

PRACE NAUKOWE

Uniwersytetu Ekonomicznego we Wrocławiu

RESEARCH PAPERS

of Wrocław University of Economics

Nr 411

Wybrane zagadnienia z bioekonomii

Redaktor naukowy
Małgorzata Krzywonos



Wydawnictwo Uniwersytetu Ekonomicznego we Wrocławiu
Wrocław 2015

Redakcja wydawnicza: Anna Grzybowska
Redakcja techniczna i korekta: Barbara Łopusiewicz
Łamanie: Agata Wiszniowska
Projekt okładki: Beata Dębska

Informacje o naborze artykułów i zasadach recenzowania
znajdują się na stronie internetowej Wydawnictwa
www.pracnaukowe.ue.wroc.pl
www.wydawnictwo.ue.wroc.pl

Publikacja udostępniona na licencji Creative Commons
Uznanie autorstwa-Użycie niekomercyjne-Bez utworów zależnych 3.0 Polska
(CC BY-NC-ND 3.0 PL)



© Copyright by Uniwersytet Ekonomiczny we Wrocławiu
Wrocław 2015

ISSN 1899-3192
e-ISSN 2392-0041

ISBN 978-83-7695-567-4

Wersja pierwotna: publikacja drukowana

Zamówienia na opublikowane prace należy składać na adres:
Wydawnictwo Uniwersytetu Ekonomicznego we Wrocławiu
ul. Komandorska 118/120, 53-345 Wrocław
tel./fax 71 36 80 602; e-mail: econbook@ue.wroc.pl
www.ksiegarnia.ue.wroc.pl

Druk i oprawa: TOTEM

Spis treści

Wstęp	7
Jolanta Błaszczyk, Małgorzata Krzywonos: Analiza właściwości moszczów winnych i win na przykładzie winnicy z Dolnego Śląska (Analysis of properties grape musts and wines on the example of vineyard from Dolny Śląsk)	9
Barbara Breza-Boruta, Judyta Gwardzik: Analiza mikrobiologiczna powietrza na terenie i w otoczeniu kompostowni (Microbiological analysis of the air in the composting facilities and its surroundings).....	19
Mateusz Grabowski, Paweł Ramos, Barbara Pilawa: Analiza oddziaływań resweratrolu, kwasów tłuszczowych oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach z paramagnetycznym DPPH z wykorzystaniem spektroskopii EPR (Analysis of interactions of resveratrol, fatty acid, and vitamins soluble in fatty acid with paramagnetic DPPH by the use of EPR spectroscopy)	29
Jan Jagodziński, Sylwia Dziągów, Małgorzata Krzywonos: Wpływ substancji słodzących na cechy organoleptyczne cydru domowego (Influence of sweeteners on sensory properties of homemade cider).....	38
Sylwia Jarco, Barbara Pilawa, Paweł Ramos: Oddziaływanie rosuwastatyny poddanej działaniu czynnika termicznego z wolnymi rodnikami – zastosowanie spektroskopii EPR (Interactions of rosuvastatin effected by thermal factor with free radicals – applications of EPR spectroscopy).....	48
Benita Kostrzewa, Arleta Staszuk, Ryszard Tadeusiewicz, Ewa Karuga-Kuźniewska, Zbigniew Rybak: Nanotechnologia w biomedycynie (Nanotechnology in biomedicine)	59
Monika Kucharczyk, Małgorzata Krzywonos, Marta Wilk, Przemysław Seruga, Daniel Borowiak: Etnocentryzm konsumencki a produkty regionalne (Consumer ethnocentrism and regional products).....	87
Magdalena Malinowska, Elżbieta Sikora, Jan Ogonowski: Lipophilicity of lupeol semisynthetic derivates (Lipofilowość półsyntetycznych pochodnych lupeolu)	97
Karolina Matej-Lukowicz, Ewa Wojciechowska: Opłaty za odprowadzanie wód deszczowych (Fees for the discharge of stormwater).....	104
Tomasz Podeszwa, Weronika Rutkowska: Wpływ warunków słodowania ziarna gryki na zawartość ekstraktu, barwę oraz lepkość brzeczek laboratoryjnych (kongresowych) (The impact of buckwheat seed germination conditions on the content of extract, colour and viscosity in congress mash).....	115

Weronika Rutkowska, Tomasz Podeszwa: Wpływ dodatku słodu gryczanego na właściwości przeciwutleniające brzeczek przednich (The influence of the addition of buckwheat malt to barley malt on antioxidant properties of sweet worts).....	124
Ewa Walaszczyk, Waldemar Podgórski, Elżbieta Gąsiorek: Dobór szczepu <i>Aspergillus niger</i> w procesie biosyntezy kwasu szczawiowego z sacharozy (<i>Aspergillus niger</i> strain selection for oxalic acid biosynthesis from sucrose).....	133
Marta Wilk, Małgorzata Krzywonos, Przemysław Seruga, Monika Kucharczyk, Daniel Borowiak: Karmel w żywności (Caramel in food)	140

Wstęp

Mamy zaszczyt przedstawić Państwu publikację, która jest efektem II Ogólnopolskiej Konferencji Młodych Naukowców Nauk Przyrodniczych „Wkraczając w świat nauki 2015”, która się odbyła w dniach 10-11 września 2015 r. na Wydziale Inżynierjno-Ekonomicznym Uniwersytetu Ekonomicznego we Wrocławiu. Organizatorem konferencji jest Katedra Inżynierii Bioprocessowej, aktywnie wspierana przez afiliowane przy niej Koło Naukowe Młodych Inżynierów, oraz Akademickie Centrum Badań i Rozwoju BioR&D.

Gościliśmy ponad 100 przedstawicieli z 30 jednostek naukowych z całego kraju. Wysłuchaliśmy ponad 60 referatów oraz zobaczyliśmy 80 posterów. Duże zainteresowanie konferencją świadczy o tym, jak bardzo takie inicjatywy są potrzebne w gronie młodych adeptów nauki. Mamy to szczęście, że młodzi pracownicy nauki zechcieli się podzielić z nami swoimi pasjami naukowymi. Wierzymy, że takie inicjatywy są potrzebne, a świadczyć może o tym liczba uczestników. Ufamy, że nasze spotkanie było doskonałą płaszczyzną do wymiany poglądów na temat zagadnień dotyczących bioekonomii, związanych z badaniami podejmowanymi przez studentów i doktorantów. Mamy nadzieję, że w ten sposób zachęcimy młodych pracowników nauki do podejmowania wyzwań i rozwijania pasji naukowych i że nawiązane znajomości zaprocentują w przyszłości współpracą naukową między młodymi pracownikami, a co za tym idzie, między uczelniami i ośrodkami akademickimi. Zależy nam na tym, żeby studenci jak najwcześniej wchodzili w świat nauki, a uczestnictwo w konferencji i możliwość publikacji były ich pierwszym krokiem i doskonałą okazją, by zaistnieć w świecie naukowym.

Efektym finalnym konferencji jest niniejsza publikacja zawierająca zbiór interesujących, a zarazem różnorodnych artykułów naukowych poruszających rozmaite zagadnienia i problemy z obszaru nauk przyrodniczych i bioekonomii.

Składamy podziękowania wszystkim, którzy przyczynili się do powstania niniejszej publikacji. Uczestnikom konferencji i autorom publikacji życzymy wielu sukcesów naukowych.

W imieniu Komitetu Organizacyjnego
Małgorzata Krzywonos

Benita Kostrzewa

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
e-mail: benita.kostrzewa@gmail.com

Arleta Staszuk, Ryszard Tadeusiewicz

Akademia Górniczo-Hutnicza im. S. Staszica w Krakowie
e-mail: arleta.staszuk@gmail.com

Ewa Karuga-Kuźniewska

Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu
e-mail: ewa.karuga@gmail.com

Zbigniew Rybak

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
e-mail: zrybak@poczta.onet.pl

NANOTECHNOLOGIA W BIOMEDYCYNIE

NANOTECHNOLOGY IN BIOMEDICINE

DOI: 10.15611/pn.2015.411.06

JEL Classification: O350

Streszczenie: Prężnie rozwijającą się gałęzią nanotechnologii jest nanomedycyna. Części w nanoskali mogą być stosowane w leczeniu i terapii w takich obszarach, jak: obrazowanie, szybka diagnostyka, regeneracja tkanek, nośniki leków. Nakłady finansowe na badania tej dyscypliny są znaczące i przewiduje się ich wzrost w najbliższym dziesięcioleciu. Wśród produktów nanotechnologicznych stosowanych w medycynie należy wymienić: liposomy, dendrymery, kropki kwantowe, nanocząsteczki metali i ich tlenki, nanokompozyty, materiały węglowe oraz pochodzenia biologicznego. W pracy podjęto próbę przybliżenia możliwości medycznego wykorzystania wszystkich nanomateriałów. Opisano ich właściwości, sposoby otrzymywania, wady i zalety oraz obecny stan prac nad zastosowaniem w medycynie. Autorzy podjęli także próbę przedstawienia zagrożeń związanych z wprowadzaniem produktów nanotechnologicznych do zastosowania w medycynie. Omówiono również regulacje prawne dotyczące nanotechnologii obowiązujące w Unii Europejskiej.

Słowa kluczowe: nanomedycyna, nośniki leków, materiały węglowe, dendrymery, kropki kwantowe.

Summary: Nanomedicine is a dynamically growing sector of nanotechnology. Nanoscale particles can be used in the therapy and treatment in such areas as medical imaging, rapid diagnostic testing, tissue regeneration, drug carriers and to create entirely new medical products. Financial outlays for research in this area are significant and are expected to increase in the next decade. Among the products used in nanomedicine are liposomes, dendrimers,

quantum dots, nanoparticles of metals and their oxides, nanocomposites, carbon materials and nanomaterials of biological origin. This paper attempts to describe the possible use of all nanomaterials in medicine. Properties of nanotechnology products, methods of preparation, the advantages and disadvantages and the current status of the studies on using these materials in different areas of medicine are also described. The authors present the risks associated with the introduction of nanotechnology products to use in medicine. Regulatory aspects of nanotechnology in the European Union are discussed.

Keywords: nanomedicine, drug carriers, carbon materials, dendrimers, quantum dots.

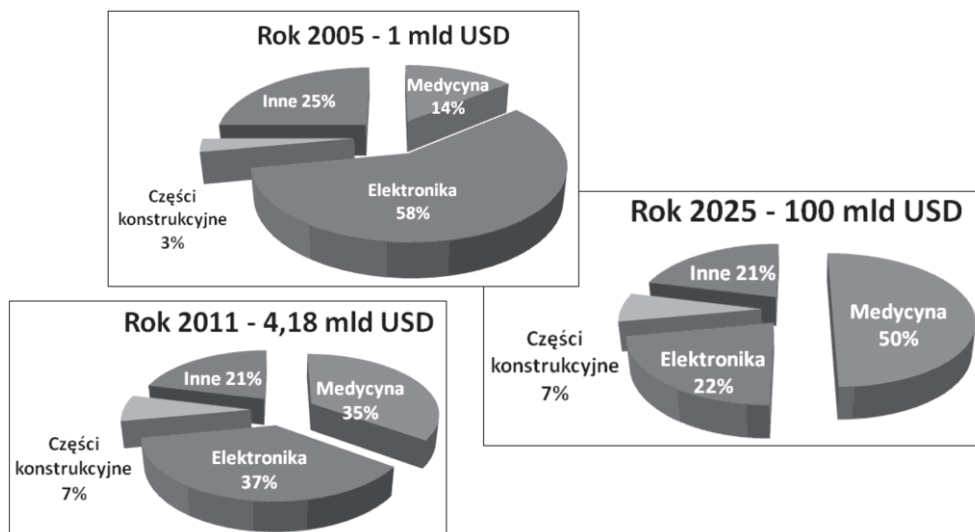
1. Wstęp

Prężnie rozwijającą się dyscypliną w obszarach nauki, technologii i innowacji jest nanotechnologia. Jest to ogólna nazwa zestawu technik i sposobów wytwarzania materiałów i urządzeń, które charakteryzują się co najmniej jednym z wymiarów w skali nanometrycznej. Uznaje się, że nanotechnologia została zapoczątkowana przez Richarda Feynmana w 1959 r. słowami „There’s plenty of room at the bottom”. W latach 2001-2014 różne inicjatywy w sektorze nanotechnologii uzyskały finansowanie w 60 krajach. Już w latach 90. XX wieku odnotowano wyraźny wzrost patentów nanotechnologicznych [Dorocki, Kula 2015]. Początkowo produkty w nanoskali znajdowały zastosowanie głównie w sektorze elektroniki (50%) – nakłady na medycynę w tym obszarze sięgały tylko 14% całkowitego finansowania. Obecnie przewiduje się, że w 2025 r. połowa nakładów finansowych na nanotechnologię będzie przeznaczana na medycynę. Obserwowany jest także ogromny wzrost całkowitych nakładów na nanotechnologię – w 2005 r. nakłady te sięgały zaledwie 1 mld USD, w 2011 r. zaś finansowanie wynosiło ponad 4 mld USD. Przepuszcza się, że w 2025 r. wartość przeznaczanych środków osiągnie 100 mld USD [The Freedonia Group 2010]. Zastosowanie nanotechnologii w różnych dziedzinach przedstawiono na rys. 1.

Wśród produktów nanotechnologii wyróżnić można: nanocząstki, nanorurki, nanowłókna, nanopłytki oraz powierzchnie nanostrukturyzowane. Przykłady rodzajów produktów w skali nanometrycznej przedstawiono na rys. 2.

Nanomedycyna jest to gałąź medycyny, która wykorzystuje zdobycze nanotechnologii w celu zrewolucjonizowania leczenia, diagnostyki i terapii oraz rozwoju nowych produktów medycznych [Świdwińska-Gajewska 2007]. Najczęściej stosowane nanocząstki w medycynie to: liposomy, dendrymery, nanocząstki polimerowe, kropki kwantowe, nanocząstki magnezowe, nanorurki węglowe, nanocząstki srebra, miedzi, złota, hydroksyapatytu (nHAp) i krzemionki (nSiO₂).

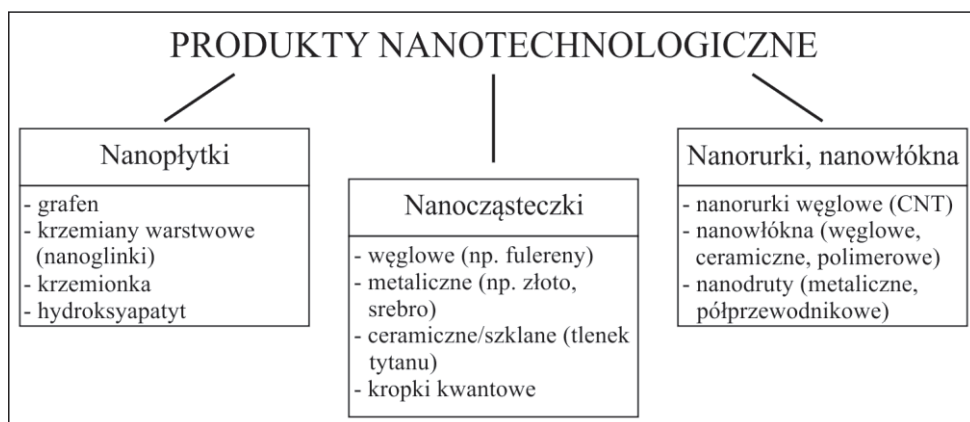
O zainteresowaniu medycyny nanotechnologią zdecydowało to, że wymiar cząstek jest zbliżony do wymiaru przeciwciał, receptorów membranowych, kwasów nukleinowych, protein oraz innych biomolekuł. Cząstki dzięki swojemu wymiarowi mogą pokonywać barierę krew/mózg. Wysoki stosunek powierzchni do objętości cząstek oraz możliwość modyfikacji ich właściwości sprawiają, że są one idealnym narzędziem do obrazowania, diagnostyki i terapii [Rzeszutek i in. 2014].



Rys. 1. Nakłady finansowe na przestrzeni lat 2005-2025 w różnych sektorach nanotechnologii

Źródło: opracowano na podstawie: [The Freedonia Group 2010].

Celem artykułu jest zestawienie sposobów otrzymywania nanomateriałów stosowanych w medycynie, ich klasyfikacja oraz przedstawienie potencjalnych zastosowań. W pracy przeanalizowano także zagrożenia wynikające ze stosowania nanomateriałów w medycynie, jak również przybliżono regulacje prawne dotyczące wprowadzania na rynek komercyjny nowych produktów zawierających cząstki w skali nanometrycznej.



Rys. 2. Rodzaje produktów nanotechnologicznych (na rys.: półprzewodnikowe)

Źródło: opracowanie własne.

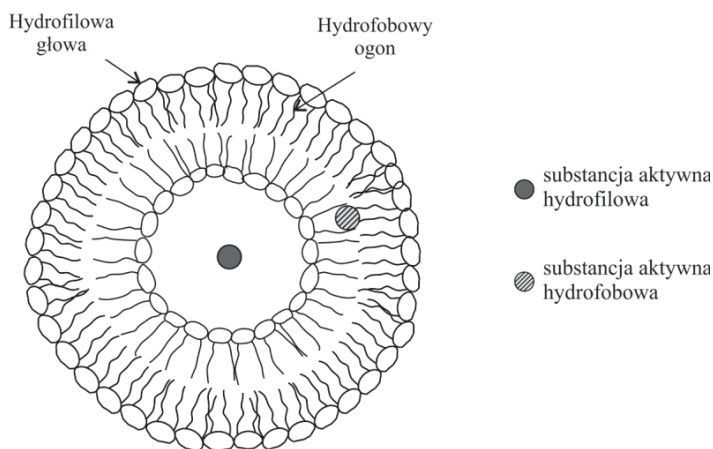
2. Liposomy

Liposomy są strukturami powstającymi samoistnie z fosfolipidów. Mają kształt pęcherzyków o różnym wymiarze. Pęcherzyki te są często wypełnione wewnątrz wodą lub roztworem wodnym oraz otoczone podwójną membraną zbudowaną podobnie jak błona komórkowa [Jankowski, Sarecka-Hujar, Wysocka 2011]. Liposomy występują naturalnie w organizmie żywym (np. we krwi) oraz są produkowane przemysłowo. Mogą w swoim wnętrzu zamykać substancję, np. lek [Górzyńska, Gościańska, Nowak 2012]. Wytwarzane sztucznie pęcherzyki można podzielić na pięć klas zgodnie z tab. 1.

Tabela 1. Rodzaje liposomów

Nazwa	Warstwowość pęcherzyków	Wielkość pęcherzyków	Skrót
Małe pęcherzyki lipidowe	jednowarstwowe	25-100 nm	SUV
Duże pęcherzyki lipidowe	jednowarstwowe	100-400 nm	LUV
Wielowarstwowe pęcherzyki lipidowe	wielowarstwowe	200 nm – kilka μm	MLV
Pęcherzyki ogromne (gigant)	jednowarstwowe	$> 1 \mu\text{m}$	GUV
Wielopęcherzykowe liposomy	jednowarstwowe	$> 1 \mu\text{m}$	MVV
Oligomeralne pęcherzyki lipidowe	wielowarstwowe	0,1-1 $> 1 \mu\text{m}$	OLV

Źródło: opracowano na podstawie: [Górzyńska, Gościańska, Nowak 2012].



Rys. 3. Schemat liposomu zbudowanego z fosfolipidów oraz miejsca umieszczania substancji aktywnych (leczniczych)

Źródło: opracowanie własne.

Liposomy zbudowane są z hydrofobowych „ogonów” i hydrofilowych „główek”, kształtem przypominają kulę (przykładowy liposom przedstawiono na rys. 3). Ogony są hydrofobowe, a główki hydrofilowe, co zapewnia możliwość różnego umiejscowienia substancji aktywnej w pęcherzyku [Fulekar 2010]. We wnętrzu pęcherzyka umieszczane są substancje hydrofilowe. Natomiast wewnątrz błony przechowywane są substancje hydrofobowe. Ze względu na swoje właściwości liposomy cechują się doskonałą dyfuzją, obiegiem oraz przenikaniem. Przemysłowo modyfikuje się powierzchnię pęcherzyków za pomocą różnych ligandów lub polimerów, uzyskując ich specyficzną podczas transportu leków. W zależności od dodatku ligandu lub polimeru dzieli się liposomy na dodatnie, ujemne oraz obojętne [Skólmowska, Kmieć 2011]. Membrana liposomów obojętnych zbudowana jest tylko z fosfolipidów i cholesterolu. Cholesterol znajduje się między łańcuchami węglowodorowymi, zapewniając kontrolę nad płynnością błony [Skólmowska, Kmieć 2011]. Dodatkowo zawierają ponadto związek kationowy, np. steryloaminę lub bromek etylotrimetyloamoniowy, natomiast ujemne – związek o charakterze anionowym, np. kwas fosfatowy lub diacetylofosforan.

Liposomy klasyfikuje się w zależności od wielkości bądź liczby warstw. Częstki najmniejsze nazywane są SUV (*small unilamellar vesicles*), duże – LUV (*large unilamellar vesicles*) [Skólmowska, Kmieć 2011] oraz największe – GUV (*giant unilamellar vesicles*). Pierwsze litery skrótów pochodzą od angielskich słów – „small”, „large” i „giant”. Liposomy wielopęcherzykowe nazywane są MVV (*multivesicular vesicles*), a wielowarstwowe MLV (*multilamellar vesicles*) [Górzyńska, Gościańska, Nowak 2012, Skólmowska, Kmieć 2011].

Liposomy SUV oraz MLV nie znalazły praktycznego zastosowania w medycynie ze względu na dużą ilość lipidu potrzebną do zamknięcia wewnątrz pęcherzyka stosunkowo niewielkiej ilości substancji aktywnej [Górzyńska, Gościańska, Nowak 2012].

2.1. Otrzymywanie liposomów

Wyróżnia się osiem głównych metod otrzymywania liposomów. Do produkcji liposomów MLV jest najczęściej wykorzystywana pierwsza z nich – hydratacja cienkiego filmu lipidowego. W pierwszym etapie następuje rozpuszczenie lipidu w rozpuszczalniku organicznym, który następnie jest odparowywany. Pozostaje cienki film lipidowy na naczyniu laboratoryjnym, który ulega hydratacji poprzez wprowadzenie fazy wodnej. Przy wstrząsaniu naczyniem bądź wirowaniu liposomy odrywają się od ścianek, zamykając substancję wodną w swym wnętrzu [Górzyńska, Gościańska, Nowak 2012].

Drugą metodą otrzymywania liposomów SUV jest sonikacja z użyciem fal ultradźwiękowych, która przeprowadzana jest w dezintegratorach wannowych lub zanurzeniowych.

Kolejną metodą jest zastosowanie prasy Frencha, która zawiera niewielki otwór. Liposomy są przeciskane przez niego pod ciśnieniem 200 barów w temperaturze 40°C. Otrzymuje się wtedy liposomy SUV.

Tabela 2. Wady i zalety poszczególnych metod otrzymywania liposomów

Metoda	Zalety	Wady
Hydratacja cienkiego filmu lipidowego	Prosta produkcja; możliwość umieszczenia wewnątrz liposomów wielu różnych substancji	Niewielka objętość zamkniętej substancji aktywnej wewnątrz liposomu; niejednorodny rozkład wielkości
Metoda sonikacji	Prosta metoda otrzymywania liposomów na skalę laboratoryjną i przemysłową	Niska efektywność enkapsulacji; możliwa degradacja fosfolipidów oraz zamkniętych substancji aktywnych; zanieczyszczenie cząsteczkami oderwanymi od metalu w sonikatorach zanurzeniowych; duża moc potrzebna do zapewnienia wysokiej wydajności procesu w sonikatorach wannowych
Prasa Frencha	Prosta i szybka metoda przemysłowa	Konieczność delikatnego obchodzenia się z materiałem; problematyczne utrzymanie stałej temperatury; niewielkie objętości zamkniętych roztworów
Metoda wstrzykiwania etanolu	Prosta i szybka metoda przemysłowa	Duża heterogeniczność pęcherzyków; roztwór lizosomalny jest rozcieńczony; trudność usuwania resztek etanolu; konieczność stosowania związków aktywnych, które są trwałe w etanolu
Metoda wstrzykiwania eteru	Prosta i szybka technika	Niejednorodność powstałych liposomów; można używać substancji aktywnych, które są trwałe w temperaturze 65°C
Dializa detergentowa	Wysoka powtarzalność i jednorodność powstałych liposomów	Ślady detergentu w liposomach
Odparowanie techniką faz odwróconych	Najwyższa wartość enkapsulacji; otrzymanie bardzo dużych liposomów	Pozostałość rozpuszczalników; potencjalna możliwość denaturacji niektórych białek
Metoda otrzymywania liposomów w kształcie cylindrycznych ślimaków	Substancje aktywne mogą być zamykane w łagodnych warunkach; wytwarzane są duże jednowarstwowe liposomy	Możliwość użycia tylko kwaśnych fosfolipidów

Źródło: opracowano na podstawie: [Górzyńska, Gościńska, Nowak 2012; Kozubek, Sikorski, Szopa (red.) 1996].

Inną metodą jest wstrzykiwanie etanolu. Polega ona na wykorzystaniu strzykawki z cienką igłą, którą wprowadzany jest roztwór lipidów do fazy wodnej. Powstają wtedy liposomy MLV [Kozubek 2004; Sarecka-Hujar, Jankowski, Wysocka 2011].

Natomiast metoda wstrzykiwania eteru polega na rozpuszczeniu lipidów w eterze dietylowym, który przenoszony jest do roztworu wodnego ogrzanego do temp. 55-65°C. Czasami, aby nie podgrzewać roztworu wodnego, wstrzykiwanie lipidów odbywa się w warunkach zmniejszonego ciśnienia [Sarecka-Hujar, Jankowski, Wysocka 2011].

Dializa detergentowa polega na solubilizacji lipidu w roztworze detergentu o wysokiej wartości krystalizacji. Usuwanie detergentu następuje poprzez dializę. W tej metodzie powstają liposomy typu LUV.

Inny sposób otrzymywania liposomów to odparowanie techniką faz odwróconych. Przygotowywany jest roztwór wodny mikrokapsułkowanej substancji, który wprowadzany jest do roztworu fosfolipidów. Fosfolipidy są zawieszone w rozpuszczalniku organicznym, który jest odparowywany na wyparce próżniowej. Następnie wprowadzana jest faza wodna, co wywołuje zamykanie się pęcherzyków drugą warstwą fosfolipidów.

Przy zastosowaniu ostatniej z metod otrzymuje się liposomy w kształcie cylindrycznych ślimaków. Jest to metoda modyfikacji liposomów SUV do liposomów LUV. Poprzez dodanie jonów wapnia do liposomów SUV następuje powstanie dwuwarstwowych płaskich krążków, które z czasem ulegają zwijaniu. Kolejnym etapem jest dodanie wersenianu celem usunięcia jonów wapnia. W tabeli 2 przedstawiono wady i zalety metod otrzymywania liposomów [Górzyńska, Gościańska, Nowak 2012; Kozubek, Sikorski, Szopa (red.) 1996].

Najczęściej wykorzystywanymi surowcami do otrzymywania liposomów są lecytyna, sfingolipidy oraz niejonowe związki powierzchniowo czynne [Bazan, Przepiórkowska 2010; Górzyńska, Gościańska, Nowak 2012; Sarecka-Hujar, Jankowski, Wysocka 2011]. Substancje dodawane przy produkcji liposomów to: sterole, glikolipidy, kwasy oraz zasady organiczne. Podobne struktury można otrzymać z amfifilowych związków niefosfolipidowych, jednak nazywa się je wtedy nanocząstkami, nanosferami bądź niosomami [Sarecka-Hujar, Jankowski, Wysocka 2011].

W celu ujednoczenia wymiarów uzyskiwanych liposomów stosuje się metodę kalibracji VET (*vesicles by extrusion technique*). Proces polega na przeciskaniu przez określonej wielkości pory w filtrze polimerowym roztworu liposomów pod ciśnieniem 20-54 atmosfer. Zastosowanie opisanych metod modyfikacji pozwala na otrzymanie liposomów powtarzalnych pod względem wielkości liczby warstw otoczki fosfolipidowej oraz ilości substancji czynnej [Górzyńska, Gościańska, Nowak 2012].

2.2. Zastosowanie liposomów w medycynie

Komercyjnie dostępne liposomy znajdują się głównie w produktach kosmetycznych, m.in. w kremach i peelingach. Pierwsze produkty zostały wprowadzone w 1987 r. przez firmy L'Oreal oraz Christian Dior [Górzyńska, Gościańska, Nowak 2012].

Liposomy znalazły zastosowanie również w terapii genowej jako wektory nie-wirusowe [Skólmowska, Kmiec 2011]. W tej terapii obecnie wykorzystywane są tylko liposomy dodatnie, ponieważ kationowa powierzchnia pęcherzyków tworzy

kompleksy z ujemnie naładowanym DNA. Zadaniem liposomu jest dostarczenie genu niezmodyfikowanego do docelowej komórki. Liposomy, oddziałując z błoną komórkową na zasadzie endocytozy, wprowadzają prawidłowy materiał genetyczny do wnętrza komórki, gdzie ulega on uwolnieniu i ekspresji [Jarząb, Skowicki, Witkowska 2013]. Liposomy wykorzystywane w terapii genowej mają szereg zalet w porównaniu z wektorami wirusowymi [Skólmowska, Kmiec 2011]. Przede wszystkim nie zawierają białek, co zapobiega odpowiedzi immunologicznej. Prowadzone dotychczas badania wykazały, że wprowadzone liposomy w organizmie sklejały się i kumulowały, a nie dostarczały genów do jądra komórek docelowych. Zespół badawczy profesora Millera z Imperial College London wprowadził otoczki lipidowe zbudowane z fosfolipidów neutralnych oraz kationowych, co zmniejszyło ryzyko łączenia się liposomów [Miller i in. 1998].

3. Dendrymery

Dendrymery są polimerowymi związkami o budowie wysoce rozgałęzionej, przyjmują kształt kuli (rys. 4). Zbudowane są z wielofunkcyjnego rdzenia, do którego przyłączane są kolejne generacje „gałęzi” dendrymerów (dendrony) [Urbańczyk-Lipkowska 2008; Vögtle, Richardt, Werner 2009]. Między rozgałęzieniami tworzone są jamy. Dendrony są to sekwencyjne mery wielofunkcyjne, na których końcach znajdują się wolne grupy funkcyjne. Dendrymery są klasyfikowane według generacji. Numer generacji odnosi się do liczby cykli tworzenia „gałęzi” wykonanych podczas syntezy. Kolejne generacje dendrymerów mają rosnącą gęstość upakowania przy powierzchni, co ogranicza ich wzrost – możliwe do uzyskania jest 10 generacji [Sękowski, Miłowska, Gabryelak 2008; Vögtle, Richardt, Werner 2009]. Wraz ze wzrostem generacji wzmaga się problem pokonywania barier biologicznych, ponieważ wzrasta średnica dendrymeru. W zależności od generacji wielkość cząsteczek jest porównywalna do różnych biomolekuł – związek trzeciej generacji jest zbliżony rozmiarem do insuliny, a piątej do hemoglobiny [Sękowski, Miłowska, Gabryelak 2008].



Rys. 4. Schemat dendrymeru

Źródło: opracowano na podstawie: [Żwawiak, Sowa-Kasprzak 2014, s. 175-182].

Początkowym celem wytwarzanych dendrymerów było umożliwienie rozpuszczenia związków hydrofilowych w rozpuszczalnikach hydrofobowych. W celu zmiany

właściwości fizykochemicznych można modyfikować wolne grupy funkcyjne, co zapewnia możliwość otrzymywania dendrymerów generacji całkowitych i półowokowych. W pierwszym przypadku na powierzchni występują grupy aminowe lub hydroksylowe; w drugim – grupy karboksylowe ($-\text{COOH}$) lub grupy $-\text{COONa}$, co zapewnia charakter anionowy [Zwawiak, Sowa-Kasprzak 2014]. Występowanie wielu reaktywnych grup funkcyjnych pozwala na umieszczenie wielu rodzajów substancji aktywnych. Projektując dendrymer, można zaplanować charakter jego wnętrza – czy ma być hydrofilowe, czy hydrofobowe. Zaobserwowano tzw. efekt dendrymeryczny – substancje lecznicze przyłączone do dendrymerów i podawane w tej postaci mają silniejszy efekt terapeutyczny niż taka sama ilość substancji aktywnej w postaci wolnej [Urbańczyk-Lipkowska 2008]. Lek może być również umieszczany w jamach. Uwalnianie leku z jamy jest zależne od rdzenia – odbywa się poprzez zerwanie wiązania między rdzeniem a dendronami albo przez zmianę konformacji grup funkcyjnych.

Ze względu na budowę dendrymerów możliwe jest umieszczanie kilku różnych substancji leczniczych w jednym związku (wykorzystując jamy i wolne grupy funkcyjne jednocześnie) [Sękowski, Miłowska, Gabryelak 2008]. Bardzo ważną właściwością dendrymerów jest spowolnienie uwalniania leków, gdyż można w ten sposób zmniejszyć ich działanie toksyczne. Pracuje się nad opracowaniem terapii w pełni celowanej.

3.1. Otrzymywanie dendrymerów

Otrzymywanie dendrymerów następuje w syntezie rozbieżnej lub zbieżnej [Kubiak 2014]. W pierwszym przypadku proces polega na dobudowywaniu kolejnych generacji dendronów do polifunkcyjnego rdzenia. Rdzeniem mogą być następujące cząsteczki: NH_3 , H_2N , $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}_2$. Dobudowywanie dendronów następuje w wyniku reakcji chemicznych. Według tego schematu produkuje się dendrymery za pomocą wielu wysokowydajnych reakcji chemicznych. Wadą metody jest wzrost zanieczyszczenia dendrymeru wraz z kolejnymi generacjami w wyniku wzrostu liczby reaktywnych grup funkcyjnych [Sękowski, Gabryelak 2007]. Wewnętrzne grupy funkcyjne mogą być nie w pełni uformowane.

W syntezie zbieżnej najpierw wytwarzany jest fragment gałęzi dendronu z jedną grupą reaktywną. Tak wytworzony fragment gałęzi reaguje z innymi identycznie zsyntetyzowanymi podjednostkami bądź z rdzeniem. Ostatnim etapem jest sprzęganie otrzymanych dendronów z wielofunkcyjną cząsteczką rdzenia. Zaletą tej metody jest to, że funkcyjność rozwijanego dendronu wynosi zawsze 1. Zapewniona jest większa czystość otrzymywanych dendrymerów w porównaniu z syntezą rozbieżną oraz mniejsze zużycie odczynników. Jednak ze względu na efekt steryczny możliwe jest produkowanie tylko małych cząstek dendrymerycznych [Urbańczyk-Lipkowska 2008; Kubiak 2014].

3.2. Zastosowanie dendrymerów

Pomimo prowadzenia intensywnych badań nad zastosowaniem dendrymerów w medycynie, wykorzystanie tych związków jest ograniczone ze względu na wysoki koszt produkcji oraz oczyszczania [Urbańczyk-Lipkowska 2008]. Dostępne są informacje na temat dendrymerów poliamidoaminowych, poliaminowych, poliamidowych, polipeptydowych, poliestrowych, zbudowanych z jednostek cukrowych oraz oligonukleotydów. Poliamidoaminowy dendrymer PAMAM został opracowany w 1985 r. i od 1992 r. jest dostępny komercyjnie – jest jednocześnie najlepiej przebadanym oraz poznanym dendrymerem [Kubiak 2014]. Dane z 2009 r. wskazują, że koszt 300 mg związku 7 generacji typu PAMAM (poliamidoaminowy) wynosił wówczas ok. 600 USD [Polcyn i in. 2009].

Wyróżnić można dwa nurty prowadzonych badań nad wykorzystaniem dendrymerów w medycynie – pierwszy to zastosowanie ich jako nośniki substancji leczniczych, a drugi to badanie możliwości leczniczych samych związków dendrymerycznych.

Dendrymery dzięki wolnym grupom oraz jamom łatwo mogą przechowywać substancje lecznicze. Opracowano połączenie leku przeciwnowotworowego (cis-platyny) z dendrymerem PAMAM – uzyskano w ten sposób niższą toksyczność, spowolnienie uwalniania leku oraz większą kumulację leków [Sękowski, Miłowska, Gabryelak 2008].

Dzięki możliwości łatwego przenikania przez błonę komórkową cząstki te znalazły zastosowanie (podobnie jak liposomy) jako wektory niewirusowe w terapii genowej. Dendrymery o ładunku kationowym tworzą kompleksy z anionowymi resztami kwasów fosforanowych kwasów nukleinowych. Ochroniają gen przed degradacją oraz zapewniają trwałość w szerokim zakresie pH.

Przyszłością są również szczepionki dendrymeryczne, ponieważ dzięki możliwości związania wielu kopii antygeny zwiększa się immunogenność szczepionki. Pozwoli to usunąć nośniki białkowe, które bywają czynnikami uczulającymi. Opracowywane są szczepionki przeciwko HIV z wykorzystaniem wielu różnych dendrymerów. VivaGel jest lekiem przeciw wirusowi HIV dla kobiet znajdującym się obecnie w trzeciej fazie badań klinicznych [Rzeszutek, Matysiak, Czajka 2014]. W pierwszej fazie badań klinicznych znajduje się szczepionka przeciw malarii, wykonana z dendrymeru typu MAP (*multiple antigenic peptide*).

Dendrymery cechują się właściwościami przeciwbakteryjnymi oraz przeciwwirusowymi poprzez otaczanie komórek bakterii lub wirusów i hamowanie ich rozwoju – na tej zasadzie działa preparat VivaGel [Rzeszutek, Matysiak, Czajka 2014].

Ponadto prowadzone są prace nad wykorzystaniem dendrymerów w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych (np. choroby Parkinsona i Alzheimer) [Sebestik, Reinis, Jezek 2012]. Związki te wykazują również właściwości przeciwzapalne, dzięki czemu prawdopodobnie będą mogły zostać wykorzystane w leczeniu takich schorzeń, jak reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń i łuszczyca [Kubiak 2014].

Prowadzone są badania *in vivo* nad wykorzystaniem cząsteczek jako substancji kontrastującej w rezonansie magnetycznym. Dotychczasowe wyniki wskazują na

wysoką wydajność w obrazowaniu, jednak pojawia się problem kumulacji cząstek w organizmie [Alcala i in. 2011]. Dendrymery wykorzystywane są również w szybkiej diagnostyce. Opracowany przez badaczy w Stanach Zjednoczonych dendrymer w ciągu kilku minut daje diagnozę potwierdzającą bądź wykluczającą zawał serca. Inna struktura uzyskana poprzez zsyntetyzowanie wokół rdzenia porfiryn wykorzystywana jest w terapii fotodynamicznej.

Zespół pod kierownictwem prof. Marii Bryszewskiej z Uniwersytetu Łódzkiego opracował innowacyjne zastosowanie dendrymerów do leczenia białaczki [Franiak-Pietryga i in. 2013]. Zaobserwowano, że zmodyfikowany dendrymer prowadzi do obumierania komórek zmienionych chorobowo poprzez wywoływanie w komórkach nowotworowych procesu apoptozy. Istotne jest to, że zmienione dendrymery nie uszkadzają zdrowych komórek.

4. Kropki kwantowe

Kropki kwantowe charakteryzują się cechami półprzewodników oraz cząsteczek kwantowych o wymiarze 2-10 nm, w których wiązane są nośniki ładunków – dziury bądź elektrony [Frąckowiak, Staśkowiak, Łukasiewicz 2005]. Rdzeń jest zazwyczaj kombinacją pierwiastków II i IV grupy bądź III i V układu okresowego, np. CdSe, CdTe, CdS, PbSe, ZnS, ZnSe, GaSe, GaN, InP, InAs [Ziółczyk, Miller, Przybył 2014; Quek, Leong 2012]. Jest on otoczony warstwą ZnS albo polimerem lub mieszaniną polimerów.

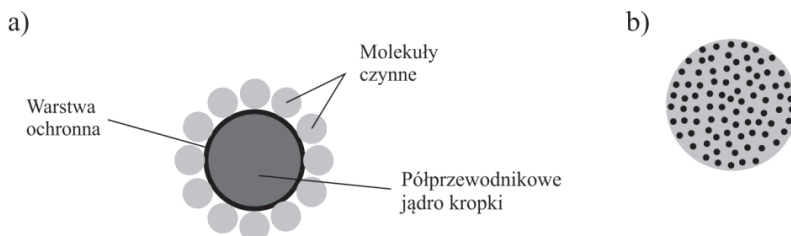
Wykazują cechy fluorescencji przy długości fali światła niebieskiego, a nawet fali podczerwonych. Kropki kwantowe pochłaniają fotony światła, umożliwiając przeniesienie elektronów ze stanu niewzbudzonego na jeden z wyższych poziomów energetycznych (cecha charakterystyczna dla półprzewodników). Emisja światła jest zależna od wielkości kropki. Kropki kwantowe są fotostabilne, odporne na „odbarwienia” oraz na degradację fotochemiczną. Stosując jedną wiązkę promieniowania o danej długości fali oraz kropki kwantowe o różnej wielkości, można barwić różne struktury różnymi kolorami (w zależności od wielkości kropki następuje emisja innej barwy) [Gao i in. 2005].

4.1. Otrzymywanie kropek kwantowych

Obecnie wyróżnić można sześć metod wytwarzania kropek kwantowych. Każda z nich jest skomplikowana i niejednokrotnie chroniona patentem. Poszczególne firmy zajmujące się produkcją kropek wytwarzają określone ich typy, charakterystyczne dla danej metody ich otrzymywania [Frąckowiak, Staśkowiak, Łukasiewicz 2005]. Kropki przeznaczone dla medycyny powinny odznaczać się wysoką stabilnością oraz nie powinny ulegać deformacji podczas przechowywania oraz naświetlania [Frąckowiak, Staśkowiak, Łukasiewicz 2005; Jin i in. 2011].

Początkowo kropki kwantowe produkowano ze studni kwantowych. Potencjał równoległy do płaszczyzny studni otrzymywano z przyłożenia elektrod z napięciem.

Tak uzyskane kropki kwantowe nazywają się elektrostatycznie sterowanymi. Drugi typ kropek kwantowych to tzw. kropki samozorganizowane, tworzone w wyniku wzrostu materiału półprzewodnikowego [Jacak, Wójs, Hawrylak 1998].



Rys. 5. a) struktura kropki kwantowej, b) multikropka (wiele kropek kwantowych w jednej otoczce polimerowej)

Źródło: opracowano na podstawie: [Frąckowiak, Staśkowiak, Łukasiewicz 2005, s. 12-19].

Najpopularniejsze metody wytwarzania kropek to wytrawianie oraz wzrost samozorganizowany. Pierwsza z nich polega na wytrawianiu studni kwantowej [Jacak, Wójs, Hawrylak 1998]. Początkowo układana jest jedna bądź kilka studni, na które zostaje nałożony polimer, którego celem jest tworzenie maski. W kolejnym kroku usuwana jest maska wielkości wiązki elektronowej techniką litografii. Kształt maski warunkuje, jaki kształt będzie miała kropka kwantowa. W kolejnym etapie próbka jest pokrywana metalem. Następnie usuwany jest polimer i metal z wyjątkiem miejsca, gdzie wcześniej znajdowała się maska. Pozostały metal chroni próbkę przed wytrawieniem, które jest wykonywane w następnym kroku. Tak powstaje filar kropki kwantowej. Tą metodą otrzymuje się najczęściej kropki GaAs. Średnica otrzymywanych cząstek wynosi ok. 200 nm [Qian i in. 2010; Costa 1999].

Wzrost samozorganizowany polega na produkcji kropek kwantowych bez maski. Kształt otrzymywanych kropek kwantowych przypomina piramidy lub płaskie soczewki [Rodríguez, Meza-Montes 2006]. Cząstki wyprodukowane tą metodą charakteryzują się wysoką jednorodnością kształtu, niewielkim rozmiarem oraz idealną strukturą krystaliczną.

Kropki wykorzystywane w medycynie często umieszczone są w otoczce polimerowej. W jednej takiej otoczce może zostać zamkniętych nawet 1000 kropek w tym samym rozmiarze [Frąckowiak, Staśkowiak, Łukasiewicz 2005]. Powstają w ten sposób multikropki kwantowe. Aby kropki kwantowe mogły być wykorzystywane w medycynie, muszą zostać przyłączone do ich powierzchni cząsteczki – proces ten nazywany jest biokoniugacją lub biosprzęganiem. Przyłączenie biomolekuł (np. białek lub przeciwciał) odbywa się za pomocą wiązań kowalencyjnych lub wodorowych bądź oddziaływania elektrostatycznego z powierzchnią otoczki kropek [Frąckowiak, Staśkowiak, Łukasiewicz 2005; Liu i in. 2012]. Biokoniugacja może następować wskutek przyciągnięcia ujemnie naładowanej kropki kwantowej do białka naładowanego

dotatnio. Wadą biosprzęgania jest to, że nie można kontrolować orientacji oraz ilości sprzęganych biomolekuł.

Kropki kwantowe charakteryzują się bardzo dobrymi, łatwymi do modyfikowania właściwościami optycznymi, wysoką stabilnością oraz niskim kosztem produkcji. Cechują się również bardzo dobrymi właściwościami absorpcji i emisji promieniowania [Juzenas i in. 2008].

4.2. Zastosowanie kropek kwantowych

Zainteresowanie kropkami kwantowymi w zastosowaniu medycznym datuje się na 1998 r., kiedy opracowano kropki kwantowe rozpuszczalne w wodzie z cząsteczkami biologicznymi przyłączonymi do ich powierzchni [Chan, Nie 1998].

Kropki kwantowe charakteryzują się większą liczbą cykli wzbudzenia i emisji niż inne organiczne barwniki. W związku z tym prowadzone są również prace nad wykorzystaniem ich w funkcji markerów do śledzenia rozprzestrzeniania się wirusów w ludzkim organizmie oraz komórek nowotworowych. Diagnostowanie nowotworów można podzielić na czynne i bierne. Wokół guzów rozwija się wiele naczyń krwionośnych. Jeśli kropki kwantowe umieszczane są w tych naczyniach, to diagnostyka ta jest bierna, jeżeli bezpośrednio w nowotworze – czynna [Bertrand i in. 2014]. W zależności od miejsca ulokowania nanocząstek muszą one mieć różne właściwości.

Ze względu na możliwość przyłączania różnych cząsteczek do powierzchni kropek kwantowych prowadzone są badania nad ich wykorzystaniem do produkcji nanosensorów. Planowane jest wykorzystanie zjawiska rezonansowego przeniesienia energii wzbudzenia. Energia, która nie zostanie odebrana przez akceptor, ma ulegać fluorescencji. Prowadzi się prace nad nanosensorem do wykrywania obecności maltozy oraz oceny sekwencji DNA [Zhang, Wang 2012].

Wykorzystuje się technikę tzw. widmowych kodów paskowych, w której stosuje się „lateksowy koralik” zawierający pięć kropek kwantowych o różnej wielkości. Dzięki łączeniu się „koralika” tylko z fragmentem DNA o odpowiedniej sekwencji technika ta pozwala na identyfikację aktywnych genów w komórce. Zastosowanie widmowych kodów paskowych pozwoli na wcześniejsze diagnozowanie chorób, a tym samym na skuteczniejsze leczenie [Yang i in. 2014].

Opracowywane są również kropki kwantowe będące nośnikami leków, gdyż ze względu na możliwość śledzenia dystrybucji substancji aktywnych w organizmie mają przewagę nad innymi nanocząsteczkami. Prowadzi się badania nad doksorubicyną związaną z kropkami kwantowymi i tak dostarczaną do nowotworu [Savla i in. 2011].

5. Materiały węglowe

Materiały węglowe w medycynie są wykorzystywane już od czasów Hipokratesa [Wiśniewski i in. 2013]. Kazał on zasypywać rany węglem drzewnym w celu ograniczenia wydzielania przykrego zapachu [Wiśniewski i in. 2013]. Wśród nanome-

trycznych materiałów węglowych wyróżnić można nanorurki, fulereny, grafen oraz warstwy nanodiamentu i ultrananodiamentu.

5.1. Fulereny

Fulereny są alotropową odmianą węgla, kształtem przypominają sfery. Zbudowane są z pierścieni 5 lub 6 atomów węgla [Rzeszutek i in. 2014]. Najpopularniejsze są nanostruktury sześćdziesięcioatomowe [Żwawiak, Sowa-Kasprzak 2014]. W 1996 roku przyznano nagrodę Nobla w dziedzinie chemii za odkrycie fulerenów – otrzymali ją Sir Harold W. Kroto z Uniwersytetu Sussex w Brighton oraz Richard E. Smalley i Robert F. Curl Jr z Uniwersytetu Rice w Houston [Nobelprize.org 2014a].

Fulereny otrzymuje się metodą laserową bądź elektrołukową [Jurek 2015]. Wykorzystując pierwszą z nich, w 1992 r. otrzymano pierwsze cząsteczki fulerenów (C₆₀) [Jurek 2015; Mielcarek, Skupin 2011]. Grafit odparowywano na wirujących tarczach, których powierzchnie były aktywowane impulsowym laserem. Pary węgla w obecności wysokociśnieniowego helu były klastrowane. Druga metoda oparta jest na sublimacji, np. grafitowych elektrod. W drugim etapie przeprowadzana jest kondensacja otrzymanego gazu do sadzy fulerenu oraz w ostatnim etapie jej ekstrakcja [Jurek 2015]. Ze względu na niską wydajność procesu, wysoką sublimację oraz upalanie się elektrod grafitowych wciąż poszukiwane są nowe metody otrzymywania fulerenów.

Wykorzystywane są m.in. w terapiach przeciwnowotworowej oraz przeciwwirusowej. Wykazują cechy aktywności przeciwko wirusowi HIV [Żwawiak, Sowa-Kasprzak 2014]. Wprowadzenie fulerenów do nowotworu umożliwia oglądanie tzw. węzłów wartowniczych, czyli węzłów umieszczonych najbliżej ogniska nowotworowego [Rzeszutek i in. 2014]. Wewnątrz nanocząsteczek fulerenów można zamykać również izotopy wykorzystywane w radioterapii [Wiśniewski i in. 2013]. Innym z zastosowań fulerenów jest obrazowanie nowotworów podczas zabiegów chirurgicznych [Rzeszutek i in. 2014].

5.2. Nanorurki

Nanorurki węglowe są cylindrycznymi strukturami węglowymi. Jest to jedna z odmian alotropowych węgla – składa się z warstw grafenu zwiniętych w rurkę. Atomy węgla w grafenie posiadają konfigurację sp^2 [Jurek 2015]. Średnica nanorurki wynosić może od kilku nanometrów, natomiast długość od mikrometrów do nawet kilku milimetrów [Rzeszutek i in. 2014]. Długość może stanowić 1000-krotność średnicy cząsteczki. Pierwszy raz o nanorurkach węglowych napisano w 1991 r., od tamtej pory są szeroko badane pod kątem wielu zastosowań, także w medycynie. Nanorurki zamykane są obustronnie strukturami analogicznymi do połówek przeciętego fulerenu [Mielcarek, Skupin 2011]. Nanorurki można podzielić na dwie klasy – jednościenne i wielościenne. Jednościenne charakteryzują się mniejszymi średnicami od wielościennej [Rzeszutek i in. 2014]. Same nanorurki węglowe są niereaktywne – tylko ich zamknięcia są podatne na działanie czynników chemicznych i środowiskowych.

Nanorurki odznaczają się dobrym przewodnictwem cieplnym, wytrzymałością mechaniczną oraz dużą powierzchnią właściwą. Ze względu na brak rozpuszczalności w wodzie na ich powierzchniach osadza się różnego rodzaju grupy funkcyjne w celu nadania właściwości hydrofilowych [Mielcarek, Skupin 2011].

Stosuje się szereg metod otrzymywania nanorurek węglowych, które zapewniają syntezę o wysokiej wydajności oraz czystości produktu [Terzyk, Kruszka, Wiśniewski 2011]. Często syntetyzowanie nanorurek odbywa się na katalizatorach metalowych, np. Pt, Cu, Fe, Al [Jurek 2015]. Najczęściej wykorzystywanymi metodami wytwarzania nanorurek są laserowe rozpylanie grafitu, synteza elektrołukowa oraz metoda chemicznego osadzania z fazy gazowej (CVD – *chemical vapor deposition*).

Przy laserowym rozpylaniu grafitu otrzymywane są jednościenne nanorurki z gazu atomów węgla rozpylonego energią pochodzącą z lasera. Wydajność procesu wynosi około 70%. Synteza elektrołukowa polega na odparowywaniu atomów węgla w temperaturze powyżej 3000°C. W trakcie kondensacji powstaje dużo zanieczyszczonych nanorurek, dlatego konieczne jest późniejsze oczyszczanie [Jurek 2015].

Metoda CVD opiera się na katalitycznym rozkładzie węglowodorów. Nanorurki powstają na granicy faz gazu węglowodorowego i rozgrzanej powierzchni metalu (np. Fe, Cu, Ni). Otrzymywane są jednościenne nanorurki z wewnętrznymi, trudnymi do likwidacji zanieczyszczeniami [Terzyk, Kruszka, Wiśniewski 2011].

Planowane jest ich wykorzystanie w funkcji nośników substancji aktywnych, cząsteczek DNA, przeciwciał lub białek. Substancje umieszczane są we wnętrzu rurki na etapie syntezy. Nanorurki prawdopodobnie znajdują zastosowanie jako nośniki leków w terapii przeciwnowotworowej, przeciwwirusowej, jako wektor niewirusowy w terapii genowej oraz w immunoterapii [Jurek 2015].

Lek z nanorurek stosowanych jako nośniki leków może być uwalniany na dwa różne sposoby. Pierwsza z metod to uwolnienie substancji po odpadnięciu zamknięcia rurki pod wpływem zmiany pH wewnątrz komórki. Drugą z technik jest umieszczanie leków związanych z grupami funkcyjnymi na powierzchni rurki. W takiej sytuacji lek jest uwalniany np. przez enzymy [Simone, Dziubła, Muzykantov 2008]. W terapii przeciwnowotworowej grupy funkcyjne umieszczane na powierzchni nanorurek węglowych są ukierunkowane na rozpoznawanie receptorów komórek nowotworowych. Po wnikięciu do wnętrza komórki na zasadzie endocytozy lek zostaje uwolniony poprzez rozpad nanorurki [Rastogi i in. 2014]. W warunkach laboratoryjnych udało się dostarczyć lek do tkanek patologicznych.

Drugim sposobem walki z nowotworem jest immunoterapia nowotworowa polegająca na wywoływaniu odpowiedzi immunologicznej organizmu w celu unicestwienia guza. Obecnie na etapie badań klinicznych znajduje się ocena skuteczności kwasu foliowego z nanorurkami i fotosensybilizatorem z grupy porfiryn [Huang i in. 2011].

Wykazano również, że nanorurki bez substancji leczniczych są antybakteryjne, ponieważ mają zdolność wiązania do swoich powierzchni bakterii, np. *Escherichia coli* [Liu i in. 2010]. Prowadzone są również badania nad wykorzystaniem ich w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych. Eksperymenty *in vivo* na mysim modelu z chorobą

Alzheimerera wykazały, że możliwe jest dostarczenie do mózgu acetylocholinę przy użyciu nanorurek węglowych [Yang i in. 2010]. Dzięki grupom karboksylowym ($-COOH$) na powierzchni mogą wylapywać wolne rodniki, czyli działać także jako przeciwutleniacze [Nichita, Stamatina 2013].

Ponadto nanorurki węglowe mogą być wykorzystane jako nowy środek w radioterapii, umożliwiając selektywne niszczenie komórek. Nanorurki pochłaniają światło z zakresu bliskiej podczerwieni, która jest obojętna dla ludzkich komórek. Zakłada się, że umieszczenie rurek w komórkach nowotworowych i późniejsze nagrzanie ich światłem bliskiej podczerwieni powodować będzie śmierć tylko komórek z nanorurkami bez uszkodzania komórek zdrowych [Zhou i in. 2009].

W dziedzinie medycyny regeneracyjnej pracuje się nad zastosowaniem nanorurek węglowych jako rusztowania dla tkanki kostnej i nerwowej [Haniu i in. 2012]. W roku 2002 przeprowadzono badania potwierdzające, że kompozyt nanorurek z poliaktydem powodował proliferację osteoblastów [Lahiri i in. 2009], a w 2008 r. wykazano na modelu mysim, że same nanorurki również pobudzają tkankę kostną do regeneracji. Prowadzone badania wskazują, że nanorurki stymulują również wzrost aksonów i ułatwiają regenerację komórek Schwanna [Behan i in. 2011]. Prowadzono również badania nad zastosowaniem nanorurek węglowych w regeneracji tkanki chrzęstnej oraz mięśniowej, w tym mięśnia sercowego. W pracach *in vitro* potwierdzono stymulację wzrostu mięśnia sercowego oraz różnicowanie komórek macierzystych do kardiomiocytów przy zastosowaniu nanorurek węglowych [Martinelli i in. 2013].

Nanorurki, podobnie jak kropki kwantowe, prawdopodobnie będą mogły być wykorzystywane jako nanosensory do wczesnej diagnostyki chorób. Na powierzchni nanocząsteczek za pomocą wiązań kowalencyjnych bądź na zasadzie absorpcji osadza się receptory. Do tej pory opracowano nanosensory z nanorurek węglowych m.in. do wykrywania glukozy, antygenów boreliozy, dopaminy, cholesterolu oraz beta-amyloidu – markera choroby Alzheimerera [Basu, Solanki, Malhotra 2008; Luo i in. 2014].

Nanorurki węglowe charakteryzują się wysoką fotostabilnością, dobrą absorpcją światła w podczerwieni oraz możliwością emitowania fluorescencji w różnych zakresach długości fal. Z tego powodu przeprowadzono badania nad wykorzystaniem ich do obrazowania narządów w organizmach żywych (mysz, królik). Wyniki są obiecujące i dają nadzieję na wykorzystanie nanorurek w obrazowaniu medycznym [Kostarelos, Bianco, Prato 2009].

Nanorurki wypełnione żelazem wykorzystuje się jako nanotermometr do kontroli temperatury nowotworu podczas wykonywania magnetycznej hipertermii cieczowej [Klingeler, Hampel, Büchner 2008]. Hipertermia jest metodą zabijania komórek nowotworowych wysoką temperaturą. Niekontrolowana zmiana temperatury może negatywnie wpływać na zdrowe komórki. Dotychczas nie istniała możliwość kontroli temperatury w leczonych tkankach. Nanorurki wypełnione ferromagnetycznym metalem powinny umożliwić kontrolę tego procesu [Klingeler, Hampel, Büchner 2008].

Pomimo wielu zalet nanorurek węglowych i licznych planowanych zastosowań wciąż pozostają one głównie na etapie badań *in vitro* i *in vivo*, niewiele z nich zostało dopuszczonych do badań klinicznych.

5.3. Grafen

Grafen jest związkiem chemicznym zbudowanym z sześciu atomów węgla tworzących sześciokąty o hybrydyzacji sp^2 , czyli o strukturze płaskiej [Żwawiak, Sowa-Kasprzak 2014]. Wyglądem przypomina plaster miodu. Cechą charakterystyczną jest jego duża elastyczność oraz wysoka odporność termiczna i chemiczna [Singh i in. 2011]. W 2010 roku za badania grafenu naukowcy z Uniwersytetu w Manchesterze – Andriej Gejm i Konstantin Nowosiołow otrzymali nagrodę Nobla w dziedzinie fizyki [Nobelprize.org 2014b].

Obecnie znanych jest kilkanaście metod otrzymywania grafenu. Jedną z pierwszych była sublimacja krzemu, wykonywana w warunkach próżni; często wykorzystywaną w warunkach laboratoryjnych jest metoda CVD. W folii miedziovej rozpuszczano węglowodór w temperaturze 1000°C . Po nagłym schłodzeniu na folii wydziela się warstwa grafenu. Ostatnim etapem było wytrawianie miedzi. Otrzymywany grafen nie był najwyższej jakości. W warunkach laboratoryjnych niewielkie jego ilości można otrzymać poprzez redukcję etanolu metalicznym sodem. Następnie wykonywana jest piroliza węglanu sodu, a ostatnim etapem jest wyflukiwanie soli sodowych [Hebda, Łopata 2012].

Ze względu na doskonałą sorpcyjność substancji leczniczych oraz kwasów nukleinowych pracuje się nad wykorzystaniem grafenu w terapii nowotworowej. Dotychczasowe prace potwierdziły, że grafen pobudza układ immunologiczny, co zapoczątkowało badania nad jego zastosowaniem w szczepionkach nowej generacji [Ni i in. 2012]. Ponadto wykazano, że wywołuje on proliferację mezenchymalnych komórek macierzystych. Planowane jest także zastosowanie grafenu jako nanosensora w diagnostyce medycznej [Pandey i in. 2014].

5.4. Warstwy nanodiamentu i ultrananodiamentu

W medycynie wykorzystuje się również diament w postaci nano- oraz ultrananokryształicznej (NCD – *nanocrystalline diamond*) zbudowany jest z ziaren o wymiarach 50-100 nm, ultrananodiament (UNCD – *ultrananocrystalline diamond*) ma ziarna o wymiarach 2-5 nm [Krauss i in. 2001]. Zbudowane są z krystalitów diamentowych o hybrydyzacji sp^3 , a na granicy ziaren między krystalitami mają konfigurację sp^2 [Chu, Li 2006]. Struktury te nie mają w budowie wodoru. Otrzymywane są w temperaturze $1200\text{-}1500^{\circ}\text{C}$ pod ciśnieniem 5-6 GPa metodą chemicznego osadzania z fazy gazowej. Znalazły zastosowanie jako elementy biosensorów – do detekcji glukozy i cholesterolu w organizmie [Ronzhin i in. 2013]. Cechują się właściwościami przewodzącymi, są obojętne chemicznie i biologicznie. Stosowane bywają również jako pokrycia na implanty ortopedyczne, gdyż charakteryzują się wysoką twardością, odpornością na ścieranie, odpornością korozyjną oraz niskim współczynnikiem tarcia. Używane są również w elementach zintegrowanych systemów mikroelektromechanicznych (MEMS – *micro-electro-mechanical systems*) – są to czujniki używane m.in. w medycynie do monitorowania stanu zdrowia ludzi cierpiących na choroby serca [Darwish, Hassanien 2011].

6. Nanocząstki metali (Ag, Au, Cu, magnetyczne) i ich tlenki (ZnO, TiO₂)

Bakterie szybko uodparniają się na antybiotyki. W związku z tym wraz z rozwojem nanotechnologii zaczęto poszukiwać cząsteczek o właściwościach antybakteryjnych. Okazało się, że takimi cząsteczkami są nanocząstki złota, srebra oraz miedzi.

Nanocząstki srebra charakteryzują się jednorodnością, stabilnością oraz funkcjonalnością. Cząsteczki te kształtem mogą być zbliżone do kuli, prętu lub kostki, ich wymiar przeważnie wynosi ok. 100 nm, a w swojej budowie zawierają od 20 do 15000 atomów srebra [Chen, Schluesener 2008]. W kontakcie z błoną komórkową powodują jej rozerwanie, wytwarzanie rodników tlenowych, zakłócają replikację sekwencji DNA, ekspresję białek oraz enzymów. Dzięki takim właściwościom idealnie nadają się jako substancja antywirusowa, antybakteryjna oraz antygrzybiczna [Ge i in. 2014]. Badania prowadzone nad połączeniem antybiotyku z nanosrebrem potwierdziły wyższą skuteczność leczenia. Nanocząsteczki te wykorzystuje się przy produkcji m.in. bandaży, maseczek chirurgicznych, opatrunków oraz jako pokrycia na implanty [Ge i in. 2014; Wijnhoven i in. 2009].

Nanocząsteczki złota charakteryzują się łatwością przyłączania różnych ligandów zmieniających funkcjonalność cząstek. Wykorzystywane są w diagnostyce różnych chorób. W połączeniu z ligandami lipidowymi diagnozują nowotwory, natomiast z makrofagami – miazdycę [Cormode i in. 2010; Wang i in. 2012]. Stosuje się je w terapii fototermicznej, w której do ogrzewania komórek nowotworowych z nanocząstkami wykorzystuje się promieniowanie elektromagnetyczne [Huang, El-Sayed 2011]. Nanozłoto jest również używane jako rdzeń nanocząstek z innymi dodatkowymi powłokami. W ten sposób znajduje ono zastosowanie jako nośnik leków, peptydów, białek i kwasów nukleinowych oraz insuliny [Dreaden i in. 2012]. Nanocząsteczki złota charakteryzują się dobrą absorpcją promieni X, dzięki czemu możliwe jest ich wykorzystanie w radioterapii – pochłonięcie nanozłota przez nowotwór powinno pozwolić na zmniejszenie siły dawki naświetlania. Przeprowadzone badania wykazały, że samo podanie nanocząstek złota nie wpływało leczniczo na nowotwór, naświetlenie po wcześniejszym podaniu zahamowywało wzrost guza, natomiast jednoczesne podanie i naświetlenie powodowało zmniejszenie lub jego całkowitą eradykację [Rzeszutek i in. 2014].

Nanocząsteczki miedzi są wykorzystywane w zwalczaniu zakażeń szpitalnych [Gould i in. 2009]. Badania wykazały, że charakteryzują się one gorszymi właściwościami antybakteryjnymi niż nanosrebro. Istnieją hipotezy na temat wykorzystania nanomiedzi w terapii przeciwnowotworowej. Przeprowadzone badania pozwoliły wysunąć wniosek, że prawdopodobnie nanomiedź kumuluje się w lizosomach, powodując albo zmianę ciśnienia osmotycznego, albo wytwarzając rodniki. Inne badania wykazały, że nanocząstki miedzi hamują proliferację guza czerniaka, uszkodzając błony mitochondrialne i wywołując apoptozy [Wang i in. 2013].

Nanocząstki magnetyczne są to sferyczne cząstki, których rdzeń stanowi jon żelaza (II) lub jon żelaza (III), kobaltu lub niklu. Otoczone są dekstranem lub glikolem polietylenowym [Issa i in. 2013]. W medycynie najczęściej stosowanymi nanocząsteczkami magnetycznymi są: magnetyt, żelazian kobaltu i dwutlenek chromu [Indira, Lakshmi 2010]. Wykorzystywane są w diagnostyce obrazowej jako kontrast w jądrowym rezonansie magnetycznym, przy separacji immunomagnetycznej oraz w leczeniu i diagnostyce nowotworów w hipertermii magnetycznej, a także do transportu leków [Ito i in. 2005].

Tlenek tytanu oraz tlenek cynku w skali nanometrycznej zmieniają barwę – są przezroczyste [Cho W.-S. i in. 2013]. Z tego powodu znalazły zastosowanie w kosmologii jako dodatek do kremów przeciwsłonecznych [Vaseem i in. 2010]. Ponadto tlenek cynku jest wykorzystywany w stomatologii jako aktywator odbudowy zębiny [Melo i in. 2013].

7. Nanokompozyty i nanomateriały pochodzenia biologicznego

Nanokompozyty są materiałami zbudowanymi z co najmniej dwóch faz różniących się od siebie właściwościami, z czego przynajmniej jedna posiada wymiar w skali nanometrycznej [Snopczyński i in. 2009]. Korzyści wynikające z zastosowania skali nanometrycznej to przede wszystkim inne właściwości tego samego materiału w dwóch różnych skalach (nanometryczna i mikrometryczna). Nanokompozyt jest zbudowany przeważnie z osnowy polimerowej, np. kolagenu, poliuretanu, polietyleno, polimetakrylanu metylu, polilaktydu, oraz fazy modyfikującej, która występuje w nanoskali. Fazą modyfikującą mogą być np. nanocząsteczki nanohydroksyapatytu i nanosrebra lub nanorurki [Paul, Robeson 2008; Hussain 2006].

Materiały w skali nanometrycznej mają duże rozwinięcie powierzchni w porównaniu do objętości, a ponadto wymiarem są zbliżone do struktur biologicznych [Hussain 2006]. Cechy te wpływają na poprawę właściwości elektrycznych, mechanicznych oraz chemicznych nanokompozytów. Są one mniej przepuszczalne dla wody, gazów oraz węglowodorów niż materiały w skali mikrometrycznej. Faza modyfikująca w skali nanometrycznej ma wpływ na powierzchnię oraz pozwala obniżyć ciężar wytworzonych materiałów. Właściwości kompozytów z fazą modyfikującą w skali nanometrycznej zależą od rodzaju, kształtu, czystości, rozwinięcia powierzchni i wymiaru cząstek oraz stopnia ich dyspersji w osnowie polimerowej. Istotny wpływ mają również rodzaje grup funkcyjnych na powierzchni kompozytu, koncentracja nanocząstek oraz wiązania na granicy faz.

7.1. Otrzymywanie nanokompozytów

Nanokompozyty na osnowie polimerowej można otrzymywać, stosując szereg metod. Najpopularniejsze z nich są: formowanie z roztworu lub wtryskowe ze stopu oraz z materiałów termoutwardzalnych, polimeryzacja *in situ* oraz formowanie włókien z roztworu metodą mokrą i elektrospiningu [Homaeigozar, Elbahri 2014; Hussain 2006].

Rozprzestrzenianie nanocząstek w osnowie jest możliwe dzięki metodom dyspersji, które można podzielić na chemiczne, fizyczne oraz mieszane [Hussain 2006]. Dyspersja nanocząstek w osnowie polimerowej metodami fizycznymi może odbywać się w rozpuszczalniku bądź w stopie. Homogenizacja w roztworze odbywa się tylko dla polimerów o niskiej lepkości. Do tego celu wykorzystywane są płuczki lub homogenizatory ultradźwiękowe oraz mieszadła magnetyczne i mechaniczne. Dyspersja w stopie jest wykonywana przy użyciu wytłaczarki bądź wtryskarki ślimakowej [Mohanty i in. 2015]. Metody chemiczne dzieli się na kowalencyjne i niekowalencyjne. W pierwszej z nich modyfikowana jest powierzchnia nanocząstek grupami funkcyjnymi, np. $-OH$, $-COOH$, $-NH_2$, $-NH_3$. Wykonywane jest to w celu ułatwienia dyspersji nanocząstek w osnowie polimerowej oraz wytworzenia wiązań między nimi. Metoda niekowalencyjna polega na opłaszczeniu nanocząstek polimerem, np. glikolem polietylenowym lub polialkoholem winylowym, bądź środkami powierzchniowo czynnymi w celu zapobiegnięcia aglomeracji nanocząstek w osnowie [Park, Park, In 2011].

7.2. Zastosowanie nanokompozytów

Do regeneracji tkanki kostnej oraz chrzęstnej stosuje się także kompozyty z fazami modyfikującymi, takimi jak nanohydroksyapatyt, nanobioszko oraz nanokrzemionka [Veetil, Ye 2009].

Naturalny hydroksyapatyt jest składnikiem kości i zębów. Ze względu na częste odrzuty implantów układu szkieletowego naukowcy zaczęli wytwarzać nanohydroksyapatyt (nHAp) w warunkach laboratoryjnych [Wiglusz 2012]. Jest on wykorzystywany jako warstwa powierzchniowa implantów metalicznych w celu zwiększenia biokompatybilności biomateriału z organizmem pacjenta [Snopczyński i in. 2009]. Jego zastosowanie zmniejsza ryzyko reakcji immunologicznej oraz przyspiesza gojenie się ran [Bryington i in. 2013]. Ułatwia syntetyzowanie naturalnego hydroksyapatytu i tworzenie połączenia pomiędzy biomateriałem i tkanką. Nanohydroksyapatyt tworzy kompozyt z kolagenem bądź w postaci gąbek z PLA (*polylactic acid*) [Zong i in. 2014]. W warstwie powłoki z nHAp umieszcza się również nośniki leków dedykowanych tkance kostnej. Prowadzi się także badania nad połączeniem nHAp z jonami żelaza (III) w celu zastosowania w terapii przeciwnowotworowej [Sarath Chandra i in. 2012].

Nanorurki węglowe z PLA tworzą szkielety do regeneracji tkanki kostnej [Haniu i in. 2012; Veetil, Ye 2009]. Nanorurki zmieniają mikrostrukturę i porowatość szkieletów oraz ich właściwości mechaniczne. Ponadto kompozyty zawierające nanorurki i nanowłókna węglowe charakteryzują się bardzo dobrymi właściwościami elektrycznymi i mechanicznymi oraz budową zbliżoną do aksonów, poprzez co mogą być wykorzystywane do regeneracji komórek tkanki nerwowej [Cho, Borgens 2010].

7.3. Nanomateriały pochodzenia biologicznego

Celuloza bakteryjna jest materiałem wykorzystywanym jako opatrunek, gdyż cechuje się takimi właściwościami, jak elastyczność oraz zdolność pochłaniania wody

[Fu, Tian 2015]. Materiał ten jest zbudowany z mikrofibryli o wielkości ok. 100 nm [Torres, Commenaux, Troncoso 2012]. Często pokrywany jest nanocząsteczkami srebra nadającym opatrunkowi charakter biobójczy. Opatrunek ten łagodzi ból, nie przylega do rany oraz nie wywołuje reakcji alergicznych. Z tego samego materiału produkuje się również implanty tchawicy oraz naczyń krwionośnych [Kubiak i in. 2009].

8. Zagrożenia związane z nanomedycyną

Wraz z większym zainteresowaniem produktami nanotechnologii wzrosła obawa o ich biozgodność. Materiał biozgodny w skali metrycznej niekoniecznie musi być biozgodny w skali nanometrycznej, ponieważ zmniejszenie jego rozmiarów wpływa na zmianę właściwości. Na toksyczność nanocząstek może mieć wpływ ich kształt, skład chemiczny, mały wymiar, koncentracja, rozpuszczalność, zdolność do agregacji oraz obecność zanieczyszczeń i aglomeratów nanocząstek [Cegłowski, Schroeder 2012].

Przykładem negatywnego oddziaływania składu chemicznego nanocząstek są kropki kwantowe, których rdzeń zbudowany jest z CdSe. Jony Cd^{2+} są toksyczne dla ludzkiego organizmu, a ze względu na wysoki stosunek powierzchni do objętości możliwe jest częściowe uwalnianie jonów z nanocząstek [Cegłowski, Schroeder 2012].

Mały wymiar nanocząstek może powodować „przyklejanie się” do błony komórkowej, a po przejściu do wnętrza komórki mogą one zaburzać jej funkcje, nawet jeśli są obojętne.

Kształt nanocząsteczek ma również istotny wpływ na żywy organizm. Nanorurki węglowe ze względu na duży stosunek długości do średnicy mogą przechodzić przez membrany komórek w sposób niekontrolowany – przebijając błonę komórkową. Badania toksyczności nanorurek węglowych dają rozbieżne informacje. Jedne z nich wskazują na cechy podobne do azbestu – ten typ nanorurki ze względu na swoją budowę (bardzo długie i wąskie) nie znalazłby zastosowania w medycynie [Świdwińska-Gajewska 2007]. Istnieją również podejrzenia, że wywołują nowotworzenie [Urbańczyk-Lipkowska 2008]. Jednak konieczne jest potwierdzenie biozgodności nanorurek, które mogłyby być szeroko stosowane w praktyce klinicznej. Badania toksyczności nanorurek węglowych dotychczas wykonano tylko w warunkach *in vitro* i *in vivo* – brakuje informacji na temat wpływu na ludzki organizm.

Liposomy pomimo kompatybilności z błoną komórkową ze względu na swoją budowę mogą wnikać do układu krążenia, a następnie kumulować się w tkankach [Górzyńska, Gościańska, Nowak 2012]. Ponadto cechują się łatwością wnikania substancji szkodliwych ze środowiska oraz koniecznością stosowania substancji stabilizujących, które niekoniecznie są całkowicie obojętne dla żywego organizmu [Górzyńska, Gościańska, Nowak 2012].

Ostatnie doniesienia wskazują, że dłuższe miejscowe używanie preparatów kosmetycznych z nanosrebrem wywołuje srebrzycę u ludzi [McShan, Ray, Yu 2014].

Podjęto próby oceny toksyczności nanocząstek na żywe organizmy. Odpowiedź na toksyczność u ssaków bada się na szczurach i myszach. Ważne jest ustalenie dawek toksycznych wszystkich nanoproduktów wykorzystywanych w medycynie. Na podstawie jednych z przeprowadzonych badań wynika, że cząstki TiO_2 oraz Ag u szczurów wywołują zmiany patologiczne m.in. w węzłach chłonnych [Gao i in. 2011; De Jong i in. 2013]. Stres oksydacyjny i stan zapalny mogą wywoływać efekt genotoksyczny. Reaktywne formy tlenu stwarzają niebezpieczeństwo przy kontakcie z organizmem żywym, gdyż mogą niszczyć błony komórkowe, mitochondrialne i jądrowe, uszkadzając struktury białek enzymatycznych, oraz wpływać destrukcyjnie na materiał genetyczny. Generowanie wolnych rodników zależy od rodzaju nanocząstek oraz struktury ich powierzchni – ich uwalnianie może zostać wywołane np. przez tlenek tytanu (IV) aktywowany promieniowaniem UV, fulereny oraz jony metali pochodzące z kropek kwantowych [Xu i in. 2009; Raj i in. 2012]. Brak równowagi między działaniem reaktywnych form tlenu oraz wolnych rodników a zdolnością biologiczną do ich detoksykacji może wywołać stres oksydacyjny, który prowadzi do uszkodzenia komórek, ich śmierci, a nawet martwicy tkanek.

Ograniczenie negatywnego wpływu nanocząstek na odpowiedź komórkową możliwe jest do uzyskania poprzez [Langauer-Lewowicka, Pawlas 2014; Snopczyński i in. 2009; Świdwińska-Gajewska 2007; Cegłowski, Schroeder 2012]:

- stosowanie powłok ochronnych z biogodnych polimerów (np. glikolu polietylenowego),
- funkcjonalizację powierzchni nanocząstek grupami karboksylowymi, hydroksylowymi oraz aminowymi,
- usuwanie pozostałości katalizatorów: Fe, Ni oraz Co w nanorurkach,
- zapobieganie aglomeracji poprzez funkcjonalizację kowalencyjną i niekowalencyjną,
- modyfikację trwałości nanocząstek w organizmie.

Każda nanocząstka ma inne właściwości – nie jest możliwe oznaczenie cytotoksyczności w identyczny sposób dla wszystkich nanoproduktów. Konieczne jest ujednolicenie metodologii oceny toksyczności oraz cytotoksyczności dla każdego typu nanocząstek [Cegłowski, Schroeder 2012]. Ważne jest zdefiniowanie mechanizmów biologicznych wywołujących toksyczność nanocząstek oraz sposobu ich usuwania z organizmu.

Istotne są również regulacje prawne dotyczące wprowadzania nanomateriałów na otwarty rynek oraz postępowania z nimi. W Unii Europejskiej opracowywane są dyrektywy dotyczące wymagań stawianych nanoproduktom w celu zapewnienia bezpieczeństwa pacjentom oraz osobom pracującym zawodowo z nanocząsteczkami, jak również ochrony środowiska [Snopczyński i in. 2009]. Osoby badające nanocząstki są narażone na ich wnikanie do organizmu przez układ oddechowy oraz skórę. W związku z tym prace są wykonywane w rękawicach, maskach ochronnych oraz w komorach laminarnych. Nanocząsteczki, jeśli przekroczą barierę skóry bądź układu oddechowego, łatwo mogą przenikać do dowolnego miejsca organizmu. Regulacje prawne powinny

zapewnić możliwość korzystania z nowych technologii przy zachowaniu pełnego bezpieczeństwa. Ważne są regulacje względem ochrony pracownika, chemikaliów oraz zasad wprowadzania na rynek nowych nanoproductów. W roku 2009 zostało wydane rozporządzenie nakazujące umieszczanie w wykazie składników informacji o wszystkich zawartych w postaci nanomateriałów substancjach (włącznie z dopiskiem „nano” po nazwie) [Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady ... 2009].

9. Podsumowanie

Wprowadzanie na rynek komercyjny wyrobów medycznych w skali nanometrycznej odbywać się będzie prawdopodobnie na coraz większą skalę. Nanomedycyna daje nadzieję na opracowanie metod diagnostyki i leczenia w zakresie wielu chorób, na które do tej pory nie jest znana skuteczna terapia. Ponadto nanotechnologia pozwala na wcześniejsze wykrywanie chorób, przez co zwiększa szanse skutecznego wyleczenia pacjenta. Zastosowanie w nanomedycynie znajdują liposomy, dendrymery, kropki kwantowe, materiały węglowe, nanokompozyty oraz nanomateriały pochodzenia biologicznego. Wykorzystywane są one m.in. w terapiach genowych, jako nośniki leków, pokrycia na implanty oraz szczepionki i materiały opatrunkowe nowych generacji. Istnieją jednak zagrożenia wynikające ze stosowania nanomateriałów, spowodowane m.in. możliwością przekraczania bariery krew-mózg oraz potencjalnym wpływem nanoproductów na metabolizm komórek [Cegłowski, Schroeder 2012]. Dlatego niezwykle ważne jest dokładne przebadanie ich wpływu krótko- i długotrwałego na organizm ludzki oraz ustalenie nieszkodliwych dawek poszczególnych nanoproductów.

Literatura

- Alcala M.A., Shade C.M., Uh H. i in., 2011, *Preferential accumulation within tumors and in vivo imaging by functionalized luminescent dendrimer lanthanide complexes*, *Biomaterials*, vol. 32(35), s. 9343-9352.
- Basu T., Solanki P.R., Malhotra B., 2008, *Recent advances in carbon nanotubes based biosensors*, *Sensors*, vol. 8, s. 2.
- Bazan A., Przepiórkowska A., 2010, *Liposomy naturalne alternatywą dla kosmetyki pielęgnacyjnej*, *Świat Przemysłu Kosmetycznego*, vol. 1, s. 26-28.
- Behan B.L., DeWitt D.G., Bogdanowicz D.R. i in., 2011, *Single-walled carbon nanotubes alter Schwann cell behavior differentially within 2D and 3D environments*, *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, vol. 96(1), s. 46-57.
- Bertrand N., Wu J., Xu X. i in., 2014, *Cancer nanotechnology: The impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology*, *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 66, s. 2-25.
- Bryington M.S., Hayashi M., Kozai Y. i in., 2013, *The influence of nano hydroxyapatite coating on osseointegration after extended healing periods*, *Dental Materials*, vol. 29(5), s. 514-520.
- Cegłowski M., Schroeder G., 2012, *Toksykologia nanomateriałów*, [w:] Schroeder G. (red.), *Kosmetyki – bioaktywne składniki*, Cursiva, Kostrzyn.

- Chan W.C., Nie S., 1998, *Quantum dot bioconjugates for ultrasensitive nonisotopic detection*, Science, vol. 281(5385), s. 2016-2018.
- Chen X., Schluesener H.J., 2008, *Nanosilver: A nanoparticle in medical application*, Toxicology Letters, vol. 176(1), s. 1-12.
- Cho W.-S., Kang B.-C., Lee J.K. i in., 2013, *Comparative absorption, distribution, and excretion of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles after repeated oral administration*, Particle and Fibre Toxicology, vol. 10(1), s. 9.
- Cho Y., Borgens R.B., 2010, *The effect of an electrically conductive carbon nanotube/collagen composite on neurite outgrowth of PC12 cells*, Journal of Biomedical Materials Research. Part A, vol. 95(2), s. 510-517.
- Chu P.K., Li L., 2006, *Characterization of amorphous and nanocrystalline carbon films*, Materials Chemistry and Physics, vol. 96(2-3), s. 253-277.
- Cormode D.P., Roessl E., Thran A. i in., 2010, *Atherosclerotic plaque composition: Analysis with multicolor CT and targeted gold nanoparticles*, Radiology, vol. 256(3), s. 774-782.
- Costa J., 1999, *Nanoparticles from low-pressure, low-temperature plasmas*, [w:] Nalwa H.S. (red.), *Handbook of Nanostructured Materials and Nanotechnology*, Academic Press, San Diego.
- Darwish A., Hassanien A.E., 2011, *Wearable and implantable wireless sensor network solutions for healthcare monitoring*, Sensors, vol. 11(6), s. 5561-5595.
- De Jong W.H., Van Der Ven L.T.M., Sleijffers A. i in., 2013, *Systemic and immunotoxicity of silver nanoparticles in an intravenous 28 days repeated dose toxicity study in rats*, Biomaterials, vol. 34(33), s. 8333-8343.
- Dorocki S., Kula A., 2015, *Przestrzenne zróżnicowanie rozwoju nanotechnologii w Europie*, Prace Komisji Geografii Przemysłu Polskiego Towarzystwa Geograficznego, vol. 29(1), s. 27-41.
- Dreaden E.C., Austin L.A., Mackey M.A., El-Sayed M.A., 2012, *Size matters: Gold nanoparticles in targeted cancer drug delivery*, Therapeutic Delivery, vol. 3(4), s. 457-478.
- Franiak-Pietryga I., Ziółkowska E., Ziemia B. i in., 2013, *The influence of maltotriose-modified poly(propylene imine) dendrimers on the chronic lymphocytic leukemia cells in vitro: Dense shell G4 PPI*, Molecular Pharmaceutics, vol. 10(6), s. 2490-2501.
- Frąckowiak D., Staśkowiak E., Łukasiewicz J., 2005, *Kropki kwantowe w biotechnologii i medycynie*, Postępy Fizyki, vol. 56(1), s. 12-19.
- Fu S., Tian C., 2015, *Nanocellulose and its application for shape-memory materials*, [w:] Thakur V.K., Thakur M.K. (red.), *Eco-friendly Polymer Nanocomposites*, Springer India, New Delhi.
- Fulekar M.H., 2010, *Nanotechnology: Importance and Applications*, IK International Publishing House Pvt. Ltd, New Delhi.
- Gao X., Yang L., Petros J.A. i in., 2005, *In vivo molecular and cellular imaging with quantum dots*, Current Opinion in Biotechnology, vol. 16, s. 63-72.
- Gao Y., Gopee N.V., Howard P.C., Yu L.-R., 2011, *Proteomic analysis of early response lymph node proteins in mice treated with titanium dioxide nanoparticles*, Journal of Proteomics, vol. 74(12), s. 2745-2759.
- Ge L., Li Q., Wang M. i in., 2014, *Nanosilver particles in medical applications: Synthesis, performance, and toxicity*, International Journal of Nanomedicine, vol. 9, s. 2399-2407.
- Gould S.W.J., Fielder M.D., Kelly A.F. i in., 2009, *The antimicrobial properties of copper surfaces against a range of important nosocomial pathogens*, Annals of Microbiology, vol. 59(1), s. 151-156.
- Górzńska M., Gościńska J., Nowak I., 2012, *Liposomy w kosmetyce – otrzymywanie, właściwości fizykochemiczne i zastosowanie*, [w:] Schroeder G. (red.), *Kosmetyki – bioaktywne składniki*, Cur-siva, Kostrzyn.
- Haniu H., Saito N., Matsuda Y. i in., 2012, *Basic potential of carbon nanotubes in tissue engineering applications*, Journal of Nanomaterials, 2012, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/343747343747>.
- Hebda M., Łopata A., 2012, *Grafen – materiał przyszłości*, Czasopismo Techniczne. Mechanika, vol. 109(8-M), s. 45-53.

- Homaeigohar S., Elbahri M., 2014, *Nanocomposite electrospun nanofiber membranes for environmental remediation*, *Materials*, vol. 7(2), s. 1017-1045.
- Huang P., Xu C., Lin J. i in., 2011, *Folic acid-conjugated graphene oxide loaded with photosensitizers for targeting photodynamic therapy*, *Theranostics*, vol. 1, s. 240-250.
- Huang X., El-Sayed M.A., 2011, *Plasmonic photo-thermal therapy (PPTT)*, *Alexandria Journal of Medicine*, vol. 47(1), s. 1-9.
- Hussain F., 2006, *Review article: Polymer-matrix nanocomposites, processing, manufacturing, and application: An overview*, *Journal of Composite Materials*, vol. 40(17), s. 1511-1575.
- Indira T.K., Lakshmi P.K., 2010, *Magnetic nanoparticles: A review*, *International Journal of Pharmaceutical*, vol. 3(3), s. 1035-1042.
- Issa B., Obaidat I.M., Albiss B.A., Haik Y., 2013, *Magnetic nanoparticles: Surface effects and properties related to biomedicine applications*, *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 14(11), s. 21266-21305.
- Ito A., Shinkai M., Honda H., Kobayashi T., 2005, *Medical application of functionalized magnetic nanoparticles*, *Journal of Bioscience and Bioengineering*, vol. 100(1), s. 1-11.
- Jacak L., Wójs A., Hawrylak P., 1998, *Creation and structure of quantum dots*, [w:] L. Jacak L., Wójs A., Hawrylak P. (red.), *Quantum Dots*, Springer, Berlin-Heidelberg.
- Jankowski A., Sarecka-Hujar B., Wysocka J., 2011, *Liposomy – postać modyfikująca transport substancji aktywnych przez skórę. Część 1. Zastosowanie w transporcie leków o działaniu miejscowym*, *Annales Academiae Medicae Silesiensis*, vol. 65(4), s. 38-44.
- Jarżab A., Skowicki M., Witkowska D., 2013, *Szczepionki podjednostkowe – antygeny, nośniki, metody koniugacji i rola adiuwantów*, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* (online), vol. 67, s. 1128-1143.
- Jin S., Hu Y., Gu Z. i in., 2011, *Application of quantum dots in biological imaging*, *Journal of Nanomaterials*, vol. 2011, s. 1-13.
- Jurek J., 2015, *Nanotechnologia – fulereny i nanorurki jako nośniki leków*, [w:] Olszówka M., Maciąg K. (red.), *Przegląd nowoczesnych technik i metod leczenia pacjenta*, Fundacja na rzecz Promocji Nauki i Rozwoju TYGIEL, Lublin.
- Juzenas P., Chen W., Sun Y.-P. i in., 2008, *Quantum dots and nanoparticles for photodynamic and radiation therapies of cancer*, *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 60(15), s. 1600-1614.
- Klingeler R., Hampel S., Büchner B., 2008, *Carbon nanotube based biomedical agents for heating, temperature sensing and drug delivery*, *International Journal of Hyperthermia*, vol. 24(6), s. 496-505.
- Kostarelos K., Bianco A., Prato M., 2009, *Promises, facts and challenges for carbon nanotubes in imaging and therapeutics*, *Nature Nanotechnology*, vol. 4(10), s. 627-633.
- Kozubek A., 2004, *Wstęp do technologii liposomowej*, Wydawnictwo Uniwersytetu Ekonomicznego, Wrocław.
- Kozubek A., Sikorski A.F., Szopa J. (red.), 1996, *Molekularna organizacja komórki*, Wydawnictwo Uniwersytetu Wrocławskiego, Wrocław.
- Krauss A.R., Auciello O., Gruen D.M. i in., 2001, *Ultrananocrystalline diamond thin films for MEMS and moving mechanical assembly devices*, *Diamond and Related Materials*, vol. 10(11), s. 1952-1961.
- Kubiak K., Kalinowska H., Peplińska M., Bielecki S., 2009, *Celuloza bakteryjna jako nanobiomateriał*, *Postępy Biologii Komórki*, vol. 25, s. 85-98.
- Kubiak M., 2014, *Dendrymery – fascynujące nanocząsteczki w zastosowaniu w medycynie*, *Chemik*, vol. 68(2), s. 141-150.
- Lahiri D., Rouzaud F., Namin S. i in., 2009, *Carbon nanotube reinforced poly(lactide-caprolactone) copolymer: Mechanical strengthening and interaction with human osteoblasts in vitro*, *ACS Applied Materials and Interfaces*, vol. 1(11), s. 2470-2476.

- Langauer-Lewowicka H., Pawlas K., 2014, *Nanocząstki, nanotechnologia – potencjalne zagrożenia środowiskowe i zawodowe*, Medycyna Środowiskowa, vol. 17(2), s. 7-14.
- Liu J., Yang X., Wang K. i in., 2012, *Combining physical embedding and covalent bonding for stable encapsulation of quantum dots into agarose hydrogels*, Journal of Materials Chemistry, vol. 22(2), The Royal Society of Chemistry, s. 495-501.
- Liu S., Ng A.K., Xu R. i in., 2010, *Antibacterial action of dispersed single-walled carbon nanotubes on Escherichia coli and Bacillus subtilis investigated by atomic force microscopy*, Nanoscale, vol. 2(12), s. 2744-2750.
- Luo J., Wärmländer S.K.T.S., Yu C.-H. i in., 2014, *The A β peptide forms non-amyloid fibrils in the presence of carbon nanotubes*, Nanoscale, vol. 6(12), s. 6720-6726.
- Martinelli V., Cellot G., Fabbro A. i in., 2013, *Improving cardiac myocytes performance by carbon nanotubes platforms*, Frontiers in Physiology, vol. 4, s. 239.
- McShan D., Ray P.C., Yu H., 2014, *Molecular toxicity mechanism of nanosilver*, Journal of Food and Drug Analysis, vol. 22(1), s. 116-127.
- Melo M.A.S., Guedes S.F.F., Xu H.H.K., Rodrigues L.K.A., 2013, *Nanotechnology-based restorative materials for dental caries management*, Trends in Biotechnology, vol. 31(8), s. 459-467.
- Mielcarek J., Skupin P., 2011, *Funkcjonalizacja nanorurek węglowych jako potencjalnych nośników leków*, Przegląd Lekarski, vol. 68(3), s. 167-170.
- Miller C.R., Bondurant B., McLean S.D. i in., 1998, *Liposome-cell interactions in vitro: Effect of liposome surface charge on the binding and endocytosis of conventional and sterically stabilized liposomes*, Biochemistry, vol. 37(37), s. 12875-12883.
- Mohanty S., Nayak S.K., Kaith B.S., Kalia S., 2015, *Polymer Nanocomposites based on Inorganic and Organic Nanomaterials*, Wiley, New Jersey.
- Ni G., Wang Y., Wu X. i in., 2012, *Graphene oxide absorbed anti-IL10R antibodies enhance LPS induced immune responses in vitro and in vivo*, Immunology Letters, vol. 148(2), s. 126-132.
- Nichita C., Stamatin I., 2013, *The antioxidant activity of the biohybrides based on carboxylated/hydroxylated carbon nanotubes-flavonoid compounds*, Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures, vol. 8(1), s. 445-455.
- Nobelprize.org, 2014a, *Press Release: The 1996 Nobel Prize in Chemistry*, http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1996/press.html (21.11.2015).
- Nobelprize.org, 2014b, *The Nobel Prize in Physics 2010*, http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/2010/ (21.11.2015).
- Pandey A.P., Karande K.P., More M.P. i in., 2014, *Graphene based nanomaterials: Diagnostic applications*, Journal of Biomedical Nanotechnology, vol. 10(2), s. 179-204.
- Park Y.J., Park S.Y., In I., 2011, *Preparation of water soluble graphene using polyethylene glycol: Comparison of covalent approach and noncovalent approach*, Journal of Industrial and Engineering Chemistry, vol. 17(2), s. 298-303.
- Paul D.R., Robeson L.M., 2008, *Polymer nanotechnology: Nanocomposites*, Polymer, vol. 49(15), s. 3187-3204.
- Polcyn P., Janiszewska J., Lipkowski A., Urbańczyk-Lipkowska Z., 2009, *Synteza, metody identyfikacji i wybrane medyczne zastosowania dendrymerów*, Polimery, vol. 54(6), s. 405-416.
- Qian X., Vangala S., Wasserman D., Goodhue W.D., 2010, *High-optical-quality nanosphere lithographically formed InGaAs quantum dots using molecular beam epitaxy assisted GaAs mass transport and overgrowth*, Journal of Vacuum Science & Technology B, vol. 28(3), s. C3C9-C3C14.
- Quek C.-H., Leong K.W., 2012, *Near-infrared fluorescent nanoprobes for in vivo optical imaging*, Nanomaterials, vol. 2(2), s. 92-112.
- Raj S., Jose S., Sumod U.S., Sabitha M., 2012, *Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges*, Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences, vol. 4(3), s. 186-193.
- Rastogi V., Yadav P., Bhattacharya S.S. i in., 2014, *Carbon nanotubes: An emerging drug carrier for targeting cancer cells*, Journal of Drug Delivery, vol. 2014, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/670815>.

- Rodríguez A.H., Meza-Montes L., 2006, *Some electronic and optical properties of self-assembled quantum dots: Asymmetries in a lens domain*, *Physica Status Solidi (B)*, vol. 243(6), s. 1276-1285.
- Ronzhin N.O., Baron A.V, Mamaeva E.S. i in., 2013, *Nanodiamond-based tests systems for biochemical determination of glucose and cholesterol*, *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, vol. 4, s. 242-246.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1223/2009 z dnia 30 listopada 2009 r. dotyczące produktów kosmetycznych (wersja przekształcona), *Dziennik Urzędowy UE L 342/59*.
- Rzeszutek J., Matysiak M., Czajka M. i in., 2014, *Zastosowanie nanocząstek i nanomateriałów w medycynie*, *Hygeia Public Health*, vol. 49(3), s. 449-457.
- Sarath Chandra V., Baskar G., Suganthi R.V. i in., 2012, *Blood compatibility of iron-doped nanosize hydroxyapatite and its drug release*, *CS Applied Materials & Interfaces*, vol. 4(3), s. 1200-1210.
- Sarecka-Hujar B., Jankowski A., Wysocka J., 2011, *Liposomy – postać modyfikująca transport substancji aktywnych przez skórę. Część 2. Zastosowanie w transporcie leków o działaniu ogólnoustrojowym*, *Annales Academiae Medicae Silesiensis*, vol. 65(4), s. 45-50.
- Savla R., Taratula O., Garbuzenko O., Minko T., 2011, *Tumor targeted quantum dot-mucin 1 aptamer-doxorubicin conjugate for imaging and treatment of cancer*, *Journal of Controlled Release*, vol. 153(1), s. 16-22.
- Sebestik J., Reinis M., Jezek J., 2012, *Dendrimers in neurodegenerative diseases*, [w:] Sebestik J., Reinis M., Jezek J. (red.), *Biomedical Applications of Peptide-, Glyco- and Glycopeptide Dendrimers, and Analogous Dendrimeric Structures*, Springer Vienna, Vienna.
- Sękowski S., Gabryelak T., 2007, *Oddziaływanie dendrymerów poliamidoaminowych (PAMAM) z jonami metali i jego zastosowanie*, *Kosmos. Problemy Nauk Biologicznych*, vol. 56(1-2), s. 99-106.
- Sękowski S., Miłowska K., Gabryelak T., 2008, *Dendrymery w naukach biomedycznych i nanotechnologii*, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* (online), vol. 62, s. 725-733.
- Simone E.A., Dziubla T.D., Muzykantov V.R., 2008, *Polymeric carriers: Role of geometry in drug delivery*, *Expert Opinion on Drug Delivery*, vol. 5(12), s. 1283-1300.
- Singh V., Joung D., Zhai L. i in., 2011, *Graphene based materials: Past, present and future*, *Progress in Materials Science*, vol. 56(8), s. 1178-1271.
- Skólmowska M., Kmiec M., 2011, *Enzymosomy antyoksydacyjne – właściwości i zastosowanie*, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* (online), vol. 65, s. 640-644.
- Snopczyński T., Góralczyk K., Czaja K. i in., 2009, *Nanotechnologia – możliwości i zagrożenia*, *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, vol. 60(2), s. 101-111.
- Świdwińska-Gajewska A.M., 2007, *Nanocząstki (część 2) – Korzyści i ryzyko dla zdrowia*, *Medycyna Pracy*, vol. 58(3), s. 253-263.
- Terzyk A.P., Kruszką B., Wiśniewski M., 2011, *Czy wkoło nas wyrośnie nanorurkowy las?*, *Wiadomości Chemiczne*, vol. 65(1-2), s. 111-134.
- The Freedonia Group, 2010, *World Nanomaterials – Industry Study with Forecasts for 2013, 2018 & 2025*, The Freedonia Group, Cleveland, USA.
- Torres F.G., Commeaux S., Troncoso O.P., 2012, *Biocompatibility of bacterial cellulose based biomaterials*, *Journal of Functional Biomaterials*, vol. 3(4), s. 864-878.
- Urbańczyk-Lipkowska Z., 2008, *Dendrymery w naukach biomedycznych*, *Gazeta Farmaceutyczna*, vol. 11, s. 725-733.
- Vaseem M., Umar A., Hahn Y., 2010, *ZnO nanoparticles: Growth, properties, and applications*, [w:] Vaseem M., Umar A., Hahn Y. (red.), *Metal Oxide Nanostructures and Their Applications*, American Scientific Publishers, Valencia (California).
- Veetil J.V., Ye K., 2009, *Tailored carbon nanotubes for tissue engineering applications*, *Biotechnology Progress*, vol. 25(3), s. 709-721.
- Vögtle F., Richardt G., Werner N., 2009, *Dendrimer Chemistry: Concepts, Syntheses, Properties, Applications*, Wiley-VCH, Weinheim.

- Wang T., Mancuso J.J., Sapozhnikova V. i in., 2012, *Dual-wavelength multifrequency photothermal wave imaging combined with optical coherence tomography for macrophage and lipid detection in atherosclerotic plaques using gold nanoparticles*, Journal of Biomedical Optics, vol. 17(3), <http://dx.doi.org/10.1117/1.JBO.17.3.036009>.
- Wang Y., Yang F., Zhang H.X. i in., 2013, *Cuprous oxide nanoparticles inhibit the growth and metastasis of melanoma by targeting mitochondria*, Cell Death & Disease, vol. 4, s. e783.
- Wiglusz R.J., 2012, *Nano-hydroksyapatyty w zastosowaniach biomedycznych*, Postępy Farmacji, vol. 1, s. 30-32.
- Wijnhoven S.W.P., Peijnenburg W.J.G.M., Herberts C.A. i in., 2009, *Nano-silver – A review of available data and knowledge gaps in human and environmental risk assessment*, Nanotoxicology, vol. 3(2), s. 109-138.
- Wiśniewski M., Rossochacka P., Werengowska-Ciećwierz K. i in., 2013, *Medyczne aspekty nanostrukturalnych materiałów węglowych*, Inżynieria i Ochrona Środowiska, vol. 16(2), s. 255-261.
- Xu A., Chai Y., Nohmi T., Hei T.K., 2009, *Genotoxic responses to titanium dioxide nanoparticles and fullerene in gpt delta transgenic MEF cells*, Particle and Fibre Toxicology, vol. 6, s. 3.
- Yang W., Chen Y., Cheng W., 2014, *Properties of DNA-capped nanoparticles*, [w:] Bhushan B., Luo D., Schricker S.R., Sigmund W., Zauscher S. (red.), *Handbook of Nanomaterials Properties*, Springer, Berlin-Heidelberg.
- Yang Z., Zhang Y., Yang Y. i in., 2010, *Pharmacological and toxicological target organelles and safe use of single-walled carbon nanotubes as drug carriers in treating Alzheimer disease*, Nanomedicine, vol. 6(3), s. 427-441.
- Zhang Y., Wang T.-H., 2012, *Quantum dot enabled molecular sensing and diagnostics*, Theranostics, vol. 2(7), s. 631-654.
- Zhou F., Xing D., Ou Z. i in., 2009, *Cancer photothermal therapy in the near-infrared region by using single-walled carbon nanotubes*, Journal of Biomedical Optics, vol. 14(2), <http://dx.doi.org/10.1117/1.3078803>.
- Ziółczyk P., Miller E., Przybył M., 2014, *ZnS Cu-doped quantum dots*, Biotechnology&Food Sciences, vol. 78(1), s. 53-69.
- Zong C., Qian X., Tang Z. i in., 2014, *Biocompatibility and bone-repairing effects: Comparison between porous poly-lactic-co-glycolic acid and nano-hydroxyapatite/poly(lactic acid) scaffolds*, Journal of Biomedical Nanotechnology, vol. 10(6), s. 1091-1104.
- Żwawiak J., Sowa-Kasprzak K., 2014, *Nanocząstki w roli nośników substancji aktywnych*, Farmacja Współczesna, vol. 7, s. 175-182.