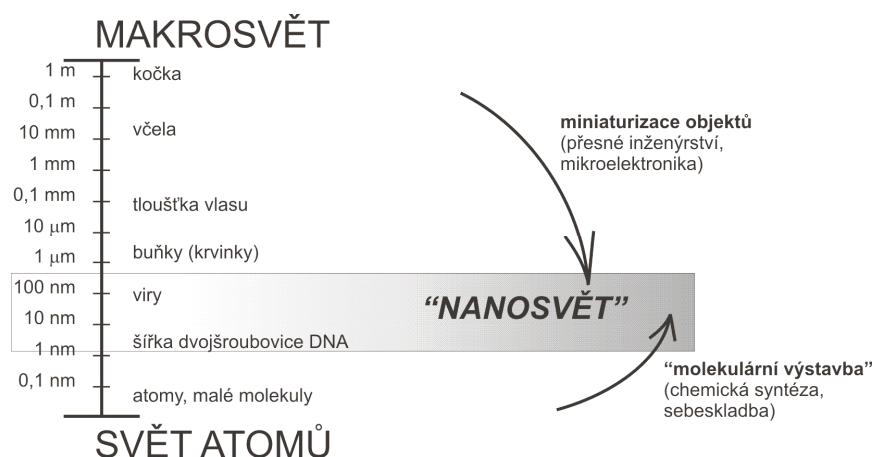
1. Úvod

Nanotechnologie otevírá možnosti pracovat na úrovni supramolekulárních systémů o velikosti od jednotek až ke 100 nm (připomeňme, že jeden nanometr je miliontina milimetru). Jejím cílem je porozumět fundamentálně novým vlastnostem vyplývajícím z rozměrů částic tohoto „nanosvěta“ (obr. 1), vytvářet technologie vedoucí k přesně navrženým nanočásticím s požadovanými vlastnostmi a nalézt technologie, jak s nimi zacházet. Díky svým rozměrům se nanočástice dostávají „blízko“ ke svým cílovým biologickým entitám.

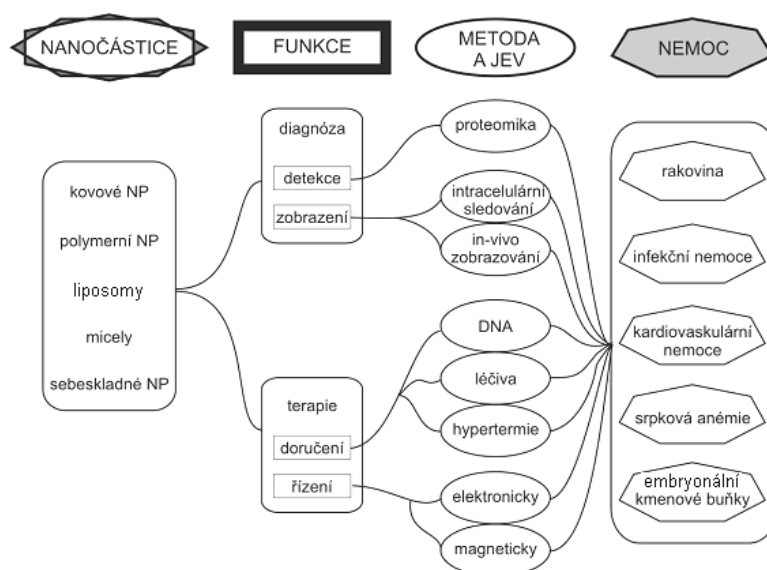
Nanotechnologie je definována jako oblast, která aplikuje principy platící na úrovni nanočástic a techniky pro porozumění vlastnostem vedoucí k novým materiálům a nástrojům. Podle definice NIH (National Institute of Health, USA) je nanomedicína definována jako aplikace nanotechnologie pro diagnózu, léčení, monitorování a kontrolu biologických systémů. Výzkum se soustřeďuje především na racionální transport diagnostických a terapeutických látek dovolující odstranit vedlejší účinky a přesně zacílit na požadované místo v organismu.

Během několika málo let došlo k prudkému rozvoji nanotechnologie na poli medicíny a farmaceutického výzkumu. Jak již bylo uvedeno, nanotechnologie se zabývá objekty velikostí jednotek až stovek nanometrů. V čem je zvláštnost této oblasti velikostí? Nanotechnologie otevřely nový pohled na porozumění vlastnostem látek. Klasicky vzdělaný chemik by ještě na konci minulého století řekl, že vlastnosti látek jsou určovány jejich chemickým složením. To jistě zůstává pravdou, ale není to přístup zcela vyčerpávající popis a charakterizaci vlastností.

Nanotechnologie otevírají nové úhly pohledu. Vlastnosti látek jsou totiž také funkcí velikosti částic, z nichž se



Obr. 1. Existence „nanosvěta“ na rozhraní makrosvěta a světa atomů a metody jeho dosažení



Obr. 2. Základní jevy a principy aplikace nanotechnologie v medicíně

skládají, protože právě velikost částic, pokud se dostaneme do oblasti nanosvětla, určuje výsledné vlastnosti. Velikost částic určuje např. bod tání a spektrální vlastnosti dané látky. Vědci z oblasti katalýzy o těchto skutečnostech vědí už několik desítek let, v poslední době se ale objevují zcela nové souvislosti. V oblasti medicíny také platí, že např. při farmakologické intervenci účinnost aktivní farmaceutické komponenty závisí na velikosti částic.

Naše znalosti příčin velké řady chorob se v posledních letech dostaly z úrovně znalostí orgánového postižení na úroveň celulární, subcelulární, organelovou a molekulární. V prudkém kontrastu k současným diagnostickým možnostem je naše neschopnost účinného terapeutického zásahu s minimem nežádoucích efektů u řady chorob, postihujících velké skupiny obyvatel. Odhalení cest, které umožní dopravit léčivo ve správný čas nejen do postiženého buněčného systému, ale které umožní individuálně reagovat vlastním sebeskladným procesem na signály vychýleného buněčného, resp. organelového metabolismu, přešlo využitím dostupných nanotechnologií z oblasti fikce do možností skutečného terapeutického zásahu (obr. 2).

2. Oblasti využití nanomedicíny

Nanomedicína je jedno z odvětví výzkumu a vývoje oboru nanotechnologií. Nanomedicínu můžeme definovat jako monitorování, reparaci (opravu) s následnou kontrolou lidských biologických systémů na buněčné úrovni užitím materiálů a struktur navržených na molekulární úrovni. Tento přehledový článek shrnuje možnosti, které nanotechnologie může přinést současné medicíně.

Nanomedicína se zabývá několika základními oblastmi:

- molekulární medicína (včasná detekce onemocnění, náhrada některých tkání a orgánů),

- regenerativní medicína biokompatibilními materiály,
- chirurgie v nanoměřítku,
- cílený transport léčiv,
- studium vlivu nanoobjektů na zdraví a životní prostředí,
- aplikace magnetických nanočástic pro diagnostiku a terapii.

Světové investice do nanotechnologií stále rostou. Americká vláda rozhodla investovat do výzkumu nanotechnologií ve fiskálním období 2005–2008 celkem 3,7 mld dolarů. Prodej v oblasti nanotechnologií prudce roste. Meziroční nárůst prodeje je v USA 37,2 %, v západní Evropě 31,5 % a v Japonsku 37,5 % (cit.¹).

3. Nedestruktivní diagnostika

V průběhu 20. století byla vyvinuta řada metod, umožňujících přesnou a rychlou analýzu velkého množství biologicky významných analytů. Jejich obecnou nevýhodou je však častá nutnost lýzy buněk². Tím dochází nejen ke zkreslení analýzy vlivem vyrovnání koncentrací bioanalytů v jednotlivých buněčných částech, ale i vlivem oxidačních a metabolických změn bioanalytů. Proto se dnes těší rostoucímu zájmu metody, které jsou založeny na nedestruktivní bázi a poskytují v reálném čase informaci o prostorové distribuci analytu v jednotlivých oddílech buněk².

Pro splnění tohoto náročného úkolu jsou obvykle využívány velmi citlivé postupy založené na fluorescenční mikroskopii. Jako fluorescenční senzory jsou do buněk dopraveny sloučeniny vykazující výrazné změny ve fluorescenčním chování v závislosti na koncentraci vybraného analytu. Tímto způsobem byla dokumentována celá řada

buněčných procesů. Možnosti metod však narážejí na cytotoxicitu většiny organických fluoroforů, specifické ovlivnění některých buněčných funkcí a na heterogenní distribuci těchto sloučenin v intracelulárním prostoru v závislosti na jejich afinitě k jednotlivým kompartmentům³.

Pro odstranění těchto vlivů a realizaci neinvazivní intracelulární analýzy je třeba senzor, který musí být nejméně stonásobně menší než buňka. Dále je nutné, aby byla senzorická molekula izolovaná od buněčného prostředí pomocí biokompatibilní matrice, která je přístupná pro analyt. Pokud splníme tyto podmínky, je možné vyrobit biokompatibilní nanosenzory, které mají v sobě zakotvené senzorické molekuly velmi rozmanitých typů (enzymy, protilátky, silně hydrofobní sloučeniny) ve spojení s vhodnými fluorofory².

3.1. Využití nanočástic

Nanočástice, používané v bioanalytických medicínských stanoveních, můžeme rozdělit do několika strukturálních typů: kvantové tečky, dendrimery, kovové a polovodičové nanočástice, magnetické nanočástice.

Kvantové tečky (z angl. quantum dots, QDs) jsou monodisperzní anorganické nanokrystalové částice z polovodičového materiálu o velikosti povrchu 2–10 nm². Na povrchu jsou proteiny nebo krátké fragmenty DNA. Částice mohou být spojeny s biomolekulou za vzniku fluorescenční sondy. Fluorescenční sonda založená na kvantových tečkách má několik výhod ve srovnání s klasickými fluorescenčními barvivými. Pásky emisního spektra sondy jsou úzké a symetrické. Dále mají sondy vynikající fotostabilitu a jejich absorpční spektra umožňují excitaci v odlišných barvách jedním zdrojem. Jejich vysoké fotostability se využívá při monitorování intracelulárních procesů. Sondy představují významný pokrok při simultánním studiu různých biologických cílů v jedné buňce. Byla prokázána jejich nulová toxicita v biologickém prostředí. Biokonjugáty kvantových teček mohou být např. použity pro hybridizaci DNA a studium bodových mutací, vedoucích k fenotypickému projevu onemocnění. Kvantové tečky byly rovněž použity pro studium mobility nádorových buněk⁴.

Další typem nanočástic jsou dendrimery, vysokomolekulární až makromolekulární struktury skládající se mnoha větví (dendronů), které jsou pravidelně umístěny kolem centrálního jádra. Syntéza dendrimerů je vedena tak, že dochází ke vzniku různých dutin (kavit) či kanálků, které umožňují interakci s řadou vybraných molekul. Strukturální dokonalost dendrimerů byla podnětem pro řadu biomedicínských aplikací – zesílení molekulárního efektu, navození vysoké lokální koncentrace léčiva, molekulární značení. V diagnostice se dendrimery používají v zobrazovacích technikách jako kontrastní látka při zobrazení měkkých tkání (např. orgány a krevní kanály)⁵.

Kovové a polovodičové nanočástice mají vynikající optické a elektrochemické vlastnosti⁶. Biologické molekuly mohou být imobilizovány na nanočástici různými technikami, které zahrnují fyzikální adsorpci, elektrostatické vazby, specifické rozpoznávání a kovalentní připojení. Tyto nanočástice jsou modifikovány různými biologický-

mi molekulami, jako jsou enzymy, protilátky, ostatní proteiny, DNA a oligonukleotidy. Je velmi dobře známo, že jak polymery, tak malé molekuly mohou ovlivňovat chování biomolekul. Takto modifikované nanočástice mají značný terapeutický efekt. Molekulární značení biomolekul různými fluorescenčními barvivými (sondami) by mohlo poskytovat informace o jejich dynamice nebo konformaci a mělo by velké využití v diagnostice. Byly např. připraveny zlaté nanočástice obsahující merkaptoundecyltrimethylamonium rozeznávající dvouvláknovou DNA. Polovodičové částice (např. CdS, CdSe, ZnS) mohou být použity jako fluorescenční značky pro imunosenzorovou analýzu DNA. Tyto částice umožňují ladit vlnovou délku emitovaného záření, mají úzké emisní pásy a až stonásobnou stabilitu oproti molekulárním fluorescenčním značkám. Nanočástice CdSe a ZnS s avidinem byly použity jako fluorescenční značky pro biotinované protilátky. Takto značené protilátky byly využity pro detekci toxinů stafylokoků a cholery.

Magnetické nanočástice jsou široce studovány a používány v různých oborech medicíny a biologie pro magnetické navádění léčiv, radiofarmak, při magnetickém rezonančním zobrazování a při čištění DNA a RNA (cit.⁷). Tyto částice obsahují magnetit (Fe₃O₄). Aby nedocházelo k adsorpci proteinů na jejich povrch, jsou pokryty polymerní vrstvou (polyethylenglykol, dextran).

3.2. Využití mikročipů

Na rozdíl od výše popsaných metod, analýza pomocí mikrodestiček vyžaduje lýzu buněk. Přesto se jedná o velmi slibné metody⁸. Nejčastější používanou metodou je analýza DNA, nebo RNA pomocí DNA čipu. Jejich funkce je založena na hybridizaci oligonukleotidových sond. DNA čipy obsahují matici, na které jsou rozprostřeny různé oligonukleotidy detegující simultánně odlišné sekvence DNA, což umožňuje provádět analýzy paralelně. Zakotvení DNA na povrch čipu může být provedeno několika způsoby: vazbou aktivovaných oligonukleotidů k čipu, jehož povrch je modifikován aminoskupinami, vazbou DNA modifikované merkaptoskupinami přímo ke zlatému povrchu, elektrochemickou polymerizací pyrrolů s navázanými oligonukleotidy, interakcí DNA se samoskladnou vrstvou pyrrolů, specifickou interakcí oligonukleotidů modifikovaných biotinem se streptavidinem imobilizovaným přímo na zlatém povrchu, nebo konečně imobilizací pomocí lipidové dvojvrstvy. Detekce je prováděna radioaktivně, fluorescenčně nebo elektrochemicky značenými probami.

Obdobně jako DNA čipy fungují i čipy proteinové. Nesou navázaný protein a sleduje se jeho interakce s analyty (proteiny, nízkomolekulárními látkami). Metoda je ve srovnání s DNA čipy komplikována denaturací proteinů při vazbě na čip a nespecifickými hydrofobními interakcemi. Pro diagnostiku mají především význam mikrodestičky s protilátkami⁹. Pro zjištění vazby analytu na protilátku se používají immunochemické metody jako ELISA, sendvičová metoda a další.

4. Terapie

V terapii se nanočástice mohou použít buď přímo jako aktivní činidla, nebo jako nosiče léků. Jejich použití pro transport léčiv má ve srovnání s klasickým způsobem řadu výhod: ochranu léčiv a dalších biologicky aktivních látek před degradací v organismu, zvýšení stability transportovaných látek a větší kontrolu distribuce látek v organismu.

Vlastnosti nanočástic nejsou závislé jen na jejich tvaru a velikosti, ale také na jejich povrchové modifikaci¹⁰. Například nanočástice s dextranovou vrstvou mohou být použity pro selektivní dopravu léčiva do specifických tkání, např. lymfatických uzlin nebo mozkového tumoru. Povrch modifikovaný dextranem navíc nanočástici chrání před fagocytosou a prodlužuje dobu pobytu nanočástice v krvi. Nyní se ukazuje, že důležité je provádět selektivní transport nejen do vybraných tkání, ale i do vybraných organel¹¹. Nanočástice mohou být použity např. jako fotosenzitizéry při fotodynamické terapii. Po absorpci světla molekula produkuje singletový kyslík, který ničí cílovou buňku¹².

Nedávné práce ukázaly, že imobilizace fotosenzitizérů na nanočásticích, např. silikagelu, vede k výraznému zlepšení terapeutických vlastností oproti volnému senzitivizéru.

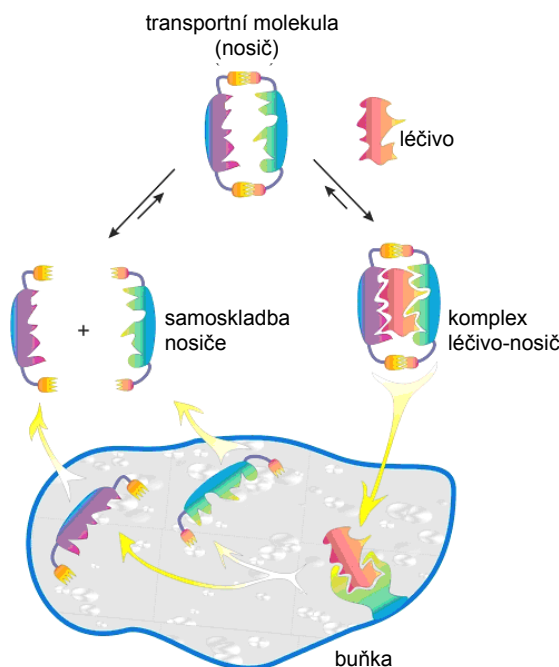
4.1. Cílený transport léčiv

Díky snížení velikosti částic a výhodnému poměru velikost částice/velikost povrchu dovoluje nanotechnologie zvýšit rozpustnost lipofilních látek za fyziologických podmínek. Tím ale využitelnost v oblasti nanosvětla nekončí.

Cílený transport léčiva do cílové tkáně je jednou z potenciálně nejzajímavějších aplikací nanotechnologie, a to především díky tomu, že řada léků působí velmi nespecificky. Podléhají obecnému distribučnímu pravidlu v organismu a díky ataku zdravých tkání, především u chemoterapií to způsobuje značné vedlejší efekty. Podobně také protizánětlivá léčiva vyžadují (např. v případě chronické artritidy) cílenou lokalizaci, aby bylo zabráněno vedlejším účinkům a naopak vyvolán žádoucí terapeutický efekt.

Cílený transport léčiv v pohledu nanomedicíny je založen na obecném postupu, kdy nanočástice v sobě inkapsuluje léčivo (obr. 3). Přitom nanočástice sama, nebo rozpoznávací elementy na jejím povrchu, umějí na základě specifických receptorů na povrchu buňky najít to pravé místo pro účinek. Vlastní realizace zahrnuje přípravu nanočástic, zachycení léčiva a připojení specifického receptoru, např. protilátky.

I když je základní myšlenkový postup pro cílený transport léčiv (TDD – Targeted Drug Delivery) jednoduchý, transportní systém musí splňovat řadu podmínek. Předně musí mít nanočástice vysokou kapacitu pro zvolené léčivo. Dále musí zůstat stabilní za fyziologických podmínek, obvykle v kardiovaskulárním systému. Těmto požadavkům dobře vyhovují např. liposomy. Řada různých typů liposomů pro cílený transport léčiv byla již schválena regulačními autoritami. Liposomů se např. využívá k cílenému transportu tetracyklinového antineoplastika doxorubicinu. Doxorubicin je vnesen do stabilního liposomu, čímž dojde k tvorbě nanoagregátu s vysokým obsahem léčiva. Dalším důležitým faktorem je kontrolované uvolně-



Obr. 3. Příklad transportu léčiva do buňky; po samoskladbě transportní molekuly dojde k navázání léčiva a jeho dopravě do buňky, kde dojde k disociaci komplexu. Léčivo se naváže na příslušný receptor a transportní molekula vycestuje ven. Proces je řízen koncentračně

ni léčiva v cílové tkáni. To obvykle závisí na typu léčiva a způsobu inkapsulace. Cílem je kontrolované uvolňování léčiva v terapeutickém rozmezí. Uvolňování léčiva lze nastartovat např. působením intracelulárních látek, či kolapsem liposomů v důsledku snížené hodnoty pH v cílové tkáni¹³.

V současné době je kontrolovaná rychlost uvolňování léčiv centrálním bodem aplikace nanotechnologií pro chemoterapii, protože v řadě případů uvolňování účinné látky probíhá nedostatečným způsobem. Jeden z atraktivních způsobů řešení spočívá v destabilizaci liposomu indukovaného enzymem. V současné době se také používají polymerní micely, které ale mají oproti liposomům obvykle nízký enkapsulační objem pro léčivo. Další postupy využívají pH senzitivní transportní nanočástice.

Dendrimery, větvené supramolekulární, či polymerní systémy, se dají také použít jako nosiče protinádorových léčiv (obr. 4). Např. dendrimer obsahující aminové skupiny byl použit pro dopravu 5-fluorouracilu. Dendrimery lze také použít přímo v terapii. V současnosti je nejaktivnější oblastí ve výzkumu terapeutik využívajících nanočástic genová transfekce prováděná dendrimery jako neviróvými vektory¹⁴. Komerčně dostupné polyaminové a polypropylované dendrimery jsou vzhledem ke svému kladnému náboji používány za fyziologických podmínek při genové terapii. Dendrimery s aniontovými skupinami, např. sulfátovými nebo se zbytky sialové kyseliny (kyseliny *N*-acetylneuraminové), se dají použít jako antivirové prostředky¹⁵ a jsou schopny snížit počet infekčních částic v krvi. Jejich účinek spočívá v napodobování anionického buněčného povrchu. Polylysinový dendrimer se sulfátovými a naftylovými skupinami se používá jako inhibitor viru *Herpes simplex*. Obdobný dendrimer má antivirální účinky vůči HIV. Tento dendrimer působí také ve fázi replikace, neboť interferuje s HIV integrasou a reverzní transkriptasou. Na rozdíl od antivirových dendrimerů obsahují antibakteriální dendrimery kationické skupiny, jako jsou aminy a tetraalkylaminové soli. Jejich účinek je založen na lýze anionické bakteriální membrány. Tyto dendrimery působí jak na Gram-negativní, tak na Gram-pozitivní bakterie. Polylysinové dendrimery s mannosylovými skupinami mohou inhibovat adhezi *E. coli* na krevní buňky a shlukování červených krvinek. Dendrimery se dají také použít při léčbě rakoviny, a to např. jako fotosenzitizéry ve fotodyna-

mické terapii. Po absorpci světla molekula produkuje singletový kyslík, který ničí nádorovou buňku.

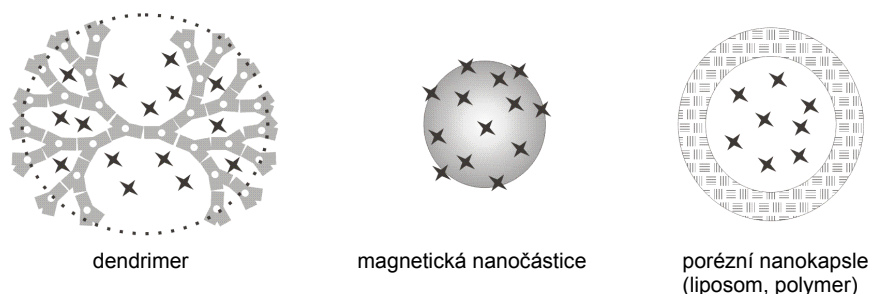
Při transportu léčiv magnetickými nanočásticemi např. do nádoru se výhodně používá magnetických vlastností těchto nanočástic¹⁶ (viz obr. 4). V místě nádoru je umístěn magnet a nanočástice s léčivem (Doxorubicin, Mitomycin C, Methotrexat, Camptothecin atd.) jsou tam dopraveny injekčně.

Dalším způsobem transportu léčiv v organismu je jejich inkapsulace. Tento proces zahrnuje použití liposomů a polymerů, které jsou použity jako nanočástice (1 až 100 nm). Kolem léčiva vznikne kapsle. Z ní je léčivo uvolněno její biodegradací v organismu. Tato metoda se zkouší pro léčbu neurologických a očních poškození. Firma Adventus Life Sciences zkouší použít doxorubicin inkapsulovaný polybutylkyanoakrylátem pro léčbu mozkových nádorů. Povrch této nanočástice obsahuje polysorbát 80, čímžž dojde k záměně nanočástice za lipoproteiny, a tím je umožněn průchod přes mozkovou bariéru.

Další zajímavou a významnou skupinou nanomolekul používaných pro léčbu řady různých chorob jsou fulereny¹⁷. Rozpustné deriváty fulerenů jsou slibnými farmaceutickými činidly. Tyto deriváty mají dobrou biokompatibilitu a jejich toxicita je nízká i ve vysokých koncentracích. Fulereny jsou duté koule s průměrem 1 nm sestavené nejčastěji ze 60 uhlíkových atomů (C₆₀). Jejich konstrukce umožňuje přiřadit léčivu, které je na nich zakotveno, určitou prostorovou orientaci. Systém je vyvinutý pro spojení fulerenu s protilátkou nebo s jiným prostředkem pro navedení na cíl. Tyto systémy např. zahrnují fulereny s chemoterapeutickými léčivy, fulereny s radiofarmaky a fulerenové liposomální systémy. Fulerenové deriváty se používají jako antivirová činidla, při fotodynamické terapii, při léčbě Parkinsonovy choroby, při terapii nádorů a v dalších aplikacích. Fulerenové deriváty byly navrženy rovněž pro léčbu AIDS a rakoviny.

Nanoslupky jsou zlatem pokryté křemíkové nanočástice, které obsahují léčivo. Nanoslupky mohou absorbovat světelnou energii a přeměnit ji v teplo. Zkoumá se jejich použití jako antinádorových látek⁶.

Zeolity jsou krystalické porézní hlinotokřemičitany¹⁸. Zeolity mohou absorbovat různé malé molekuly (plyny, kapaliny s nízkou molární hmotností, jako je voda a methanol), usnadňovat iontovou výměnu a fungovat jako



Obr. 4. Nanočástice pro cílený transport léčiv (léčivo je symbolizováno hvězdičkou)

molekulární síta. Vykazují vysokou stabilitu bez ohledu na prostředí, v němž se vyskytují, a jsou prakticky netoxické. Kovové komplexy zeolitů mohou sloužit jako nosiče kyslíku, a tak napodobovat cytochrom P450. V současnosti se pracuje na novém typu kontrastních látek pro magnetickou tomografii na bázi zeolitového komplexu Ga^{3+} . Zeolity byly také použity jako protinádorové činidlo. Nanozeolitické krystaly byly také použity jako hemostatické činidlo¹⁹. Při srovnání s klasickým postupem bylo pozorováno výrazné zlepšení.

5. Nanomedicína v budoucnosti

V průběhu 15–20 let se očekává zavedení zcela nových zařízení na bázi aplikace nanotechnologií v medicíně a farmacii. Pro ilustraci tohoto přístupu uvádíme dva příklady – respirocyty a mikropožírače.

5.1. Respirocyty

Jedním z možných příkladů budoucích zařízení je umělá mechanická červená krvinka, označovaná jako respirocyt. Jako zdroj energie zařízení používá krevní glukosu, je schopno dopravit do tkání 236 krát více kyslíku na jednotku objemu než přírodní červená krvinka a poradí si s uhličitanovou kyselostí. Tento nanorobot je sestaven z 18 miliónu atomů precizně spojených chemickou vazbou do tlakové nádrže. Maximální kapacita zařízení je 3 miliardy molekul O_2 a CO_2 . Nanopočítačová řídicí jednotka může být programována pomocí akustických signálů. Respirocyty mohou být využity při transfúzi krevních náhrad, léčbě anemie (chudokrevnosti), plicních chorob, pro usnadnění kardiovaskulárních a neurovaskulárních léčebných zákroků atd.

5.2. Mikropožírače

Dalším takovým zařízením je mikropožírač. Zařízení je konstruováno pro destrukce mikrobiálních patogenů. Poté, co zařízení provede adhezi na cílový mikroorganismus, teleskopické robotické tykadlo, vysunutě ze speciálního zásobníku na povrchu zařízení, pevně uchopí mikroorganismus. Ten je následně přenesen do likvidační komory. Po mechanickém rozsekání je buňka vytlačena do oddělených trávicích komor, kde enzymy převedou buňku na aminokyseliny, cukry, nukleotidy, mastné kyseliny, glycerol. Zařízení je schopno provést více než 80 likvidačních zásahů.

Nanotechnologie již mění a v blízké budoucnosti mohou zásadním způsobem změnit diagnostiku, monitorování metabolických odchylek a následné farmakologické zásahy s výrazným důrazem na individualizaci léčby.

LITERATURA

1. Flinn T., Wei Ch.: *Nanomedicine 1*, 47 (2005).
2. Lu J. Z., Rosenzweig Z., Fresenius J.: *Anal. Chem.* 366, 569 (2000).
3. Aylott J. W.: *Analyst 128*, 309 (2003).
4. Parak W. J., Boudreau R., Gros M., Gerion D., Zanchet D., Micheel Ch. M., S. Williams Alivisatos A. P., Larabell C.: *Adv. Matter 14*, 882 (2002).
5. Stirib S. E., Frey H., Haag H.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 41, 1329 (2002).
6. Katz E., Willner I.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 43, 6042 (2004).
7. Bergemann C., Müller-Schulte D., Oster J., Brassard J., Lübbe A. S.: *J. Magn. Magn. Mater.* 194, 45 (1999).
8. Venkatasubbarao S.: *Trends Biotechnol.* 24, 630 (2004).
9. Pavlíčková P., Schneider E. M., Hug H.: *Clin. Chim. Acta 343*, 17 (2004).
10. Lemarchand C., Grefa R., Couvreur P.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58, 327 (2004).
11. Gustavo R., Rosania: *Curr. Top. Med. Chem.* 3, 659 (2003).
12. Pushpan S. K., Venkatraman S., Anand V. G., Sankar J., Parmeswaran D., Ganesan S., Chandrashekar T. K.: *Curr. Med. Chem.* 2, 187 (2002).
13. Barenholz Y.: *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 6, 66 (2001).
14. Liu M., Frechet J. M. J.: *Pharm. Sci. Technol. Today* 6, 393 (1999).
15. Boas U., Heegaard P.: *Chem. Soc. Rev.* 33, 43 (2004).
16. Rudge S., Peterson C., Vessely C., Koda J., Stevens S. L.: *Catterall J. Control. Release* 74, 335 (2001).
17. Gordon N., Sagman U.: *Nanomedicine Taxonomy Canadian NanoBusiness Alliance 2003*, 1.
18. Tosheva L., Valtchev V. P.: *Chem. Mater.* 17, 2494 (2005).
19. Alam H. B., Burris D., DaCorta J. A.: *Military Medicine* 170, 63 (2005).
20. Robert A., Freitas J. D.: *Nanomedicine 1*, 2 (2005).

V. Král^{a,b}, J. Šotola^b, P. Neuwirth^b, Z. Kejík^a, K. Záruba^a, and P. Martásek^c (^a*Institute of Chemical Technology, Prague*, ^b*Zentiva Co., Prague*, ^c*1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague*): **Nanomedicine – Current Status and Perspectives: A Big Potential or Just a Catchword?**

In this paper the current situation in the field of nanotechnology is reviewed. Conceivable participation of nanotechnologies in an effort to solve many problems of the contemporary medicine is outlined. The potential of these new technologies in medicine and pharmacy is demonstrated on several diagnostic (intracellular analysis) and therapeutic applications (target drug delivery).