

## Metal nanopartikulen erabilera nanoteknologia farmazeutikoan

*(The pharmaceutical nanotechnology revolution)*

Luz Fidalgo Mayo\*

Kimika Organikoa eta Ezorganikoa Saila. Farmazia Fakultatea.  
Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Vitoria-Gasteiz


**LABURPENA:** Norio Taniguchi zientzialari japoniarrak 1974.urtean nanoteknologia hitza erabili eta definitu zuen lehenengo aldiz. Handik geroztik, mikroskopia elektronikoaren aurrerapausoak bultzatuta, ohiz kanpokoa den teknologia berri honek gailendu besterik ez du egin. Nanoteknologia materia eskala atomikoan kontrolpean izatean datza eta bera erabilita etorkizunean gure bizitzako alderdi askotan izugarritzko garapena lortuko da. Azken hogeitun urteotan medikuntza eta farmazia arlotan ikerkuntza ugari nanoteknologiaren abantailak aztertu dituzte eta egun emaitza ikusgarriak sortzen ari dira. Artikulu honetan haietariko batzuk aurkezten dira, metal nanopartikuletan, nagusiki, arreta jarritz.

**HITZ GAKOAK:** nanoteknologia, nanomedikuntza, farmako

**ABSTRACT:** *In 1974, Japanese scientist Norio Taniguchi first used and defined the nanotechnology word. Since then, driven by advances in the electron microscope, this fascinating new technology has only just prevailed. Nanotechnology is about controlling matter on an atomic scale and using it will lead to tremendous development in many aspects of our lives in the future. Numerous studies in the field of medicine and pharmacy in recent years have examined the advantages of nanotechnology, being the results impressive. This article presents some of them, focusing mainly on metallic nanoparticles.*

**KEYWORDS:** *nanotechnology, nanomedicine, drug*

1

**\*Harremanetan jartzeko/ Corresponding author:** Luz Fidalgo, Kimika Organikoa eta Ezorganikoa Saila. Farmazia Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Vitoria-Gasteiz.  <https://orcid.org/0000-0001-9897-1005>, [marialuz.fidalgo@ehu.eus](mailto:marialuz.fidalgo@ehu.eus).

**Nola aipatu / How to cite:** Fidalgo, Maria Luz (2023). << *Metal nanopartikulen erabilera nanoteknologia farmazeutikoan*>>, Ekaia, 44, xx-xx. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.23779>)

Jasoa: uztailak 6, 2023; Onartua: urtarrilak 18, 2023

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2023 UPV/EHU



## 1. SARRERA

Antoine Saint-Exuperyk 1943an "El Principito" deritzon eleberrian *funtsezkoa ikustezinean dagoela* aipatu zuen. Zientzian hitz hauen isladapena nanoteknologian dugu, txikia baino txikiagoa, ikusezina dena, aztertzen baitu. Eskala nanometrikoan dagoena giza ile bat baino ehun mila aldiz txikiagoa da. Pentza dezagun nanometro bat  $10^{-9}$  m dela, metro bat milamiloi parte banatzean geratzen dena. Hain txikia den zerbait materia maneiatzeko gakoa dela sinestezina dirudi.

Nanozientziak gutxienez 1 eta 100 nanometro bitarteko egiturak ikasi, aztertu, ulertu eta helarazi egiten ditu, eta honen ezagupenaren aplikazioa nanoteknologia da.

Gure bizitzan uste dugun baino arlo gehiagotan nanoteknologia aplikagarria dugu, energia, aisia, ingeniari-tza, ingurumen zientzia, elikagaigintza, medikuntza, bioteknologia eta farmazia, haien artean, **1. irudian** ikusten den bezala. Hainbat diziplina biltzen dira nanoteknologian, zeharkako zientzia izanik, molekulekin banaka aritzeak susmaezinezko atek ireki ditzakeena. Zientzian nahiz teknologian iraultza bat ailegatu da, txikiarena, ikusezinarena, hain zuzen ere.



1. irudia. Nanoteknologiaren aplikazio nagusiak [1]

Nanoteknologia XXI.mendeko ikerkuntzan interes handiena pizten duen eremuetako bat da. Bere aurrerapenei esker nanomaterialekin mundu mailako arazo ugari konpon daiteke, esaterako, gaixotasunen diagnosia eta tratamenduak, txertoen garapena, uraren garbiketa, hidrogenoren bilketa energi iturri gisa, elikagaiak alferrik galtzea, bakterio supererresistenteak suntsitzea, eta abar. Are gehiago, SARS-CoV-2 (COVID-19)-ren agerpena murrizteko sortutako txertoren batzuk nanoteknologian oinarritzen dira [2].

Nanoteknologiak dituen arlorik garrantzitsuenetako bat nanoteknologia farmazeutikoa da eta artikulua honen helburua nanoteknologiara eta nanoteknologia farmazeutikora hurbilketa bat da. nanomaterialen arlo biomedikoetan, farmakologian zein medikuntzan, gaur egungo eta etorkizuneko onurak eta aplikazioak jakitera ematearekin batera.

Farmakoen ekoizpena miloika dolar mugitzen dituen industria bat da eta talde farmazeutiko guztiak hobekuntzak bilatzen ari dira, ekoizpenaren eraginkortasunari begiratuz eta medikamentu ez kaltegarrien bila. Bestalde, lehia itzela denez, berrikuntza premiazkoa da eta ildo honetan, dudarik gabe, farmakoen ekoizpena eta kalitatea hobetzeko nanoteknologia erabilgarria da.

## 2. NANOTEKNOLOGIAREN OINARRIAK

Errealitateak, maila atomikoan, guk ikusten dugun makromunduarekin konparatuta oso ezaugarri desberdinak ditu eta etorkizunerako nanoteknologiak eskaintzen dituen aukerak zoragarriak dira, haietarikoz batzuk momentuz fikziozko zientzia badirudi ere. Hori dela eta, askotan, nanoteknologia disruptiboa dela esaten da, orain dela urte batzuk pentsaezina zen modu batez gure munduaren arazo larri asko konpon ditzakeelako. Nanoteknologiak 1-100 nm bitarteko egitura atomikoak zein molekularrak kontrolatzeaz eta ezaugarritzeaz arduratzen da, hain tamaina txikia izateagatik, propietate eta funtzio berriak dituzten material, tresna eta sistema berriak lortzeko asmoz.

Nanoeskalaren objektuak ugaztunen zelulak 100-10.000 aldiz baino txikiagoak dira. Nanometroa, luzerako eskalaren tresna artifizial txikienek eta mundu naturalaren atomoek eta molekulek bat egiten duten puntu magikoa dela esaten da. Bizitza 2-5 nm-ko dimentsioetan sustatzen dela aipagarria da, gure DNAREN dimentsioak tarte horretan baitira.

1965ean Fisikako Nobel saria irabazi zuen fisikariak, Richard Feynman, nanoteknologiaren aitzindari hartzen da. 1969an Fisika Elkarte Amerikarrean “There is a plenty of room at the bottom” oso ezaguna den hitzaldia eman zuen, material nanometrikoen posibilitateei buruz espekulatuz.

Feynmanek materia eskala atomikoan manipulatzeko gaitasuna gero eskuratuko ditugun aurrerapausoak itzelak izango zirela aurrean zuten. Bere aurrean asko gaur egun errealitate dira.

Nanoteknologia kontzeptua 1974an lehenengo aldiz proposatu zen, eta Norio Taniguchi japoniarri zor diogu. Geroago, mikroskopia teknika berrien garapenari eta fullerenoren deritzon aurkikuntzari esker nanoteknologiak aurrerapauso izugarria eman zuen. Fullerenok karbono atomoz osatutako futbol baloi nanometrikoak dira eta karbono  $sp^2$  eta  $sp^3$  hibridoak dituzte. Medikuntzan aplikazio asko ditu: antioxidatzaileak, antibakterianoak eta bioaktiboen finkatzaileak, bere barruko espazioan sustantziak garraiatu ditzaketelako (**2. irudia**).

Nanoteknologiaren helburu nagusienetarikoa bat giza garapena eta bizi kalitatearen hobekuntza sustatzea dela esan daiteke. Ondorioz, arlo desberdinetan murgilduta dago, ingeniari, elektronik, farmazia-industria, edo elikagaien industria haien artean. Nanozientziak eta nanoteknologiak hainbat aztergai barneratzen dute, hala nola kimika, fisika, medikuntza, biologia eta ingurumen zientziak, besteak beste. Nanoteknologia guzti hauetara zuzentzen da eta guztietatik elikatzen da. Horregatik, nanoteknologiari buruz hitz egitean diziplina anitzekoa eta zeharkakoa dela esan ohi da.



**2. irudia.** Fullerenok C60, hogeita hamar hexagonoz eta hamabi pentagonoz osatuta [3].

Egun, nanoteknologia egitean askotan nanopartikulak (NP) erabiltzen dira, baina gure planetan betidanik existitu dira eta abibide gisa kea, kedarra edo mikroorganismo biologikoak, birusak eta bakterioak, daude. Are gehiago, aintzinako zibilizazioetan erabiltzen zituzten, Egiptiarrek eta Txinatarrek berun sulfuro nanopartikulak (PbS-NP) bai sendatzeko bai koloratzaile gisa erabiltzen zituzten [4]. Otzi momiak, Europako momia natural zaharrena, bere tatuajeetan titanio nanopartikulak (Ti-NP) dauzka, sendatzeko asmoz erabili omen zituenak.

1857 urtetik aurrera Erdi Aroko katedraleetako bidriaren koloreak urrezko nanopartikulei (Au-NP), kolore gorria, eta zilarrezko nanopartikulei (Ag-NP), kolore horia, zor diegula badakigu. Laburbilduz, gizakiok aintzinatik nanopartikulekin bizi garela esan daiteke, baina XX. mendearen amaiera arte ez dugu eskura izan beharrezkoak diren tresnak eskala atomikoan murgiltzeko. Egun, atomoak ikusi, ikutu eta mugitu ditzakegu!

NPak kanpoko dimentsio batean edo gehiagotan 1-100 nm bitarteko atomoz eta molekulez osatzen dira. Lehenengo sorkuntzakoak (100-10 nm artean) eta bigarrenekoak (10-1 nm artean) bereizten

dira, azken hauek *quantum dot* (QD) izena dutelarik. Oro har, NPak egitura artifizialak dira karbonoz, urrez, zilarrez, zinkez, kobrez, titanioz, burdinaz, silizioz eta selenioz, besteak beste, osatuta daudela, baita guztien oxidoz ere. Ikusten denez, mota askotako metal-nanopartikulak daude, eta beraiezeko ezaugarriak tamainaren, formaren eta gainazalaren menpe daude NPen sintesi bideak dagokienez, fisikoak, kimikoak edo biologikoak izan daitezke, azken hauek ingurumenarekiko hoberenak izanik, errentagarriagoak eta energia-gastu txikiagoak.

Baina, zergatik berezitasun hau? Tamaina murriztapenarekin batera homologo makroskopikoek ez dituzten propietateak ikusgarri bihurtzen dira, horretan datza duten interesa. Hurrengo propietate hauek aipatuko ditugu:

1. Tamaina murriztean sortutako egituran gainazal/bolumen erlazioa askoz handiagoa da, izan ere, gainazaleko atomoak kantitate gehigotan daude bolumen unitatearekiko. Hori dela eta, erreaktibotasuna izugarriko handitzen da, eraginkortasuna indartuz, materia kantitatea txikiagoa izan arren. Izan ere, gainazalean atomo kopurua handiagoa da.
2. Eskala nanometrikoan materiaren portaera efektu kuantikoek baldintzaten dute, bere propietate optikoetan, elektrikoetan eta magnetikoetan eragina izanik. Adibideak ditugu: urrea gorri bihurtzen da, silizea fluoreszentea da, zink oxidoak gardetasuna dauka, besteak beste.
3. Molekulak banatzen diren moduak propietate mekanikoetan eta erreaktibotasunetan eragiten die, tamaina hain txikiak neurri oso txikiko lekuetatik ailegatzea eta geratzea ahalbidetzen baitu.

### **3. NANOMEDIKUNTZA ETA NANOTEKNOLOGIA FARMAZEUTIKOA**

Esan denez, gure osasunean duten eragina ikusita, nanomedikuntzak eta nanoteknologia farmazeutikoak gero eta ikerketa gehiagotan nagusiak dira. Honen harira, Ralph Merkle deritzon zientzialari ospetsuaren esanetan, “*nanoteknologiaren aurrerapausoak erabiliz, teknologia medikoaren kalitatea hobetzeko gai izanez gero, egun irauten diren osasun baldintza kaltegarriak eta giza sufrimenduaren maila murriztu ahal izango dugu, koste ekonomiko txikiagoarekin* [5]. Hurrengoan, erlazio estua duten aipatutako nanoteknologiaren bi adarrei buruz arituko gara.

### 3.1. Definizioa eta erabilpen-arloak

Hasi baino lehen nanomedikuntza eta nanoteknologia farmazeutikoa banatzen duen lerroa ia bereiztezina dela esan behar da. Batzuetan biak diziplina bereko bi adarizat jotzen dira. Nanopartikulak biomedikuntza arloan 1970eko hamarkadan lehenengo aldiz agertu arren, nanomedikuntza kontzeptua 2005ean sortua da eta gaixoek jasango dituzten diagnostikoak eta tratamenduak irauliko ditu, bide pertsonalizatuagoak eta ekonomikoagoak sortuko baitira [6].

Nanomedikuntza gaixotasunak diagnostikatzea, sendotzea, prebenitzea, mina arintzea eta oro har, giza osasuna babestea ahalbidetzen duen nanoteknologiaren adarra da. Izan ere, nanoteknologiaren aplikazioa erabilera medikoetarako.

Medikuntzaren historioan jada 1893an anemia zaintzeko Au-NPak erabili zituztela agertzen da. Paul Ehrlich izena duen medikua nanomedikuntzaren aitatzat har daiteke, XX. mendearen hasieran *burbuil magiko* deritzon lehenengo nanofarmakoaren erabilpenarekin hasi zelako, beste farmako batzuei gehituta patogenoak hilko zirelakoan zegoenez [7].

2003an nanotaxonomia garatu zen, nanoteknologiak medikuntzan sortarazten dituen aurrerapenak sailkatzeko, bost arlo nagusiak aipatuz: biofarmazia, material eta gailu ezargarriak, diagnosi-tresnak eta kirurgia-laguntzaileak [8]. Zehaztasun gehiagoz, besteak beste, nanoteknologiak irudi-teknikak, antimikrobianoak, antibiotikoak, inplanteak, birsorkuntzarako materialak eta txertoak barneratzen dituela esan daiteke.

Nanoteknologia farmazeutikoa, erabilera medikoetarako erabiltzen diren nanomaterial (NM) eta nanopartikula berrien sintesiaz arduratzen den teknologiari deritza. Egungo farmako aurreratuenetako batzuk nanofarmakoak dira.

### 3.2. Nanoteknologia farmazeutikoaren abantailak

Nanosendagaien arrakasta farmakoen hainbat molekulek dituzten arazoak gainditzean datza. Izan ere, ohiko farmakoen mugak egonkortasun eta disolbagarritasun txikiak, batez besteko bizitza txikia, zitotoxizitatea, espektro terapeutiko laburra eta farmakozinetika ahula izan ohi dira [9].

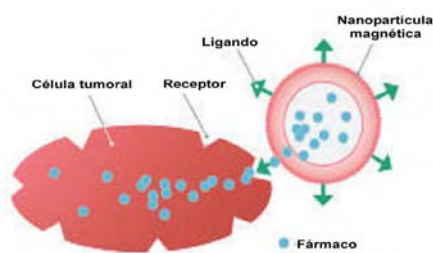
Batzuetan, farmakoaren disolbagarritasuna uretan txikia da eta besteetan, molekula ondo xurgatzen da baina organismoak azkarregi kanporatzen du, gaixoan bere onura lortu baino lehen. Gainera, bere eragina ez da mugatzen nahi dugun zonaldera, baizik eta ondoko ehunak eta organoak ere eragiten du, kalteak agertuz.

Nanofarmakoak, aldiz, gorputzean sartzen direnean bertan luzez mantendu ahal dira bere onura egiten, tratamenduak behar duten zonaldeetara espezifikoki zuzenduz eta alboko zonaldeak kaltetu gabe.

Farmakoak askatzeko funtzio anitzeko plataformak badaude ere, zeinek irudi-teknikak erabiliz farmakoak organismoan zehar duen mugimendua jarraitzea ahalbidetzen dute. Hauek erabilia sistema bakar batekin aldi berean terapia eta diagnostikoa egin daiteke. Konbinaketa honi teranosia deitzen zaio eta nanofarmakoak biologikoki kontrasteak eginez, zelularen edo itu-molekularen posizio zehatza gorputzean determinatzeko agente nanometriko gisa erabilgarriak dira. Adibide moduan, magnetita (burdina(II) eta (III) oxidoa,  $\text{Fe}^{2+}\text{Fe}^{3+}_2\text{O}_4$ )-ren nanokristalak, eskualeno-gemcitabine konjukuatuaren barruan garraiatuta, aipatu dezakegu. [10].

Hurrengoak nanofarmakoen dituzten abantailarik garrantzitsuenak dira: disolbagarritasuna eta egonkortasuna handiagoak, selektibotasuna hobetuta eta askapena kontrolpean izatea, bai etengabekoa izanda, bai estimulu baten ondorioz. Aurrekoei, hainbat farmakoen artean efektu sinergikoa, bioeskuragarritasun handiagoa, efektu terapeutikoa areagotuta eta albo-ondorioak murriztuta gehitu ahal dira [11].

Gainera, gaixotasunen kontrako tratamendurako farmako garraiatzaileak diseinatu ahal izatea abantaila garrantzitsua da. Nagusiki, minbiziarekin zerikusia duten aplikazioak aipatzekoak dira. Giza gorputzak ezin du tumore bat deuseztatu, azken honek immunologia-sistema engainatzeko gai diren mekanismoak baititu. Zorionez, antigeno espezifikoak garraiatzen dituzten NPak eratu daitezke, tumoreen kontra



**3. irudia.** Nanopartikulen tumor baten kontrako akzio mekanismoa [12].

biomarkatzaile bezala eragiten dutenak. Ondorioz, immunologia-sistemak kanpoko agente bezala detekta ditzake eta azkenean ezabapena gerta daiteke. Honekin batera, ondoko zelula osasuntsuak kaltetzen dituzten beste tratamenduak ekidin ahal dira. Honen adibidea, nanopartikula magnetikoa erabilia, **3. irudian** agertzen da. Epe laburrera edo ertainera medikuntza eta farmazia arloan produktu nanoteknologikoen funtzio nagusia printzipio aktiboen bektore garrantzailea izatearena izango dela gehitu daiteke.

Beraz, aurrean laburki deskribatzen dena ikusita, NPen abantailak honako hauek izango litzateke, era laburrean:

- NPak disenatu daitezke organo edo ehun espezifiko batera iristeko eta beste ehun batzuetan nahi ez diren farmakoen efektuak murrizteko.
- NPak medikamentuen eraginkortasuna eta selektibotasun hobetzen dute.

Hala eta guztiz ere, nanofarmakoek desabantailak dituztela aipatu behar da. Oraindik, ikerkuntzan porrot-tasa nabarmena da (ikerkuntza basikotik aplikazio kliniko bihurtzeko tasa %10 baino txikiagoa da), eta nanofarmakoen interakzio biologikoak “*in vivo*” aztertzea ezinbestekoa da nanofarmako asko fase klinikora pasa daitezen. Honekin batera, ekoizpen erreproduzigarria eta etika-printzipioak kontsideratu behar dira.[11]

#### 4. NANOTEKNOLOGIA FARMAZEUTIKOAN ERABILITAKO MATERIALAK

Nanoteknologia farmazeutikoak erabiltzen dituen materialak mota askotarikoak dira, **4. irudian** agertzen den moduan. Batetik, material nanoegituratu ez-organikoak, hala nola, metal-NPak, metal oxido-NPak, karbono nanohodiak (CNT, *carbon nanotubes* ingelesez) edo silize nanopartikulak. Bestetik, izaera organikoa dutenak badaude, esaterako, nanoesferak, nanokapsulak, liposomak, mizelak, dendrimeroak edo polimero-farmako konjokatuak, besteak beste. Nanomaterial hibrido organiko/ez-organikoak ere existitzen dira, nanogelak bezala [7].

Amerikako Elikagaien eta Farmakoen Administrazioa, (FDA, bere ingelesezko laburdura) nanomedikamentuak, 1-100 nm tartean gutxienez dimentsio bat duten produktu gisa aipatu ditu, propietate fisikoak eta kimikoak desberdinak izan ditzaketenak, edo efektu biologiko desberdinak eragiten dituztenak. Baita 1-100 nmko tartean ez daudenak baina dimentsioari esker fenomeno bereziren bat sortarazten dituztenak [11].

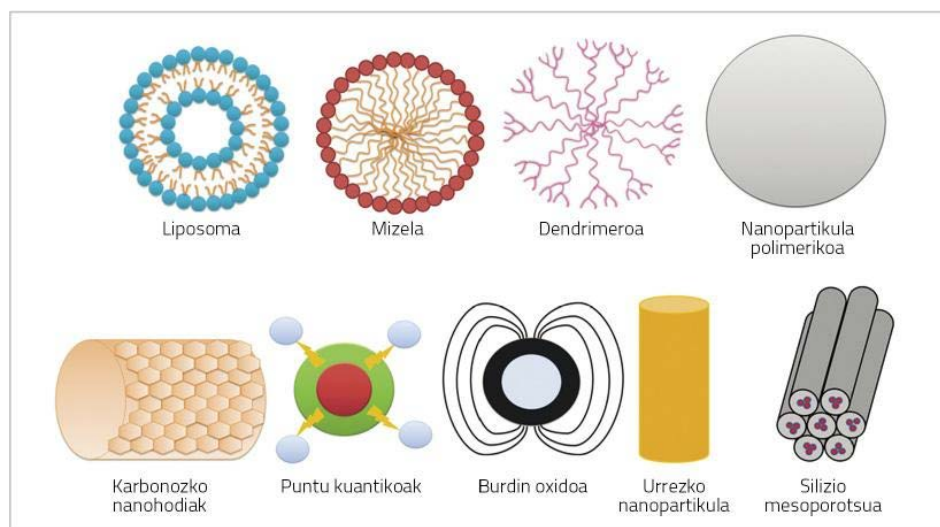
Nanomedikamentuak oro har, farmakoen eta aipatutako nanogarrizaitzaileen konbinaketari esker sortzen dira, haietarikoz batzuk, berez, printzipio aktiboen osagaiak nanoforman izan arren. Azken kasu honetan egonkortzaileen laguntza beharrezkoa da, agregazioak ekiditzeko.

1995. urtean FDAk lehenengo nanomedikamentua onartu zuen, Doxil<sup>TM</sup>/Caelyx<sup>TM</sup> izenekoa. 1996an, burdina oxidozko nanopartikula superparamagnetikoen (bere ingelesezko laburdura *Superparamagnetic Iron Oxid Nanoparticles*, SPION) erabilera anemia sendatzeko onartu zen [9]. 2016an oso erabilia den minbiziaren aurkako medikamentua, Paclitaxel zitotoxikoa, nanoformulatu zen,



albuminarekin nanopartikulak osatuz, Abraxane™ izenaz ezaguna izanik [5,6]. 2020an baita ere Resveratrol-NPren erabilera aurrerapen bezala proposatu zen [13],

Aurrekoak hainbat adibide besterik ez dira eta gaur egun merkaturatuta dauden nanofarmakoak edo fase klinikoan daudenak, *Cortellis Drug Discovery Intelligence* (CDDI) datu-baseak barneratzen ditu. 2021eko ekainera arte, 100 nanofarmako merkaturatu daude eta 563 fase klinikoan edo beste urratsean, guztira 663 izanik. Gehienak, fase I egoeran (%33) eta fase II (%21) daude eta minbizi- (%53) eta infekzio- tratamenduak gailentzen dira, oro har. [11].



**4. irudia.** Nanopartikula-mota ezberdin irudikapenak: goiko lerroan, nanopartikula konbentzionalak, eta beheko lerroan, berriz, nanopartikula ez-organikoak [14].

Artikulu honek, nagusiki metal- eta metal oxido- nanopartikulak farmako gisa helburu izango ditu eta hurrengoan hainbat aplikazio banan banan aztertuko ditugu.

#### 4.1. Diagnosian, irudi teknketan eta kontrasteetan erabilitako nanopartikulak.

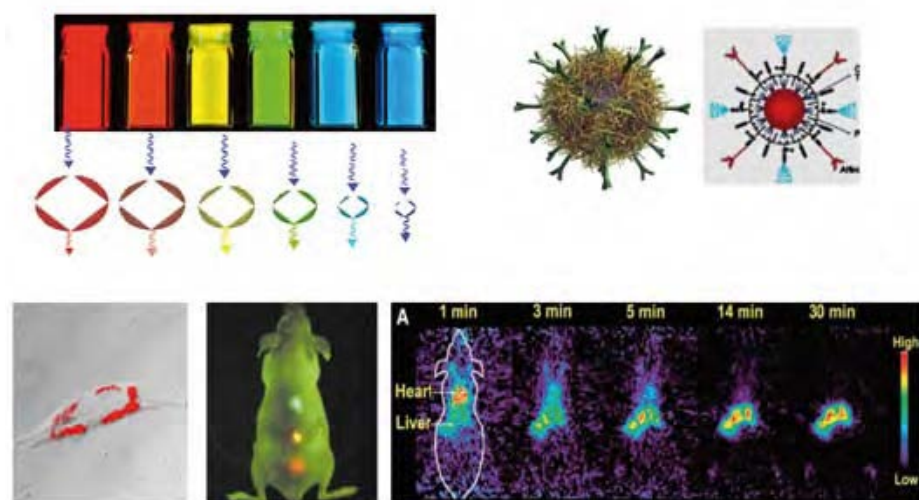
Diagnostiko hitza “diagnosis” terminotik dator eta honela definitzen da: “*gaixotasun baten sintomak bereizten edo somatzen duen artea eta egintza*”. Diagnostiko medikoetan nanopartikulak erabiltzeak “patologiak bistaraztearekin batera, bai printzipio patofisiologikoak bai gaixotasunen tratamenduak hobeto ulertzeko” helburua du [5]. Diagnostikoa “*in vivo*” eta “*in vitro*” buru daiteke eta askotan irudi tekniken menpe dago, bio-markatzaileak eta kontraste eragileak erabiliz. Bio-markatzailea, gaixotasun baten presentzia, desoreka fisiologikoa edo egoera psikologiko bati buruzko informazioa

adieraz dezakeen sustantzia, ezaugarri fisiologikoa edo gena da. Hainbat bio-markatzaile mota daude, gaixotasuna fase goiztiarrean detektatzeko. Orain arte, gadoliniozko kelatoak erabili izan ohi dira, baina berriro nanoteknologia laguna dugu alderdi honetan ere.

Irudi nanosistemek, oro har, NP erdieroaleak, metalikoak eta/edo magnetikoak erabiltzen dituzte, *in vivo* markatzeko kontraste-agente gisa. Sistema berri hauek sentikortasuna areagotzea baimentzen dute eta kontraste handiagoa ematen dute. Oso txikiak diren tumoreen detekzio goitiarra bideratzen dute, bere tamaina handitu baino lehen. Beste sustantzia batzuk detektatzeko, esaterako, kobalamina edo B12 bitamina, baita ere baliogarriak dira [15].

Zelula-markaketarako eta identifikaziorako proposatutako lehen sistemetako bat erdieroaleen NPak dira, QDak deritzenak. Erdieroale mota ugarien artean berun(II) sulfuro (PbS), kadmio sulfuro (CdS), kadmio seleniuro (CdSe), kadmio telururo (CdTe) edo zink sulfuro (ZnS) gailentzen dira. Oro har 12. taldeko metal bat zink (Zn) edo kadmio (Cd) dute elementu kalkogeno batekin konbinatuta, sulfre(S), selenio(Se) edo telurio(Te)[5], eta erabilienetarikoen artean CdSe eta CdTe aurkitzen dira, kopuru handiagotan ekoiz daitezkelako, tamaina kontrolpean izanik eta egonkortasun handiz. Erdieroaleen tamaina eskala nanometrikora murrizten denean (1-10 nm) egitura elektronikoa aldatzen da eta banden egitura galtzen da, banakano energia-mailak sortaraziz. Horregatik fluoreszentzia daukate, tamainaren menpe dagoena. Material berekoak baina kolore desberdinak dituzten QDak ekoiztea posiblea da, uhin-luzera desberdinetan igortzen dituztenak. Ondorioz, tamainaren arabera koloreen aldeak nabarigarriak dira eta bio-markatzaile gisa bikainak dira. **5. irudian** QDen erabilgarritasuna ageri da.

QDen diseinua ez da erraza, luminiszentzia eta egonkortasunarekin batera bere itura zehazki ailegatzeko beharra ere baitute. Behin aukeratutako lekuan egonda eta dagokion funtzioa eginda organismotik atera behar dira eta bidetik, makrofagoek hil ez ditzaten, NPak ikusezin bihurtzen dira, polietilenglikol geruza batekin babestuz. Bere azala, ere, egokitu behar da, nahi den tumorearekin bat bertan metatuz egin dezaten. Han egonda, argi ultramorez kitzikatzean fluoreszentzia igorriko dute eta tumorearen detekzioa baimenduko dute.



**5. irudia.** Goiko lerroa: ezkerrean: tamaina ezberdineko QDen disoluzioak, dagokion fluoreszentzia koloreak azalduz; eskuinaldean: QD baten funtzionamenduaren eskema. Beheko lerroa: txertatutako QDa eta bere metaketa zeluletan edo kaltetutako organoetan [16].

NP metalikoak beste kontraste-agente batzuk dira, bere kolorea erresonantzia maiztasunari zor diotela. NP bakoitzaren maiztasuna tamainarekiko oso sentikorra da eta gure intereseko espektro zonaldean argia xurgatzeko edo sakabanatzeko diseinatu ditzakegu. Honela, hurbileko infragorri zonaldean xurgatzen edo isladatzen diren Au-NPak sintetiza daitezke, espektroaren zonalde honetarako organismoaren ehunak gardenagoak dira eta zelula-markatzaile gisa erabili ahal dira.

Kontraste-agente bezala beste aukera bat NP magnetikoak dira, eskuarki magnetitaz NP superparamagnetikoak, SPION deritzonak. Magnetita, ferrita mota bat da, burdinezko oxido bikoitza,  $\text{Fe}^{2+}\text{Fe}^{3+}_2\text{O}_4$  eta gadolinioa ordezkatu ahal dituzte, oso gauza interesgarria, gadolinioa toxikotasun handiko metal astuna delako. Kanpo eremu magnetiko batez baliatuz, organismoan zehar zuzentzen eta eten egiten dira, iman bat bezala, organismoak oso erraz metabolizatzen ditu, eta biomolekulekin funtzionalizagarriak dira [16].

Adibide bat ipintzeagatik, Resovit kontraste-eragile gisa dugu, SPION nanopartikulak karboxydextrano geruza batez babestuak, EMN (Erresonantzia Magnetiko Nuklearra) teknikan gibel-kontrastea areagotzeko erabiltzen dena. Partikula hauen tamaina hidrodinamikoa, DLS (*Dynamic light Scattering*, ingelesez) teknikaren bidez neurtutakoa, 60 nm-koa da [17].

Bestalde, nanoalanbre formako nanopartikula bereziak sintetizatu dira, Fe/Au segmentu-anitzekoak, eta hauek erabilia nanopartikulen erlaxazio-denbora handitzen da, lortutako irudiak distiratsuagoak eta definituagoak izanik [18].

Atal honetan kobalto (Co) eta nikel (Ni) nanopartikulak, baita ere aipagarriak dira, helburu honetarako baliogarriak direlako. Lehen aipatutako ferritak beste metal ferromagnetikoekin, Co edo Ni, konbina daitezke, bi metalezko nanopartikula magnetikoak sortuz [19].  $\text{Co}^{2+}$  ioiak berezko anisotropia altua du eta duen propietateagatik aplikazio askotarako erabili ahal da.

Bukatzeko, Hafnio oxido ( $\text{HfO}_2$ ) nanopartikulak aipatzeak merezi du. Merkatuan Nanobiotix bioteknologia-konpainiak 50 nm inguruko diametro duen nanopartikula garatu zuen, Hensify izenaz merkaratuta.  $\text{HfO}_2$  kristalinozko nukleo batez eta geruza amorfo biobateragarri estuaz osatuta dago, NanoXray teknologia erabiltzen duen erradiosensibilizagailua da [20]. Hafnioren aparteko propietateek erradioterapiaren eragina handitzea ahalbideratzen dute, eta 2019an Estatu Batuetan onartua izan zen, ehun bigun-sarkoma tratatzeko, erradioterapia sinkronikoarekin bateratuta. Beraz, ikusten da nola nanopartikulek ohiko terapiekin konbinatuta onura terapeutikoak eskaini ahak dituzte, bien artean sinergia sortaraziz. Estrategia hau nanomedikamentuak laborategitik industriara pasatzeko bidetzat kontsidera daiteke

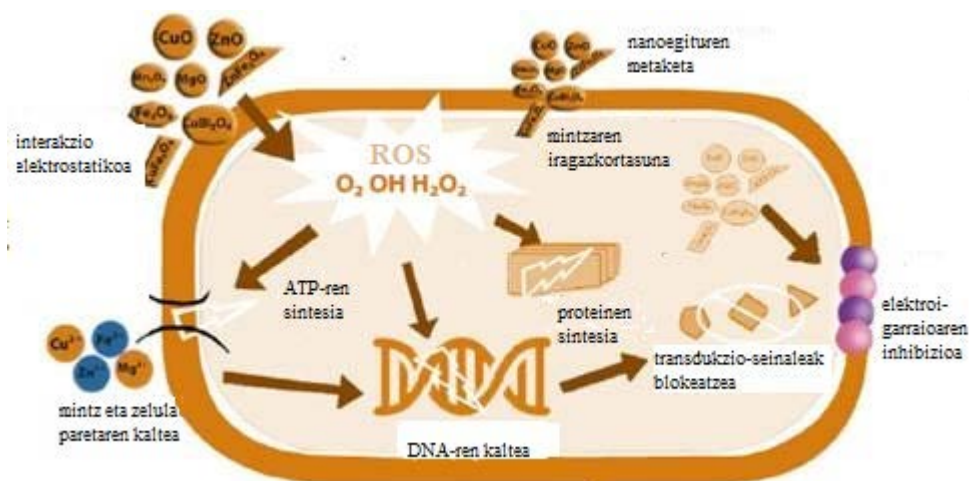
## **4.2. Tratamenduetan eta garraiatzaile/askatzaile gisa erabilitako NPak.**

### *4.2.1. Antimikrobiano eta antibiotiko gisa erabilitako NPak*

NPek dituzten akzio biozida tradiziozkoenarekin konparatuta erabat desberdina da eta zenbait patogenok erakusten ari diren erresistentzia hazkorren aurka aukera berriak dira. Azken urteotan arazo mediko larri berri bat agertu da, biofilmen eraketa [8]. Zukreak, proteinak eta azido desoxirribonukleiko-zatiak (DNA *deoxyribonucleic acid*, ingelesez) osatutako filmak dira, bakterio patogenoak antibiotikoen kontra babesten dituztenak, infekzio kronikoak sortaraziz. NPak gehitzean biofilmen eraketa ekiditen da, izan ere, NPak transferitzen dira hasieran biofilman lotuta geratuz eta gero filma zeharkatzen dute mikroorganismoak kaltetuz. Zelula-fisiologian eragina izan ez ezik, proteinak desnaturalizatzen dituzte, entzimen aktibitatea inhibitzen dute eta DNAREN erreplikazioa eta erribosomen funtzionaltasuna ekiditen dute.

Osasunaren Mundu Erakundeak (OME) eta nazioarteko beste erakunde batzuen arabera, 2050ean hamar bat milioi pertsona hilko dira antibiotikoekiko erresistentziaren ondorioz; alegia, minbiziak baino heriotza gehiago eragingo ditu. European, bakterio erresistenteek eragindako infekzioen

kopurua gripeak, Giza Immunoeskasiaren Birusak (GIB) eta tuberkulosiak eragindakoen baturaren adina da. 1940ko hamarkadan ekin zitzaion antibiotikoen erabilerari, eta bakterioek haiez defendatzen ikasi dute [21]. Ez da harrizkoa, beraz, Nazio Batuen Erakundeak (NBE) adieraztea «medikamentuekiko erresistenteak diren gaixotasunen krisi gogor baten atarian» gaudela, eta ondorioz mikrobioen aurkako erresistentzia osasun globalarentzako hamar mehatxu nagusien artean barneratzea, lehentasunezko gai izendatuz. Arazo honen kontra propietate bakterizida handiagoak frogatu duten NPen artean zilarrezkoak eta urrezkoak daude, zink, kobrea eta burdina oxidoekin batera. Eraginkortasun hau azaltzeko, hiru akzio-mekanismo proposatzen dira [16]: estres oxidatiboa, ioi metalikoen askapena eta mekanismo ez oxidatiboak. Lehenengoan, NPek zelulen mintza zeharkatu dezateke, bakterioen ingurune intrazelularra ailegatuz. Bertan, desoreka oxidatiboa sorrarazten dute oxigenoarekin erreakzionatzen duten espezieen kopurua handituz. Espezie hauek ROS (*reactive oxygen species*, ingelesez) izenez ezagutzen dira eta bakterioen zeluletan funtzio fisiologikoez eta morfologikoez arduratzen duten osagai nagusiak degradatzen dituzte eta mintza zein DNA kaltetzen dute, azkenean heriotza sortaraziz. Bigarren mekanismoan, NPek ioi metalikoak askatzen dituzte eta mintzean xurgatuak dira, non pHa aldatzen den eta talde kimiko funtzional batzuekin elkarrengaitan dute, entzima-aktibitatean kaltea, zelula-egituran aldaketa eta kalte fisiologikoak eraginez. Hirugarrenean, mekanismo ez oxidatiboan, aminoazidoen, karbohidratoen eta nukleotidoen energia-metabolismoaren jaistearekin erlazionatzen da, ROS espezie kopuruaren araberakoa dena (**6. irudia**).



**6. irudia.** NPen efekto bakterizidaren mekanismoak [22].

Biofilmen kontra eragiteaz gain, zilarra eragile antimikrobiano nagusia da, bere erabilpena antiseptiko gisa eta sendatzeko propietateak duela mende batzuetatik hona ezaguna denez. Adibide gisa, Erdi Aroan, ere, zilarra ipini zuten ardo-kalizetan, bakterioen hazkuntza ekiditeko eta bigarren

mundu-gerran zaurietan infekzioak sahisteko zilarrezko hautsa erabiltzen zela esan daiteke. Ag-NPak aurkitu zirenetik, elementu honen erabilpena izugarri handitu da eta ohikoa da eguneroko produktuetan aurkitzea, hala nola eguzki-babesleetan, tiritetan, bendetan, txertoetan eta elikagai-ontzietan ere. Hospitaleetako hormetan, pinturarekin batera erabiltzea posiblea da, gaixotasunen hedapena ekiditu nahian. Baita hozgailuen barruan, galtzerdietan eta beste motako arropan ere, usain txarrak eta onddoen hazipenaren kontra.

Atal honetan aerosol antimikrobiano bat azpimarratzea merezi du, MVX Protex deritzona. Honek TiO<sub>2</sub>-an eta Ag-ean oinarritutako nanoteknologia konbinatzen du, COVID-19 koronabirusak eragindako mehatxuaren kontra babesteko. Gainazal askotan erabilgarria da, altxairuetan, ehunetan, ordenagailuetan edo tresna medikoetan. Titanio dioxidoaren eta zilar-zeolitaren erabilpen konbinatuta bakterioen hedapenaren kontra eraginkorragoa dela egiaztatuta dago [23]. Azalean behin bustita, nanogeruza bat eratzen da eta bost urte pasa arte ez da beharrezkoa berriro desinfektatzea. Ingurumena babesteko Estatu Batuetako Agentzia (*Environmental Protection Agency*, EPA) babesten du produktu hau.

Ag-NPak beste eragile antimikrobialekin konparatuta abantaila batzuk ditu: akzio-espektro handia, bakterio-, alga- eta onddo- andui askorako toxikotasun mailakatuta, denborazko egonkortasun handia, gizakiekiko segurtasuna eta plastiko askotan barneratzeko duen erraztasuna. Akzio-mekanismoari dagokionez oraindik adituek ez dute adostasunik lortu, onartuena NPen azaletik Ag<sup>+</sup> ioiak askatzean datza eta ioi hauek zelulek jasaten duten kaltearen arduradunak izango litzatekeela ematen du, bere kontzentrazioa oso altua ez izan arren. Hala ere, NPen zitotoxizitatea zilar gatzena dagokiona baino askoz handiagoa da, NPen gainazala oso aktiboa delako eta bakterioen zeluletan erradikal askeen eraketa sustatzen dituztelako, estres oxidatiboa dela eta zelulak hiltzen.

Arlo honetan aipatzeko dauden beste NPak ZnO-NPak dira, batez ere *Staphylococcus aureus* metizilinarekiko erresistenteak diren bakterioen kontra erabilpenagatik. Bakterio hauek MRSA izena hartzen dute, Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* ingelesezko akronimotik eta ospitaleratzearekin erlazionatzen dira [24]. Horretaz gain, ZnO-NPak erabilpena mikrobioen aurkako eragile gisa hedatzen ari da, zilarra baino merkeagoa delako. Bere akzio-mekanismoak, zilarra bezala, ROS-sormena edo Zn<sup>2+</sup> ioien askapena izan omen dira.

Kobrea eragile antimikrobiano gisa ezaguna da, baina kontzentrazio altuetan toxikoa izan daiteke. Halere, kobrea(II) oxido (CuO)-NPak oso egonkorak dira eta ez dute hain toxikotasun handia. Ikerketa batzuen arabera [22], bere eraginkortasuna nano eran “bulk” edo forma makroskopikoan duenarekin alderatuta askoz handiagoa da.

Bestalde, baita burdina(III) oxido,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ - eta magnetita,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ - NPak ere aplikazio biomedikoetarako proposatuak dira, bakterizida bezala. Horregatik, ikertzaile batzuei,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\text{CuO}$  eta  $\text{ZnO}$  oxidoak mikrobioen aurkako jarduera aurkezten dutela ikusita, beraien konbinaketa bururatu zaie eta kobre ferrita ( $\text{CuFe}_2\text{O}_4$ ) eta zink ferrita ( $\text{ZnFe}_2\text{O}_4$ ) aztergai hartu dituzte. Gainera, ferrita misto hauek, bere izaera magnetikoagatik organismotik  $\text{Zn}^{2+}$  edo  $\text{Cu}^{2+}$  ioiak garraiatzeko erabilgarriak dira, bakterioen kontra dituzten efektu toxikoak eskuratzeko [22].

Magnesio oxido,  $\text{MgO}$ -NPak ere, Gram-positibo eta Gram-negatibo bakterioen kontrako aktibitatea dute. Horren arrazoia alkalinitasun altuagatik partikulen gainazalean superoxido ( $\text{O}_2^-$ ) eta oxido ( $\text{O}^{2-}$ ) ioiak izatean datza. Akzio bakterizida bakterioak eta nanopartikulen gainazaleko oxigenoaren arteko elkarrekintza denez, partikulen azalera handitzen den neurrian, oxigenodun ioien kontzentrazioa ere, areagotzen da eta bakterioen mintz zitoplasmatikoen eta zelula-pareten suntsimena eraginkorragoa da [22,25].

Atal honekin bukatzeko, NPak tuberkulosi gaixotasuna eragiten duten *Mycobacterium tuberculosis* bakterioen kontra erabiliak direla aipatuko da, bai farmako nanoenkapsulatuen bidez bai era zuzena erabilia. Adibide bat ipintzeagatik,  $\text{ZnO}$ -NPak aktibitate zitotoxikoa dute eta  $\text{AgNP}$ -ekin nahasten dira (erlazioa 8  $\text{ZnO}/2\text{Ag}$ ) berezko zitotoxitate murrizteko [26].

#### 4.2.2. Antioxidatzaile gisa erabilitako NPak

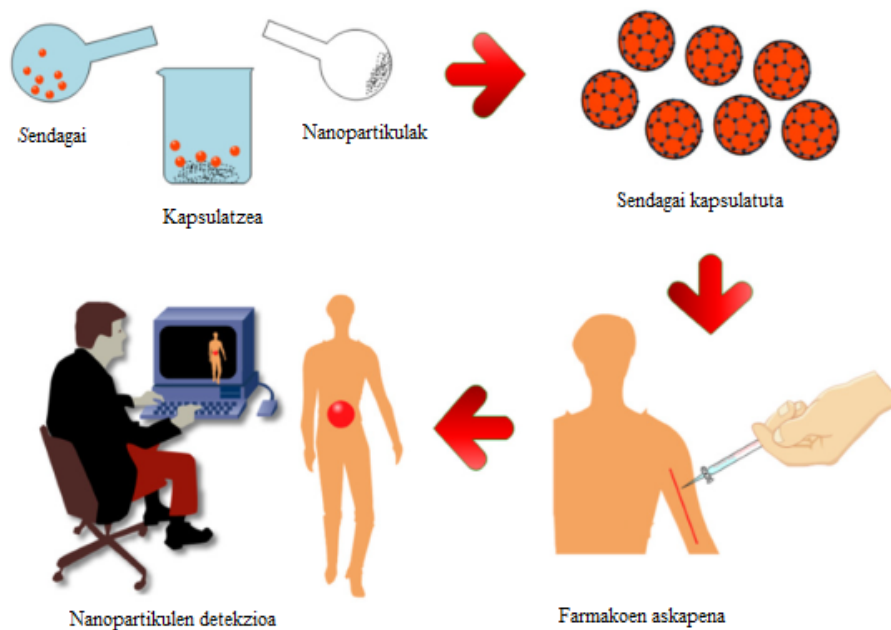
Propietate antioxidatzaileak dituzten elementuen artean selenio (Se) elementua azken urteotan gailentzen ari da. Selenioa, ultra-aztarna elementua da, sekulako antioxidatzailea, garrantzia handikoa medikuntzan eta nutrizioan. Se-NPak bere efektu terapeutikoak eta aktibitate biologikoa bikainagatik, arreta handia jasaten ari dira, baita dagokion toxikotasun txikia izateagatik ere. [20, 27]. Se-ren funtzio biologikoak zelulen zahartze prozesuarekin erlazionatzen dela ematen du, oxidazioak sortutako kalteen kontra babestu baitu.

#### 4.2.3. Nanopartikula garraiatzaileak eta askatzaileak

NPak bere tamaina txikiagatik beste farmakoak ailegatzeko ez diren lekuetan sartzen dira, eraginkortasuna hobetuz. Medikamentu berriak garatzen ari dira non printzipio aktiboa nanokapsulak edo nanoesferak deritzon egituretan kapsula daitezke. Nanokapsulek, farmakoa biltzen duen nukleoa dute, mintz batez babestuta. Nanoesferetan, aldiz, sustantzia uniformeki banatzen da, mintzik gabe. Bi kasutan, abantaila nagusia honakoa da: sustantzia aktiboa organismoan zehar mugi daiteke, bidetik

erasorik jasan gabe. Izan ere, pHren aldaketak edo patogenoen kalteak ez dute nabarituriko. Sistema garraiatzaile gisa erabiltzen dira, autobus bat bezala, gure gorputzaren bidez mugitzen. Gainera, kanpotik prezisio handiz zuzendu ahal ditugu nahi dugun zonaldera. Bertan, erabat edo aldizka, printzipio aktiboa askatzen luzez gera daiteke, beharren arabera. Lortutako prezisio hori dela eta “itu-farmakoak” deitzen dira.

NPeK, farmakoen askapenerako sistema garraiatzaile ez-inbaditzaile modura erabilera dute. Bere funtzioa garraioan farmakoa babestea da, xede puntura zuzentzea eta askapen azkarra edo urratsez ahalbidetzea da. NPeK, farmakoen askapenerako sistema garraiatzaile ez inbaditzaile modura erabilera dute. Helburu hau betetzeko, garraioan zehar sistema egonkorra izan behar da eta dagokion lekura ailegatzean kanpoko estimulu, aldaketa fisiko, kimiko, edo berezko erreakzio biokimiko suertatzean, erreakzionatu egin behar du, nanokapsula apurtuz. Orduan, farmakoaren askapen eraginkorra eta egokia bultzatu behar du. Modu honetan farmakoak era zuzen batean erabiltzeagatik sortu ohi diren arazo eta ondorio asko murrizten dira. Laburbilduz, bere kontrolpeko askapena, berezko fokalizazioa eta biobateragarritasuna ikusita, etorkizun hurbilean NPak terapia pertsonalizatueta funtsezko agente bihurtuko dira, zalantzarik gabe [28] (7. irudia).



7. irudia. Itu-diana duten NPen eraketa eta barneratzearen eskema grafikoa [28].



Zenbait NPak kaltetutako ehunei edo minbizi-zelulei lotu daitezke eta eremu magnetikopean (NP magnetiko kasurako) edo argi laserraz inzidituz gero (NP metalikoetarako) berotzen dira 40-45 °Cetara, hipertermia deritzon prozesuaren bidez minbizi-zelulak edo kaltetuta dauden ehunak suntsituz. Ondorioz, tumorearen gainean hain modo zuzenean eraso egiteak kontrol oso zehatza dago eta ez da horrenbeste farmako kantitaterik behar. Honek ere, iraunkortasunari dagokionez abantaila du, zalantzarik gabe.

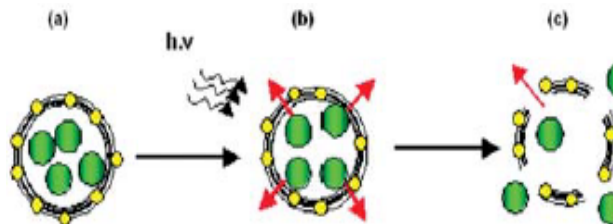
Helburu honekin erabilienetarikoen artean Au-NPak gailentzen dira. Urrea material inerte da, toxikotasun baxukoa, biobateragarria eta gorputz-jarioetatik kanporatzen dena [29]. Medikuntzan urrezko erabilera antzinatek datorrela ez da ahaztu behar, adibidez, Txinan 2500 k.a. urtean urre koloidala ere erabili zuten.

Au-NPak nagusiki bere propietate fototermikoengandik gailentzen dira, laser argiz inziditzean beroa askatzen dute eta benetako nanoberogailu izango balira bezala jarduten dute **8. irudian**, polielektrolito-geruzaz eta Au-NPaz osatutako nanokapsulan dagoen farmako baten liberazio fototermikoa ageri da.

Nanospektarak garatutako AuroShell izeneko formulazioa silize nukleo bat eta oso estua den urrezko geruza batez osatuta dago, polietilenglikol (poly etilen glycol, PEG, ingelesez) babestuta. Biobateragarria da eta tumore solidoen erauzketa fototermikoa erabilia izan da. Fase klinikoetan balioetsi izan da buru- eta lepo- minbizirako [11].

Aurrekoa kontsideratuta tumore-terapian Au-NPak agente fototerapeutiko izateko ezohiko aukerak dauzkate. Gainera, adimeneko sistema garraiatzaile bezalako erabilera dute. Sistema hauek, farmako baten askapenaren arduradunak izan daitezke, barruko estimulu biologikoz edo kanpoko estimulu batez (argia kasu) hasita.

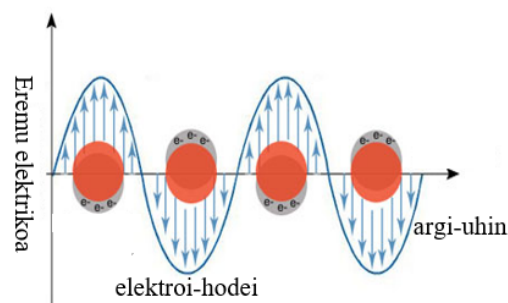
Au-NPen beste aplikazio bat azpimarratzekoa da. Izan ere, minbiziaren aurkako gehien erabiltzen den *cis*-platino deritzon farmakoak, azken horiekin konbinatuta, bere zitotoxikotasuna jaisten du. Hori oso gauza garrantzitsua da, cisplatinoren erabilera toxikotasunagatik murriztuta baitago [31].



**8. irudia.** mikrokapsulatura dagoen farmakoren askapena: a) mikrokapsula; b) kitxipen fototermikoa eta mintzearen apurketa; c) farmakoaren askapena ( $h\nu$  fotoiaren energia adierazten du) [30].

Partikula hauek beste berezitasun bat dute, izan ere, Au-NPak kolore askotarikoak dira, adibidez, urdinak, moreak edo gorriak, horren arrazoa nanoforman agertzen diren propietate optikoak izanik. Nanometroko eskalan Au-NPetan dauden elektroiei askeek oszilazio erresonantea sortarazten dute argiaren presentzian (azal-plasmoitako lokalizatutako erresonantzia) eta horri esker bi prozesu suerta daitezke: NPek argia irradiatu edo xurgatu egin dezakete.

Lehenengo prozesua, argiz irradiazioa, irudiz diagnostikoan aplikatzen da, eta bigarrena laser-hipertermia tratamenduekin erlazionatzen da. Metalek ez dute argi ikusgaia xurgatzen eta ia ailegatzen zaien argi osoa itzultzen dute, mugitzeko aske dauden elektroiei esker. Hori dela eta, distiratsuak ikusten ditugu. Elektroiei mugikor hauek ez dute argia sartzen uzten, babes baten modukoa, eta argiak metala ez du zeharkatzen. Egia esanik, argia metalean zehar nanometro batzuk sartzeko gai da, baina praktikan argi osoa islatzen da, distiratsuak izanik. Eskala nanometrokoraino partikulen tamaina murriztean, argia metalaren partikula osoa zeharkatzeko gai da eta argi honengatik elektroiei guztiak taldean mugitzen hasten dira. Elkarrekin NPen alde batetik bestera oszilatuz mugitzen dira, tainaren arabera kolore desberdinetako uhin-argiak azalduz (**9. irudia**).



**9. irudia.** Elektroien taldeko oszilazioa edo azala-plasmoiarene erresonantzia. (Iturria: wikipedia).

Fe-NPak baita ere interesgarriak dira askapen sistema bezala. Hauek eta beraien oxidoenak propietate magnetikoak izateagatik bereizten dira eta oso erabilgarriak dira hipertermia magnetikoan askapena garatzeko [12]. Guztien artean, magnetitak,  $Fe_3O_4$ , ur-dispersioetan erabilia, arreta gehien pizten duena da.

Arestian aipatu den hipertermia magnetiko terapian erabateko eraginkortasuna eskuratzeko oztopo bat dago. Organismo bizietan NP magnetikoek biltzeko joera dute eta aglomerazio horri esker, beroa ekoizteko gaitasuna ia zeharo galtzen dute. Horrelako kasuetan minbiziaren aurkako terapian erabiltzea zentzugabekoa da. EHUko ikertzaile talde batek, magnetita NPak aiposeko geruzaz estaliz gero, beroketaren ahalmena zelula-inguruan ez dela gutxitzen egiaztatu du. Erabilitako geruza PMAO/PEG kopolimeroaren kate luzez osatuta dago, non PMAO poly(maleic anhidrido-alt-1-oktadecene) eta PEG polietilenglikol baitira hurrenez hurren [32]. NP magnetikoak eta Se-NPak (bakarrik edo besteekin konbinatuta) EMN teknikan ere, erabiltzen dira, aldi berean, minbiziaren aurkako farmakoak askatzeko. Adibide gisa, azido folikoarekin (AF) konbinatuta, sortzen diren AF-

Se-NPak agente terapeutiko gisa jorraztu ahal dute, minbiziaren kontrako tratamenduan organo espezifikotara farmakoak garraiatuz [20].

#### 4.2.4. *Protesi-inplanteetan eta birsortzeko material gisa erabilitako NPak*

Baita nanomedikuntza birsortzailea ere, aipagarria da, nahiz eta arlo honetan gehien erabilitako nanopartikulak izaera ez-organikoa ez izan. Laborategi batean modu seguruan ehunak eta organoak hazarazteko nanoteknologia erabil daiteke [6], karbono nanohodiak edo nanoegiturak eustarri gisa erabiliz. Dena den, artikulua honek nanoteknologia arloan nanopartikula ez-organikoen erabileran ardatzen duenez ez dira xehatasun asko ematen.

Aurrekoa esanak esan, inplantei buruz zeozer aipatzea komenigarria da. Azken urteotan inplanteen kalitatea askoz hobea izan arren oraindik askotan biofilmen agerpenaren ondorioz inplanteen euskarrietan peri-inplantezko infekzioak sortzen dira eta euskarri-ehunetako hantura eta hondamena eragiten dituzte. Inplanteetan Ag-NPak gehituz gero biofilmen eraketa ekiditen dela egiaztatu da, NPak transferitzen dira, hasieran lotuta geratuz eta gero biofilmaren azaletik zeharkatuz ere, mikroorganismoak kaltetuz [9]. Ildo honetan, propietate bakterizidak dituzten nanopartikula metalikoek eta bakterioekiko atxikitzea zailtzen duten gainazal metaliko nanoegituratuak konbinatzea onuragarria izan daiteke. Adibide gisa, teluriozko (Te) nanoalanbreak titaniozko (Ti) zutabe formako nanoegituretan goiko aldean sintetizatu dira, biobateragarriak eta Gram-negatibo eta Gram-positibo bakterioen aurkako eragina dutela egiaztatu dutenez [33].

Bestalde, hemostasia organismoak duen babes-mekanismoa da, lesio edo trauma izanez gero aktibatzen delarik. Odol-basoetan odol galera prebenitzen du, oxido nitriko(NO)-NPak askatzen dituzten disoluzio hemostatikoekin ikerkuntzak garatu dira, onuragarriak izan daitezkeela frogatuz. Odol-uharrean sartuta, organoak babesten dituzte, odol-basoak erlaxatzen dituzte eta arteria-presioa orekatzen dute. Aurrerapen honek bizitza asko salba ditzake larrialdietako edo hondamendi handiko egoeretan [34].

Gainera, NO-NPek antibiotikoekiko erresistenteak diren bakterio askoren hazkuntza inhibitzen dutela ematen du, mekanismoa RNS (*reactive nitrogen species*, ingelesez) nitrogeno-erreaktibo espezieen (RNS) sormenean oinarrituta izanik. Espezie hauek bakterioentzat nahitaezko proteinak direnak aldaratzen dituzte eta zelula-paretaren egitura desorekatzen dute.

Honekin lotuta, angiogenesisia [16] odol-baso berriak eratzeko prozesua da eta ehun-ingeniaritzako arloan barneratzen da. Nanoteknologia erabilia, ildo honetan garapen interesgarriak suertatzen ari dira.

## 5. NP-EN HAINBAT ERABILERA

Bukatzeko atal honetan nanoteknologiak eskaintzen dituen aplikazio zehatz batzuk aurkezten dira.

### 5.1. Erredura eta zaurien kontrako nanoteknologia.

Zaurien eta erreduren ixteko prozesuan hantura arriskua handia da. NPak loturretan eta ehun-konektiboetan barneratzen dira, adimeneko materialak sortzeko asmoz, zaurien ixtea sustatzen dutenak. Kolagenoaren lerrokatzean eragina dute eta larruazalaren birsorkuntza baimentzen dute. Mikrobioen aurkako propietateak ez ezik, antiseptikoak eta hanturaren kontrakoak ere, azaltzen dituzte. Erabilien artean Ag- eta ZnO- NPak aipagarriak dira [8].

### 5.2. Nanoteknologia antimikotikoa.

Egungo antifungiko-aldaerak murriztuta daude, kontrako efektuak eta porrot terapeutikoak ikusita. Bere disolbagarritasun txikiak eta ehun osasungarriekiko duen toxikotasun altuak ez du laguntzen erabilera hedatuagoa izateko. Arazo hauek konpontzea, neurri batean, posiblea da, nanokapsulatutako farmakoen NPak erabiliz gero. Berrero, Ag-NPak eta Au-NPak gailentzen dira, onddo eta legamien kontra aurkezten duten eraginagatik. Gainera, nistatina eta clorhexidinarekin batera (ohiko sendagaiak) erabiltzean portaera sinergikoa dute. CuO- eta Au- NPak ere erabiltzen dira gaixotasun mota hauek sendatzeko [35].

Aipatutako NPez gain, Se-NPak, ere, helburu horretarako erabiliak dira. Adibide bat aipatzeagatik, *Candida spp.* legamia aurkezten da. Legamia hau, bai arnas - eta genitourinario-traktuan bai digestio-hodian ohikoa da, baina immune-sistemaren egoera txarretan patogeno bihurtzen da eta infekzio larriak eragin ditzake. Hori dela eta, SeNPak *Candida spp.*-en aurkako tratamenduetan ikertu da eta emaitzak oso interesgarriak eta etorkizun handikoak izan dira.

Beste ikerkuntza batean, Se-NPak *Lactobacillus* motako bakterioekin nahastu dira. Azken hauek bere metabolismoa dela eta, azido laktiko eta hidrogeno peroxidoa ekoizten dute eta horrek *Candida spp.* legamiaren hazkundera inhibitu dezake. Inhibizioa 1000 aldiz baino handiagoa izan zen SeNP/lactobacillus-ekin tratatutako kolonietan tratatu gabeko koloniek alderatuta [36].

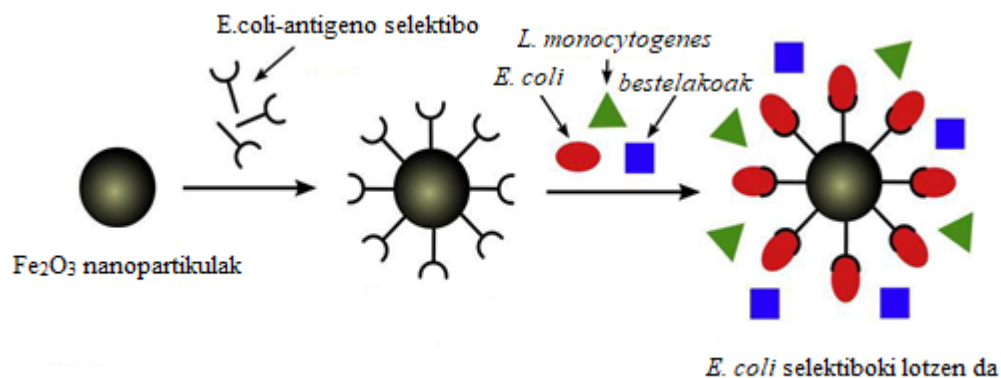
### 5.3. Nanoteknologia eta diabetesa

Odolaren glukosa-mailaren arabera intsulina askatzeko gai den 3 cm-ko tamaina duen tresna bat garatu da, zeinek bere tamaina txikiari esker gaixoetan jartzea ahalbidetzen du. Intsulina-biltegi batean datza, ertz batean NPez osatutako mintzaren bidez glukosa maila neurtzen duena. Mintz honetan,

manganeso(IV) oxido,  $MnO_2$ -NPak daude, besteak beste, glukosaren oxidaziozko erreakzioetan parte hartzen duten entzimen egonkortzaileak direlako. Tresna honen bidez, arratoi diabetikoetan gluzemia kontrolatzea ahalbidetu da [37].

#### 5.4. Biosentsore magnetikoetarako NPak

Banaketa immunomagnetikozko prozesuen laguntzaz, patogenoak banatzea posiblea da, magnetikoak diren NPak erabilita, adibidez,  $Fe_2O_3$ . NPak zehazki moldatu daitezke, detektatu nahi dugun patogenoaren antigenoak bere gainazalean gehituz [38]. Honela infekzio edo gaitasun baten detekzioa askoz azkarragoa izan ahal da. **10. irudian** horren adibidea dugu.



**10. irudia.** NP magnetikoen erabilera selektiboa mikroorganismoak detektatzeko eta banatzeko [38].

## 7. ONDORIOAK

NPekek duten egitura nanometrikoari esker material bera forma makroskopikoan dituen ezaugarriak erabat aldatzeko gaitasuna dute. Hori dela eta orain arte pentsaezinak diren hainbat aplikazio berriak ikertzen eta praktikan jartzen ari dira Egun, iraunkortasuna dela eta, mundu mailan erronka ugari daude eta gainditzeko ikuspuntu zientifikorik interesgarrietako bat nanoteknologiak emandakoa da.

Nanoteknologiak nanoeskalan (1-100 bitarteko nanometroak) lan egiten duten teknologiak barneratzen ditu eta gure etorkizuna hobetzeko indar eta eraginkortasun handiko tresna da. Teknologia hauen artean

nanoteknologia farmazeutikoa dago eta bere erabilerak gure osasunean iraultza sortarazi du, makina bat ildotan izugarritzko aurrerapenak hornituz. Hiru arlo nagusi nabarmentzen dira: nanodiagnostikoa, nanoterapia eta nanomedikuntza birsortzailea eta hirutan, metal eta metal-oxido nanopartikulak erabiliak dira, dituzten abantailagatik. Nagusiki, aplikazio hedatuago duten NPen artean Ag-NPak eta Au-NPak gailentzen dira, nahiz eta beste elementuenak ikerkuntzan gero eta gehiago agertu. Izan ere, gaur egun azken hogeita hamar urteko aurkikuntzak argia ikusten ari dira eta jada merkatuan edo fase-klinikokoan dauden nanomedikamentu-kopurua esanguratsua da.

## 8. BIBLIOGRAFIA

- [1] AVALOS, A., HAZA, A., MORALES, P. 2013. «Nanopartículas de plata: aplicaciones y riesgos tóxicos para la salud y el medio ambiente». *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*, **7(2)**, 1-23.
- [2] DURÁN ÁLVAREZ, J.C., MARTÍNEZ AVELAR, C., MEJÍA ALMAGUER, D. 2021. «El papel de la nanociencia y la nanotecnología en el marco de la pandemia Covid-19». *Mundo Nano*, **14(27)**, 13-41.
- [3] Enciclopedia Libre Universal, Universidad de Sevilla. <http://enciclopedia.us.es/index.php/>. (2022ko abenduaren 20an kontsultatuta).
- [4] LÓPEZ DE LA PEÑA, H., LÓPEZ BADILLO, C., MÚZQUIZ RAMOS, E., HERNÁNDEZ CENTENO, F., HERNÁNDEZ GONZÁLEZ, M. 2016. «Nanopartículas: aplicaciones actuales y futuras en la industria alimentaria» *Ciencia Cierta, sección biológicas y químicas*, 48. zenbakia, urria-abendua. Universidad Autónoma de Coahuila.
- [5] ABDULLAEVA, Z. 2017. «*Nanomaterials in Daily Life. Compounds, Synthesis, Processing and Commercialization*». Springer, Switzerland.
- [6] Informes Anticipando. NANOMEDICINA. Fundación Roche, 2021.
- [7] GÓMEZ GARZÓN, M. 2019. «Usos terapéuticos de nanomaterials y nanopartículas». *Repertorio de medicina y Cirugía*, **28(1)**, 5-11.
- [8] ROJAS-AGUIRRE, Y., AGUADO-CASTREJÓN, K., GONZÁLEZ-MÉNDEZ, I. 2016. «La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la (r)evolución de la terapia contra el cáncer?». *Educación Química*, **27**, 286-291.
- [9] MOHAMED, H., ZAKARIA, N., ALI RADWAN, R., AHMED, S. 2021. «Nanoparticles in nanomedicine: a comprehensive updated review on current status, challenges and emerging opportunities». *Journal of microencapsulation*, **38(6)**, 414-436

- [10] MURA, S., NICOLAS, J., COUVREUR, P. 2013. «Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery». *Nature Materials*, **12**, 991-1000.
- [11] SHAN, X., GONG, X., LI, J., WEN, J., LI, Y., ZHANG, Z. 2022. «Current approaches of nanomedicines in the market and various stage of clinical translation». *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **12(7)**, 3028-3048.
- [12] ARRIORTUA LLARENA, O. 2015. «Funcionalización y estudio de nanopartículas de magnetita para su aplicación en terapias de hipertermia magnética». \_Doktoretza-tesia. Zientzia eta Teknologia Fakultatea, Leioa, UPV/EHU.
- [13] CHUNG, I.M., SUBRAMANIAN U., THIRUPATH, P. et al. 2020. «Resveratrol Nanoparticles: a promising therapeutic advancement over Native Resveratrol». *Processes*, **8**, 458-488.
- [14] SARASOLA, A., SALVADOR, A., HERNANDEZ, R., IGARTUA, M., SANTOS, E. 2019. «Nanomedikamentuak bularreko minbiziaren tratamendu gisa». *Elhuyar, zientzia eta teknologia*, **336**, 68-71.
- [15] PRAMANIK, S., ROYB, S., BHANDARI, S. 2020. «The quantum dot-FRET-based detection of vitamin B12 at a picomolar level». *Nanoscale Advance*, **2**, 3809.
- [16] LECHUGA, L. 2011. «Nanomedicina: aplicación de la nanotecnología en la salud». Giza osasunetan aplikatutako bioteknologiaren batzarra. 9.edizioa, CIN2(CSIC).
- [17] REIMER, P., BALZER T. 2003. «Ferucarbotran(Resovit): a new clinically approved RES-specific contrast agent for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development, and applications». *Eur Radiol*, **13**, 1266-76.
- [18] SHORE, D., PAILLOUX, S., ZHANG, J., GAGE, T., FLANNIGAN, D., GARWOOD M., PIERRE, V., STADLER, B. 2016. «Electrodeposited Fe and Fe-Au nanowires as MRI contrast agents ». *Chemical Communications*, **52(85)**, 12634-12637.
- [19] VIRUMBRALES DEL OLMO, M. 2018. «Nanopartículas de ferrita estabilizadas o encapsuladas en matrices: síntesis y comportamiento magnético». Doktoretza-tesia. Kimika Zientzien Fakultate, Madrid, UCM.
- [20] BONVALOT, S., RUTKOWSKI, PL., THARIAT J., CARRERE S. et al. 2019. «NBTXR3, a first-in-class radioenhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma(Act.In.Sarc): a multicentre, phase 2-3, randomised, controlled trial». *Lancet Oncol*, **20**, 1148-59.
- [21] World Health Organization, WHO. 2014. «Antimicrobial resistance. Global report on surveillance».

- [22] VÁZQUEZ-OLMOS, A., VEGA-JIMENEZ, A., PAZ-DÍAZ, B. 2018. «Mecanosíntesis y efecto antimicrobiano de óxidos metálicos nanoestructurados». *Mundo Nano*, **11(21)**, 29-44.
- [23] <https://product.statnano.com/product/11638/mvx-protex-antimicrobial-coat-spray>. (2023ko urtarrilaren 14an kontsultatuta).
- [24] OUAHID HESSISEN, A. 2016. «Nanotecnología y sus potenciales aplicaciones en microbiología». Gradu amaierako lana, Farmazia Fakultatea. Sevillako Unibertsitatea
- [25] BINDHU, M.R., UMADEVI, M., KAVIN MICHEAL, M., VALAN, M., ABDULLAAH, N. 2015. « Structural, morphological and optical properties of MgO nanoparticles for antibacterial applications». *Materials Letters* **166**, 19-22
- [26] SÁNCHEZ DÍAZ. A.J. 2017. «Nanotecnología vs tuberculosis». *MoleQla. Revista de Ciencias de la Universidad Pablo de Olavide*, **28**, 30-32.
- [27] KHURANA A., TEKULA,S., ASLAM, M., SAIFI, VENKATESH, P GODUGU, C. 2019. « Therapeutic Applications of selenium nanoparticle». *Biomedicine &Pharmacotherapy*, **111**,802-812.
- [28] CLAUDIO-RIZO, J., CANO SALAZAR,L., FLORES-GUIA, T., CABRERA-MUNGUÍA, D. 2021.«Estructuras metal-orgánicas (MOFs) nanoestructuradas para la liberación controlada de fármacos». *Mundo Nano*, **14(26)**, 1-29.
- [29] AL-QADI S, REMUÑÁN-LÓPEZ, C. 2009. Nanopartículas metálicas: oro Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia. Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, capítulo 7, 212-237.
- [30] ANGELATOS, A., RADT, B.,CARUSO, F. 2005. «Light-Responsive Polyelectrolyte/Gold Nanoparticle Microcapsules». *The Journal of Physical Chemistry. B* **109**, 3071-3076.
- [31] SÁNCHEZ-PARADINAS, PÉREZ-ANDRÉS, M., ALMENDRAL-PARRA, M.J., RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ, E., MILLÁN, A., PALACIO, F., ORFAO, A., CRIADO J.J, FUENTES, M. 2014. «Enhanced cytotoxic activity of bile acid cisplatin derivatives by conjugation with gold nanoparticles». *Journal of Inorganic Biochemistry*, **131**, 8–1.
- [32] CASTELLANOS-RUBIO, I. 2020. «Highly Reproducible Hyperthermia Response in Water, Agar, and Cellular Environment by Discretely PEGylated Magnetite Nanoparticles». *ACS Applied Materials & Interfaces*, **12**, 27917–27929.
- [33] MEDINA-CRUZ, D. et al. 2019. « Synergic antibacterial coatings combining titanium nanocolumns and tellurium nanorod». *Nanomedicine: NBM*, **17**, 36-46.



- [34] RUIZ-POSADAS, L.M., SALAZAR-AGUILAR, S. 2013. «La nanotecnología médica». *Agroproductividad*, **6(4)**, 53-58.
- [35] QUIRINO-BARREDA, C.T. 2015. «Los retos de la nanotecnología farmacéutica». *Mundo Nano*, **7(12)**, 6-18.
- [36] MARTÍNEZ-ESQUIVIAS F, GUZMÁN-FLORES JM, PÉREZ-LARIOS A, GONZÁLEZ SILVA N, BECERRA-RUIZ J.S. 2021. «A Review of the Antimicrobial Activity of Selenium Nanoparticles». *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, **21(11)**:5383–98.
- [37] NAVARRETE, B. 2016. «Nuevas terapias para el tratamiento de la diabetes». *MoleQla. Revista de Ciencias la Universidad de Pablo de Olavide*, **21**, 53-56.
- [38] DUNCAN, T. 2011. «Applications of nanotechnology in food packaging and food safety: barrier materials, antimicrobials and sensors». *Journal of Colloid and Interface Science*, **363**, 1-24.

## **ESKER ONAK**

Artikulu honen argitalpena UPV/EHUK eta Eusko Jaurlaritzako Hezkuntza Sailak finantzatuta dago.

-----