

# POLIMERY

CZASOPISMO POŚWIĘCONE CHEMII, TECHNOLOGII I PRZETWÓRSTWU POLIMERÓW

## Silsekwioksanowe nanoosiłniki w diagnostyce i biomedycynie

Kinga Gradzińska<sup>1),\*)</sup>, Karolina Łabęcka<sup>1)</sup>, Anna Kowalewska<sup>1)</sup>, Włodzimierz A. Stańczyk<sup>1)</sup>

DOI: [dx.doi.org/10.14314/polimery.2016.231](https://doi.org/10.14314/polimery.2016.231)

**Streszczenie:** Artykuł stanowi przegląd literatury dotyczącej nanokompozytów silsekwioksanowych, jako nośników cząstek bioaktywnych, stosowanych we współczesnej teranostyce (terapii i diagnostyce). Przedstawiono metody syntezy funkcjonalizowanych struktur silsekwioksanowych (POSS), w tym dendrymerów, a także kopolimerów organiczno-nieorganicznych wykorzystywanych do kowalencyjnego wiązania i enkapsulacji cząstek bioaktywnych.

**Słowa kluczowe:** silsekwioksany, zastosowania biomedyczne, nanokompozyty, dendrymery, enkapsulacja, kopolimery silsekwioksanowe.

### Silsesquioxane nanocarriers in diagnostics and biomedicine

**Abstract:** The paper reviews current literature concerning silsesquioxane nanocomposites as potential nanocarriers in contemporary teranostics. It describes synthetic methods leading to functionalized silsesquioxanes (POSS), including dendrimers as well as organo-inorganic copolymers studied as covalent composites and systems for encapsulation of bioactive moieties.

**Keywords:** silsesquioxanes in biomedicine, nanocomposites, dendrimers, encapsulation, silsesquioxane copolymers.

W ostatnich latach nastąpił ogromny wzrost zainteresowania nowymi nanomateriałami do zastosowań biomedycznych, a nanomedycyna stała się jedną z najszybciej rozwijających się dziedzin nanotechnologii. Zastosowanie nowych narzędzi w terapii i diagnostyce (teranostyce) daje nadzieję na rewolucję techniczną w zakresie medycyny i opieki zdrowotnej.

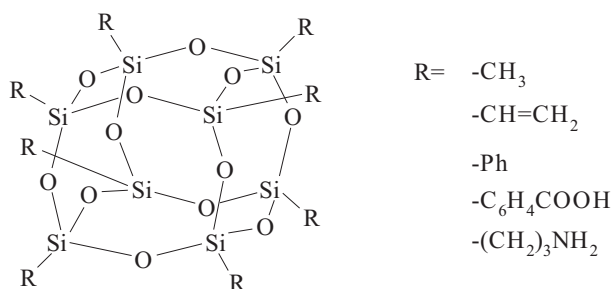
W procesie otrzymywania nanomateriałów w olbrzymiej większości wykorzystuje się nanochemię, a wyjątkowa łatwość syntezy i systematycznie prowadzone badania pozwalają na poszerzenie fundamentalnej wiedzy dotyczącej zależności typu struktura–reaktywność [1].

Poliedryczne silsekwioksany (POSS – *Polyhedral Oligo Silsesquioxanes*) to związki opisane ogólnym wzorem  $\text{RSiO}_{3/2}$ , gdzie R jest grupą funkcyjną (np. alkiłową, alkenylołą, arylołą, karboksylołą, aminową) [2, 3]. Nazwa silsekwioksan (łac. *silicium* – krzem, *sesqui* – półtora, *oxygenium* – tlen) oznacza, że w tej oligoedrycznej strukturze na jeden atom krzemu przypada 1,5 atomów tlenu. Dzięki trójwymiarowości, dobrze zdefiniowanej strukturze, dużej symetrii i nanowymiarom (ok. 1,5 nm), modyfikowane zróżnicowanymi podstawnikami POSS – szczególnie oktasilsekwioksany ( $\text{T}_8$ ) – stanowią obiecujące elementy składowe nanomateriałów do zastosowań biomedycznych (schemat A) [4].

Podawanie leków, zwłaszcza przeciwnowotworowych, bardzo często jest związane z występowaniem niepożądanych efektów ubocznych. W związku z tym poszukuje się nowych zaawansowanych narzędzi te-

<sup>1)</sup> Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi, ul. Sienkiewicza 112, 90-363 Łódź.

\*) Autor do korespondencji; e-mail: [kgradzin@cbmm.lodz.pl](mailto:kgradzin@cbmm.lodz.pl)



Schemat A

rapetycznych, a także diagnostycznych. Wielkie nadzieje pokłada się w syntezie precyzyjnych systemów podawania leków, otrzymywanych w wyniku wiązania cząstek substancji reaktywnych z nanonośnikami [5, 6]. Syntetyczne nanomateriały o wymiarach 1–100 nm łatwo mogą pokonywać bariery, jakie stanowią membrany biologiczne [7]. Bardzo ważna ze względów terapeutycznych jest możliwość kontrolowanego wprowadzania substancji aktywnych do miejsca objętego leczeniem. Nanocząstki mogą być modyfikowane, np. za pomocą ugrupowania kwasu foliowego [8] lub biotyny [9, 10], tak, aby zapewniały celowany transport leków lub wskaźników do chorych tkanek, ponadto nanokompozyty uwalniają substancje aktywne stopniowo, w długim czasie, co pozwala na ograniczenie dawek i częstości podawania leków. Silseskwioxany to obecnie grupa intensywnie badanych związków jako składników hydrofobowych amfifilowych układów nanokompozytowych, w tym także kopolimerowych, o potencjalnym zastosowaniu w biomedycynie [11–15]. Ważną cechą pochodnych POSS jest ich biokompatybilność, biodegradowalność i nietoksyczność [16–18], produktem ich metabolizmu jest bowiem kwas ortokrzemowy [19].

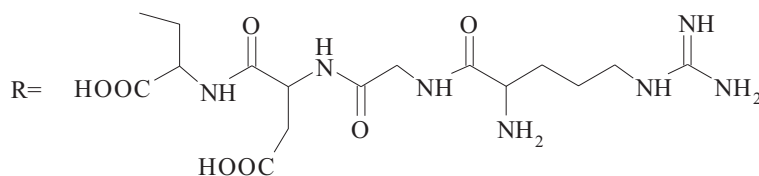
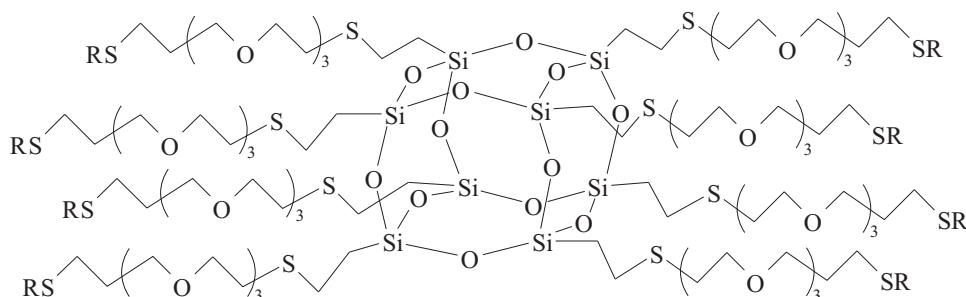
### FUNKCJONALIZOWANE STRUKTURY POSS

Liczne pochodne POSS oraz ich kompozyty, dzięki właściwie dobranym podstawnikom, wykazują dobrą

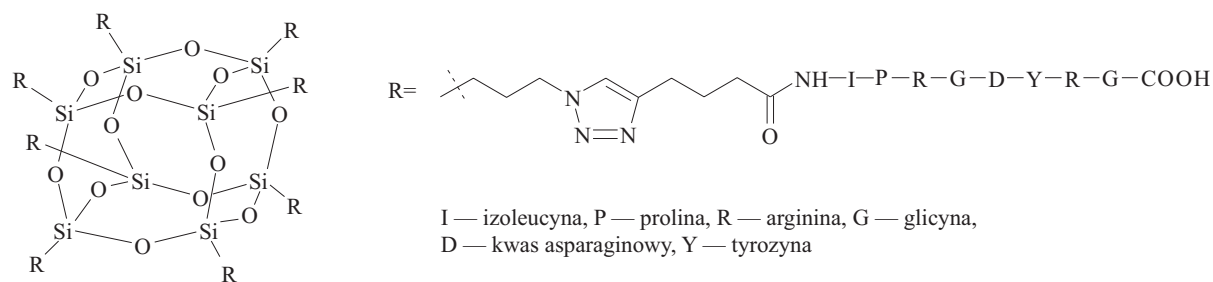
rozpuszczalność w środowisku wodnym [12, 20–22], co czyni je użytecznymi w funkcji nanonośników leków i znaczników kontrastowych [23]. Jednak selektywne funkcjonalizowanie cząsteczek POSS jest niekiedy trudne i skutkuje powstawaniem mieszanin silseskwioxanów z różną liczbą grup funkcyjnych [24].

W okresie intensywnego rozwoju chemii silseskwioxanów opracowano ponad 100 selektywnych metod syntezy pochodnych POSS z wieloma ugrupowaniami funkcyjnymi [12, 24–26]. Największe znaczenie, z punktu widzenia możliwości wykorzystania do wiązania leków i znaczników, mają silseskwioxany z ugrupowaniami 3-aminopropylowymi, 3-azydopropylowymi, 3-chloropropylowymi, winylowymi, alkilo- i arylokarboksylowymi oraz hydroksylowymi.

Pierwsze prace dotyczące efektywnych metod modyfikacji silseskwioxanów, jako potencjalnych nośników w zastosowaniach biomedycznych, opublikował Feher [27, 28]. Przedstawił on syntezę POSS z kowalencyjnie związanymi, *N*-blokowanymi aminokwasami oraz z di- i tripeptydami. Krzemooorganicznymi substratami były chlorowodorki: okta(3-aminopropylowy) POSS × 8HCl oraz okta(*p*-chlorometylofenylowy) POSS. W wyniku reakcji powstały także produkty sprzężenia chlorowodorku aminopropylowego POSS z węglowodanami – pochodnymi galaktozy i glukozy. Pionierskie struktury tego typu można uznać za ważne przykłady kompozytów silseskwioxanowych z ugrupowaniami bioaktywnymi. Współcześnie taki sam silseskwioxanowy substrat zastosowano do wiązania peptydów modyfikowanych fluoresceiną [29] oraz do biosprzęgania sześciu peptydów z nośnikiem POSS [30] w wyniku tworzenia wiązania oksymowego [31]. Wykazano, iż znaczący fluoresceiną kompozyt POSS z peptydem p21<sup>Cip1/Waf1</sup> transportuje go do nowotworowych komórek HeLa i wywołuje selektywne wiązanie białka PCA, odpowiedzialnego za naprawę i replikację DNA [29]. Obecnie intensyfikuje się badania nad wiązaniem ugrupowań węglowodanowych i peptydowych z funkcjonalizowanymi nanonośnikami



Schemat B



Schemat C

POSS, z wykorzystaniem nowych metod syntezy. Marra, Dondoni i wspólr. zastosowali w tym celu reakcję tio-Michaela, niewymagającą stosowania katalizatorów [32]. Addycja tiolo-enowa do oktawinylowego POSS stanowi efektywną drogę wprowadzania ugrupowań cukrowych i peptydowych, np. tetrapeptydu RGDC (arginina-glicyna-kwas asparaginowy-cysteina) do oktawinylowego POSS (schemat B).

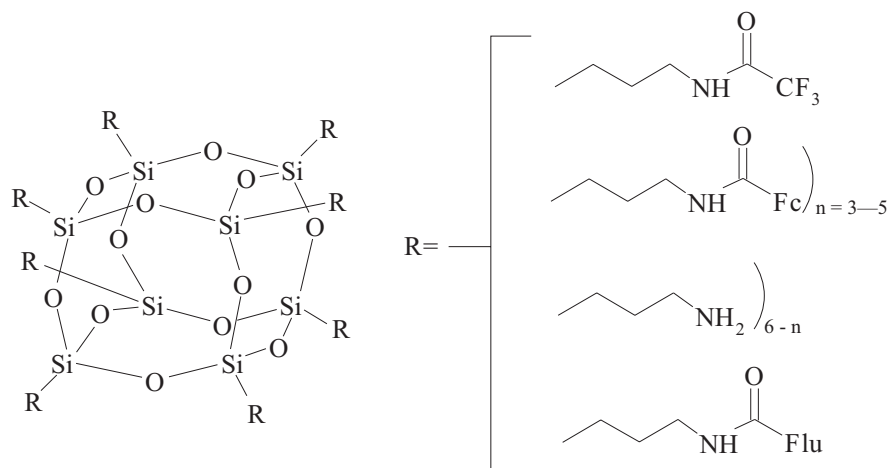
Inną, efektywną metodą wiązania POSS z układami biologicznymi okazała się reakcja, katalizowanej miedzią cykloaddycji typu *click*, okta(azydopropylowego) POSS [33] i modyfikowanego ugrupowaniem alkinyłowym oktapeptydu (schemat C) [34].

Badania nad biomedycznym wykorzystaniem nośników silseskwioxanowych objęły także syntezę nanokompozytu chlorowodoru okta(aminopropylowego) POSS z fluorescencyjnym markerem – estrem sukcyinimidylowym BODIPY (4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacenu) [35]. Wykazano przy tym, że efektywny wychwyt kompozytu przez cytozol komórek Cos-1 jest rezultatem obecności nośnika POSS w badanej strukturze. Niezwykle interesujący przykład wielofunkcyjnego wskaźnika kompozytowego, o potencjalnym zastosowaniu we wczesnej diagnostyce nowotworów stanowi układ otrzymany z tego samego POSS, w sekwencji reakcji z kwasem trifluoroctowym, kwasem ferrocenylokarboksylowym i kwasem fluoresceino-

-5(6)-karboksylowym. Kompozyt taki umożliwia śledzenie zmian intensywności sygnału rezonansowego fluoru w  $^{19}\text{F}$  NMR – w zależności od walencyjnego stanu ugrupowania ferrocenyłowego – a także regulacji za pomocą tego ugrupowania intensywności emisji fluoroforu (fluoresceiny) w obecności oksydaz i reduktaz, np. w wyniku detekcji różnicy potencjału redoks w środowisku komórek normalnych i nowotworowych, wywoływanej zmianą stężenia glutationu [36] (schemat D).

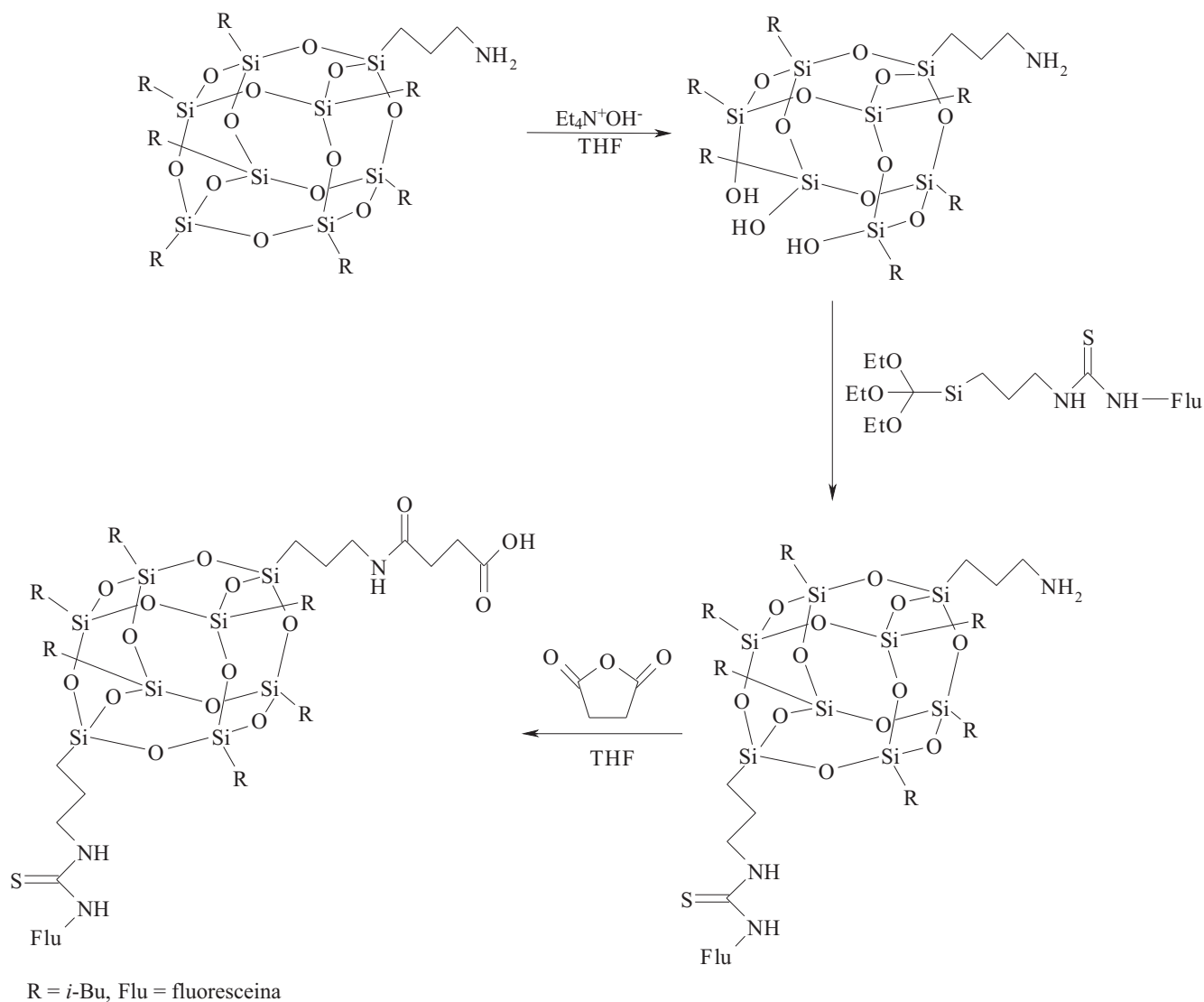
Znacznik – pochodną fluoresceiny – przyłączono do klatki POSS także oryginalną metodą, polegającą na oderwaniu jednego atomu krzemu z ugrupowaniem izobutyłowym od hepta(izobutylo)aminopropylsilseskwioxanu przy użyciu wodorotlenku tetraetyloamoniowego. Utworzony w ten sposób częściowo otwarty trisilanolowy POSS poddano reakcji odtworzenia naroża z trietoksysilanem związanym z izotiocyanianową pochodną fluoresceiny (schemat E).

Ostatnim etapem modyfikacji było wprowadzenie grupy karboksylowej, umożliwiającej przyłączenie kolejnej cząstki np. czynnika kontrastującego lub leku [37]. W syntezie środków kontrastowych (barwników) na nośniku silseskwioxanowym, poza wspomnianymi pochodnymi POSS, wykorzystano także klatkę oktawinylową, z którą w reakcji Hecka związano ugrupowania fluorenyłowe [38].



Fc — ferrocenyl, Flu — fluoresceina

Schemat D



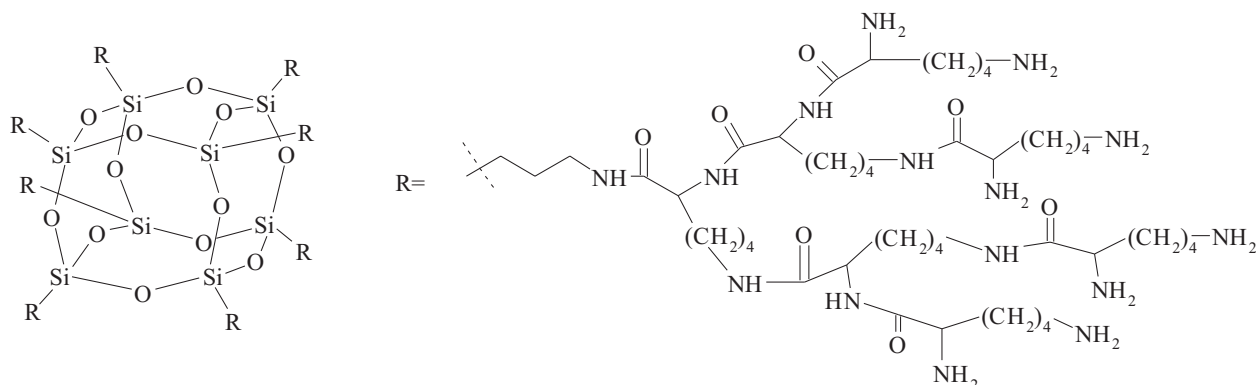
Schemat E

## KOPOLIMERY POSS

### Dendrymery związane kowalencyjnie z czynnikami bioaktywnymi

Dendrymery ze względu na unikatowe właściwości, takie jak: monodispersyjność, nanorozmiary, sferyczna struktura oraz obecność wielu grup funkcyjnych w zewnętrznej części cząsteczki, są intensywnie badane jako potencjalne nośniki kowalencyjnie związanych cząstek bioaktywnych. Dzięki ich wykorzystaniu jest możliwe zwiększenie indeksu terapeutycznego cząstek leku w wyniku poprawy efektywności i zmniejszenia ogólnej toksyczności oraz uzyskanie kontrolowanego w dłuższym czasie poziomu leków, w tym też przeciwnowotworowych [39–41]. Dendrymery mogą również stanowić skuteczne nośniki DNA [42, 43], siRNA [44, 45] oraz znaczników obrazujących [46]. Lu i współpr. [47, 48] opisali syntezę dendrymerów z rdzeniem silseskwioksanowym i poli(lizynowymi) odgałęzieniami ośmiu naroży POSS (schemat F), w wyniku której uzyskali cząstki o dobrze zdefiniowanej architekturze, aż do czwartej generacji.

Stwierdzono, że cytotoksyczność takich dendrymerów, choć nieznacznie rośnie w wypadku wyższych generacji, jest jednak kilkakrotnie mniejsza niż cytotoksyczność samej poli(lizyny). Dendrymery trzeciej generacji wykorzystano w charakterze nośników DNA i związanej z nią kowalencyjnie mostkiem disiarczkowym doksorubicyny (leku szeroko stosowanego w chemioterapii nowotworów). Jako czynnik kierujący nanokompozyt do komórek nowotworowych zastosowano krótki peptyd RGD (arginina-glicyna-kwas asparaginowy). Taki sam rodzaj dendrymeru poli(lizynowego) zmodyfikowano pochodną tetraazacyklododekanu i wprowadzono jony  $\text{Ga}^{+3}$ , uzyskując efektywny znacznik kontrastowy do badań diagnostycznych techniką rezonansu magnetycznego [49]. Otrzymano także zbliżone strukturalnie peptydowe dendrymery kwasu poli(L-glutaminowego) z rdzeniem okta(3-aminopropyl)silseskwioksanowym [50–52]. Układ trzeciej generacji związany ugrupowaniem hydrazonowym z doksorubicyną z wykorzystaniem ugrupowania karbonylowego leku. Strukturę kierującą dendrymeru stanowił układ biotyny. Określono szybkość uwalniania leku



Schemat F

i jego absorpcję *in vitro* oraz *in vivo* przez komórki nowotworowe.

### Enkapsulacja w kopolimerach POSS

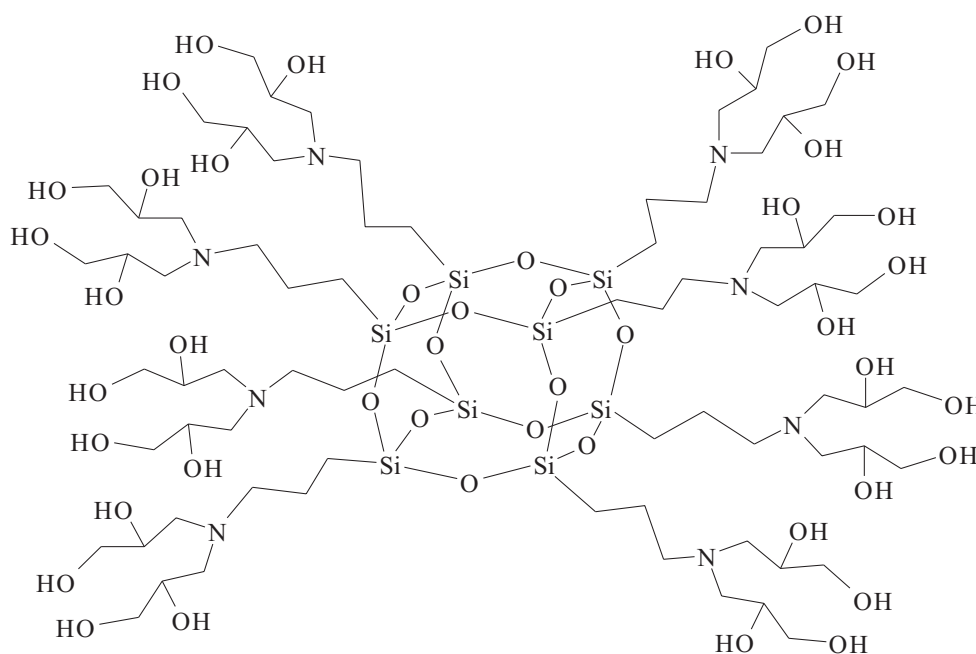
Wewnętrzna sfera dendrymerów, dzięki obecności rdzenia POSS i odległościom między dendronami, może stanowić przestrzeń dostępną do lokowania cząstek bioaktywnych [53, 54]. Przestrzeń taka może się tworzyć w wypadku wielu organicznych kopolimerów i sieci kopolimerowych z udziałem POSS [55, 56].

Badania wykazały, że większą zdolność do absorpcji cząstek hydrofobowych oraz barwników fluorescencyjnych wykazują dendrymery PAMAM – poli(amidoaminy) z rdzeniem POSS – niż dendrymery PAMAM tej samej generacji z rdzeniem etylenodiaminy [53]. Funkcjonalizowany POSS wykorzystano również do syntezy amfifilowych gwiazdzistych kopolimerów blokowych, jako potencjalne nośniki leków [57]. Inicjatorem polimeryzacji z otwarciem pierścienia kaprolaktanu (CL) był POSS(OH)<sub>32</sub> (schemat G) otrzymany w reakcji amino-

propylotrietoksylanu z glicydołem i następnie hydrolytycznej kondensacji.

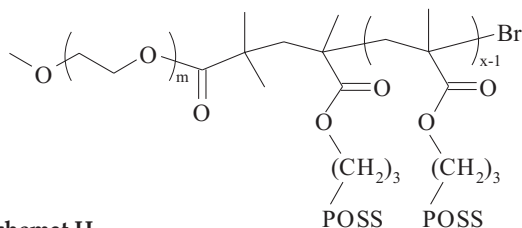
Ostateczny, blokowy kopolimer – poli(kaprolakton-*N*-izopropylakryloamid) {POSS[(CL)<sub>m</sub>(NIPAM)<sub>n</sub>]<sub>32</sub>} – uzyskano w wyniku polimeryzacji z przeniesieniem atomu (ATRP) modyfikowanego gwiazdzistego polikaprolaktanu z rdzeniem silseskwioxanowym [POSS-(CL)<sub>m</sub>]<sub>32</sub> i wykorzystano do enkapsulacji ibuprofenu. Loh i współpr. zastosowali gwiazdzisty polimer otrzymany w procesie polimeryzacji ATRP metakrylanu 2-(dimetyloamino)etylu do absorpcji leku przeciwnowotworowego paklitakselu i tworzenia kompleksów z DNA. Polimeryzację inicjowano za pomocą POSS modyfikowanego bromkiem 2-bromoizobutyrylu [15]. Wykazano, że taki gwiazdzisty nośnik wykazuje o wiele mniejszą cytotoksyczność niż homopolimery poli(etylenoiminy) i poli(metakrylanu 2-dimetyloamino)etylu.

Opisano także szereg układów kopolimerowych z udziałem silseskwioxanów, stanowiących potencjalne nośniki leków, w których POSS nie stanowi rdzenia den-



Schemat G





Schemat H

drymerowego a jedynie element strukturalny. Do takich układów zalicza się kopolimery poli(glikolu etylenowego) (PEG) i poli(metakrylanu propyloheptaizobutylosil-seskwioksanu) [P(MA-POSS)], składające się z bloków hydrofilowych i hydrofobowych [58, 59] (schemat H).

Liczne amfilowe kopolimery wykorzystano w charakterze nanoosiłków w enkapsulacji leków i znaczników. Telecheliczne kopolimery PEG i POSS z wiązaniem uretanowym, otrzymane w reakcji poliglikoli z makromerami izocyjanianopropylo-dimetylosililocykloheksylo-POSS stosowano jako układy absorbujące insulinę [60, 61], kopolimery POSS z kwasem akrylowym – jako układy uwalniające teofilinę [62], natomiast nanocząstki kopolimeru chitozanu z poli(glikolem etylenowym), sieciowanego aldehydem glutarowym, posłużyły jako nośniki znacznika fluorescencyjnego – pochodnej fluorenu związanego z POSS – wykazujące niewielką cytotoxiczność i wysoką efektywność w obrazowaniu komórek nowotworu piersi MCF-6 [63, 64].

W ostatnim okresie ukazały się także doniesienia o syntezie mezoporowatych układów wykorzystywanych jako nośniki leków i znaczników oraz czynniki kierujące substancje efektywne do komórek nowotworowych (np. kwas foliowy). Zastosowano je w procesie enkapsulacji substancji aktywnych lub łączenia ich słabym wiązaniem wodorowym z matrycą nośnika. Szkielety matrycy stanowiły: mezoporowata krzemionka modyfikowana aminopropylotrietoksylanem [65], sililowana trietoksylanem pochodna triazyny [66] oraz sieć kopolimerowa otrzymana z aminopropylotrietoksylanu, winylotrietoksylanu i blokowego poli(tlenku etylenu)-*co*-poli(tlenku propylenu) [67]. Autorzy wymienionych prac założyli powstawanie *in situ* cząstek silseskwioxanów związanych z matrycami, ale nie przedstawili wystarczających dowodów na ich tworzenie. Tym niemniej układy takie zbadano jako potencjalne nośniki w transporcie ibuprofenu [65] oraz leków przeciwnowotworowych – 5-fluorouracylu [66] i doksorubicyny [67].

## PODSUMOWANIE

Oktasilseskwioxany są obecnie intensywnie badane, jako potencjalne nośniki leków i znaczników do zastosowań biomedycznych dzięki swej unikatowej, zdefiniowanej strukturze, nanowymiarom (ok. 1,5 nm) i braku toksyczności. Prace obejmują struktury, w których aktywne ugrupowania są związane kowalencyjnie z klatkami POSS lub też dendrymerami budowanymi z rdzeniem na ich podstawie. Dendrymery i kopolimery zawierające

POSS w strukturze były analizowane także jako nośniki enkapsulowanych cząstek bioaktywnych. Różnorodność podstawników organicznych związanych z atomami krzemu umożliwia wykorzystanie szerokiej gamy struktur do syntezy możliwie najbardziej efektywnych bioaktywnych nanokompozytów silseskwioxanowych.

Praca została przygotowana w ramach projektu badawczego NCN - UMO-2012/07/B/ST5/02603

## LITERATURA

- [1] Ozin G.A., Arsenault A.C., Cademartiri L.: "Nanotechnology. A chemical approach to nanomaterials", RSC Publishing, Cambridge, Wielka Brytania 2009, str. 5–52.
- [2] Leśniak E.: *Polimery* **2001**, 46, 516.
- [3] Leśniak E.: *Polimery* **2001**, 46, 582.
- [4] Ghanabari H., Cousins B.G., Seifalian A.M.: *Macromolecular Rapid Communications* **2011**, 32, 1032. <http://dx.doi.org/10.1002/marc.201100126>
- [5] Jain R.K., Stylianopoulos T.: *Nature Reviews Clinical Oncology* **2010**, 7, 653. <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.139>
- [6] Sheng W.Y., Huang L.: *Pharmaceutical Research* **2011**, 28, 200. <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-010-0258-8>
- [7] Langer R.: *Science* **2001**, 293, 58. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1063273>
- [8] Cao W., Zhou J., Mann A. i in.: *Biomacromolecules* **2011**, 12, 2697. <http://dx.doi.org/10.1021/bm200487h>
- [9] Tanaka K., Inafuku K., Naka K., Chujo Y.: *Organic and Biomolecular Chemistry* **2008**, 6 (21), 3899. <http://dx.doi.org/10.1039/B812349G>
- [10] Byrne J.D., Betancourt T., Brannon-Peppas L.: *Advanced Drug Delivery Reviews* **2008**, 60, 1615. <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2008.08.005>
- [11] Wang F., Lu X., He C.: *Journal of Materials Chemistry* **2011**, 21, 2775. <http://dx.doi.org/10.1039/C0JM02785E>
- [12] Cordes D.B., Lickiss P.D., Rataboul F.: *Chemical Reviews* **2010**, 110, 2081. <http://dx.doi.org/10.1021/cr900201r>
- [13] Olivero F., Reno F., Carniato F. i in.: *Dalton Transactions* **2012**, 41, 7467. <http://dx.doi.org/10.1039/C2DT30218G>
- [14] Ni C., Wu G., Zhu C., Yao B.: *Journal of Physical Chemistry C* **2010**, 114, 13 471. <http://dx.doi.org/10.1021/jp103260h>
- [15] Loh X.J., Zhang Z.-X., Mya K.Y. i in.: *Journal of Materials Chemistry* **2010**, 20, 10 634. <http://dx.doi.org/10.1039/C0JM01461C>
- [16] Siddiqui W.H., York R.G.: *Fundamental and Applied Toxicology* **1993**, 21, 66. <http://dx.doi.org/10.1006/faat.1993.1073>
- [17] Edwards V., Markovic E., Matison J., Young F.: *Biotechnology and Applied Biochemistry* **2008**, 51, 63. <http://dx.doi.org/10.1042/BA20070223>
- [18] Janaszewska A., Gradzińska K., Marcinkowska M. i in.: *Materials* **2015**, 8, 6062.

- <http://dx.doi.org/10.3390/ma8095291>
- [19] Rosenholm J.M., Linden M.: *Journal of Controlled Release* **2008**, 128, 157.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.02.013>
- [20] Mori, H., Saito S., Shoji K.: *Macromolecular Chemistry and Physics* **2011**, 212, 2558.  
<http://dx.doi.org/10.1002/macp.201100420>
- [21] *Pat. Eur.* 2 483 282 A2 (2012).
- [22] Frankamp B.L., Fischer N.O., Hong R. i in.: *Chemistry of Materials* **2006**, 18, 956.  
<http://dx.doi.org/10.1021/cm052205i>
- [23] Fabritz S., Hörner S., Avrutina O., Kolmar H.: *Organic and Biomolecular Chemistry* **2013**, 11, 2244.  
<http://dx.doi.org/10.1039/c2ob26807h>
- [24] Feher F.J., Wyndham K.D., Baldwin R.K. i in.: *Chemical Communications* **1999**, 1289.  
<http://dx.doi.org/10.1039/A901308C>
- [25] Li G., Wang L., Ni H., Pittman Jr C.U.: *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers Materials* **2001**, 11 (3), 123. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1015287910502>
- [26] Cai H., Xu K., Liu X. i in.: *Dalton Transactions* **2012**, 41, 6919. <http://dx.doi.org/10.1039/c2dt30378g>
- [27] Feher F.J., Wyndham K.D., Scialdone M.A., Hamuro Y.: *Chemical Communications* **1998**, 1469.
- [28] Feher F.J., Wyndham K.D., Knauer D.J.: *Chemical Communications* **1998**, 2393.  
<http://dx.doi.org/10.1039/A806684A>
- [29] Hörner S., Fabritz S., Herce H. i in.: *Organic and Biomolecular Chemistry* **2013**, 11, 2258.  
<http://dx.doi.org/10.1039/c2ob26808f>
- [30] Fabritz S., Hörner S., Könnig D. i in.: *Organic and Biomolecular Chemistry* **2012**, 10, 6287.  
<http://dx.doi.org/10.1039/c2ob25728a>
- [31] Ulrich S., Boturyn D., Marra A. i in.: *Chemistry – A European Journal* **2014**, 20, 34.  
<http://dx.doi.org/10.1002/chem.201302426>
- [32] Lo Conte M., Staderini S., Chambery A. i in.: *Organic and Biomolecular Chemistry* **2012**, 10, 3269.  
<http://dx.doi.org/10.1039/c2ob07078b>
- [33] Heyl D., Rikowski E., Hoffmann R.C. i in.: *Chemistry – A European Journal* **2010**, 16, 5544.  
<http://dx.doi.org/10.1002/chem.201000488>
- [34] Fabritz S., Heyl D., Bagutski V. i in.: *Organic and Biomolecular Chemistry* **2010**, 8, 2212.  
<http://dx.doi.org/10.1039/b923393h>
- [35] McCusker C., Carroll J.B., Rotello V.M.: *Chemical Communications* **2005**, 996.  
<http://dx.doi.org/10.1039/b416266h>
- [36] Tanaka K., Kitamura N., Takahashi Y., Chujo Y.: *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2009**, 17, 3818.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2009.04.039>
- [37] Olivero F., Reno F., Carniato F. i in.: *Dalton Transactions* **2012**, 41, 7467. <http://dx.doi.org/10.1039/c2dt30218g>
- [38] *Pat. Eur.* 2 483 282 A2 (2012).
- [39] Li X., Takashima M., Yuba E. i in.: *Biomaterials* **2014**, 35, 6576. <http://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.04.043>
- [40] Gardikis K., Micha-Screttas M., Demetzos C., Steele B.R.: *Current Medicinal Chemistry* **2012**, 19 (29), 4913.  
<http://dx.doi.org/10.2174/0929867311209024913>
- [41] Stańczyk M., Dziki A., Morawiec Z.: *Current Medicinal Chemistry* **2012**, 19 (29), 4896.  
<http://dx.doi.org/10.2174/0929867311209024896>
- [42] Tang M.X., Redemann C.T., Szoka F.C. Jr.: *Bioconjugate Chemistry* **1996**, 7, 703.  
<http://dx.doi.org/10.1021/bc9600630>
- [43] Zhang X.Q., Wang X.L., Huang S.W. i in.: *Biomacromolecules* **2005**, 6, 341.  
<http://dx.doi.org/10.1021/bm040060n>
- [44] Kang H., DeLong R., Fisher M.H., Juliano R.L.: *Pharmaceutical Research* **2005**, 22, 2099.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11095-005-8330-5>
- [45] Hu C.-M.J., Aryal S., Zhang L.: *Therapeutic Delivery* **2010**, 1 (2), 323. <http://dx.doi.org/10.4155/TDE.10.13>
- [46] Tan M., Wu X., Ye F. i in.: *International Society for Magnetic Resonance in Medicine* **2009**, 17, 3114.
- [47] Kaneshiro T.L., Wang X., Lu Z.-R.: *Molecular Pharmaceutics* **2007**, 4 (5), 759.  
<http://dx.doi.org/10.1021/mp070036z>
- [48] Kaneshiro T.L., Lu Z.-R.: *Biomaterials* **2009**, 30, 5660.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.06.026>
- [49] Xu R., Kaneshiro T.L., Jeong E.-K. i in.: *International Journal of Nanomedicine* **2010**, 5, 707.  
<http://dx.doi.org/10.2147/IJN.S12224>
- [50] Yuan H., Luo K., Lai Y. i in.: *Molecular Pharmaceutics* **2010**, 7 (4), 953. <http://dx.doi.org/10.1021/mp1000923>
- [51] Zhang W., Müller A.H.E.: *Progress in Polymer Science* **2013**, 38, 1121.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2013.03.002>
- [52] Pu Y., Chang S., Yuan H. i in.: *Biomaterials* **2013**, 34, 3658.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.01.082>
- [53] Tanaka K., Inafuku K., Naka K., Chujo Y.: *Organic and Biomolecular Chemistry* **2008**, 6, 3899.  
<http://dx.doi.org/10.1039/b812349g>
- [54] Tanaka K., Chujo Y.: *Journal of Materials Chemistry* **2012**, 22, 1733. <http://dx.doi.org/10.1039/c1jm14231c>
- [55] Schumacher M., Ruppel M., Yuan J. i in.: *Langmuir* **2009**, 25, 3407. <http://dx.doi.org/10.1021/la803601a>
- [56] Mori H., Saito S., Shoji K.: *Macromolecular Chemistry and Physics* **2011**, 212, 2558.  
<http://dx.doi.org/10.1002/macp.201100420>
- [57] Ni C., Wu G., Zhu C., Yao B.: *The Journal of Physical Chemistry C* **2010**, 114, 13 471.  
<http://dx.doi.org/10.1021/jp103260h>
- [58] Hussain H., Tan B.H., Seah G.L. i in.: *Langmuir* **2010**, 26 (14), 11 763. <http://dx.doi.org/10.1021/la101686q>
- [59] Tan B.H., Hussain H., He C.B.: *Macromolecules* **2011**, 44, 622. <http://dx.doi.org/10.1021/ma102510u>
- [60] Lee W.J., Ni S., Deng J. i in.: *Macromolecules* **2007**, 40, 682. <http://dx.doi.org/10.1021/ma0618171>
- [61] Kim K.O., Kim B.S., Kim I.S.: *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology* **2011**, 2, 201.  
<http://dx.doi.org/10.4236/jbnb.2011.23025>

- [62] Jiang C., Zhang C., Bai X. i in.: *Journal of Applied Polymer Science* **2013**, 129, 3162.  
<http://dx.doi.org/10.1002/app.39040>
- [63] Pu K.Y., Li K., Liu B.: *Advanced Materials* **2010**, 22, 643.  
<http://dx.doi.org/10.1002/adma.200902409>
- [64] Ding D., Pu K.Y., Li K., Liu B.: *Chemical Communications* **2011**, 47, 9837.  
<http://dx.doi.org/10.1039/c1cc13237g>
- [65] Li X., Tang T., Zhou Y. i in.: *Microporous and Mesoporous Materials* **2014**, 184, 83.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.micromeso.2013.09.024>
- [66] Giret S., Theron C., Gallud A. i in.: *Chemistry – A European Journal* **2013**, 19, 12 806.  
<http://dx.doi.org/10.1002/chem.201301081>
- [67] Nair B.P., Vaikkath D., Nair P.D.: *Langmuir* **2014**, 30, 340. <http://dx.doi.org/10.1021/la4036997>

Otrzymano 11 V 2015 r.