

Nanonośniki jako nowoczesne transportery w kontrolowanym dostarczaniu leków

Katarzyna NIEMIROWICZ, Halina CAR – Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Prosimy cytować jako: CHEMIK 2012, 66, 8, 868-881

Wstęp

Nanotechnologia opiera się na wytwarzaniu materiałów i struktur o rozmiarach nanometrycznych, tj. do 100 nm. Niewątpliwie należy ona do najbardziej dynamicznie rozwijających się dziedzin nauki i techniki. Jest to dziedzina interdyscyplinarna, łączy bowiem w sobie elementy fizyki ciała stałego, chemii, materiałoznawstwa, a także biologii molekularnej, które wzajemnie się przenikają. Nanotechnologia znalazła zastosowanie w naukach medycznych. Zmniejszenie rozmiaru wybranego materiału do skali nanometrycznej stwarza możliwości licznych, potencjalnych zastosowań.

Nośniki leków mogą być zbudowane z materiałów węglowych, polimerowych i magnetycznych, a także ich kombinatów tworząc struktury złożone – rdzeń – powłoka (*core-shell*). Głównym celem nanofarmakologii jest terapia celowana (TT – *target therapy*) i kontrolowane dostarczanie leków (DDS – *drug delivery system*). Zasadniczym elementem DDS jest użycie odpowiedniego nośnika, który nie powinien być toksyczny, powinien dobrze wiązać lek, ale też umożliwić uwolnienie go w docelowym miejscu w stężeniu mieszczącym się w zakresie terapeutycznym. Ponadto wykorzystywane nanocząstki (NP-*nanoparticles*) mają za zadanie zwiększyć wartość terapeutyczną stosowanych leków poprzez modyfikacje ich rozpuszczalności, czasu retencji i przechodzenie przez bariery biologiczne [1]. Ulepszona w ten sposób biodostępność zwiększa efektywność terapii pacjenta i ogranicza do minimum objawy niepożądane wynikające z długiego stosowania preparatów leczniczych. Koniugaty nanocząstka-lek mają wiele zalet: redukują koszty terapii pacjentów, nakierowane w odpowiednie miejsce poprzez cząsteczki naprowadzające (FA-kwas foliowy, Ab-przeciwiaczko lub RGD – peptyd rozpoznający integralną białkową 3) – zmniejszają toksyczność ogólną farmaceutyki i zwiększają tolerancję leku u pacjenta. Sam proces nanoenkapsulacji substancji leczniczych zwiększa skuteczność, swoistość oraz indeks terapeutyczny immobilizowanych substancji aktywnych [2, 3]. Znaczenie ma nie tylko biotransformacja nośnika w ustroju, ale także jego rozmiar. Wielkość cząstek ma wpływ na wszystkie etapy farmakokinetyczne, np. podczas przenikania leku przez błony komórkowe (ściany naczyń, nabłonki) i wydalania z ustroju – uniknięcie kumulacji i związanych z nią efektów ubocznych. Poszczególne rodzaje nanocząstek mają różne wskazania do stosowania w zależności od obszaru ciała. W związku z tym, nanotransportery powinny wyróżniać się specyficznymi cechami niezbędnymi do osiągnięcia danego celu, tzn. właściwym rozmiarem nośnika, sposobem zaczepienia leku do NP, charakterem powierzchniowym (hydrofilowość/hydrofobowość), obecnością powierzchniowych grup funkcyjnych, zdolnością do biodegradacji, a także właściwościami fizycznymi, ze względu na zmianę środowiska, tj. pH, temperaturę, oraz cechami samego nośnika, takimi jak potencjał powierzchniowy i magnetyzm [4].

Immobilizacji leków na nanonośnikach dokonuje się poprzez wykorzystanie procesów fizycznych: adsorpcja, absorpcja i enkapsulacja oraz chemicznych: wiązania kowalencyjne, jonowe, van der Waalsa.

Nanocząstki polimerowe

Ostatnio chemia polimerów skupia się na wykorzystaniu ich jako biokompatybilnych nośników w kontrolowanym dostarczaniu leków. Szerokie zastosowanie w transporcie leków i obrazowaniu znalazły nanocząstki polimerowe, które możemy zdefiniować jako stabilne, koloidalne struktury, występujące w postaci nanosfer i nanokapsulek [5]. W zależności od składu chemicznego, polimerowe nanocząstki mogą pochodzić zarówno z polimerów syntetycznych (np. polikaprolakton, poliakrylamid, poli(metakrylan metylu)), jak i naturalnych (np. żelatyna, chitosan, albuminy). Rozmiar nanostruktur powinien mieścić się w granicach 5 – 10 nm, z górną granicą rozmiaru do 1000 nm, jednak najczęściej otrzymywane są struktury o wielkości od 100 do 500 nm.

Ze względu na niską toksyczność i znikome efekty uboczne, głównymi materiałami mającymi zastosowanie w nanofarmakologii są polimery biodegradowalne, np. CS [6], PLA [7], żelatyna [8], HMPA (N-(2-hydroksypropylo)metakrylamid) [9] i ich kopolimery, np. PLGC (kopolimer kwasu mlekowego, glikolowego i kaprolaktonu) [10], PLGA [11]. Związane jest to między innymi z faktem ich całkowitej degradacji w organizmie człowieka, a przez to z możliwością osiągnięcia progu nerkowego dla tych substancji i łatwego ich wydalania. Dodatkowo des Rieux i współpracownicy [12] stwierdzili, że nanocząstki polimerowe wykazują stabilność we krwi, nie stymulują układu immunologicznego i procesów zapalnych, nie aktywują płytek krwi oraz neutrofilii i nie są degradowane w układzie siateczkowo-śródbłonkowym (RES) [12].

Opisano sześć klasycznych metod otrzymywania polimerowych nanokapsulek. Są to metody: nanoprecypitacji [13], emulsyfikacji-dyfuzji [14, 15], emulsyfikacji-koacerwacji [16, 17], podwójnej emulsyfikacji [18], polimeryzacji powierzchniowej [19, 20] oraz warstwowej (*layer by layer*) [21]. Struktury multifunkcjonalne o precyzyjnie zdefiniowanej morfologii, kształcie i długości łańcucha otrzymywane są metodą kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej (ATRP). ATRP jest skuteczną techniką projektowania i kontrolowania struktury polimeru, co jest niezwykle istotne w zastosowaniu polimerów w aplikacjach biomedycznych [22].

Nanocząstki polimerowe są zazwyczaj pokryte warstwą niejonowych środków powierzchniowo-czynnych, takich jak poloksamery i poloksaminy, co ma na celu zmniejszenie opsonizacji nośnika i fagocytozy oraz zahamowanie międzycząstkowych oddziaływań typu van der Waalsa [23]. Poza tym surfaktanty odgrywają znaczącą rolę podczas syntezy nanokapsulek polimerowych poprzez udział w kontroli rozmiaru cząstek [24]. W procesie dostarczania leków kluczową rolę odgrywa także topologia nanocząstki polimerowej. Badania dowodzą, że polimery liniowe przechodzą przez nerki łatwiej niż polimery rozgałęzione, w związku z tym kształt i elastyczność polimeru ma istotny wpływ na farmakokinetykę, oraz na akumulację w okolicy rozrostu nowotworowego. Udowodniono także, iż polimery rozgałęzione o masie powyżej 30 kDa (granica progu nerkowego) mają znacznie dłuższy czas przebywania w krwiobiegu i większy obszar pod krzywą farmakokinetyczną w porównaniu z adekwatnym masowo polimerem o strukturze liniowej. W rezultacie prowadzi to do wyższej akumulacji polimerów rozgałęzionych w okolicach guza [25].

Immobilizację substancji aktywnej na nanocząstkach polimerowych można zrealizować wykorzystując procesy absorpcji, adsorpcji, enkapsulacji lub reakcję chemiczną (wiązanie kowalencyjne). Przykłady koniugatów lek-nanocząstka zestawiono w Tabelcy I [91 ÷ 100].

Specyficznym rodzajem polimerów są dendrymery. W odróżnieniu od linowych makrocząsteczek można wyróżnić w ich strukturze trzy zasadnicze elementy, tj: rdzeń (stanowiący pojedynczy atom lub symetryczną cząsteczkę zawierającą dwie identyczne grupy funkcyjne), ramiona (utworzone z monomerów, których ilość odpowiada kolejnym generacjom) oraz powierzchniowe grupy funkcyjne (nadające charakter cząsteczce dendrymeru) [26]. Dendrymery powstają poprzez stopniowe dodawanie warstw polimeru wokół centralnego rdzenia, tworząc tym sposobem kolejne generacje; taki proces nazywamy syntezą dywergentną.

Poszczególne generacje dendrymeru poli(admidoamidowego) – PAMAM można utożsamić pod względem rozmiaru z cząsteczkami biologicznie aktywnymi, np. G4 – cytochrom C, G5 – hemoglobina itp. Cechą unikalną tych struktur jest poliwalencyjność, która związana jest bezpośrednio z występowaniem wielu różnych grup funkcyjnych na ich powierzchni. Polifunkcyjność ułatwia immobilizację leków i innych farmakokinetycznych modulatorów (łańcuch PEG [27], FA [28], RGD peptyd [29] itp.) do ich powierzchni, modyfikując ją zgodnie z założonym przeznaczeniem [30, 31]. Właściwości te niewątpliwie doprowadziły do istotnego zainteresowania wykorzystaniem tych struktur jako nośników w DDS.

Architektura tych związków jest licznie eksponowana przez świat przyrody, np. w postaci rozgałęzień konarów i systemów korzeniowych w drzewach, a także w organizmie człowieka, np. w budowie oskrzelików. Na poziome nanometrycznym struktury dendrymeryczne zawarte są między innymi w amylopektynach i proteoglikanach [32]. W aspekcie wykorzystania dendrymerów jako transporterów leków i innych substancji biologicznie czynnych dostrzeżono wiele zalet. Jedną z nich jest ich rozmiar, pozwalający na ich przenikanie przez sieci naczyń do miejsca docelowego, np. do komórki nowotworowej. Dodatkowym atutem jest wysoki stopień monodispersyjności i określona liczba powierzchniowych grup funkcyjnych, co stwarza możliwość przyłączenia w stosunku stechiometrycznym określonej liczby cząsteczek farmaceutyku do powierzchni nośnika. Immobilizacja substancji leczniczej do dendrymeru może odbywać się na dwa podstawowe sposoby. Pierwsza metoda polega na (kowalencyjnym lub siłami elektrostatycznymi) wiązaniu cząsteczki leku z grupami powierzchniowymi dendrymeru. Natomiast druga metoda opiera się na inkorporacji związku do wnętrza jam dendrymeru. Zamknięcie leku we wnętrzu transportera nosi nazwę enkapsulacji [33]. Zarówno pierwsza jak i druga metoda posłużyła do immobilizacji wielu substancji leczniczych. Przykłady tych połączeń zestawiono w Tabelcy I [101 ÷ 110].

Nanomateriały węglowe

Wśród nanomateriałów węglowych najlepiej opisanymi pod względem użycia jako potencjalnych transporterów leków są nanorurki węglowe (CNTs). Związane jest to z faktem, iż wykazują one skłonność do funkcjonalizacji chemicznej – możliwości immobilizacji substancji leczniczej do ich powierzchni [34]. Funkcjonalizacja powierzchni nanorurek może być kowalencyjna lub niekowalencyjna [35]. Dodatkowym atutem są ich unikalne właściwości fizykochemiczne: duża powierzchnia właściwa, doskonałe właściwości przewodzące elektryczne i termiczne oraz wysoka wytrzymałość mechaniczna [36, 37]. Pod względem architektonicznym, CNTs, to cylindryczne struktury składające się z heksagonalnych pierścieni węglowych, hybrydizowanych w układzie trygonalnym – sp². Odległość pomiędzy pojedynczymi atomami wynosi około 1,4 Å. Ścianę nanorurek stanowi pojedyncza (SWNT-*single walled carbon nanotubes*) lub wielokrotna warstwa grafenu w przypadku struktur wielościenne (MWNT – *multi walled carbon nanotubes*). Na końcach tych struktur występują

ograniczenia w postaci półkulistych sieci atomów węgla – zwanych także spłaszczonymi fullerenami [35]. Syntezy nanorurek węglowych można dokonać wieloma drogami, np. metodą elektrołukową [38], ablacji laserowej [39], chemicznego osadzania z fazy gazowej [40].

Podstawowym warunkiem, jaki musi spełniać dany nośnik, jest rozpuszczalność w warunkach wodnych (środowisko przewodu pokarmowego, krew). Jest to konieczne do osiągnięcia podstawowych etapów biodystrybucji w organizmie ludzkim. Dodatkowo istotny jest fakt nieimmunogenności i biogodności materiału. W tym celu powierzchnia nanorurek może być modyfikowana poprzez: PEGylację [41, 42], dołączenie amfilofilowego kopolimeru [43], immobilizację dendrymeru PAMAM [44] oraz funkcjonalizację hydroksypatytym [45].

Immobilizacji substancji leczniczych można dokonać trzema podstawowymi drogami. Pierwsza metoda polega na enkapsulacji leku wewnątrz nanorurki [46] i przewyższa ona tradycyjne metody immobilizacji leku, bowiem zapewnia ochronę przed przedwczesną degradacją w czasie transportu do komórki, a także zapewnia uwolnienie leku tylko w specyficznych warunkach [47]. Pozostałe dwie metody opierają się na zaczepieniu leku na powierzchni nanorurki. Może to być zrealizowane przez utworzenie wiązania kowalencyjnego [48] bądź niekowalencyjnego poprzez oddziaływania elektrostatyczne, chemiczną adsorpcję [49] itp. Przykłady farmaceutyków skoniugowanych z CNTs zestawiono w Tabelcy I [111 ÷ 118].

Nanocząstki magnetyczne

Wiele materiałów wykazuje właściwości magnetyczne, w tym: metale (żelazo, nikiel, mangan, kobalt), stopy metali (FePt), tlenki metali [50 ÷ 54]. Zawężając obszar szerokich zastosowań nanocząstek magnetycznych wyłącznie do aplikacji medycznych, wybór materiału i sposobu syntezy zostaje znacznie ograniczony. Związane jest to między innymi z brakiem biokompatybilności niektórych materiałów, wywoływaniem reakcji cytotoksycznych w organizmie, jak również z nieznaną biotransformacją niektórych z nich. Wykorzystywany w medycynie nano-nośnik powinien cechować się biokompatybilnością tkankową i komórkową. Spośród wszystkich nanostruktur magnetycznych, warunek ten spełniają tylko nanocząstki żelaza, a zwłaszcza jego dwa tlenki (magnetyt i maghemit) [55]. Ich biogodność związana jest z faktem, iż żelazo występuje w wielu strukturach naszego organizmu (wątroba, śledziona, serce), a także stanowi podstawę budulcową ważnych związków biologicznych: hemoglobiny, mioglobiny i ferrytyny [56]. W przypadkach zastosowania nanocząstek niklu i kobaltu opisywano występowanie reakcji anafilaktycznych, stresu komórkowego (reakcja Fentona), a także indukcję ostrych stanów toksycznych [57]. Ze względu na swoje właściwości magnetyczne, nanocząstki żelaza znajdują zastosowanie w coraz to nowych dziedzinach medycznych. Stosowane są na poziomie diagnostycznym i terapeutycznym. Jako przyszłościowe narzędzie diagnostyczne mogą być zastosowane do: separacji i sortowania komórek [58], oczyszczania materiału biologicznego [59], immobilizacji białek [60], enzymów [61] i kwasów nukleinowych [62], a także jako środki obrazujące w MRI [63]. W celach terapeutycznych natomiast są stosowane jako transportery leków [64], do wywołania hipertermii [65] oraz w radioterapii skojarzonej z MRI [66]. Obecnie, wiele preparatów opartych na nanocząstkach żelaza, a także ich pochodnych strukturach rdzeń-powłoka, znajduje się już w fazie badań klinicznych [4].

W literaturze znanych jest wiele metod syntezy nanocząstek magnetycznych, np. Massarta i jej modyfikacje [67, 68], Modlay'a [69], Suna [70] poprzez termiczny rozkład prekursora – pentakarbonylu żelaza [71], a także w wyniku redukcyjnego współstrącania [72]. Większość z wyżej wymienionych metod syntezy nanocząstek magnetycznych, opiera się na reakcji współstrącania ich z roztworu soli żelaza(II) i żelaza(III) w środowisku zasadowym. W zależności od wykorzystania syntetyzowanego nanomateriału, istotną rolę odgrywa jego wielkość, kształt oraz charakter powierzchniowych grup funkcyjnych. Doświad-

czenia laboratoryjne pokazały, że średnica nanocząstek może być regulowana przez ścisłą kontrolę warunków reakcji, m.in. czas, temperaturę, rodzaj mieszania. Ponadto w zależności od sposobu otrzymywania, warunków prowadzenia reakcji i użytych komponentów, nanocząstki przyjmują kształt kulisty, dyskowaty lub kubiczny [73].

Nanocząstki magnetyczne mogą występować jako nośniki proste (nieotoczone, nagie struktury) bądź też stanowić część rdzeniową w strukturach złożonych typu *core-shell*. Powłoka na rdzeniu magnetycznym pełni wiele istotnych funkcji. Jej obecność ma na celu poprawę właściwości chemicznych i fizycznych nośnika. Odrywa ona kluczową rolę w ochronie i stabilizacji rdzenia przed działaniem środowiska kwaśnego, zasadowego i utleniającego, zapobiega agregacji, nadaje nanocząstce ładunek powierzchniowy i charakter chemiczny [74]. Dodatkowo wzbogacona o powierzchniowe grupy funkcyjne pozwala na zastosowanie kolejnych modyfikacji, tj. umożliwia kowalencyjne związanie substancji leczniczej, bądź immobilizację molekuł naprowadzających, np. przeciwciał monoklonalnych, peptydów i użytecznych w detekcji związków fluorescencyjnych [75]. Obecność ligandów specyficznych nadaje nanocząstkom charakter multifunkcyjny, co stanowi kluczowy element w nowoczesnej terapii celowanej [76 ÷ 78]. Nanostruktura łącząca w sobie cechy biosensora i nośnika leku umożliwiłaby zarówno diagnozę jak i terapię. Ma to zasadnicze znaczenie w osiągnięciu szybkiego postępu w terapii antynowotworowej. Implantacja takich nanocząstek pacjentowi zapewniłaby uzyskanie synergicznego efektu terapii i diagnostyki, którego zaletą jest brak konieczności ciągłego obciążania organizmu pacjenta różnymi związkami chemicznymi. Ponadto, obecność związków obrazujących na powierzchni nanocząstek, pozwala na zlokalizowanie ich oraz procesu patologicznego w organizmie. W zależności od charakteru związku, obrazowania można dokonać różnymi metodami: fluorescencyjną, optyczną, magnetycznego rezonansu oraz nuklearną [76]. Połączenie diagnostyki obrazowej z terapią pozwala na obserwowanie „w czasie rzeczywistym” skuteczności leczenia i regresji guza [79]. Ponadto, funkcjonalizacja powierzchniowa powłoką polimerową zapobiega szybkiemu wydaleniu nanocząstek z organizmu i ich degradacji w układzie siateczkowo-śródbłonkowym, ma to znaczenie także w ograniczaniu toksyczności nanonośnika [80]. Idealna powłoka powinna cechować się wysokim powinowactwem do rdzenia i, co najważniejsze, nie indukować procesów odpowiedzi immunologicznej (pierwotnej i wtórnej) oraz zapobiegać opsonizacji nośnika przez białka osocza. W literaturze opisywano wiele rodzajów powłok na rdzeniu magnetycznym, najczęściej są to: powłoki lipidowe [81, 82], proteinowe [83], polisacharydowe [84], dendrymerowe [85], krzemowe [86] i polimerowe [87, 88]. Immobilizacji farmaceutyku można dokonać metodą enkapsulacji podczas syntezy nośnika lub wykorzystując powierzchniowe grupy funkcyjne w celu kowalencyjnego związania cząsteczki leku. Przykłady koniugatów lek – nanocząstka magnetyczna zestawiono w tabeli I [87, 119 ÷ 129].

Mechanizmy transportu nanocząstek

Wiązaniu leku z nośnikiem często towarzyszy zmiana jego dystrybucji. Zmiana dystrybucji jest korzystna, jeśli prowadzi do zwiększonej kumulacji leku w tkance docelowej, np. w guzie nowotworowym. Wyróżnia się dwa główne mechanizmy transportu docelowego: aktywny i pasywny. W przypadku transportu aktywnego powłoka nanonośnika zmodyfikowana jest specyficznym ligandem naprowadzającym. Mogą to być zarówno związki wielkocząsteczkowe: przeciwciała monoklonalne lub aktywne peptydy, białka i aptamery [89], jak i niskocząsteczkowe, np. cukry proste, kwas foliowy. Związki te mają za zadanie specyficznie i swoiście związać się z receptorem na powierzchni tkanki zmienionej chorobowo, np. przez rozrost nowotworowy. Mechanizm transportu pasywnego (biernego) opiera się natomiast na zwiększonej przepuszczalności komórek śródbłonka naczyń włosowatych w miejscu nowotworzenia. Związane jest to z unikalną budową anatomicz-

ną naczyń i procesem nasilonej angiogenezy w obrębie guza, a także z tendencją do retencji substancji nisko- i wysokocząsteczkowych w obrębie tkanki zmienionej (EPR – *enhanced vascular permeability and retention*) [90].

Tablica I

Zastosowanie nanocząstek jako nośników leków (z uwzględnieniem rodzaju nanocząstki i metody immobilizacji substancji leczniczej)

NANOCZĄSTKI POLIMEROWE				
Lek	Grupa terapeutyczna	Nośnik	Metoda immobilizacji	Literatura
Kamptotecyna	antynowotworowy	PLGA	Enkapsulacja Nanoprecypitacja	[91]
Celekoksyb	przeciwzapalny	PLGA	Enkapsulacja Emulsyfikacja-ewaporacja i wysalanie	[92]
Cisplatyna	antynowotworowy	PLGA-mPEG	Enkapsulacja Usieciowanie za pomocą karboksymetylocelulozy	[93]
Doxetaksel	antynowotworowy	PLA-PCL	Enkapsulacja nanoprecypitacja	[94]
Triptorelin	hormonalny	PLGA	Enkapsulacja Podwójna emulsyfikacja-ewaporacja	[95]
Deksametazon	hormonalny, przeciwzapalny	PLGA	Enkapsulacja, Ewaporacja	[96]
Haloperidol	psychotropowy	PLGA/PLA	Enkapsulacja, Emulsyfikacja-ewaporacja	[97]
Klonazepam	psychotropowy	PNPCL	Enkapsulacja, Ewaporacja	[98]
Dokсорubicyna + kurkumina	antynowotworowy	PBCA	Koenkapsulacja Polimeryzacja emulsyjna i międzyfazowa	[99]
Heparyna drobnocząsteczkowa	przeciwzakrzepowy	CS	Enkapsulacja Jonowa żelatynizacja / żelowanie jonotropowe	[100]
DENDRYMERY				
Lek	Grupa terapeutyczna	Nośnik	Metoda immobilizacji	Lit.
Kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA)	przeciwzapalny	PAMAM G3	Kowalencyjne wiązanie przy pomocy PABA i PAH	[101]
Propanolol	Hipotensyjny, antyarytmiczny	PAMAM G3, laurylo-PAMAM G3	Kowalencyjne wiązanie	[102]
Ketoprofen	przeciwzapalny	PAMAM	Enkapsulacja	[103]
7-etylo-10-hydroksy-kamptotecyna (SN-38)	antynowotworowy	PAMAM G4	Oddziaływania jonowe	[104]
Dokсорubicyna	antynowotworowy	PAMAM	Enkapsulacja	[105]
Cisplatyna	antynowotworowy	PAMAM-COONa	Kowalencyjne wiązanie	[106]
Naprosken	przeciwzapalny	PAMAM G0	Kowalencyjne wiązanie amidowe lub estrowe	[107]
Ibuprofen	przeciwzapalny	PAMAM G4	Kowalencyjne wiązanie amidowe lub estrowe	[108]

Metotreksat	antynowotworowy	PAMAM	Kowalencyjne wiązanie amidowe, sprzężenie z DCC	[109]
Erytromycyna	antybiotyk	PAMAM	Kowalencyjne wiązanie estrowe	[110]
NANORURKI				
Lek	Grupa terapeutyczna	Nośnik	Metoda immobilizacji	Lit.
Dokсорubicyna	antynowotworowy	SWNT	Niekowalencyjne wiązanie	[111]
Cisplatyna	antynowotworowy	SWNT	Kowalencyjne wiązanie Sprzężenie z EDC	[112]
Paklitaksel	antynowotworowy	SWNT-PEG	Kowalencyjne wiązanie Estrowe	[113]
Sulfametoksazol	antybiotyk	f-CNTs	Niekowalencyjne wiązanie	[114]
Amfoterycyna B	antybiotyk	f-CNTs	Kowalencyjne wiązanie	[115]
Diklofenak	przeciwzapalny	MWNT-CMG	Enkapsulacji	[116]
Daunorubicin	antynowotworowy	SWNT	Enkapsulacja	[117]
Gemcitabine	antynowotworowy	SWNT	Enkapsulacji	[118]
NANOCZĄSTKI MAGNETYCZNE				
Lek	Grupa terapeutyczna	Nośnik	Metoda immobilizacji	Lit.
Cisplatin	antynowotworowy	MNP@PLC	Enkapsulacji, emulsyfikacja	[119]
Gemcitabine	antynowotworowy	MNP@PLC	Enkapsulacji Emulsja-dyfuzja	[87]
Dokсорubicyna	antynowotworowy	MNP@PS-b-PAA	Enkapsulacja Mikroemulsji	[120]
Dokсорubicyna	antynowotworowy	MNP@PEG-PLA-PEG-akrylan	Enkapsulacja, Podwójnej emulsji	[121]
Cisplatyna, siRNA	antynowotworowy	MNP@PPI G5	Enkapsulacja	[122]
Metotreksat	antynowotworowy	MNP@APTMS	Kowalencyjne wiązanie amidowe	[123]
Metotreksat	antynowotworowy	MNP@PEG	Kowalencyjne wiązanie amidowe	[124]
Dopamina	β -adrenomimetyk	MNP@SiO ₂	Kowalencyjne wiązanie	[125]
Ciprofloksacyna	antybiotyk	MNP@PEG-PMMA	Enkapsulacja Polimeryzacja wolnorodnikowa i precipitacja	[126]
5-fluorouracyl	antynowotworowy	MNP@EC	Enkapsulacja Emulsji-ewaporacji	[127]
Ftorafur i 5-fluorouracyl	antynowotworowy	MNP@PBCA	Enkapsulacja- polimeryzacja anionowa i adsorpcja	[128]
t-PA	fibrynolityczny	MNP@TEOS/PEG	Kowalencyjne wiązanie	[129]

Skróty: PLGA (poly(lactic-co-glycolic acid) – kopolimer kwasu mlekowego i glikolowego; mPEG(monomethoxy-poly(polyethylene glycol) – monometoksy-poli(glikol polietylenowy); PLA(poly(lactic acid)

– poli(kwas mlekowy); PCL(poly(ϵ -caprolactone) – poli(ϵ -kaprolakton); PNPCL(poly(Nisopropylacrylamide)-b-poly(ϵ -caprolactone)) – kopolimer blokowy poli(N-izopropylakrylamid)-b-poli(ϵ -kaprolakton); PBCA- (poly(butyl cyanoacrylate) – poli(butylocyanoakrylan); CS – chitosan; PAMAM (polyamidoamine) – dendrymer poli(amidoamidowy); PABA (p-aminobenzoic acid) – kwas para-aminobenzoesowy; PAH (p-aminohippuric acid) – kwas para-aminohipurowy; DCC(dicyclohexylcarbodiimide) – N,N'-dicykloheksylokarbodiimid; EDC (1-(3-(dimethylamino)propyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride) – chlorowodorek 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropyl)karbodiimidu; SWNT (single walled carbon nanotubes) – jednościenne nanorurki węglowe, MWNT (multi walled carbon nanotubes) – wielościenne nanorurki węglowe; CNT (carbon nanotubes) – nanorurki węglowe; fCNT (functionalized carbon nanotubes) – sfunkcjonalizowane nanorurki węglowe; CMG (carboxymethyl guar gum) – karboksymetylo- guma guar; MNP (magnetic nanoparticles) – nanocząstki magnetyczne Fe₃O₄; PS-b-PAA (poly (styrene-block-allyl alcohol)) – amfifilowy kopolimer blokowy styrenu i alkoholu alilowego; FA / methoxy PEG-PLA-PEG-akrylan (triblock copolymers R (R = methoxy or folate (FA))-PEG(114)-PLA(x)-PEG(46)-acrylate) – heterobifunkcyjny amfifilowy kopolimer trójblokowy akrylowy glikolu etyloowego, kwasu mlekowego; PPI(Poly(Propyleneimine))–Poli(propylenoimina); APTMS((3-aminopropyl)trimethoxysilane) – (3 – aminopropyl) trimetoksyilan; PEG (poly(ethylene glycol)) – poli(glikol etylenowy); SiO₂ – krzemionka; PMMA (polymethyl methacrylate) – poli(metakrylan metylu); EC (ethylcellulose) – etyloceluloza; TEOS (tetraethyl orthosilicate) – tetraetyloortosilan; t-PA(tissue plasminogen activator) – tkankowy aktywator plazminogenu.

Podsumowanie

Obserwowany w ostatnim czasie prężny rozwój nanotechnologii wprowadził innowacje w wielu dziedzinach, w tym w naukach medycznych. Nanocząstki wykorzystywane w aplikacjach biomedycznych (DDS, terapia celowana) muszą być trwałe, nietoksyczne i nie mogą ulegać wpływowi otaczającego je środowiska. Z tych powodów niezwykle ważny jest skład chemiczny ich otoczki. Wiąże się z nią dobór odpowiedniej i biokompatybilnej powłoki dla komórek ludzkiego organizmu, zabezpieczającej metaliczne rdzenie cząstek przed utlenianiem, a jednocześnie umożliwiającej dołączanie określonych molekuł funkcyjnych, tj.: leków, cząsteczek naprowadzających i środków kontrastowych. Najbardziej obiecujące wydają się nanocząstki magnetyczne na bazie żelaza, ponieważ pierwiastek ten jest naturalnym składnikiem organizmów żywych. Właściwości magnetyczne wzbogacają je o dodatkowe możliwości. W porównaniu do innych nanotransporterów, których farmakokinetyki i wywieranych efektów ubocznych nie jesteśmy w stanie do końca przewidzieć, ich efekty korzystne i działania niepożądane są najlepiej poznane. Nanocząstki znajdują już zastosowanie w nanofarmakologii, diagnostyce (*in vitro* i *in vivo*) i analizie medycznej, ale ogromny potencjał ich wykorzystania pozostaje jeszcze przyszłością.

Literatura

- Shenoy D.B, Amiji M.M.: Poly(ethylene oxide)-modified poly(epsilon-caprolactone) nanoparticles for targeted delivery of tamoxifen in breast cancer. *Int. J. Pharm.* 2005, **293**, 1–2, 261–270.
- Safra T., Muggia F., Jeffers S., Tsao-Wei D.D., Groshen S., Lyass O., Henderson R., Berry G., Gabizon A.: Pegylated liposomal doxorubicin (doxil): reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500mg/m². *Ann. Oncol.* 2000, **11**, 8, 1029–1033.
- Alexis F., Pridgen E., Molnar L.K., Farokhzad O.C.: Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Mol.Pharm.* 2008, **5**, 505-515.
- Arruebo M., Fernández-Pacheco R., Ibarra M.R., Santamaria J.: Magnetic nanoparticles for drug delivery. *Nanotoday* 2007, **2**, 3, 22-32.
- Vauthier C., Bouchemal K.: Methods for the preparation and manufacture of polymeric nanoparticles. *Pharm Res.* 2009, **26**, 5, 1025-1058.

6. Mazzarino L., Travelet C., Ortega-Murillo S., Otsuka I., Pignot-Paintrand I., Lemos-Senna E., Borsali R.: *Elaboration of chitosan-coated nanoparticles loaded with curcumin for mucoadhesive applications*. J Colloid Interface Sci. 2012, **370**, 1, 58-66.
7. Xu J., Zhao J.H., Liu Y., Feng N.P., Zhang Y.T.: *RGD-modified poly(D,L-lactide acid) nanoparticles enhance tumor targeting of oridonin*. Int J Nanomedicine. 2012, **7**, 211-219.
8. Saraogi G.K., Gupta P., Gupta U.D., Jain N.K., Agrawal G.P.: *Gelatin nanocarriers as potential vectors for effective management of tuberculosis*. Int J Pharm. 2010, **385**, 1-2, 143-149.
9. Krakovicová H., Etrych T., Ulbrich K.: *HMA-based polymer conjugates with drug combination*. Eur J Pharm Sci. 2009, **37**, 3-4, 405-412.
10. Hanwei Z., Wenjin C., Jianzhong B., Shenguo W.: *Preparation of poly(lactide-co-glycolide-co-caprolactone) nanoparticles and their degradation behaviour in aqueous solution*. Polymer Degradation and Stability 2006, **91**, 1929-1936.
11. Park J., Fong P.M., Lu J., Russell K.S., Booth C.J., Saltzman W.M., Fahmy T.M.: *PEGylated PLGA nanoparticles for the improved delivery of doxorubicin*. Nanomedicine. 2009, **5**, 4, 410-418.
12. des Rieux A., Fievez V., Garinot M., Schneider Y.J., Pr at V.: *Nanoparticles as potential oral delivery systems of proteins and vaccines: a mechanistic approach*. J Control Release. 2006, **116**, 1, 1-27.
13. Kashi T.S., Eskandarion S., Esfandyari-Manesh M., Marashi S.M., Samadi N., Fatemi S.M., Atyabi F., Eshraghi S., Dinarvand R.: *Improved drug loading and antibacterial activity of minocycline-loaded PLGA nanoparticles prepared by solid/oil/water ion pairing method*. Int J Nanomedicine. 2012, **7**, 221-234.
14. Quintanar, D., All mann, E., Doelker, E., Fessi, H.: *Preparation and characterization of nanocapsules from preformed polymers by a new process based on emulsification-diffusion technique*. Pharm. Res. 1998, **15**, 1056-1062.
15. Quintanar-Guerrero D., Tamayo-Esquivel D., Ganem-Quintanar A., All mann E., Doelker E.: *Adaptation and optimization of the emulsification-diffusion technique to prepare lipidic nanospheres*. Eur J Pharm Sci. 2005, **26**, 2, 211-218.
16. Rong X., Xie Y., Hao X., Chen T., Wang Y., Liu Y.: *Applications of polymeric nanocapsules in field of drug delivery systems*. Curr Drug Discov Technol. 2011, **1**, 8, 173-187.
17. Lertsutthiwong P., Rojsitthisak P., Nimmannit U.: *Preparation of turmeric oil-loaded chitosan-alginate biopolymeric nanocapsules*. Materials Science and Engineering C. 2009, **29**, 3, 856-860.
18. Cohen-Sela E., Teitlboim S., Chorny M., Koroukhov N., Danenberg H.D., Gao J., Golomb G.: *Single and double emulsion manufacturing techniques of an amphiphilic drug in PLGA nanoparticles: formulations of mithramycin and bioactivity*. J Pharm Sci. 2009, **98**, 4, 1452-1462.
19. Prego C., Torres D., Alonso M.J.: *Chitosan nanocapsules as carriers for oral peptide delivery: effect of chitosan molecular weight and type of salt on the in vitro behaviour and in vivo effectiveness*. J Nanosci Nanotechnol. 2006, **6**, 9-10, 2921-2928.
20. Ding F., Lu Z., Zou R., Zhang Y., Guo Q., Li S., Yang J.: *Evaluation of a novel paclitaxel-eluting stent with a bioabsorbable polymeric surface coating in the porcine artery injury model*. Acta Cardiol. 2011, **66**, 6, 765-72.
21. Azzaroni O., Lau K.H.: *Layer-by-layer assemblies in nanoporous templates: nano-organized design and applications of soft nanotechnology*. Soft Matter. 2011, **7**, 19, 8709-8724.
22. Siegwart D.J., Oh J.K., Matyjaszewski K.: *ATRP in the design of functional materials for biomedical applications*. Progress in Polymer Science, 2012, **37**, 18- 37.
23. Rouzes C., Leonard M., Durand A., Dellacherie E.: *Influence of polymeric surfactants on the properties of drugloaded PLA nanospheres*, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 2009, **32**, 125-135.
24. Khoee S., Yaghoobian M.: *An investigation into the role of surfactants in controlling particle size of polymeric nanocapsules containing penicillin-G in double emulsion*. Eur J Med Chem. 2009, **44**, 6, 2392-2399.
25. Chen B., Jerger K., Fr chet J.M., Szoka F.C.: *The influence of polymer topology on pharmacokinetics: differences between cyclic and linear PEGylated poly(acrylic acid) comb polymers*. J. Control. Release, 2009, **140**, 203-209.
26. S kowski S., Mi owska K., Gabryelak T.: *Dendrimers in biomedical sciences and nanotechnology*. Postepy Hig Med Dosw. (online), 2008, **62**, 725-733.
27. Guillaudeu S.J., Fox M.E., Haidar Y.M., Dy E.E., Szoka F.C., Fr chet J.M.: *PEGylated dendrimers with core functionality for biological applications*. Bioconjug Chem. 2008, **2**, 461-469.
28. Kang C., Yuan X., Li F., Pu P., Yu S., Shen C., Zhang Z., Zhang Y.: *Evaluation of folate-PAMAM for the delivery of antisense oligonucleotides to rat C6 glioma cells in vitro and in vivo*. J Biomed Mater Res A. 2010, **93**, 2, 585-594.
29. Zhu S., Qian L., Hong M., Zhang L., Pei Y., Jiang Y.: *RGD-modified PEG-PAMAM-DOX conjugate: in vitro and in vivo targeting to both tumor neovascular endothelial cells and tumor cells*. Adv Mater. 2011, **23**, 12, 84-89.
30. Svenson, S. 2006. *Dendrimers*. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology.
31. Kaminskas L.M., Porter C.J.: *Targeting the lymphatics using dendritic polymers (dendrimers)*. Adv Drug Deliv Rev. 2011, **63**, 10-11, 890-900.
32. Svenson S., Tomalia D.A.: *Dendrimers in biomedical applications—reflections on the field*. Adv Drug Deliv Rev. 2005, **57**, 15, 2106-2129.
33. D'Emanuele A., Attwood D.: *Dendrimer-drug interactions*. Adv Drug Deliv Rev, 2005, **57**, 2147-2162.
34. Foldvari M., Bagonluri M.: *Carbon nanotubes as functional excipients for nanomedicines: I. Pharmaceutical properties*. Nanomedicine. 2008, **4**, 3, 173-182.
35. Zhang W., Zhang Z., Zhang Y.: *The application of carbon nanotubes in target drug delivery systems for cancer therapies*. Nanoscale Res Lett. 2011, **6**, 555.
36. Beg S., Rizwan M., Sheikh A.M., Hasnain M.S., Anwer K., Kohli K.: *Advancement in carbon nanotubes: basics, biomedical applications and toxicity*. J Pharm Pharmacol. 2011, **63**, 2, 141-163.
37. Liao H., Paratala B., Sitharaman B., Wang Y.: *Applications of carbon nanotubes in biomedical studies*. Methods Mol Biol. 2011, **726**, 223-241.
38. Journet C., Maser W.K., Bernier P., Loiseau A., Lamy de la Chapelle M., Lefrant S., Deniard P., Lee R., Fischer J.E.: *Large-scale production of single-walled carbon nanotubes by the electric-arc technique*. Nature 1997, **388**, 756-758.
39. Guo T., Nikolaev P., Rinzler A.G., Tomanek D., Colbert D.T., Samlley R.E.: *Self-assembly of tubular fullerene*, J. Phys. Chem. 1995, **99**, 10694-10697.
40. Y. Murakami Y., Miyauchi Y., Chiashi S., Maruyama S.: *Characterization of single-walled carbon nanotubes catalytically synthesized from alcohol*. Chem. Phys. Lett. 2003, **37**, 53-58.
41. Bhirde A.A., Patel S., Sousa A.A., Patel V., Molinolo A.A., Ji Y., Leapman R.D., Gutkind J.S., Rusling J.F.: *Distribution and clearance of PEG-single-walled carbon nanotube cancer drug delivery vehicles in mice*. Nanomedicine (Lond). 2010, **5**, 10, 1535-1546.
42. Ibasmiş-Tamer S., Yilmaz S., Banođlu E., Deđim I.T.: *Carbon nanotubes to deliver drug molecules*. J Biomed Nanotechnol. 2010, **6**, 1, 20-27.
43. Di Crescenzo A., Velluto D., Hubbell J.A., Fontana A.: *Biocompatible dispersions of carbon nanotubes: a potential tool for intracellular transport of anticancer drugs*. Nanoscale. 2011, **3**, 3, 925-928.
44. Zhang B., Chen Q., Tang H., Xie Q., Ma M., Tan L., Zhang Y., Yao S.: *Characterization of and biomolecule immobilization on the biocompatible multi-walled carbon nanotubes generated by functionalization with polyamidoamine dendrimers*. Colloids Surf B Biointerfaces. 2010, **80**, 1, 18-25.
45. Shin U.S., Yoon I.K., Lee G.S., Jang W.C., Knowles J.C., Kim H.W.: *Carbon nanotubes in nanocomposites and hybrids with hydroxyapatite for bone replacements*. J Tissue Eng. 2011; **2011**:674287. Epub 2011 May 25.
46. Arsawang U., Saengsawang O., Rungrotmongkol T., Sornmee P, Wittayanarakul K., Remsungnen T., Hannongbua S.: *How do carbon nanotubes serve as carriers for gemcitabine transport in a drug delivery system?* J Mol Graph Model. 2011, **29**, 5, 591-596.
47. Perry J.L., Martin C.R., Stewart J.D.: *Drug-delivery strategies by using template-synthesized nanotubes*. Chemistry. 2011, **17**, 23, 6296-6302.
48. Dhar S., Liu Z., Thomale J., Dai H., Lippard S.J.: *Targeted single-wall carbon nanotube-mediated Pt(IV) prodrug delivery using folate as a homing device*. J Am Chem Soc. 2008, **130**, 34, 11467-11476.
49. Chen Z., Pierre D., He H., Tan S., Pham-Huy C., Hong H., Huang J.: *Adsorption behavior of epirubicin hydrochloride on carboxylated carbon nanotubes*, Int J Pharm. 2011, **405**, 1-2, 153-161.
50. Saravanan P, Sreedhar B., Mishra D., Perumal A., Chandrasekaran V.: *Hierarchical assembly of Sm2Co7/Co magnetic nanoparticles into highly stable and uniform nanospheres*. J Nanosci Nanotechnol. 2011, **11**, 4, 3706-3710.
51. Pershina A.G., Sazonov A.E., Novikov D.V., Knyazev A.S., Izaak T.I., Itin V.I., Naiden E.P., Magaeva A.A., Terechova O.G.: *Study of DNA interaction with cobalt ferrite nanoparticles*. J Nanosci Nanotechnol. 2011, **11**, 3, 2673-2677.

52. Meng X., Seton H.C., Lu le T., Prior I.A., Thanh N.T., Song B.: *Magnetic CoPt nanoparticles as MRI contrast agent for transplanted neural stem cells detection*. *Nanoscale*. 2011, **3**, 3, 977-984.
53. Kale S.N., Jadhav A.D., Verma S., Koppikar S.J., Kaul-Ghanekar R., Dhole S.D., Ogale S.B.: *Characterization of biocompatible NiCo(2)O(4) nanoparticles for applications in hyperthermia and drug delivery*, *Nanomedicine*. 2011 Aug 9. [Epub ahead of print]
54. Sayed F.N., Jayakumar O.D., Sudakar C., Naik R., Tyagi A.K.: *Possible weak ferromagnetism in pure and M (Mn, Cu, Co, Fe and Tb) doped NiGa2O4 nanoparticles*. *J Nanosci Nanotechnol*. 2011, **11**, 4, 3363-3369.
55. Figuerola A., Di Corato R., Manna L., Pellegrino T.: *From iron oxide nanoparticles towards advanced iron-based inorganic materials designed for biomedical applications*. *Pharmacological Research* 2010, **62**, 126-143.
56. Grassi-Schultheiss P.P., Heller F., Dobson J.: *Analysis of magnetic material in the human heart, spleen and liver*. *Biometals*, 1997, **10**, 351-355.
57. Fowler B.A.: *Monitoring of human populations for early markers of cadmium toxicity: A review*. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2009, **238**, 294-300.
58. Huang Y.F., Wang Y.F., Yan X.P.: *Amine-functionalized magnetic nanoparticles for rapid capture and removal of bacterial pathogens*. *Environ Sci Technol*. 2010, **44**, 20, 7908-7913.
59. Dong H., Huang J., Koepsel R.R., Ye P., Russell A.J., Matyjaszewski K.: *Recyclable antibacterial magnetic nanoparticles grafted with quaternized poly-(2-(dimethylamino)ethyl methacrylate) brushes*. *Biomacromolecules*. 2011, **12**, 4, 1305-1311.
60. Pham T.T.H., Cao C., Sim S.J.: *Application of citrate-stabilized gold-coated ferric oxide composite nanoparticles for biological separations*. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2008, **320**, 2049-2055.
61. Liu Y., Jia S., Wu Q., Ran J., Zhang W., Wu S.: *Studies of Fe3O4-chitosan nanoparticles prepared by co-precipitation under the magnetic field for lipase immobilization*. *Catalysis Communications*, 2011, **12**, 717-720.
62. Chen F., Shi R., Xue Y, Chen L, Wan Q.F.: *Templated synthesis of monodisperse mesoporous maghemite/silica microspheres for magnetic separation of genomic DNA*. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2010, **322**, 2439-2445.
63. Basly B., Felder-Flesch D., Perriat P, Pourroy G., Bégin-Colin S.: *Properties and suspension stability of dendronized iron oxide nanoparticles for MRI applications*. *Contrast Media Mol Imaging*. 2011, **6**, 3, 132-138.
64. Gupta A.K., Curtis A.S.G.: *Surface modified superparamagnetic nanoparticles for drug delivery: interaction studies with human fibroblasts in culture*. *J Mater Sci: Mater Med* 2004, **15**, 493-496.
65. Kumar C.S.S.R., Mohammad F.: *Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery*. *Adv. Drug Del. Rev.* 2011, **63**, 789-808.
66. Maier-Hauff K., Rothe R., Scholz R., Gneveckow U., Wust P, Thiesen B., Feussner A., von Deimling A., Waldoefner N., Felix R., Jordan A.: *Intracranial thermotherapy using magnetic nanoparticles combined with external beam radiotherapy: results of a feasibility study on patients with glioblastoma multiforme*. *J Neurooncol*. 2007, **81**, 1, 53-60.
67. Massart R.: *Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media*. *IEEE Trans. Magn.*, 1981, **17**, 1247-1248.
68. Liu X., Guan Y., Ma Z., Liu H.: *Surface modification and characterization of magnetic polymer nanospheres prepared by miniemulsion polymerization*. *Langmuir* 2004, **20**, 10278-10282.
69. Matsunga T., Sato R., Kamiya S., Tanaka T., Takeyama H.: *Chemiluminescence enzyme immunoassay using ProteinA-bacterial magnetite complex*. *J. Magn. Magn. Mater.* 1999, **194**, 126-131.
70. Sun S., Zeng H.: *Size-controlled synthesis of magnetite nanoparticles*. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 8204-8205.
71. Hyeon T., Lee S.S., Park J., Chung Y., Na H.B.: *Synthesis of highly crystalline and monodisperse maghemite nanocrystallites without a size-selection process*. *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 12798-12801.
72. Qu S., Yang H., Ren D., Kan S., Zou G., Li D., Li M.: *Magnetite nanoparticles prepared by precipitation from partially reduced ferric chloride aqueous solutions*. *J. Colloid Interface Sci.* 1999, **215**, 190-192.
73. Jun Y., Choi J., Cheon J.: *Heterostructured magnetic nanoparticles: their versatility and high performance capabilities*. *ChemComm*, 2007, 1203-1214.
74. Hu F.X., Neoh K.G., Kang E.T.: *Synthesis and in vitro anti-cancer evaluation of tamoxifen-loaded magnetite/PLLA composite nanoparticles*. *Biomaterials* 2006, **27**, 5725-5733.
75. Parvin S., Matsui J., Sato E., Miyashita T.: *Side-chain effect on Langmuir and Langmuir-Blodgett film properties of poly(n-alkylmethacrylamide)-coated magnetic nanoparticle*. *J Colloid Interface Sci* 2007, **313**, 128-134.
76. McCarthy J.R., Weissleder R.: *Multifunctional magnetic nanoparticles for targeted imaging and therapy*. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2008, **60**, 1241-1251.
77. Li W., Su B., Meng S., Ju L., Yan L., Ding Y., Song Y., Zhou W., Li H., Tang L., Zhao Y., Zhou C.: *RGD-targeted paramagnetic liposomes for early detection of tumor: in vitro and in vivo studies*. *Eur J Radiol*. 2011, **80**, 2, 598 606.
78. Creixell M., Herrera A.P., Ayala V., Latorre-Esteves M., Perez-Torres M., Torres-Lugo M., Rinaldi C.: *Preparation of epidermal growth factor (EGF) conjugated iron oxide nanoparticles and the internalization in to colon cancer cells*. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 2010, **322**, 2244-2250.
79. Jain T.K., Richey J., Strand M., Leslie-Pelecky D.L., Flask C.A., Labhasetwar V.: *Magnetic nanoparticles with dual functional properties: drug delivery and magnetic resonance imaging*. *Biomaterials*. 2008, **29**, 29, 4012 4021.
80. Shubayev V.I., Pisanic T.R., Jin S.H.: *Magnetic nanoparticles for theragnostics*. *Adv Drug Deliv Rev* 2009, **61**, 467-477.
81. De Cuyper M., Joniau M.: *Mechanistic aspects of the adsorption of phospholipids onto lauric acid stabilized magnetite nanocolloids*. *Langmuir*, 1991, **7**, 647-652.
82. Ying X.Y., Du Y.Z., Hong L.H., Yuan H., Hu F.Q.: *Magnetic lipid nanoparticles loading doxorubicin for intracellular delivery: Preparation and characteristics*. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 2011, **323**, 1088-1093.
83. Wilhelm C., Billotey C., Roger J., Pons J.N., Bacri J.C., Gazeau F.: *Intracellular uptake of anionic superparamagnetic nanoparticles as a function of their surface coating*. *Biomaterials*, 2003, **24**, 1001-1011.
84. Huang F.K., Chen W.C., Lai S.F., Liu C.J., Wang C.L., Wang C.H., Chen H.H., Hua T.E., Cheng Y.Y., Wu M.K., Hwu Y., Yang C.S., Margaritondo G.: *Enhancement of irradiation effects on cancer cells by cross-linked dextran-coated iron oxide (CLIO) nanoparticles*. *Phys Med Biol*. 2010, **55**, 2, 469-g482.
85. Lee I.H., Bulte J.W., Schweinhardt P, Douglas T., Trifunovski A., Hofstetter C., Olson L., Spenger C.: *In vivo magnetic resonance tracking of olfactory ensheathing glia grafted into the rat spinal cord*. *Exp Neurol*. 2004, **187**, 2, 509-516.
86. Jeong Ho Chang J.H., Kang K.H., Choi J., Jeong J.K.: *High efficiency protein separation with organosilane assembled silica coated magnetic nanoparticles*. *Superlattices and Microstructures* 2008, **44**, 442-448.
87. Gang J., Park S.B., Hyung W., Choi E.H., Wen J., Kim H.S., Shul Y.G., Haam S., Song S.Y.: *Magnetic poly epsilon-caprolactone nanoparticles containing Fe3O4 and gemcitabine enhance anti-tumor effect in pancreatic cancer xenograft mouse model*. *J Drug Target*. 2007, **15**, 6, 445-453.
88. Cole A.J., David A.E., Wang J., Galbán C.J., Hill H.L., Yang V.C.: *Polyethylene glycol modified, cross-linked starch-coated iron oxide nanoparticles for enhanced magnetic tumor targeting*. *Biomaterials*. 2011, **32**, 8, 2183-2193.
89. Ko H.Y., Choi K.J., Lee C.H., Kim S.: *A multimodal nanoparticle-based cancer imaging probe simultaneously targeting nucleolin, integrin $\alpha\beta 3$ and tenascin-C proteins*. *Biomaterials*. 2011, **32**, 4, 1130-1138.
90. Nevozhay D., Kańska U., Budzyńska R., Boratyński J.: *Current status of research on conjugates and related drug delivery systems in the treatment of cancer and other diseases*. *Postępy Hig Med Dosw (Online)*. 2007, **5**, 61, 350-360.
91. Derakhshandeh K., Erfan M., Dadashzadeh S.: *Encapsulation of 9-nitrocamptothecin, a novel anticancer drug, in biodegradable nanoparticles: factorial design, characterization and release kinetics*. *Eur J Pharm Biopharm*. 2007, **66**, 34-41.
92. McCarron P.A., Donnelly R.F., Marouf W.: *Celecoxib-loaded poly(D,L-lactide-co-glycolide) nanoparticles prepared using a novel and controllable combination of diffusion and emulsification steps as part of the salting-out procedure*. *J Microencapsul*. 2006, **23**, 5, 480-498.
93. Cheng L., Jin C., Lv W., Ding Q., Han X.: *Developing a highly stable PLGA-mPEG nanoparticle loaded with cisplatin for chemotherapy of ovarian cancer*. *PLoS One*. 2011, **6**, 9, 25433.
94. Sanna V, Roggio A.M., Posadino A.M., Cossu A., Marceddu S., Mariani A., Alzari V, Uzzau S., Pintus G., Sechi M.: *Novel docetaxel-loaded nanoparticles based on poly(lactide-co-caprolactone) and poly(lactide-co-glycolide-co-caprolactone) for prostate cancer treatment: formulation, characterization, and cytotoxicity studies*. *Nanoscale Res Lett*. 2011, **6**, 1, 260.
95. Nicoli S., Santi P., Couvreur P, Couarraze G., Colombo P, Fattal E.: *Design of triptorelin loaded nanospheres for transdermal iontophoretic administration*. *Int J Pharm*. 2001, **214**, 1-2, 31-35.

96. Gómez-Gaete C., Tsapis N., Besnard M., Bochot A., Fattal E.: *Encapsulation of dexamethasone into biodegradable polymeric nanoparticles*. Int J Pharm. 2007, **331**, 2, 153-159.
97. Budhian A., Siegel S.J., Winey K.I.: *Haloperidol-loaded PLGA nanoparticles: systematic study of particle size and drug content*. Int J Pharm. 2007, **336**, 2, 367-375.
98. Changyong C., Chae S.Y., Jae-Won N.: *Thermosensitive poly(Nisopropylacrylamide)-b-poly(L-caprolactone) nanoparticles for efficient drug delivery system*, Polymer, 2006, **47**, 4571- 4580.
99. Duan J., Mansour H.M., Zhang Y., Deng X., Chen Y., Wang J., Pan Y., Zhao J.: *Reversion of multidrug resistance by co-encapsulation of doxorubicin and curcumin in chitosan/poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles*. Int J Pharm. 2012 Jan 17. [Epub ahead of print]
100. Wang J., Tan H., Yu A., Ling P., Lou H., Zhai G., Wu J.: *Preparation of chitosan-based nanoparticles for delivery of low molecular weight heparin*. J Biomed Nanotechnol. 2011, **7**, 5, 696-703.
101. Wiwattanapatapee R., Lomlim L., Saramunee K.: *Dendrimers conjugates for colonic delivery of 5-aminosalicylic acid*. J Control Release. 2003, **88**, 1, 1-9.
102. D'Emanuele A., Jevprasesphant R., Penny J., Attwood D.: *The use of a dendrimer-propranolol prodrug to bypass efflux transporters and enhance oral bioavailability*. J Control Release. 2004, **95**, 3, 447-453.
103. Cheng Y., Man N., Xu T., Fu R., Wang X., Wang X., Wen L.: *Transdermal delivery of nonsteroidal anti-inflammatory drugs mediated by polyamidoamine (PAMAM) dendrimers*. J Pharm Sci. 2007, **96**, 3, 595-602.
104. Kolhatkar R.B., Swaan P., Ghandehari H.: *Potential oral delivery of 7-ethyl-10-hydroxy-camptothecin (SN-38) using poly(amidoamine) dendrimers*. Pharm Res. 2008, **25**, 7, 1723-1729.
105. Ke W., Zhao Y., Huang R., Jiang C., Pei Y.: *Enhanced oral bioavailability of doxorubicin in a dendrimer drug delivery system*. J Pharm Sci. 2008, **97**, 6, 2208-2216.
106. Malik N., Evagorou E.G., Duncan R.: *Dendrimer-platinate: a novel approach to cancer chemotherapy*. Anticancer Drugs. 1999, **10**, 8, 767-776.
107. Najlah M., Freeman S., Attwood D., D'Emanuele A.: *In vitro evaluation of dendrimer prodrugs for oral drug delivery*. Int J Pharm. 2007, **336**, 1, 183-190.
108. Kurtoglu Y.E., Mishra M.K., Kannan S., Kannan R.M.: *Drug release characteristics of PAMAM dendrimer-drug conjugates with different linkers*. Int J Pharm. 2010, **384**, 1-2, 189-194.
109. Gurdag S., Khandare J., Stapels S., Matherly L.H., Kannan R.M.: *Activity of dendrimer-methotrexate conjugates on methotrexate-sensitive and -resistant cell lines*. Bioconjug Chem. 2006, **17**, 2, 275-283.
110. Bosnjakovic A., Mishra M.K., Ren W., Kurtoglu Y.E., Shi T., Fan D., Kannan R.M.: *Poly(amidoamine) dendrimer-erythromycin conjugates for drug delivery to macrophages involved in periprosthetic inflammation*. Nanomedicine. 2011, **7**, 3, 284-294.
111. Heister E., Neves V., Ti^oImaciuc C., Lipert K., Beltraⁿ V.S., Coley H.M., Silva S..R.P., McFadden J.: *Triple functionalisation of single-walled carbon nanotubes with doxorubicin, a monoclonal antibody, and a fluorescent marker for targeted cancer therapy*. Carbon, 2009, **47**, 7, 2152-2160.
112. Bhirde A.A., Patel V., Gavard J., Zhang G., Sousa A.A., Masedunskas A., Leapman R.D., Weigert R., Gutkind J.S., Rusling J.F.: *Targeted killing of cancer cells in vivo and in vitro with EGF-directed carbon nanotube-based drug delivery*. ACS Nano. 2009, **3**, 2, 307-316.
113. Liu Z., Chen K., Davis C., Sherlock S., Cao Q., Chen X., Dai H.: *Drug delivery with carbon nanotubes for in vivo cancer treatment*. Cancer Res. 2008, **68**, 16, 6652-6660.
114. Zhang D., Pan B., Wu M., Wang B., Zhang H., Peng H., Wu D., Ning P.: *Adsorption of sulfamethoxazole on functionalized carbon nanotubes as affected by cations and anions*. Environ Pollut. 2011, **159**, 10, 2616-2621.
115. Prajapati V.K., Awasthi K., Gautam S., Yadav T.P., Rai M., Srivastava O.N., Sundar S.: *Targeted killing of Leishmania donovani in vivo and in vitro with amphotericin B attached to functionalized carbon nanotubes*. J Antimicrob Chemother. 2011, **66**, 4, 874-879.
116. Giri A., Bhowmick M., Pal S., Bandyopadhyay A.: *Polymer hydrogel from carboxymethyl guar gum and carbon nanotube for sustained trans-dermal release of diclofenac sodium*. Int J Biol Macromol. 2011, **49**, 5, 885-893.
117. Taghdisi S.M., Lavaee P., Ramezani M., Abnous K.: *Reversible targeting and controlled release delivery of daunorubicin to cancer cells by aptamer wrapped carbon nanotubes*. Eur J Pharm Biopharm. 2011, **77**, 2, 200-206.
118. Kam N.W., Dai H.: *Carbon nanotubes as intracellular protein transporters: generality and biological functionality*. J Am Chem Soc. 2005, **127**, 16, 6021-6026.
119. Yang J., Park S.B., Yoon H.G., Huh Y.M., Haam S.: *Preparation of poly epsilon-n-caprolactone nanoparticles containing magnetite for magnetic drug carrier*. Int J Pharm. 2006, **324**, 2, 185-190.
120. Xu H., Cheng L., Wang C., Ma X., Li Y., Liu Z.: *Polymer encapsulated upconversion nanoparticle/iron oxide nanocomposites for multimodal imaging and magnetic targeted drug delivery*. Biomaterials. 2011, **32**, 35, 9364-9373.
121. Yang X., Grailer J.J., Rowland I.J., Javadi A., Hurley SA, Steeber D.A., Gong S.: *Multifunctional SPIO/DOX-loaded wormlike polymer vesicles for cancer therapy and MR imaging*. Biomaterials. 2010, **31**, 34, 9065-9073.
122. Taratula O., Garbuzenko O., Savla R., Wang Y.A., He H., Minko T.: *Multifunctional nanomedicine platform for cancer specific delivery of siRNA by superparamagnetic iron oxide nanoparticles-dendrimer complexes*. Curr Drug Deliv. 2011, **8**, 1, 59-69.
123. Kohler N., Sun C., Wang J., Zhang M.: *Methotrexate-modified superparamagnetic nanoparticles and their intracellular uptake into human cancer cells*. Langmuir. 2005, **21**, 19, 8858-8864.
124. Kohler N., Sun C., Fichtenholtz A., Gunn J., Fang C., Zhang M.: *Methotrexate-immobilized poly(ethylene glycol) magnetic nanoparticles for MR imaging and drug delivery*. Small. 2006, **2**, 6, 785-792.
125. Losic D., Yu Y., Aw M.S., Simovic S., Thierry B., Addai-Mensah J.: *Surface functionalisation of diatoms with dopamine modified iron-oxide nanoparticles: toward magnetically guided drug microcarriers with biologically derived morphologies*. Chem Commun (Camb). 2010, **46**, 34, 6323-6325.
126. Bajpai AK, Gupta R.: *Magnetically mediated release of ciprofloxacin from poly(vinyl alcohol based superparamagnetic nanocomposites)*. J Mater Sci Mater Med. 2011, **22**, 2, 357-369.
127. Arias J.L., López-Viota M, Delgado AV, Ruiz MA: *Iron/ethylcellulose (core/shell) nanoplatform loaded with 5-fluorouracil for cancer targeting*. Colloids Surf B Biointerfaces. 2010, **77**, 1, 111-116.
128. Arias J.L., Linares-Molinero F, Gallardo V., Delgado A.V.: *Study of carbonyl iron/poly(butylcyanoacrylate) (core/shell) particles as anticancer drug delivery systems Loading and release properties*. Eur J Pharm Sci. 2008, **33**, 3, 252-261.
129. Kempe M., Kempe H., Snowball I., Wallén R., Arza C.R., Göteborg M., Olsson T.: *The use of magnetite nanoparticles for implant-assisted magnetic drug targeting in thrombolytic therapy*. Biomaterials. 2010, **31**, 36, 9499-9510.

Mgr Katarzyna NIEMIROWICZ jest absolwentką Chemii na Wydziale Biologiczno – Chemicznym Uniwersytetu w Białymstoku (2011) oraz Analityki Medycznej na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku (2012). Zainteresowania naukowe: synteza organiczna, chemia polimerów, nanotechnologia i terapia celowana. Jest autorką 3 artykułów naukowych oraz autorką i współautorką 10 referatów i posterów na konferencjach krajowych i zagranicznych.
katarzyna.niemiorowicz@umb.edu.pl, zfarmdosw@umb.edu.pl
tel. 857485554

Dr hab. n. med. Halina CAR jest absolwentką Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (1987). Uzyskała stopień doktora nauk medycznych w 1990 roku, a doktora habilitowanego w zakresie medycyny w 2007 roku. W latach 1987-2010 pracowała w Zakładzie Farmakologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Od 2010 roku jest kierownikiem Zakładu Farmakologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Pełni funkcję Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie farmakologia kliniczna. Zainteresowania naukowe: procesy uczenia się i pamięci, neurodegeneracja i możliwości ich terapii, procesy nowotworzenia w mózgu, terapia celowana. Jest autorką i współautorką 50 artykułów w prasie naukowo medycznej o zasięgu międzynarodowym i 69 referatów i posterów na konferencjach krajowych i zagranicznych.
hcar@umb.edu.pl, zfarmdosw@umb.edu.pl
tel. 857485554