

Nanoteknologia biomateriaalien ja lääkkeiden kantaja-aineiden pintojen räätälöinnissä

Biomateriaalien ja lääkkeiden toimivuutta voidaan lisätä muokkaamalla niiden pintaominaisuudet nanoteknologian avulla halutunlaisiksi. Ortopediset istutukset ja kallonsisäiset elektrodit ovat esimerkkejä ihmiskehoon asetettavista biomateriaaleista. Ortopedisten istutusten nano- ja mikrokuvioituilla pinnoilla ja pinnoitteiden koostumuksella voidaan ohjata solujen kiinnittymistä istutteisiin juuri toivotulla tavalla, mikä voi vähentää uusintaleikkauksien tarvetta. Monet nykyisistä kliinisessä käytössä olevista elektrodiratkaisuista ovat jäykkiä ja kömpelöitä, ja niiden mittauskontaktit ovat kaukana toisistaan. Nano- ja mikroteknologia sekä uudet biomateriaalit mahdollistavat taipuisan monikanavaisen mikroelektrodin valmistamisen nykyistä tarkempaan diagnostiikkaan. Nanolääkkeissä kantaja-aineiden pintaominaisuudet vaikuttavat merkittävästi valmistusten tehoon ja turvallisuuteen. Esimerkiksi huokoisen piin nanopartikkelien pintaan voidaan liittää lääkeainetta kohdentavia vasta-aineita yksinkertaisten kemiallisten reaktioiden avulla.

Nanoteknologia on arkipäiväistynyt: valmistamme maukasta ruokaa nanokomposiittipinnoitetuilla paistinpannuilla, suojaamme automme nanoteknologiaa hyödyntävillä autovahoilla ja hoidamme ihoamme tähän teknologiaan perustuvilla kosmetiikkatuotteilla. Nanopinnoitteiden ansiosta urheilimme kivin jaloin. Nanoteknologia vaikuttaa myös lääkekehityksessä. Sen avulla voidaan nopeuttaa lääkeaineen liukenemistä elimistössä ja kuljettaa lääkeaine kohdekudokseen. Nanotek-

nologiset ratkaisut mahdollistavat sairauden yksilöllisen hoidon potilaan geenitietojen perusteella. Nanohiukkasia käytetään siis useissa taloudellisesti ja teknologisesti merkittävässä sovelluksissa. Nanotuotteiden turvallisuudesta käydään kuitenkin kriittistä keskustelua, koska niiden terveysvaikutuksia ei vielä täysin tunneta.

Nanolääkkeisiin kuuluvien geenilääkkeiden on kulkeuduttava soluihin hoitovasteen aikaansaamiseksi. Toisaalta teollisuuden prosesseissa käytettävien nanohiukkasten vapaa kulkeutuminen soluihin ei ole toivottavaa. Nanohiukkasten turvallisuuteen vaikuttavat niiden pintakemia, koko, pinta-ala, liukoisuus ja muoto. Suomessa Työterveyslaitoksen tutkijat selvittivät yhdeksän erilaisen kaupallisen nanomateriaalin kulkeutumista keuhkorakkuloiden epiteelisoluihin ja makrofageihin in vitro (Sund ym. 2011). Tutkittavia nanomateriaaleja olivat eri tavoin päällystetyt titaanidioksidihiukkaset, sinkkioksidi- ja piidioksidihiukkaset sekä yksi- ja moniseinäiset hiilinanoputket. Läpäisyelektronimikroskooppikuvista havaittiin kaikkien testattujen nanomateriaalien kulkeutuvan ihmisen makrofagien ja keuhkorakkuloiden epiteelisolujen sisään, kun soluja altistettiin 24 tuntia pitoisuudella 300 g/l. Nanomateriaalien pintaominaisuudet vaikuttavat merkittävästi materiaalien ja proteiinien väliseen vuorovaikutukseen ja pintaan tarttuneiden proteiinien laatuun (Sund ym. 2011). Niinpä nanomateriaalien pintaominaisuuksien räätälöinti on tärkeää niiden tehon ja turvallisuuden optimoimiseksi.

Räätälöidyt pinnat. Yksi nanoteknologian kärki-innovaatio ovat nanoputket, joita käytetään laajasti muovien lisäaineena sekä elekt-

YDINASIAI

- ▶ Ortopedisten istutteen nano- ja mikrokuvioitujen pintojen ja pinnoitteiden avulla voidaan ohjata solujen kiinnittymistä implantaattiin juuri halutulla tavalla.
- ▶ Nano- ja mikrokuvioituidut pinnat ja pinnoitteet parantavat kallonsisäisten elektrodien bioyhteensopivuutta ja vakauttavat signaaleja.
- ▶ Nanolääkkeiden kantaja-aineiden pintaominaisuudet vaikuttavat siihen, kuinka kauan lääkkeet viipyvät verenkierron ja miten ne hakeutuvat kohdekudokseen.
- ▶ Huokoisen piin nanopartikkelien ominaisuudet voidaan räätälöidä ladattavien lääkeaineiden mukaan, mikä mahdollistaa vaikuttavan aineen nopean tai hitaan vapautumisen sekä sen kohdentamisen.

roniikka- ja energiateollisuudessa. Soluviljelyalustojen pintaominaisuuksien optimointiin käytettävistä nanoputkista voidaan esimerkiksi mainita titaanidioksidinanoputket. Sadan nanometrin kokoiset titaanidioksidinanoputket ylläpitivät rustosolulle ominaista väliainetuotantoa, ja mesenkymaalisten kantasolujen erilaistuminen rustosolujen suuntaan onnistui samankokoisissa putkissa, joihin oli kiinnitetty BMP-2-proteiinia. Osteoblastien erilaistuminen oli tehokasta käytettäessä 15 nanometrin kokoisia titaanidioksidinanoputkia (Park ym. 2012). Soluviljelyalustojen pintaominaisuuksien muokkaaminen voikin olla tehokas keino solujen käyttäytymisen hallittuun ohjaamiseen ja esimerkiksi monikykyisten solujen ylläpitämiseen määritellyissä olosuhteissa ilman nykyään tavallisesti käytettäviä syöttäjäsoluja (Saha ym. 2011). Räätälöidyt nano- ja mikrokuvioituidut pinnat ja pinnoitteet mahdollistavat myös ortopedisten istutteen ja istutettavien lääketieteellisten laitteiden, kuten kallonsisäisten elektrodien, entistä paremman toiminnan ja bioyhteensopivuuden (Myllymaa 2010a, 2010b).

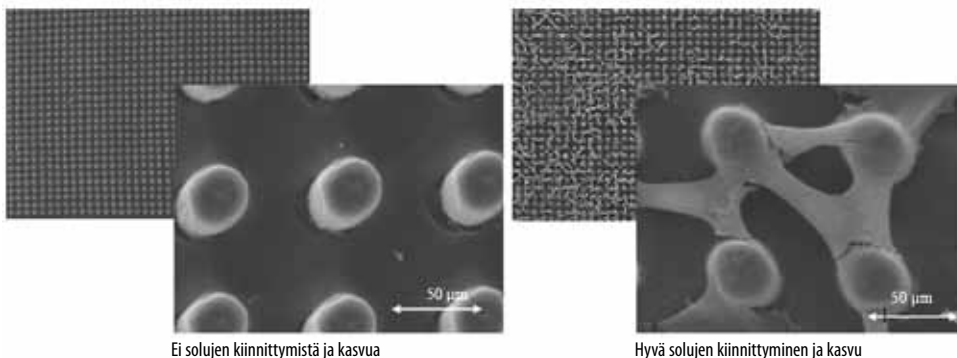
Istutteen ja kallonsisäisten elektrodien pintakuviointi ja pinnoitteet

Ortopediset istutteen ja kallonsisäiset elektrodit ovat esimerkkejä ihmiskehoon asetettavista biomateriaaleista. Lonkan ja polven tekonivelleikkauksia tehdään Suomessa vuosittain jo lähes 20 000. Leikkausten määrä on kasvanut nopeasti viimeisten kahdenkymmenen vuoden aikana muun muassa väestön ikääntymisen vuoksi (Perälä 2011). Tekonivelleikkausten yleistyessä myös teknisesti vaativien uusintaleikkauksien tarve on lisääntynyt (Puyi 2008). Vuonna 2010 uusintaleikkausten osuus kaikista lonkkaproteesileikkauksista oli 14,2 % ja polven uusintaleikkausten osuus kaikista polviproteesileikkauksista 7,0 % (Perälä 2011). Lonkka- ja polviproteesien irtoaminen ja infektiot ovat keskeisiä syitä uusintaleikkauksiin.

Ortopediset istutteen. Tekonivelmateriaalien ongelmia ovat esimerkiksi vierasesinereaktiot, sidekuduskapselin muodostuminen istutteen ja luukudoksen väliin sekä nivelen liikettä häiritsevien kudoksiinnikkeiden kehittyminen tekonivelen liukupinnoille (Santavirta ym. 2004). Istutteen pintojen tarkoituksenmukaisella räätälöinnillä eli nano- ja mikrokuvioitujen pintojen valmistamisella pystytään ohjaamaan solujen kasvua ja levittäytymistä siten, että solut kiinnittyvät vain haluttuihin kohtiin pinnoitetta (kuva 1) (Myllymaa 2010a). Tavallisesti tekonivelten kiinnityspinnat on karhennettu kuulapuhalluksen, ruiskupinnoituksen tai sintrattujen huokoisten pintakerrosten avulla. Nämä keinot eivät mahdollista kuvioitujen pintojen hallittua valmistusta. Ultraviolettilitografia ja tarkkuusruiskuvalu ovat esimerkkejä menetelmistä, joiden avulla pintoja voidaan kuvioida. Kuviointi perustuu luonnon hierarkkisten materiaalien jäljittelyyn. Siten nesteiden leviämistä materiaalien pinnalla voidaan säätää. Kuvioiden koot vaihtelevat nanometreistä satoihin mikrometreihin. Tarkkuusruiskuvalussa käytetyt muotit valmistetaan mikrorobottitekniikalla, jonka avulla pinnan karheus ja rakenteiden sijainti on täysin hallittavissa. Istutteen nano- ja



Vesipisara pinnoilla erittäin huonosti kastuva PP-pinta vasemmalla, Coldab™-pinnoitettu hyvin kastuva pinta oikealla (Picodeon Ltd)

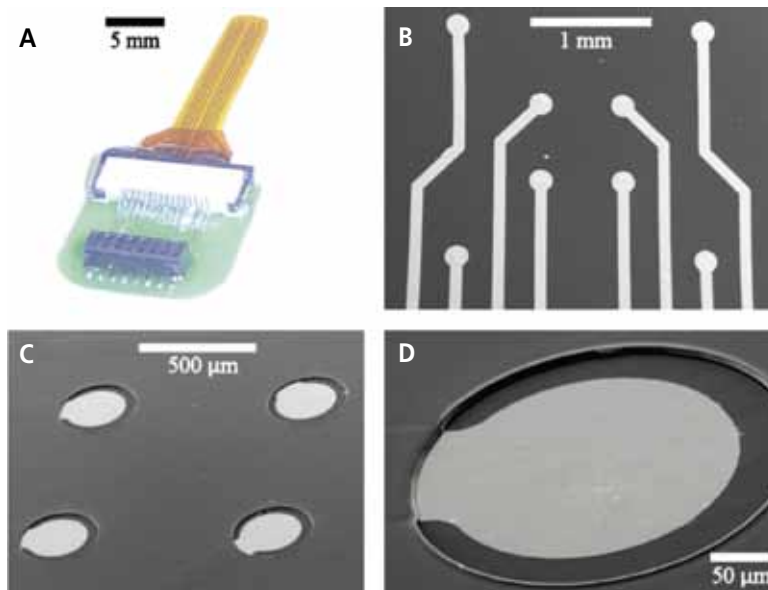


KUVA 1. Esimerkki solujen kiinnittymisen ohjaamisesta istutteen pintakuvioinnin ja pinnoitteen avulla.

mikrokuviointien lisäksi pinnoitteiden koostumus vaikuttaa merkittävästi istutteen ominaisuuksiin (KUVA 1). Uusista pinnoitteista esimerkkinä voidaan mainita hiilipohjaiset useiden materiaalien seokset eli komposiittipinnoitteet. Ne parantavat implanttien pintojen kostumista, kulutuskestävyyttä ja luusolujen tarttumista sekä ehkäisevät bakteerien muodostamien biofilmin kehittymistä (Myllymaa 2010a). Ohuet hiilipohjaiset pinnoitteet voidaan valmistaa hallitusti lyhytpulssilaserilla Itä-Suomen yliopistossa.

KUVASSA 1 on esimerkki nano- ja mikrokuvioidusta polypropeenipinnasta, joka hylkii vettä: neste muodostaa irtonaisen pisaran materiaalin pinnalle. Tällaiselle pinnalle luusolun kaltaiset solut (Saos-2-solut) eivät kiinnity juuri lainkaan soluviljelykokeissa (Myllymaa 2010a). Kun sama pinta on pinnoitettu bioyhteensopivalla hiilinitridillä, vesi leviää pinnalla ja solut kasvavat hyvin pintaan kiinni. Istutteen pintakuviointia ja pinnoitteiden ominaisuuksia muokkaamalla voidaan siis ohjata solujen kiinnittymistä istutteen pintaan tavalla.

Kallonsisäiset elektrodit. Kallonsisäisiä nauha- ja mattoelektrodeja käytetään esimerkiksi epilepsialeikkausta edeltävissä tutkimuksissa epileptogeenisen alueen ja toiminnallisen aivokuoren paikantamiseen pitkäaikaisrekisteröinnin aikana (Immonen ym. 2008). Aivojen pinnalta tapahtuviin mittauksiin tarvitaan bioyhteensopivia antureita, joilla saadaan aikaan mahdollisimman tehokas ja vakaa signaali. Taipuisa monikanavainen mikroelektrodi on esimerkki tehokkaasta ratkaisusta suoraan aivokuorelta tehtäviin aivosähkötoiminnan mittauksiin (KUVA 2) (Myllymaa 2010b). Herätepotentiaalimittausten perusteella elektrodin ratkaisu on sopivan joustava mukautumaan aivokuoren pinnan muotojen mukaisesti ja siihen integroidut platinaelektrodit poimivat aivosähkötoiminnan signaalit luotettavasti. Signaalit voivat kuitenkin heiketä, jos elektrodien pinnalle muodostuu arpikudosta. Sopivat pinnoitteet ja pintakuvioinnit parantavat elektrodien bioyhteensopivuutta ja vakauttavat signaaleja. Ultralyhyisiin laserpulsseihin perustuvalla pinnoitustekniikalla voidaan platinan pintaan luoda nanometriluokan pintakuvioita. 2087



KUVA 2. Rotan aivojen sähköisten signaalien mittaamiseen kehitetty taipuisa matriisianturi esivahvistimeen (A) ja sen platinaelektrodien yksityiskohtia (B–D).

Nanokuvioitu platinapinnoite lisäsi elektrodin efektiivistä pinta-alaa ja vähensi elektrodin ja kudoksen välistä kontakti-impedanssia eli sähköistä mittaustavastusta (Myllymaa 2010b).

Nanokokoiset lääkeaineiden kantajat

Nanolääkkeet koostuvat tyypillisesti lääkeaineesta ja kantajasta. Niiden koko on yleensä 5–250 nanometriä (Alexis ym. 2008). Nanokokoisina kantajina voivat toimia esimerkiksi rasva-aineet eli lipidit (liposomit), elimistössä hajoavat polymeerit tai huokoiset materiaalit (Järvinen ym. 2008). Nanolääkkeet annetaan usein laskimoon. Injektioliuoksessa annettu lääkeaineannos laimenee nopeasti verenkierron ja voi jakautua kudoksiin lääkeaineen ominaisuuksien mukaan (Marvola ym. 1999). Injektioliuoksiin verrattuna nanolääkkeet voivat lisätä hoidon tehoa ja vähentää haittavaikutuksia, koska ne kuljettavat lääkeaineen vaikutuspaikalleen tai vähentävät pistoskerroja pidentämällä lääkeaineiden vaikutusaikaa. Ilman nanokokoisten kantajien pinnan ja fysikaalis-kemiallisten ominaisuuksien

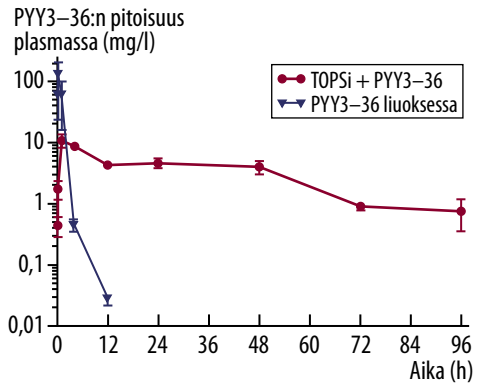
optimointia nanolääkkeet eivät ole tehokkaita, koska ne poistuvat nopeasti verenkierron retikuloendoteliajärjestelmän elimiin, erityisesti maksaan ja pernaan (Alexis ym. 2008). Nanolääkkeiden viipymistä verenkierron voidaan pidentää päällystämällä kantaja polyetyleeniglykoli-nimisellä polymeerillä tai pinta-aktiivisilla aineilla. Nanokokoisten kantajien pinta- ja muut ominaisuudet vaikuttavat myös niiden turvallisuuteen. Laskimonsisäisten nanokokoisten kantajien on esitetty voivan aiheuttaa hemolyyysiä, verihituleiden aktivoitumista ja yhteen liittymistä, leukosyyttien aktivoitumista ja adheesiota sekä komplementin aktivoitumista (Huang ym. 2010). Toistaiseksi nanokokoisten kantajien kriittiset ominaisuudet haittavaikutuksien kannalta eivät ole täysin selvillä.

Lääkeaineen passiivinen ja aktiivinen kohdentaminen. Nanolääkkeiden avulla voidaan lisätä esimerkiksi syövän hoitoon käytettävien lääkeaineiden tehoa ja vähentää niiden haittavaikutuksia kohdentamalla lääkeaine kasvainkudokseen. Nanolääkkeiden teho syövän hoidossa perustuu niiden kykyyn kuljettaa huonoliukoisia molekyylejä verenkierron

sekä lääkeaineen passiiviseen ja aktiiviseen kohdentamiseen syöpäkudokseen. Passiivinen kohdentaminen pohjautuu nanolääkkeiden kulkeutumiseen verenkierron mukana, jolloin lääke kertyy kasvainkudokseen sen verisuonten rikkonaisuuden ja epätäydellisen lymfaattisen suonituksen ansiosta (Laurén ja Alitalo 2000). Kliiniseen käyttöön syövän hoitoon on hyväksytty ainakin kuusi passiivisesti kohdentuvaa nanolääkettä (DaunoXome, Myocet, Caelyx, Abraxane, Onco TCS, Genexol-PM). Ne on kehitetty pidentämään lääkeaineen vaikutusaikaa, maksimoimaan lääkeaineen kulkeutuminen kasvaimiin, vähentämään lääkeaineen suurista huippupitoisuuksista aiheutuvia haittavaikutuksia sekä suojaamaan lääkeainetta kemialliselta ja entsyymaattiselta hajoamiselta (Yu ym. 2012). Nanolääkkeiden tehoa voidaan lisätä edelleen aktiivisen kohdennuksen avulla. Siinä nanokokoisien kantajan pintaan kiinnitetään kemiallisten reaktioiden avulla ligandi, joka tunnistaa kohdesolun. Nanolääkkeen kohdentava ligandi voi sitoutua syöpäsoluissa yli-ilmentyvään reseptoriin tai harvemmin ainoastaan syöpäsoluissa mutaation seurauksena spesifisesti ilmentyvään reseptoryyppiin. Yleisesti kohdentavat ligandit ovat vasta-aineita. Esimerkiksi setuksimabi (Erbix) on kimeerinen monoklonaalinen IgG1-vasta-aine spesifisesti epidermaalista kasvutekijäreseptoria (EGFR) vastaan. EGFR yli-ilmentyy syöpäsoluissa (Laiho 2002). Setuksimabi estää endogeenisten EGFR-ligandien sitoutumisen, minkä seurauksena reseptorin toiminta estyy. Setuksimabia annetaan yhdessä syövän lääkehoidon kanssa tai ainoana lääkkeenä levinnyttä paksusuolisyöpää sairastaville. Paikallisesti edennyttä pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpää sairastaville sitä annetaan samanaikaisesti sädehoidon kanssa. Kliinisissä kokeissa on useita nanolääkkeitä, joissa kohdentavaa ligandia (transferrini tai vasta-aine) käytetään kuljettamaan lääkeaine (doksorubisiini, dosetakseli, oksaliplatiini tai geenilääke) syöpäkasvaimen (Yu ym. 2012).

Lääkeaineen pidennetty vaikutusaika.

Laskimoon annettavista pitkävaikutteisista nanolääkkeistä lääkeaine vapautuu hitaasti diffuusiolla tai kantajan hajotessa. Tämän an-



KUVA 3. Peptidi YY:n pitoisuus hiirten plasmassa annettaessa sama annos liuoksessa ihon alle ja termisesti oksidoidusta huokoisesta piistä (TOPSi) valmistetuissa nanopartikkeleissa. Kuvassa on esitetty keskiarvo \pm keskihajonta (n = 6).

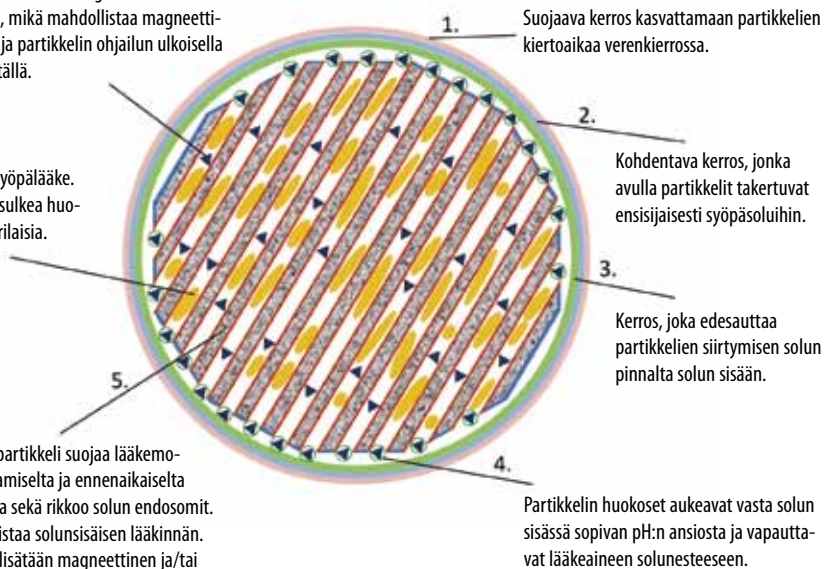
siosta pistokerrat vähenevät ja lääkeaineen huippupitoisuuksista aiheutuvat haittavaikutukset poistuvat. Lääkeaineen vaikutusajan pidentämiseksi nanolääkkeiden on viivytävä verenkierrossa riittävän kauan tai lääkeaineen pitää vapautua aktiivisena takaisin plasmassa jo verenkierrosta poistuneista nanolääkkeistä.

Syöpälääkkeeksi kehitetty geenin vaimentaja (siRNA) annettiin hiirille laskimonsisäisenä kerta-annoksena nanopartikkeleissa, jotka kulkeutuivat pääosin maksaan (53 % annoksesta) ja pernaan (11 % annoksesta) jo neljän tunnin kuluttua annosta (Tanaka ym. 2010). Vaikka nanopartikkelit poistui verenkierrosta nopeasti, hiirissä havaittiin pitkäkestoinen (vähintään 3 viikkoa) kohdegeenin vaimentuminen. Gemsitabiini on esimerkki syöpälääkkeestä, jonka puoliintumisaika plasmassa on lyhyt. Lääkkeen teho lisääntyi ja vaikutusaika pidentyi prekliinisissä kokeissa, kun sitä annettiin laskimoon kitosaani-nimisestä luonnon polymeeristä valmistetuissa, pH-herkissä nanopartikkeleissa (Arias ym. 2011). **KUVA 3** on esitetty peptidi YY:n pitoisuus hiirien plasmassa annettaessa sama annos liuoksessa ihon alle ja huokoisesta piistä valmistetuissa nanopartikkeleissa. Nanopartikkeleista annos vapautuu plasmassa hallitusti usean päivän kuluessa, mutta liuoksen annon jälkeen peptidi YY:n pitoisuus plasmassa pienentyi nopeasti. **2089**

Huokosiin voidaan lisätä magneettisia rautaoksidipartikkeleita, mikä mahdollistaa magneettikuvantamisen ja partikkelin ohjailun ulkoisella magneettikentällä.

Lääkeaine eli syöpälääke. Näitä voidaan sulkea huokosiin useita erilaisia.

Huokoinen piipartikkeli suojaa lääkemolekyylejä hajoamiselta ja ennenaikaiselta vapautumiselta sekä rikkoo solun endosomit. Tämä mahdollistaa solunsisäisen lääkinnän. Partikkeleihin lisätään magneettinen ja/tai radioleima kuvantamisen mahdollistamiseksi.



KUVA 4. Kaaviokuva huokoiseen piihin pohjautuvasta kantajapartikkelista, johon on integroitu useita toiminnallisuksia ja ohjelmoitavuutta. Tavoitteena on edistää oikean lääkemolekyyli määrän toimittamista oikea-aikaisesti oikeaan paikkaan elimistöä. Partikkeleihin voidaan liittää myös kuvantamisen mahdollistama leima, jolloin samaan partikkeliin on yhdistetty sekä terapia että diagnostiikka – nanoteranostiikka.

Nanokantajien ominaisuuksista

Nanokokoisten kantajien pintaominaisuuksia voidaan muokata useilla menetelmillä. Esimerkkeinä esittelemme huokoisen piin tuottamisen ja aerosolimenetelmät, joita kehittelemme nanolääkkeiden valmistukseen.

Huokoinen pii. Huokoinen pii tuotetaan sähkökemiallisella syövytyksellä (top-down-menetelmä) puolijohde-elektronikan käyttämästä piimateriaalista (Salonen ja Lehto 2008). Pii on maankuoren toiseksi yleisin alkuaine, ja valtamerissä sitä esiintyy ortopiihappona. Houkuttelevan kantaja-aineen huokoisesta piistä tekee sen helposti muokattava rakenne. Nanohuokoisen materiaalin sisällä olevaan ”tyhjyyden verkostoon” voidaan ladata suuria määriä monentyyppisiä lääkeaineita, ja sen pintaominaisuuksia voidaan helposti muuttaa (KUVA 4). Valitut huokosrakenteet ja huokosseinämien kemialliset ominaisuudet voidaan

tarpeiden mukaan, mikä mahdollistaa vaikuttavan aineen nopean tai hitaan vapautumisen sekä sen kohdentamisen (Salonen ym. 2008, Kovalainen ym. 2012). Huokoisen piin pinta pystytään aktivoimaan kemiallisesti, joten yksinkertaisten kemiallisten reaktioiden avulla siihen voidaan liittää esimerkiksi kohdentavia vasta-aineita. Huokoinen pii hajoaa elimistössä luille ja kollageenille hyödylliseksi ortopiihappoksi, joka poistuu erittymällä munuaisten kautta virtsaan. Luonnollisesta eliminaatioreitistä huolimatta huokoinen pii voi ennen eliminoitumistaan aiheuttaa infektiovasteita ja vaurioita solutasolla. Huokoisen piin eliminoitumisnopeuteen vaikuttavat pintakemia, partikkelien koko, huokoisuus ja huokoskoko. Tähän mennessä tehdyissä toksisuustutkimuksissa huokoisen piin nanopartikkelit on todettu bioyhteensopivaksi (Bimbo ym. 2010, Bimbo 2012). Materiaali onkin edennyt kliinisiin kokeisiin esimerkiksi syövän hoidossa (Anglin ym. 2008).

Aerosolimenetelmissä nanopartikkelit tuotetaan kaasufaasissa (bottom-up-menetelmä), ja niiden avulla nanopartikkelien pintaominaisuuksia kyetään muokkaamaan joustavammin kuin monilla muilla menetelmillä. Nanopartikkelit voidaan tuottaa joko pisaroista kuivamalla ja mahdollisten kemiallisten reaktioiden kautta (pisara-partikkelikonversio) tai kaasusta tiivistämällä (kaasu-partikkelikonversio) (Kodas ja Hampden-Smith 1999, Pratsinis ym. 2001). Kaasu-partikkelikonversiolla nanopartikkelien pintaominaisuuksia voidaan räätälöidä päälylystämällä ne sopivalla molekyyllillä, kuten L-leusiinilla (Torvela ym. 2011). Aluksi L-leusiini höyrytetään, jonka jälkeen tämä höyry johdetaan reaktoriin. Siellä höyry tiivistyy tai kiteytyy kaasuvirran sisältämien nanopartikkelien pinnalle. L-leusiinilla päälylystäminen lisää jauheiden valuvuutta ja vähentää partikkelien yhteenliittymistä ja sinttaantumista, mikä helpottaa inhalaatiojauheiden kulkeutumista keuhkojen alempiin osiin (Raula ym. 2009) ja mahdollistaa nanokiteiden nopean liukenemisen mikropartikkeleista (Laaksonen ym. 2011).

Lopuksi

Biomateriaaleja käytetään jo nyt laajasti sairauksien hoidossa ja diagnostiikassa, ja tulevaisuudessa niiden tarve lisääntyy entisestään väestön vanhenemisen takia. Biomateriaalien pintaominaisuuksien räätälöinti pinnoitteilla ja pintakuviointeilla lisää niiden bioyhteen-

sopivuutta ja tehostaa muun muassa aivosairauksien diagnostiikkaa. Ideaalisessa lääkeshoidossa potilas saa oikean annoksen oikeaa lääkeainetta oikeaan aikaan oikeaan paikkaan elimistössä. Tulevaisuudessa genomi-, proteomi- ja metabolomiikka-analyytit mahdollistavat nykyistä paremmin sopivan lääkeaineen ja annoksen valinnan yksittäiselle potilaalle. Nanolääkkeiden avulla taas voidaan kuljettaa lääkeaine haluttuun paikkaan elimistössä, missä se vapautuu oikea-aikaisesti. ■

KRISTIINA JÄRVINEN, FaT, professori
Itä-Suomen yliopisto, farmasian laitos

JORMA JOKINIEMI, FT, professori
Itä-Suomen yliopisto, ympäristötieteen laitos ja Teknologian tutkimuskeskus VTT

MIKKO LAMMI, FT, professori
Itä-Suomen yliopisto, lääketieteen laitos, biolääketieteen yksikkö

REIJO LAPPALAINEN, FT, professori
Itä-Suomen yliopisto, sovelletun fysiikan laitos

ALE NÄRVÄNEN, FT, yliopistotutkija
Itä-Suomen yliopisto, farmasian laitos

TAPANI A. PAKKANEN, FT, DI, professori
Itä-Suomen yliopisto, kemian laitos

VESA-PEKKA LEHTO, FT, professori
Itä-Suomen yliopisto, sovelletun fysiikan laitos

SIDONNAISUUDET

Kristiina Järvinen: Luentopalkkio (Fimea)

Jorma Jokiniemi: Ei sidonnaisuuksia

Mikko Lammi: Ei sidonnaisuuksia

Reijo Lappalainen: Työsuhde (Picodeon Ltd)

Ale Närvänen: Ei sidonnaisuuksia

Tapani A. Pakkanen: Ei sidonnaisuuksia

Vesa-Pekka Lehto: Apuraha (Suomen Akatemia, Tekes)

Summary

Nanoscale tailoring of the surface properties of biomaterials and drug carriers

Functionalities of biomaterials and drug delivery systems are improved by tailoring their surface properties using modern nanotechnology. Orthopedic implants and invasive electrodes are examples of implantable biomaterials. Biological interactions of orthopedic implants can be optimized by the synergetic effect of surface micro- and nanotexturing with a chemical composition of coating. Further, mechanical flexibility and electrochemical characteristics of invasive electrodes are improved by using micro- and nanotechnology. In nano-size drug delivery systems, surface properties of nanocarriers strongly affect their safety and efficacy. Mesoporous silicon nanoparticles are example of nanocarriers those properties can be tailored for drug delivery applications.

KIRJALLISUUTTA

- Alexis F, Pridgen E, Molnar LK, Farokhzad OC. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Mol Pharm* 2008;5:505–15.
- Anglin E, Cheng L, Freeman W, Sailor M. Porous silicon in drug delivery devices and materials. *Adv Drug Del Rev* 2008;50:1266–77.
- Arias JL, Reddy LH, Couvreur P. Superior preclinical efficacy of gemcitabine developed as chitosan nanoparticulate system. *Biomacromolecules* 2011;12:97–104.
- Bimbo L. Biocompatibility and biofunctionalization of mesoporous silicon particles. Väitöskirja. Helsingin yliopisto 2012. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-10-7623-7>
- Bimbo L, Sarparanta M, Santos H, ym. Biocompatibility of thermally hydrocarbonized porous silicon nanoparticles and their biodistribution in rats. *ACS Nano* 2010;4:3023–32.
- Duodecim. Lääketietokanta. www.terveysportti.fi/
- Huang RB, Mocherla S, Heslinga MJ, Charoenphol P, Eniola-Adefeso O. Dynamic and cellular interactions of nanoparticles in vascular-targeted drug delivery. *Mol Membr Biol* 2010;27:190–205.
- Immonen A, Kälviäinen R, Gaily E, Blomstedt G. Kuka hyötyy epilepsia-kirurgiasta? *Duodecim* 2008;124:2383–91.
- Järvinen K, Lehto VP, Salonen J, Joutsensaari J, Herzig KH. Nanoteknologia lääkeannostelun työkaluna. *Duodecim* 2008;124:70–6.
- Kudas TT, Hampden-Smith MJ. Aerosol processing of materials. New York: Wiley-VCH 1999.
- Kovalainen M, Mönkäre J, Mäkilä E, ym. Mesoporous silicon (PSi) for sustained peptide delivery: Effect of PSi microparticle surface chemistry on peptide YY3-36 release. *Pharm Res* 2012;29:837–46.
- Laaksonen T, Liu P, Rahikkala A, ym. Intact nanoparticulate indomethacin in fast-dissolving carrier particles by combined wet milling and aerosol flow reactor methods. *Pharm Res* 2011;28:2403–11.
- Laiho M. Miten syöpä syntyy. *Duodecim* 2002;118:1751–8.
- Laurén J, Alitalo K. Syöpäkasvaimet kuriin verisuonihoidolla? *Duodecim* 2000;116:705–11.
- Marvola M, Urtti A, Mönkkönen J. Biofarmasia ja farmakokinetiikka. Farmasian opiskelijajyhdistys Fortis ry. Helsinki: Hakapaino Oy 1999.
- Myllymaa K. Novel carbon coatings and surface texturing for improving biological responses of orthopedic implant materials. Väitöskirja. Itä-Suomen yliopisto 2010(a). <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-61-0219-1>
- Myllymaa S. Novel micro- and nanotechnological approaches for improving the performance of implantable biomedical devices. Väitöskirja. Itä-Suomen yliopisto 2010(b). <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-61-0217-7>
- Park J, Bauer S, Pittrof A, Killian MS, Schmuki P, von der Mark K. Synergistic control of mesenchymal stem cell differentiation by nanoscale surface geometry and immobilized growth factors on TiO₂ nanotubes. *Small* 2012;8:98–107.
- Perälä A. Lonkka- ja polviroteesit Suomessa 2010. Tilastoraportti. Terveyden ja hyvinvoinninlaitos 2011. www.stakes.fi/tilastot/tilastotiedotteet/2011/Tr23_11.pdf
- Pratsinis SE, Skillas G, Kudas TT. Manufacturing of materials by aerosol processes. Kirjassa: Baron P, Willeke K, toim. Aerosol measurement: Principles, techniques and applications. New York: Wiley 2001, s. 929–58.
- Puyi S. A study on revision total knee arthroplasty – clinical, radiological and survival patterns. Väitöskirja. Tampereen yliopisto 2008. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-951-44-7124-7>
- Raula J, Lähde A, Kauppinen EI. Aerosolization behavior of carrier-free L-leucine coated salbutamol sulphate powders. *Int J Pharm* 2009;365:18–25.
- Saha K, Mei Y, Reisterer CM, ym. Surface-engineered substrates for improved human pluripotent stem cell culture under fully defined conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:18714–9.
- Salonen J, Lehto V-P. Fabrication and chemical surface modification of mesoporous silicon for biomedical applications. *Che Eng J* 2008;137:162–72.
- Salonen J, Kaukonen AM, Hirvonen J, Lehto, V-P. Mesoporous silicon in drug delivery applications. *J Pharm Sci* 2008;97:632–53.
- Santavirta S, Lappalainen R, Kontinen YT. Tekonivelmateriaalit. *Duodecim* 2004;120:2020–6.
- Sund J, Alenius H, Vippola M, Savolainen K, Puustinen A. Proteomic characterization of engineered nanomaterial-protein interactions in relation to surface reactivity. *ACS Nano* 2011;5:4300–9.
- Tanaka T, Mangala LS, Vivas-Mejia PE, ym. Sustained small interfering RNA delivery by mesoporous silicon particles. *Cancer Res* 2010;70:3687–96.
- Torvela T, Lähde A, Mönkäre J, ym. Low-temperature aerosol flow reactor method for preparation of surface stabilized pharmaceutical nanocarriers. *J Aerosol Sci* 2011;42:645–56.
- Yu MK, Park J, Jon S. Targeting strategies for multifunctional nanoparticle therapy. *Theranostics* 2012;2:3–44.