

POLIMERY

CZASOPISMO POŚWIĘCONE CHEMII, TECHNOLOGII I PRZETWÓRSTWU POLIMERÓW

Dendrymery domino jako innowacyjne nośniki substancji leczniczych

Rafał Wyłębiak¹⁾, Ewa Olędzka¹⁾, Marcin Sobczak^{1), *)}

DOI: dx.doi.org/10.14314/polimery.2019.3.1

Streszczenie: Artykuł stanowi przegląd literatury dotyczącej układów dendrymerycznych, degradujących pod wpływem różnych czynników chemicznych, fizycznych lub biologicznych. Omówiono budowę dendrymerów domino, na przykładach opisano strukturę, sposób otrzymywania i możliwe aplikacje dendrymerów I, II i III generacji, ze szczególnym uwzględnieniem dendrymerów samorozpadających się (SID).

Słowa kluczowe: dendrymery, dendrymery domino, polimerowe nośniki substancji leczniczych, systemy dostarczania substancji leczniczych.

Domino dendrimers as innovative drug carriers

Abstract: This literature review presents the recent developments on dendrimeric drug carriers, which can undergo degradation under various chemical, physical or biological factors. Based on selected examples, the structure, preparation methods and possible applications of first-, second-, and third-generation domino dendrimers are discussed, with particular attention to self-immolative dendrimers (SIDs).

Keywords: dendrimers, domino dendrimers, polymeric drug carriers, drug delivery systems.

Wprowadzenie nowej substancji leczniczej na rynek jest procesem wymagającym wieloletnich i bardzo kosztownych badań, na które mogą sobie pozwolić jedynie największe koncerny farmaceutyczne. Jest to również przedsięwzięcie wysoce ryzykowne, czego przykładem może być nieudana próba wprowadzenia torcetrapibu na rynek przez firmę Pfizer [1]. Efektywność wielu obecnych już w lecznictwie substancji aktywnych można jednak w istotnym stopniu zwiększyć w wyniku polepsze-

nia ich parametrów farmakokinetycznych. Dotyczy to zwłaszcza leków stosowanych w terapii onkologicznej, ze względu na szereg czynników: toksyczność ogólnoustrojową ograniczającą maksymalną możliwą do podania dawkę, niewielkie powinowactwo do zmienionych nowotworowo tkanek oraz aktywne usuwanie z komórek nowotworowych. Obecnie prowadzone badania w dziedzinach farmacji i chemii polimerów biomedycznych są ukierunkowane na poszukiwanie nowych nośników wprowadzonych już na rynek substancji leczniczych w celu poprawy ich parametrów farmakodynamicznych i, w efekcie, zwiększenia ich skuteczności i bezpieczeństwa stosowania. Liczne potencjalne nośniki, takie jak: liposomy, nano- i mikrocząstki polimerowe, nośniki polimerowe (hydrożele, dendrymery, koniugaty) są obecnie przedmiotem intensywnych badań [2, 3].

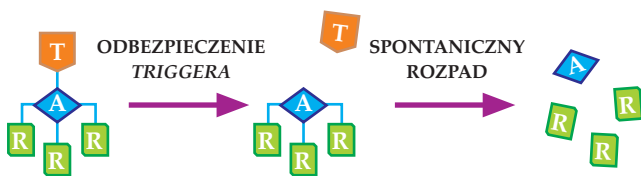
¹⁾ Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra Chemii Analitycznej i Biomateriałów, Zakład Chemii Biomateriałów, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa.

^{*)} Autor do korespondencji; e-mail:

marcin.sobczak@wum.edu.pl, marcin.sobczak@wp.pl

Najbardziej interesujące pod kątem zastosowania w terapii przeciwnowotworowej wydają się być dendryмеры samorozpadające się (SID) [4, 5]. SID to specyficzne, rozgałęzione oligomery o dobrze zdefiniowanej strukturze, zdolne do kontrolowanego rozpadu pod wpływem rozmaitych czynników [6]. Proces inicjuje odbezpieczenie grupy chemicznej w specyficznym miejscu cząsteczki zwanej *triggerem* (cyngiel, spust), prowadzące do kaskady przegrupowań w jej obrębie. SID stanowią obiekt zainteresowania właśnie ze względu na tę cechę, która umożliwia wykorzystanie ich do wzmacniania sygnału lub uwolnienia zamaskowanej cząsteczki pod wpływem odpowiednio dobranych warunków/czynników.

Schemat rozpadu SID przedstawia rys. 1.



Rys. 1. Schemat rozpadu SID (T – *trigger*, A – *adapter*, R – *reporter*)

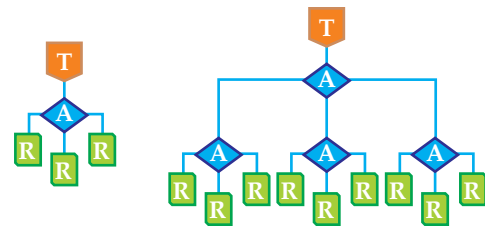
Fig. 1. Scheme of SID decomposition (T – *trigger*, A – *adapter*, R – *reporter*)

Niniejsza praca przedstawia stan wiedzy dotyczącej otrzymywania związków zdolnych do kontrolowanego rozkładu pod wpływem odpowiednich czynników (chemicznych, fizycznych lub biologicznych) i potencjalnych możliwości ich zastosowania w terapii celowanej, głównie chorób nowotworowych.

BUDOWA DENDRYMERÓW DOMINO

Częściami strukturalnymi SID, oprócz wspomnianego *triggera*, są również *adapter* (łącznik) oraz *reporter* (zgłaszający). *Adapter* jest rdzeniem dendrymeru przenoszącym sygnał do rozpadu cząsteczki na drodze przegrupowania chinon-metyd²⁾, zainicjowanego przez odbezpieczenie *triggera*, oraz wzmacniającym ten sygnał (odbezpieczenie jednego *triggera* powoduje rozpad wiązań w dwóch i więcej miejscach cząsteczki). *Reporter* jest odpowiednio dobraną, związaną w strukturze dendrymeru cząsteczką, która jest uwalniana w wyniku przegrupowań spowodowanych odbezpieczeniem *triggera*. Warto dodać, że w cząsteczce SID nie wszystkie *reportery* muszą być identyczne, co umożliwia potencjalne zastosowanie SID w celowanej terapii skojarzonej wielu chorób. Ze względu na budowę SID można podzielić na różne generacje – im wyższa generacja, tym więcej *adapterów* łączy się ze sobą, wzmacniając sygnał w postępie geometrycznym z każdą kolejną generacją. Ze względu na trudności w syntezie najczęściej spotykana jest ge-

²⁾ ang. *quinone-methide rearrangement*; *p*-chinon-metyd to nazwa potoczna 4-metylenocykloheksa-2,5-dien-1-onu

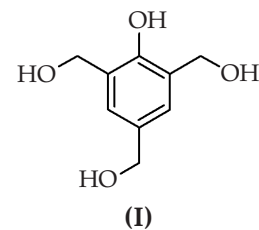


Rys. 2. Porównanie budowy SID I i II generacji (T – *trigger*, A – *adapter*, R – *reporter*)

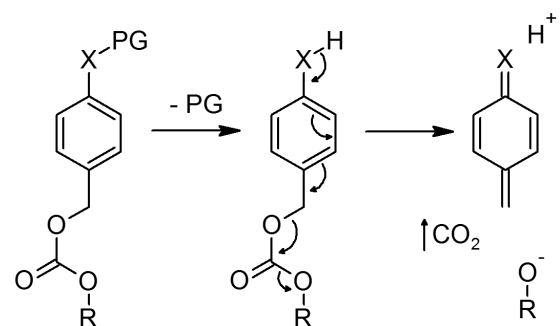
Fig. 2. Comparison of the structure of I and II generation SID (T – *trigger*, A – *adapter*, R – *reporter*)

neracja pierwsza. Rysunek 2 przedstawia budowę SID I i II generacji.

Jak już wspomniano, SID składa się z trzech zasadniczych części: *adaptera*, *triggera* i *reportera*. *Adapter* jest najczęściej jednopierścieniowym układem aromatycznym zawierającym grupę -OH, -NH₂ lub -SH wraz z grupami metylenohydroksylowymi w pozycjach -*orto* i/lub -*para*. Modelowym przykładem *adaptera* jest 2,4,6-tris-(hydroksymetylo)fenol [wzór (I)].



Grupa funkcyjna bezpośrednio związana z pierścieniem jest połączona z *triggerem*, natomiast do reszt -CH₂OH przyłączone są *reportery* (bądź też dalsze *adaptery*, jeżeli SID jest generacji wyższej niż I). Uwolnienie grupy przy pierścieniu aromatycznym w wyniku odłączenia *triggera* inicjuje wewnątrzcząsteczkową kaskadę przegrupowań zwaną przegrupowaniem chinon-metyd. Mechanizm przegrupowania przedstawia schemat A.



X = S, O, NH; PG – *trigger*, R – *reporter*

Schemat A

W wyniku przegrupowania układu *reportery* zostają uwolnione.

T a b e l a 1. Przykłady zastosowań SID
T a b l e 1. Examples of application of SID

Lp.	Czynnik inicjujący rozpad	Generacja	Reporter	Zastosowanie
1	PGA	I	Difenyloalanina	Kontrolowana synteza aromatycznych dipeptydowych nanotubek (ADNT)
2	PGA	I	4-nitrofenol, 7-aminochinolina	Sonda wykrywająca bakteryjną amidazę penicyliny G (PGA)
3	PGA	I	Melfalan	Prolek
4	Ab38C2	I	Doksorubicyna (Dox), kamptotecyna (Cpt), etopozyd (Eto)	Prolek
5	β -galaktozydaza	I	Doksorubicyna (Dox)	System terapeutyczny
6	Katepsyna B	I, skoniugowana ze szkieletem polimerowym	Paklitaksel (Tax)	System terapeutyczny
7	PGA	II	Kwas 2-nitro-5-aminobenzoesowy	Badanie właściwości SID
8	PGA	II	Kamptotecyna (Cpt)	System terapeutyczny
9	Bliska podczerwień	II	Kwas glutaminowy	Badanie właściwości dendrymerów
10	[H] (Zn/CH ₃ COOH)	II	Paklitaksel (Tax)	Prolek
11	H ⁺ (kwas trifluoroctowy)	III	4-nitrofenol	Badanie właściwości dendrymerów

Przy doborze *triggera* należy uwzględnić to, by był odpowiednio stabilny chemicznie (aby jego odłączenie nie było przypadkowe, gdyż wtedy SID rozpadnie się w nieodpowiednim momencie), a równocześnie by był wysoce wrażliwy na czynnik inicjujący rozpad. *Triggerem* nie musi być grupa zabezpieczająca – może nim być prekursor grupy przyłączonej bezpośrednio do pierścienia (np. prekursorem grupy aminowej jest grupa nitrowa). Opracowano szereg typowych *triggerów* wykorzystywanych w SID, wrażliwych na czynniki chemiczne, fizyczne i biologiczne. Do *triggerów* wrażliwych na czynniki chemiczne można zaliczyć m.in.: etery siliolowe TIPS (trizopropylsilyl), TBDMS (*tert*-butylodimetylosilyl), TBDPS (*tert*-butylodifenylosilyl) [7] wrażliwe na oddziaływanie anionów fluorkowych, grupy Boc (węglan *tert*-butylu) i Fmoc (fluorenometoksykarbonyl) [8] wrażliwe, kolejno, na środowisko o niewielkim pH i obecność piperidyny, aromatyczne kwasy borowe i ich pochodne (np. estry pinakolowe) wrażliwe na działanie H₂O₂ [8, 9], nitroareny wrażliwe na czynniki redukujące. Jednym z najczęściej stosowanych czynników fizycznych inicjujących rozpad SID jest światło, w takim wypadku *triggerem* jest na ogół eter 2'-nitro-4',5'-dimetoksybenzylowy. Pod wpływem promieniowania dochodzi do przeniesienia jednego atomu tlenu z grupy nitrowej do atomu węgla ugrupowania benzylowego i w konsekwencji do odłączenia *triggera*. W wypadku stosowania czynników biologicznych wykorzystuje się *triggera* wrażliwe na działanie licznych enzymów, takich jak: β -glukuronidaza, sulfataza, proteaza.

Struktura *adaptera* nie ogranicza się do wspomnianej, opartej na fenolu/anilinie z grupami metylenohydroksy-

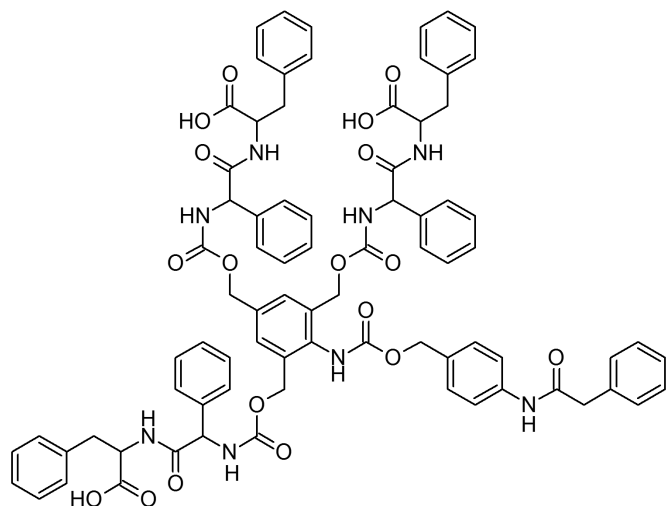
lowymi w pozycjach *-orto* i/lub *-para*. Przegrupowaniu chinon-metyd mogą ulegać również związki na bazie alkoholu cynamonowego i metylenohydroksylovanego pirydynolu [10] oraz związki zawierające grupy metylenopropano-1,3-diolowe [11] zamiast grup metylenohydroksylowych. Ponadto wyróżnia się *adaptery* bez amplifikacji i z amplifikacją. *Adapter* bez amplifikacji można skoniugować z jednym *reporterem*, natomiast z amplifikacją – z dwoma lub więcej *reporterami*.

Reporter to cząsteczka połączona z *adapterem*, uwalniana w wyniku odłączenia *triggera*. Jedynym warunkiem, jaki musi spełniać cząsteczka *reportera* jest obecność w jej strukturze grupy funkcyjnej -NH₂, -OH lub -SH, umożliwiającej koniugację do struktury całego systemu, zwykle za pomocą grupy karbonylowej. W wypadku *adaptera* z amplifikacją do struktury można dołączyć dwa i więcej różnych *reporterów*, co znacznie poszerza potencjalne zastosowania systemu. Zestawienie SID opisanych w niniejszej pracy przedstawia tabela 1.

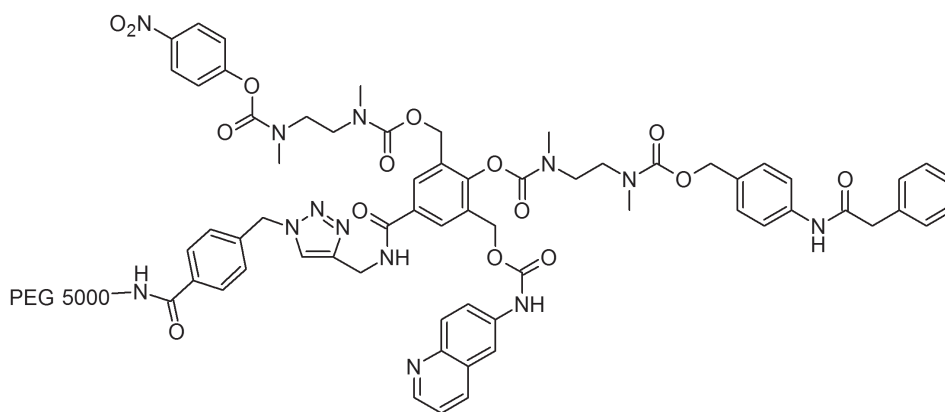
Przykłady dendrymerów pierwszej generacji

Zespół Adlera-Abramovicha [12] opracował metodę kontrolowanej syntezy nanorurek z dipeptydów aromatycznych (ADNT), powstających spontanicznie z difenyloalaniny. W charakterze *triggera* użyto grupę opartą na kwasie fenyloctowym, wrażliwą na enzym – amidazę penicyliny G (PGA), *adapterem* w tym układzie był 2,4,6-tris(hydroksymetylo)fenol [wzór (II)].

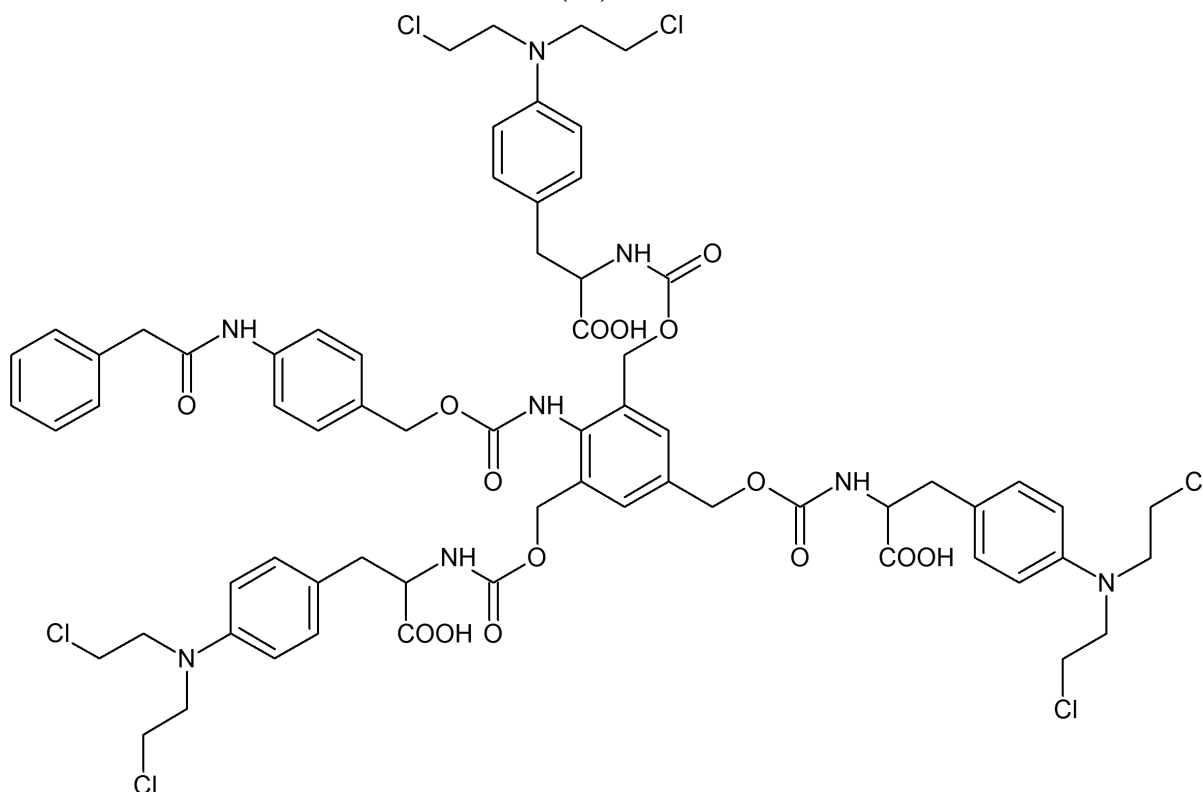
Otrzymany SID charakteryzuje się dużą stabilnością w środowisku soli fizjologicznej buforowanej fosforanem



(II)



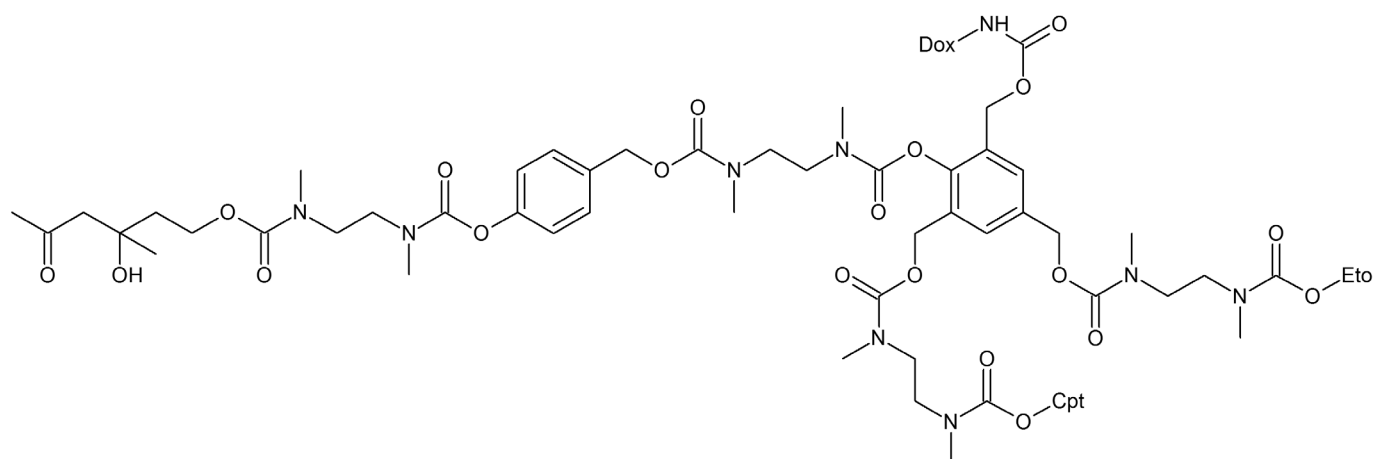
(III)



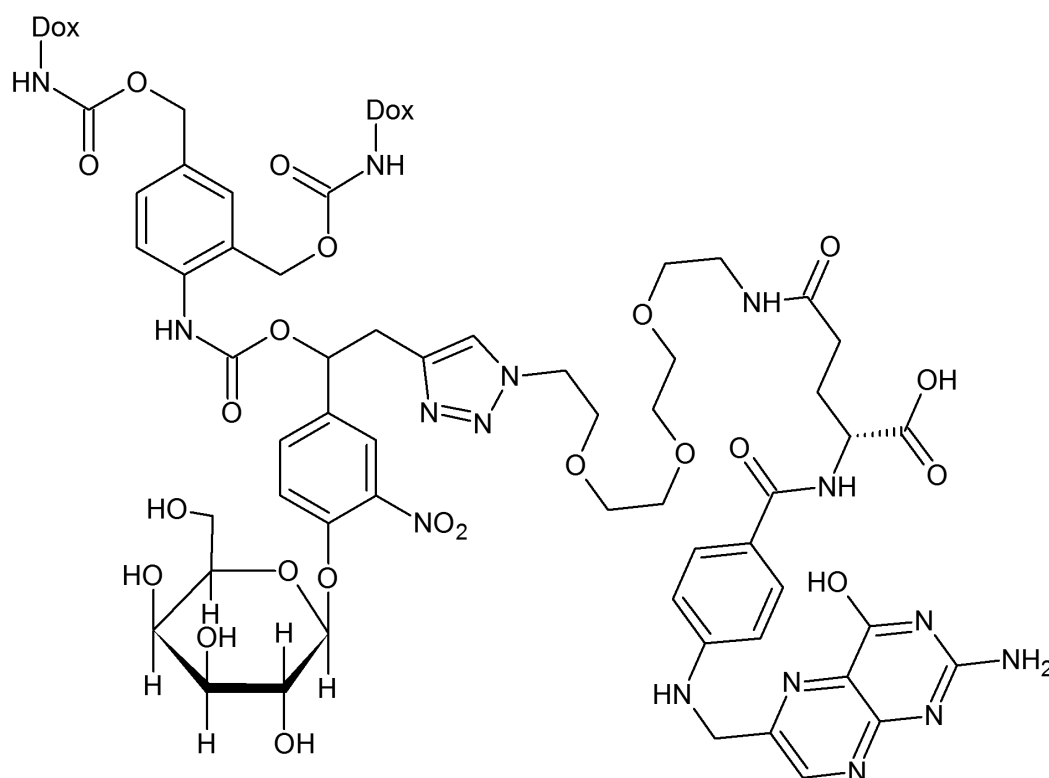
(IV)

sodu (PBS) i szybkim rozkładem w obecności produkowanej przez wiele drobnoustrojów chorobotwórczych penicylamidazy G (PGA). Według autorów [12] istnieje potencjalna możliwość zastąpienia *reporterów* substancjami bakteriobójczymi, co pozwoliłoby na ich selektywne uwalnianie w tkankach objętych infekcją. Badania stabilności i kinetyki rozpadu SIDu przeprowadzono w temperaturze pokojowej. Autorzy nie wykonali wspomnianych testów w warunkach zbliżonych do fizjologicznych i w związku tym trudno dokonać ostatecznej weryfikacji przydatności otrzymanego układu do zastosowań medycznych.

Zespół Daniela [13] zaprojektował sondę molekularną do wykrywania aktywności bakteryjnej PGA. W warunkach fizjologicznych pod wpływem enzymu sonda się rozpada, uwalniając łatwe do wykrycia produkty: 6-aminochinolinę (wykazującą fluorescencję) oraz 4-nitrofenol (wykrywalny w świetle widzialnym). W strukturze son-



(V)



(VI)

dy umieszczono hydrofilowy „ogon” poli(tlenku etylenu) (PEG 5000) w celu zwiększenia rozpuszczalności [wzór (III)].

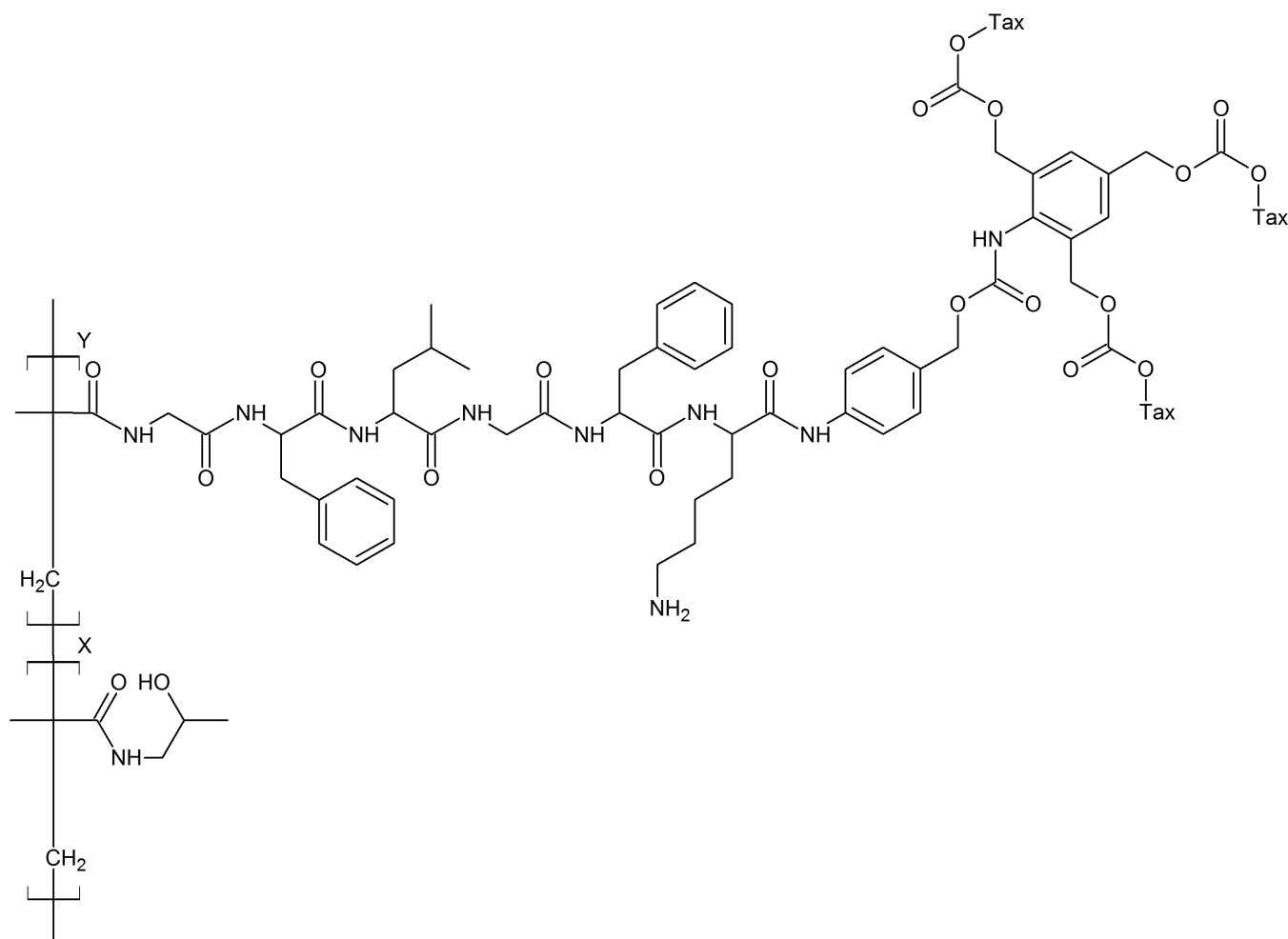
Układ ten jest interesujący jako przykład syntezy SIDu zawierającego różne rodzaje *reporterów* oraz część solubilizującą. Autorzy nie przeprowadzili jednak badań przydatności uzyskanego układu w kontakcie z bakteriami produkującymi wspomniany enzym PGA.

Sagi i współpr. [14] otrzymali trimeryczny prolek alkilującego cytostatyku melfalanu z *triggerem* wrażliwym na działanie PGA. Prolek wykazywał toksyczność wobec badanych linii komórkowych (w tym wypadku MOLT-3), selektywną w obecności czynnika odbezpieczającego *trigger* [wzór (IV)].

Autorzy stwierdzili, że wbudowanie w strukturę SIDu łącznika *N*¹,*N*²-dimetyloetylenodiaminowego (między

triggerem a *adapterem*) przyspiesza rozpad układu o kilka rzędów wielkości. Niestety, nawet po tej modyfikacji całkowite uwolnienie *reporterów* nastąpiło dopiero po ok. 45 min. Stwarza to ryzyko rozpadu SIDu poza miejscem aktywacji (np. tkanką nowotworową) i w konsekwencji działaniem ogólnoustrojowym *reportera*.

Haba i współpr. [15] zsyntetyzowali trimeryczny prolek z *triggerem* wrażliwym na działanie katalitycznego przeciwciała 38C2, w charakterze *reporterów* zastosowano etopozyd (Eto), dokсорубicynę (Dox) i kamptotecynę (Cpt). W obecności katalitycznego przeciwciała koniugat wykazywał pomijalnie mniejszą niż wolna kamptotecyna cytotoksyczność wobec komórek ludzkiej białaczki MOLT-3, jednocześnie odznaczał się niewielką toksycznością w wypadku nieobecności czynnika inicjującego rozpad [wzór (V)].



(VII)

Otrzymany SID jest interesujący ze względu na uwalnianie trzech różnych *reporterów*, będących substancjami cytotoksycznymi o odmiennym mechanizmie działania. Wadą tego rozwiązania jest mało wydajna i dość skomplikowana synteza.

Grinda i współpr. [16] zsyntetyzowali prolek doksorubicyny (Dox) zawierającej *trigger* wrażliwy na działanie β -galaktozydazy oraz skoniugowany folian [wzór (VI)], jako część naprowadzającą na komórki wykazujące ekspresję receptorów folianowych. Prolek był stabilny w medium hodowlanym przez 24 h w temp. 37 °C, nie był również toksyczny wobec ludzkiej linii nowotworu oskrzeli A549 niewykazującej ekspresji receptorów folianowych. Natomiast linia komórkowa ludzkiego nowotworu jajników A2780, charakteryzująca się znaczną ekspresją receptorów folianowych, okazała się wysoce wrażliwa na badany koniugat.

Erez i współpr. [17] użyli kopolimeru *N*-(2-hydroksypropylo)metakrylamidu (HPMA) jako nośnika dendrytycznego proleku paklitakselu (Tax) [wzór (VII)]. HPMA wybrano ze względu na jego rozpuszczalność w wodzie, dużą biokompatybilność i zdolność do akumulacji w tkankach nowotworowych. Ponadto *adapter* połączono ze szkieletem polimerowym za pomocą peptydowego łącznika, będącego substratem katepsyny B. W tym

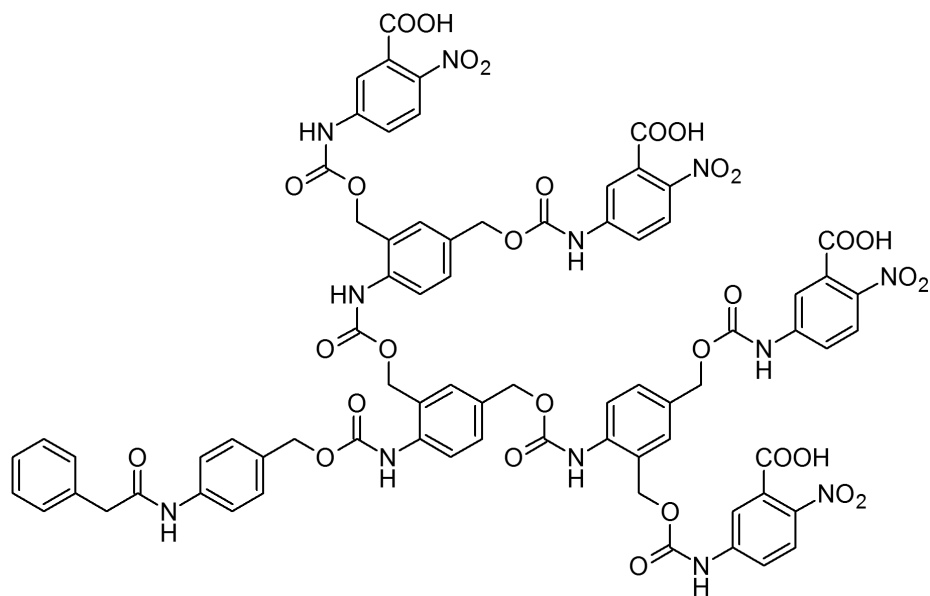
wypadku działanie enzymu powodowało rozpad układu i uwolnienie Taxu.

Uzyskane koniugaty cechowały się mniejszą toksycznością niż wolny paklitaksel, pod wpływem działania katepsyny B nabierały jednak toksyczności niemal równej z wykazywaną przez wolną substancję leczniczą. Ograniczeniem tego rozwiązania jest skomplikowana i wieloetapowa synteza.

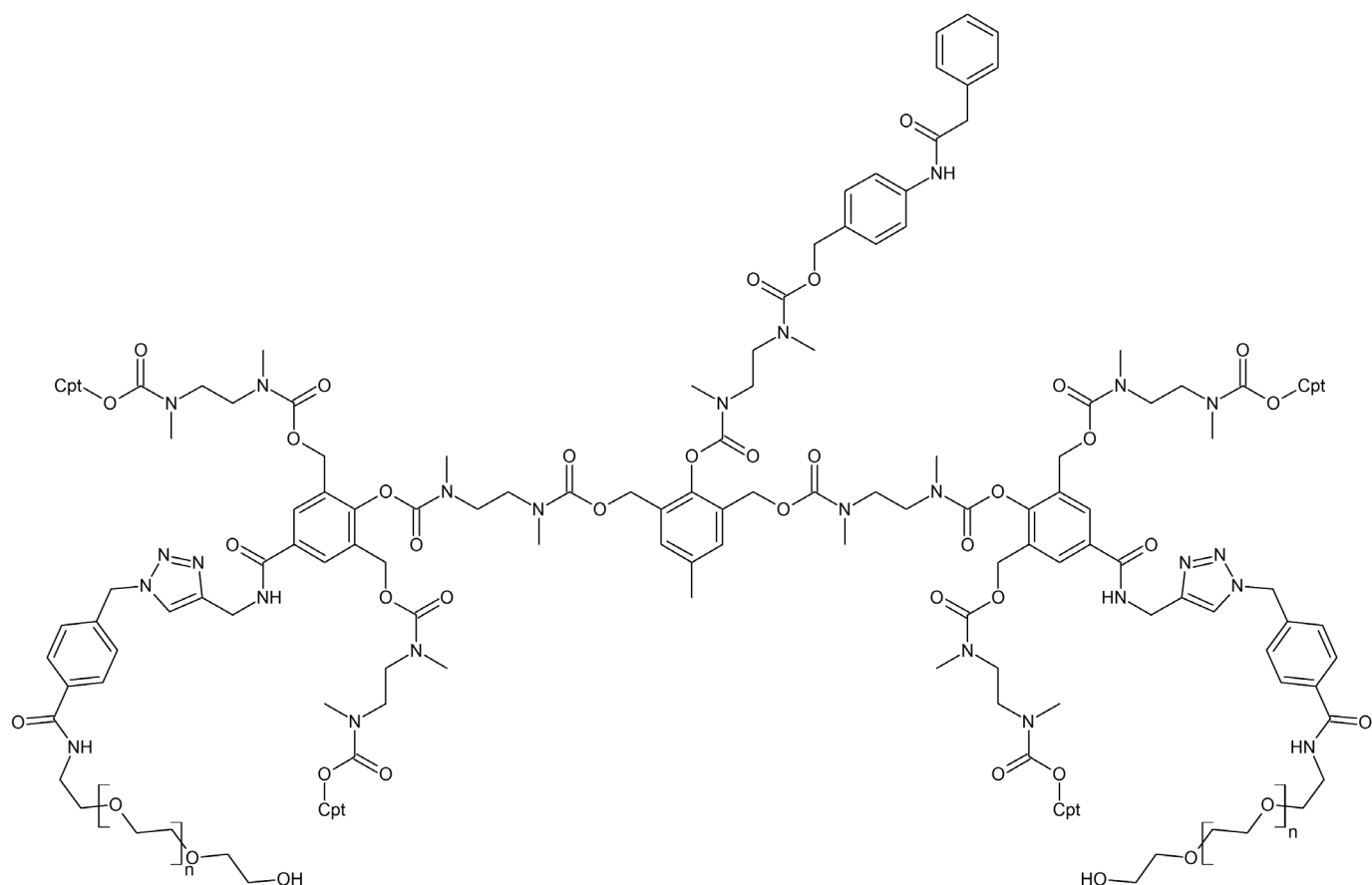
Przykłady dendrymerów drugiej generacji

Avital-Shmilovici i współpr. [18] zsyntetyzowali SID zawierający kwas 2-nitro-5-aminobenzoowy jako *reporter*. Dendrymery na ogół składają się z podjednostek hydrofobowych, dlatego wyższe ich generacje wykazują tendencję do agregacji wynikającej z niewielkiej rozpuszczalności. Zastosowanie *reportera* z hydrofilową grupą -COOH pozwoliło na otrzymanie wyższych generacji dendrymeru o zwiększonej rozpuszczalności, co umożliwiło efektywny rozpad w środowisku wodnym pod wpływem amidazy penicyliny G [wzór (VIII)].

Uzyskane wyniki są istotne ze względu na potencjalne zastosowanie SIDu w medycynie, *reporter* (substancja lecznicza) nie zawsze jednak wykazuje właściwości hydrofilowe. Korzystniejsze więc byłoby wbudowanie grup



(VIII)



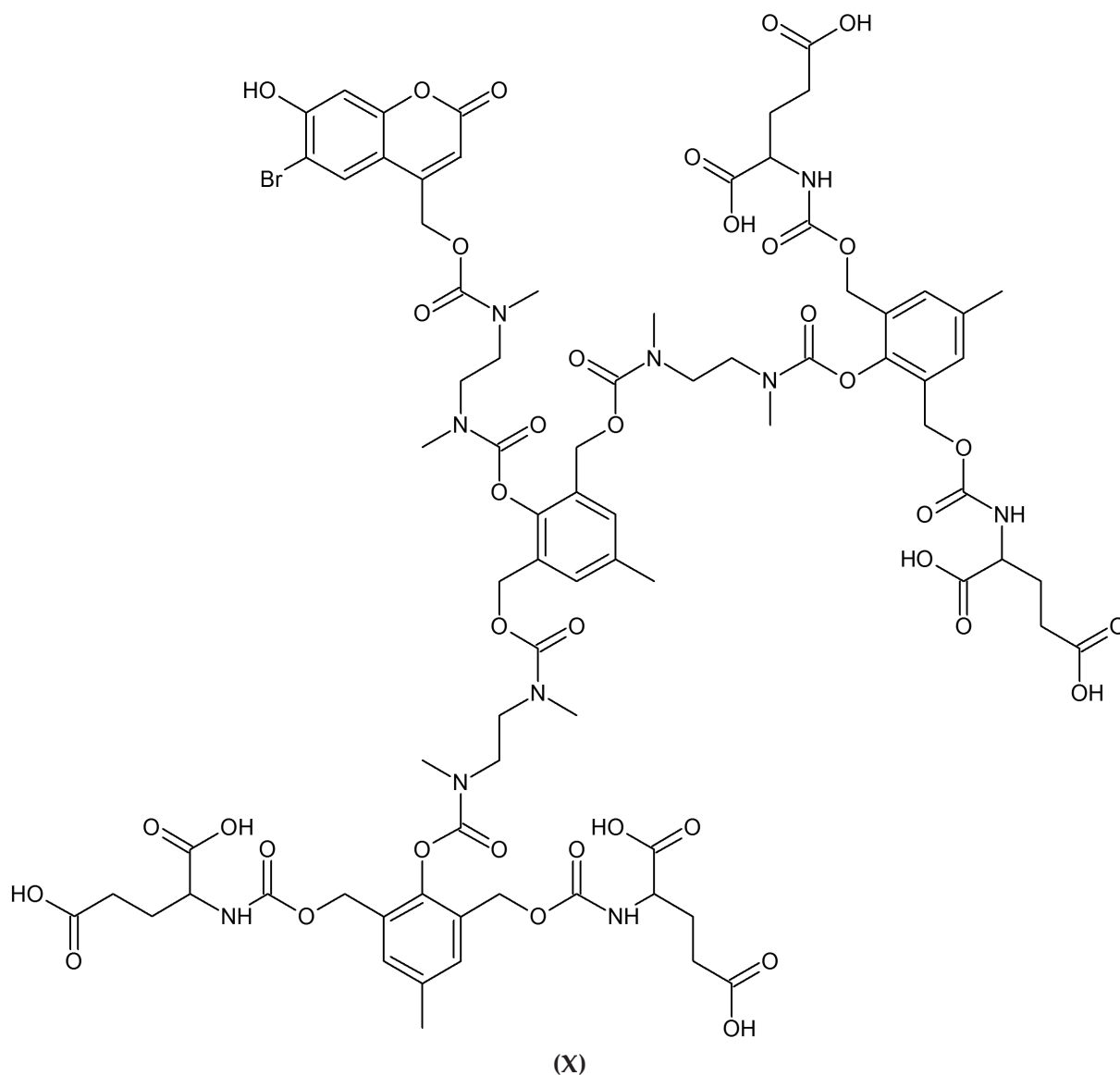
(IX)

hydrofilowych w strukturę *adaptera*, ale wiązałyby się z koniecznością przeprowadzenia dodatkowych etapów syntezy.

Gopin i współpr. [19] zsyntetyzowali dendrymer II generacji z kamptotecyną (Cpt) jako *reporterem* i *triggerem* wrażliwym na działanie penicylamidazy (PGA). Strukturę makrocząsteczki wzbogacono o solubilizującą pochodną PEG 5000. Koniugat wykazywał wielokrotnie

większą cytotoksyczność wobec linii komórek ludzkiego raka MOLT-3, JURKAT i HEK 293 w obecności penicylamidazy niż w wypadku braku dodatku enzymu [wzór (IX)].

Zaletą zsyntetyzowanego układu jest duża odporność na nieenzymatyczną hydrolizę, umożliwiającą jego selektywną aktywację. Czasochłonna i skomplikowana synteza oraz stosunkowo powolne uwalnianie substan-



cji czynnej z układu ograniczają jednak jego potencjalne biomedyczne zastosowanie.

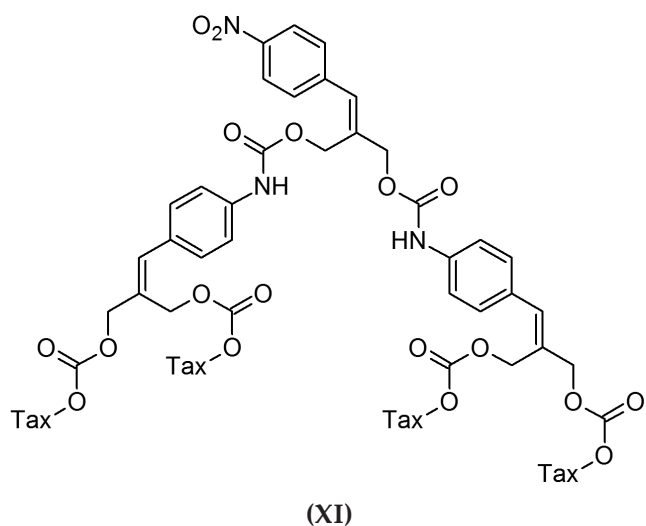
Zespół Fomina [20] zsyntetyzował SID z *triggerem* opartym na pochodnej kumaryny, wrażliwym na dzia-

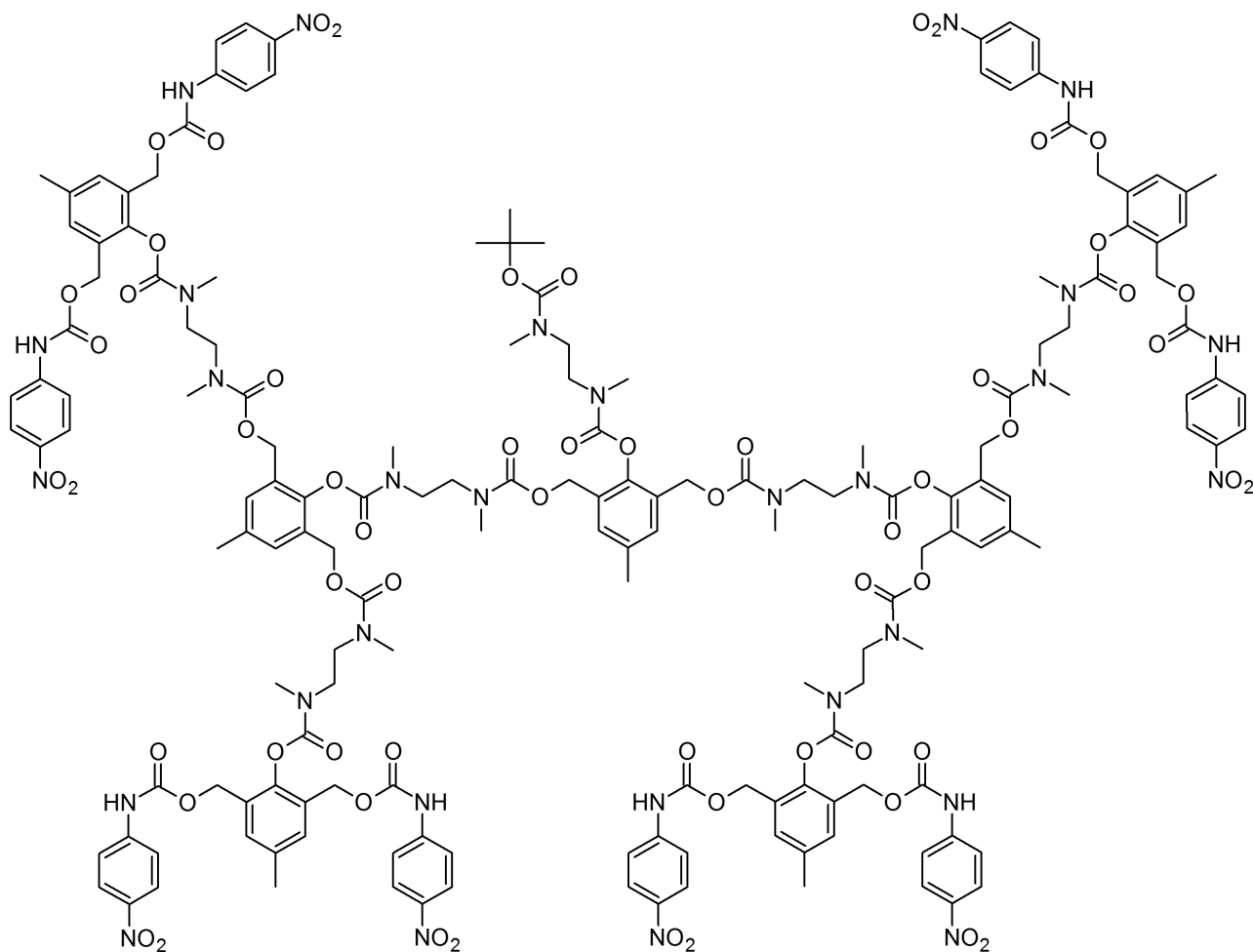
łanie bliskiej podczerwieni [wzór (X)]. W charakterze *reportera* zastosowano aminokwas – kwas glutaminowy.

Otrzymany układ pod wpływem 30 minutowej ekspozycji na bliską podczerwień (740 nm) degradował w 84,4 % po 196 h w 37 °C w środowisku PBS. Niestety zsyntetyzowany SID ulegał również niespecyficznemu hydrolyzowi bez ekspozycji na promieniowanie (ok. 25 % po 196 h). Autorzy zaproponowali zastosowanie tego układu do kontrolowanego uwalniania makrocząstek. Ze względu jednak na długi czas uwalniania, wieloetapową syntezę oraz możliwe problemy z rozpuszczalnością po zastąpieniu w strukturze SID hydrofilowego kwasu glutaminowego makrocząstkami, potencjalne zastosowania medyczne są znacznie ograniczone.

Zespół F.M. de Groota [11] otrzymał SID uwalniający cztery cząsteczki paklitakselu (Tax). Autorzy zastosowali w syntezie nietypowy *adapter* oparty na strukturze 2-(*p*-nitrobenzylideno)propano-1,3-diolu [wzór (XI)].

W tym wypadku *triggerem* jest grupa nitrowa, która w wyniku redukcji cynkiem w środowisku kwasu octowego przekształca się w grupę aminową. Autorzy zaobserwo-





(XII)

wali szybkie uwalnianie cząsteczek Tax w opisanych warunkach. Nie zbadali jednak wpływu zmiany środowiska z kwasowego na obojętne na profil uwalniania substancji czynnej, co uniemożliwia jednoznaczną ocenę przydatności otrzymanego układu w warunkach fizjologicznych.

Przykład dendrymeru trzeciej generacji

Amir i współpr. [21] w celu zbadania ogólnych właściwości SID zsyntetyzowali dendrymer III generacji. Jako *reporter* zastosowali łatwo wykrywalną spektrofotometrycznie *p*-nitroanilinę, natomiast jako *trigger* wykorzystano grupę *tert*-butylokarbonylową uwalnianą pod wpływem działania kwasu trifluorooctowego [wzór (XII)].

Otrzymany SID uwalniał ok. 95 % *reportera* w ciągu 24 h po dodaniu kwasu trifluorooctowego, ale nie degradował w wykrywalnym stopniu po 72-godzinnej inkubacji bez dodatku kwasu. Testy uwalniania przeprowadzono w środowisku rozpuszczalników organicznych (tj.: metanol, dichlorometan, Cremophor®, trietyloamina), ponieważ zsyntetyzowany SID nie rozpuszcza się w wodzie. Fakt ten znacznie ogranicza jego potencjalne zastosowanie jako nośnika substancji leczniczych. Metodyka badań kinetyki uwalniania *reportera* oraz stabilności

otrzymanego układu (środowisko organiczne) nie jest miarodajna w kontekście aplikacji medycznych.

PODSUMOWANIE

Dendrymery domino wykazują szereg niezwykle interesujących właściwości. Szczególnie korzystna jest możliwość takiego zaprojektowania układu SID, aby uwalniał on substancję czynną tylko w określonym miejscu organizmu (dotkniętym procesem chorobowym), na przykład pod wpływem enzymu produkowanego w dużych ilościach przez tkankę nowotworową. Tak przeprowadzona terapia celowana mogłaby znacznie zredukować ogólnoustrojową toksyczność leków przeciwnowotworowych, ograniczyć działania niepożądane i znacznie poprawić jakość życia chorego. Równie cenna jest możliwość umieszczenia w strukturze SIDu kilku różnych leków cytostatycznych o odmiennym mechanizmie działania, co pozwoliłoby na zwiększenie skuteczności leczenia oraz ograniczyłyby narastanie oporności nowotworu na podawane leki. Ze względu na możliwość zastosowania wielu różnorodnych związków chemicznych jako *reporterów* oraz wielu różniących się strukturą *reporterów* w obrębie jednego SIDu, a także ze względu na mnogość potencjalnych czynników wywołujących

degradację, należy się spodziewać coraz szerszego zainteresowania tymi strukturami, nie tylko w dziedzinie medycyny. Wciąż jednak poważny problem stanowi stosunkowo niewielka dostępność farmaceutyczna i biodostępność opracowanych układów SID, co ogranicza lub uniemożliwia ich biomedyczne aplikacje. Projektowanie nowych SID musi zatem uwzględniać wprowadzenie grup lub makrocząsteczek zwiększających rozpuszczalność tych układów w warunkach zbliżonych do fizjologicznych.

Niniejsza praca jest finansowana przez Warszawski Uniwersytet Medyczny (Projekt Młodego Badacza FW23/PM1/17: „Synteza i badania ko- i terpoliestrowych koniugatów leków przeciwnowotworowych”).

Wykaz skrótów:

ADNT (ang. *aromatic dipeptide nanotubes*) – nanorurki z dipeptydów aromatycznych,
 Boc – węglan *tert*-butylu,
 Cpt – kamptotecyna,
 Dox – doksorubicyna,
 Eto – etopozyd,
 Fmoc – fluorenometoksykarbonyl,
 HPMA – *N*-(2-hydroksypropyl)metakrylamid,
 PEG – poli(tlenek etylenu) (PEO),
 PGA (ang. *penicillin G amidase*) – amidaza penicyliny G,
 PBS (ang. *phosphate-buffered saline*) – sól fizjologiczna buforowana fosforanem,
 SID (ang. *self-immolative dendrimers*) – dendrymery samorozpadające się (dendrymery „domino”),
 Tax – paklitaksel,
 TBDMS – *tert*-butylodimetylosilil,
 TBDPS – *tert*-butylodifenylosilil,
 TIPS – triizopropylsilil.

LITERATURA

- [1] *Nature Reviews Drug Discovery* **2011**, *10*, 163.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrd3401>
- [2] Urbańczyk-Lipkowska Z., Sowińska M.: *Gazeta Farmaceutyczna* **2011**, *01*, 32.
- [3] Tong R., Kohane D.S.: *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **2016**, *56*, 41.
<http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010715-103456>
- [4] Alouane A., Labruère R., Le Saux T. i in.: *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54*, 7492.
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.201500088>
- [5] Roth M.E., Green O., Gnaim S., Shabat D.: *Chemical Reviews* **2016**, *116*, 1309.
<http://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00372>
- [6] Wong A.D., DeWit M.A., Gillies E.R.: *Advanced Drug Delivery Reviews* **2012**, *64*, 1031.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2011.09.012>
- [7] Gu J.A., Mani V., Huang S.T.: *Analyst* **2015**, *140*, 346.
<http://dx.doi.org/10.1039/c4an01723d>
- [8] Esser-Kahn A.P., Sottos N.R., White S.R., Moore J.S.: *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 10 266.
<http://dx.doi.org/10.1021/ja104812p>
- [9] Kielar F., Wang Q., Boyle P.D., Franz K.J.: *Inorganica Chimica Acta* **2012**, *393*, 294.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ica.2012.06.011>
- [10] Perry-Feigenbaum R., Baran P.S., Shabat D.: *Organic & Biomolecular Chemistry* **2009**, *7*, 4825.
<http://dx.doi.org/10.1039/b915265b>
- [11] de Groot F.M.H., Albrecht C., Koekkoek R. i in.: *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, *42*, 4490.
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.200351942>
- [12] Adler-Abramovich L., Perry R., Sagi A. i in.: *A European Journal of Chemical Biology, Synthetic Biology & Bio-Nanotechnology* **2007**, *8*, 859.
<http://dx.doi.org/10.1002/cbic.200700103>
- [13] Danieli E., Shabat D.: *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, *15*, 7318.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2007.08.046>
- [14] Sagi A., Segal E., Satchi-Fainaro R., Shabat D.: *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, *15*, 3720.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2007.03.054>
- [15] Haba K., Popkov M., Shamis M. i in.: *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 716.
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.200461657>
- [16] Grinda M., Legigan T., Clarhaut J. i in.: *Organic & Biomolecular Chemistry* **2013**, *11*, 7129.
<http://dx.doi.org/10.1039/c3ob41536h>
- [17] Erez R., Segal E., Miller K. i in.: *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17*, 4327.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2009.05.028>
- [18] Avital-Shmilovici M., Shabat D.: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19*, 3959.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.03.002>
- [19] Gopin A., Ebner S., Attali B., Shabat D.: *Bioconjugate Chemistry* **2006**, *17*, 1432.
<http://dx.doi.org/10.1021/bc060180n>
- [20] Fomina N., McFearin C.L., Almutairi A.: *Chemical Communications* **2012**, *48*, 9138.
<http://dx.doi.org/10.1039/c2cc00072e>
- [21] Amir R.J., Pessah N., Shamis M. i in.: *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, *42*, 4494.
<http://dx.doi.org/10.1002/anie.200351962>

Otrzymano 16 IV 2018 r.

Wersja skorygowana 10 VI 2018 r.