Dominika Dobko[1], Dominika Nguyen Ngoc[2]
[1] Studenckie Koło Naukowe Analityków Weterynaryjnych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie
[2]Zakład Patofizjologii Katedra Przedklinicznych Nauk Weterynaryjnych Wydział Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

NANOCZĄSTECZKI W ZASTOSOWANIU BIOMEDYCZNYM

Streszczenie
Szybki rozwój nanotechnologii pozwala na wykorzystywanie jej w wielu dziedzinach naukowych. Jest to odłam inżynierii materiałowej, zajmujący się zmianą właściwości fizycznych i chemicznych cząstek. Jest pomocna w rozwoju kosmetyków, komputerów, farb oraz lekarstw. Mimo przeszkód rozwój nanotechnologii w obrębie przemysłu pozwoli na rozwiązanie wielu światowych wyzwań oraz na wzrost ekonomiczny przy ochronie naturalnych zasobów planety. Celem niniejszej pracy było przybliżenie informacji dotyczących powstawania nanocząstek oraz wpływ postępu naukowego na zastosowanie ich w strefie biomedycznej. Najczęstszymi metodami tworzenia nanocząstek jest metoda strącania, metoda zol-żel, koloidalna oraz solwotermalna. Nanocząstki budzą ogromne nadzieje w medycynie w zakresie diagnostyki oraz terapii wielu schorzeń. Możliwa jest łatwa kontrola oraz optymalizacja właściwości fizycznych i chemicznych. Cząstki mają zdolność do krążenia w organizmie przez określony czas oraz mogą się kumulować w wybranych obszarach organizmu.

Abstract
The rapid development of nanotechnology allows it to be used in many scientific fields. It is a faction of materials engineering that deals with changing physical and chemical properties. It is helping in the development of cosmetics, computers, paints and medicines. Despite the obstacles, the development of nanotechnology within the industry will help solve many of the world's challenges and increase economic growth while protecting the planet's natural resources. The purpose of this paper is to provide information on the formation of nanoparticles and the impact of scientific advances on their application in the biomedical zone. The most common methods of forming nanoparticles are precipitation, sol-gel, colloidal and sdolivothermal methods. Nanoparticles make it possible to raise great hopes in medicine in the field of diagnosis and therapy of many diseases. Easy control and optimization of physical and chemical properties are possible. The particles have the ability to circulate in the body for a certain period of time and can accumulate in selected areas of the body.

Słowa kluczowe: nanocząstki, nanotechnologia, nośniki, biomedycyna

Wstęp

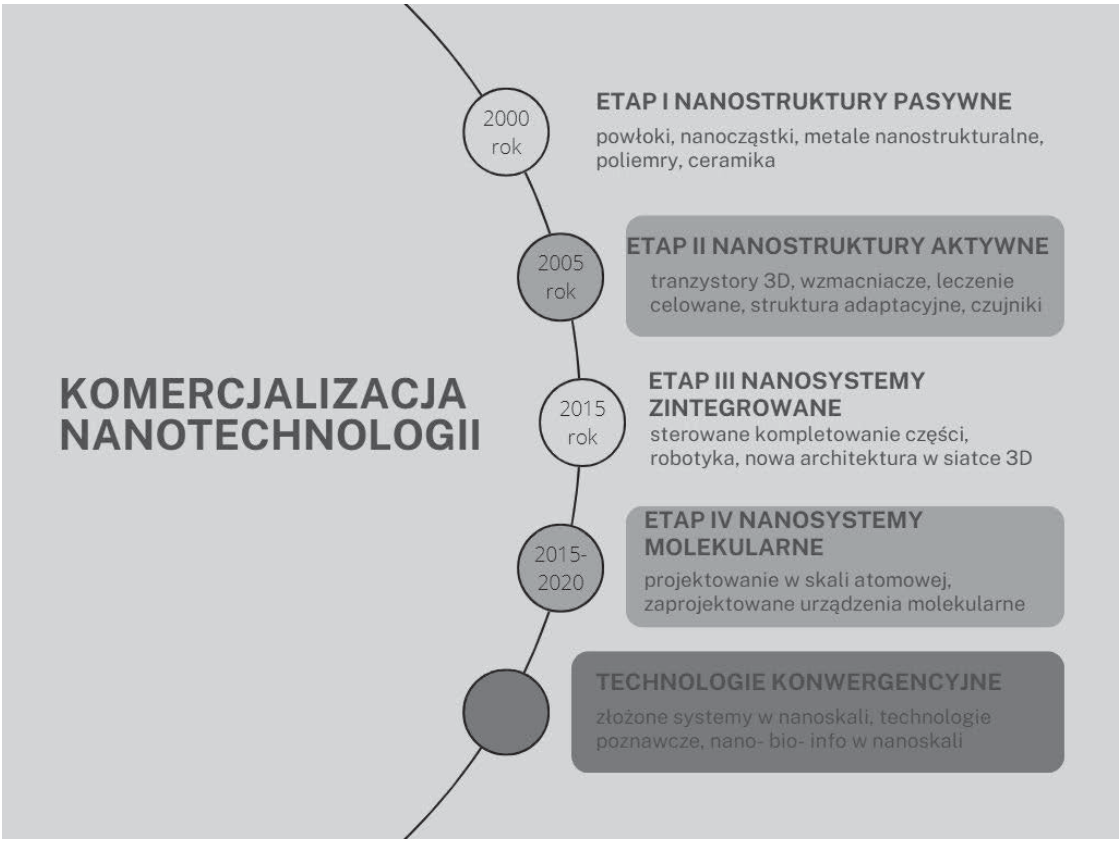
Nanotechnologia jest jedną z najdynamiczniej rozwijających się dziedzin inżynierii materiałowej. Jej zadaniem jest modelowanie mikrostruktury materiałów, tak aby uzyskać oczekiwane właściwości (Świderska-Środa i in., 2016). Wykorzystuje się w niej nietypowe właściwości substancji, które pojawiają się po osiągnięciu ziarna o krytycznej wielkości lub wydzieleń, rozmiaru cząstek oraz grubości warstwy. Wielkość krytyczna jest różna w zależności od struktury, natomiast powinna się ona mieścić w przedziale 1-100 nm (Siegel, Roco, 1999). Cząstki te nie są definiowane jednoznacznie, ponieważ charakteryzują się tym, że mogą mieć różną wielkość, kształt oraz mogą być wieloskładnikowe (Kurzydłowski, Lewandowska, 2023).

Inaczej nanotechnologię można określić jako odłam inżynierii materiałowej, w którym kluczowa jest morfologia oraz rozmiar elementów struktury – te 2 cechy mogą mieć większy wpływ na cechy substancji niż jej skład chemiczny (Łojkowski i in., 2016).

Ludzie stale dążą do zwiększenia precyzji z jaką kształtują i badają strukturę materiałów oraz metod ich obróbki. W dniach dzisiejszych naukowcy mają możliwości rutynowego produkowania oraz obserwowania cząstek mniejszych od 1 nm. Współczesne urządzenia zdecydowanie skracają czas „od badań do działania" (Van de Voorode i in., 2015). Praca nad nanocząstkami w szczególny sposób łączy dziedziny takie jak fizyka, chemia, biochemia, biologia i biofizyka. Zbliżony rozmiar nanostruktur do struktur biologicznych bakterii, wirusów, białek) daje możliwość zastosowania nanobiotechnologii w wielu obszarach m. in. biologii, medycyny, diagnostyki, terapii (Łojkowski i in., 2016).

Celem niniejszej pracy było przedstawienie dotychczasowych informacji dotyczących powstawania nanocząstek oraz wpływu postępu naukowego na zastosowanie ich w strefie biomedycznej.

Nanotechnologia jest powszechna w środowisku naukowym. Ciągle badania nad nanocząstkami spowodowały pojawienie się wielu ich rodzajów na rynku. Mimo, że wieloelementowe nanosystemy pozwalają na rozwój nanoarchitektury zauważono, że nanostruktury tworzone z połączeń materiałów różnych pod względem morfologicznym oraz chemicznym są rzadko wykorzystywane. Nanoarchitektura pozwala na rozwinięcie właściwości mechanicznych, fotonicznych oraz optycznych nanocząstek. Część z nich jest wykorzystywana jako np. diody laserowe bądź baterie (Łojkowski i in., 2016).



Rycina 1. Etapy rozwoju komercyjnej nanotechnologii

Źródło: opracowanie własne

Coraz więcej produktów jest ulepszana dzięki nanotechnologii. Pomaga ona w rozwoju komputerów, kosmetyków, farb czy lekarstw. W dniach dzisiejszych widać poprawę ekonomiczną małych oraz średnich firm. Mimo przeszkód rozwój nanotechnologii w obrębie przemysłu pozwoli na rozwiązanie wielu światowych wyzwań oraz na wzrost ekonomiczny przy ochronie naturalnych zasobów planety.



Rycina 2. Cykl życia nanocząstki

Źródło: opracowanie własne

Metoda tworzenia nanocząstek powinna być możliwie jak najprostsza oraz tania. Równocześnie powinna umożliwiać otrzymywanie cząstek o odpowiedniej budowie, kształcie i strukturze (Narkiewicz, 2016).

Sposoby otrzymywania nanocząstek można podzielić na dwie kategorie:

- „z góry na dół" (ang. *top-down*) – rozdrabnianie, trawienie większych cząstek aż do osiągnięcia rozmiaru nano
- „z dołu do góry" (ang. *bottom-up*) – uzyskiwanie nanocząstek z mniejszych elementów (Cademartiri i in., 2011).

Istotną rolę w wytwarzaniu nanocząstek odgrywa również układ fazowy, w jakim dochodzi do ich wytworzenia. Są to:

- metody w fazie gazowej
- metody w fazie ciekłej
- metody w fazie stałej.

Powierzchnia nanocząstek bezpośrednio po syntezie jest poddawana modyfikacji, aby nadać im odpowiednie właściwości oraz zapobiegać ich aglomeracji, czyli samoistnego łączenia w większe struktury. Modyfikacja wspomaga również wytworzenie otoczki, która ma na celu ochronę nanocząstki. Powierzchnia nanocząstki może mieć charakter hydrofilowy, hydrofobowy lub amfifilowy (zarówno hydrofilowy jak i hydrofobowy), co pozwala na lepszą dyspersję w środowisku (Sperling, 2008).

W fazie ciekłej realizowane są metody syntezy chemicznej – bottom-up (Narkiewicz, 2016). Bazują one na:

- kontroli kinetycznej zarodkowania oraz wzrostu cząsteczek,
- stabilizacji elektrostatycznej w zawiesinie,
- wprowadzeniu separatorów przestrzennych.

Do najczęściej stosowanych metod pozyskiwania nanocząstek w roztworach zalicza się: metodę strącania, metodę solwotermalna, zol-żel oraz metodę koloidalną. Cechuję się one łatwością wykonania oraz niską ceną. Niestety wiąże się to z niską wydajnością produkcji oraz często dochodzi do aglomeracji nanocząstek.

- STRĄCANIE – metoda strącania cząstek z roztworu rozpoczyna się od dodania zasadowego odczynnika strącającego do roztworów soli. Zachodzi przy tym wzrost pH oraz finalnie strącenie osadu. Decydujący wpływ ma kolejność podawania odczynników. Zaletą jest prostota w realizacji, natomiast główną wadą jest skomplikowany mechanizm. W pierwszej kolejności powstają zarodki nowej fazy, kolejno następuje ich wzrost oraz starzenie. Wielkość cząstek wzrasta z czasem.
- METODA ZOL–ŻEL – w tej metodzie pierwszym krokiem jest uzyskanie zawiesiny zol, w której nie dochodzi do sedymentacji (opadania) cząsteczki ciała stałego. Prekursorami mogą być sole nieorganiczne metali, alkiloalkoholany metali, alkoholany metali, mrówczany metali oraz octany metali. Następnie zol ulega przemianie w żel. W roztworze macierzystym żel starzeje się a dzięki temu po przemyciu możliwe jest dowolne formowanie masy. Metoda ta stosowana jest do otrzymania takich związków jak tlenek krzemu, cezu czy tytanu.
- METODY KOLOIDALNE – przykładem jest proces otrzymywania nanocząstek złota w micelach. Nieorganiczne złoto wiąże się z winylopirydyną z kopolimeru typu A-B lub poprzez redukcję kwasu tetrachlorozłotowęglotiosiarczanem w obecności odczynnika stabilizującego. Dzięki użyciu hydrazyny można otrzymać cząstki metalicznej miedzi w odwrotnych micelach. Wzrost wielkości klasterów z 2 do 10 nm zaobserwowano wraz ze wzrostem zawartości wody w roztworze.

- METODY SOLWOTERMALNE – proces przebiega wraz przeprowadzeniem reakcji chemicznej w temperaturze, która przekracza temperaturę wrzenia rozpuszczalnika. Ważnym aspektem jest również atmosfera z podwyższonym ciśnieniem. Główne ich zastosowanie to przekształcenie materiału amorficznego w krystaliczny. W porównaniu do metody strącenia zaobserwowano, że dzięki metodzie solwotermalnej można uzyskać o wiele mniejszy rozrzut wielkości nanocząstek (Sibera i in., 2009).

Można również otrzymać nanocząstki w fazie gazowej. Stosuje się tu najczęściej CVD (ang. *ChemicalVapourDeposition* – chemiczne osadzanie z fazy gazowej) oraz PVD (ang. *PhysicalVapourDeposition* – fizyczne osadzanie z fazy gazowej). Najczęściej wykorzystywany jest do otrzymania cząstek metali oraz tlenków metali. W ten sposób naukowcy powszechnie uzyskują metale zakapsułkowane w węglu.

Generowanie fazy gazowej, która zawiera pary składnika osadzonego najczęściej zachodzi dzięki ogrzewaniu ciała stałego. Zarodkowanie zachodzi w sposób:

- heterogeniczny – w wyniku reakcji chemicznej (CVD) lub po zetknięciu się par z zimnym nośnikiem (PVD)
- homogeniczny – po ochłodzeniu się par w fazie gazowej.

Zarodki rosną w wyniku zderzeń i kondensacji – powstające cząstki są różnej wielkości i mają różną morfologię.

Metodą otrzymywania nanocząstek w fazie stałej to w głównej mierze technika typu *top-down*. Związana jest ona zmieleniem, rozdrabnianiem oraz ucieraniem. Częstym produktem powstającym z tej metody jest nanocząstka zbudowana z minerałów, takich jak węgle, glinki oraz metale. Zaletą tej metody jest nieskomplikowana technika oraz prosta aparatura. Wady natomiast dotyczą dużego zużycia energii, znacznych defektów nanocząstek, dużego rozrzutu wielkości cząstek, prawdopodobieństwa ich aglomerowania oraz możliwość zanieczyszczenia materiałem, z którego zbudowana jest aparatura (Narkiewicz, 2016). Podczas rozdrabniania, gdy cząstki osiągnął nanometrowe rozmiary jest coraz większe prawdopodobieństwo na duże oddziaływanie między cząstkami. To prowadzi do spontanicznej aglomeracji oraz do wzrostu lepkości mieszaniny. Aby uniknąć występowania tego zjawiska metoda ta została ulepszona poprzez dodawanie stabilizatorów koloidalnych przy przeprowadzaniu procesów rozdrabniania.

Jest jeszcze wiele innych metod otrzymywania nanocząstek, są to między innymi:

- metoda samoorganizacji
- rozdrabnianie wybuchowe i elektroeksplozja
- techniki mikrofalowe

- metoda wyładowania łukowego
- techniki ultradźwiękowe
- metoda próżniowego odparowania przepływającego płynu
- metoda elektroosadzania
- powlekanie obrotowe
- strącanie w płynach w stanie nadkrytycznym
- kontrolowana krystalizacja z amorficznych prekursorów
- metody z udziałem mikroorganizmów.

Nanocząstki wywołują ogromne nadzieje w medycynie, zarówno w diagnostyce, jak i terapii wielu schorzeń. Wykorzystanie nanotechnologii pozwala na łatwą kontrolę i optymalizację właściwości fizycznych i chemicznych tych cząstek poprzez zmianę ich wielkości i kształtu (Roguska, 2016). Dzięki odpowiedniej modyfikacji, nanocząstki mogą krążyć w organizmie przez określony czas i kumulować się w wybranych obszarach organizmu. Istnieją różne techniki obrazowania, które pozwalają dokładnie określić lokalizację nanocząstek. Są one również wykorzystywane w terapiach lokalizowanych, takich jak terapia fotodynamiczna czy termoterapia.

Zastosowanie nanocząstek w medycynie można podzielić na działanie w następujących kierunkach badawczych:

- nanofarmakologia celowana – w tym przypadku nanocząstki mogą być wykorzystywane jako nośniki leków
- nanodiagnostyka medyczna – nanotechnologia pozwoliła na wykorzystywanie nanocząstek jako znaczników fluorescencyjnych oraz jako biosensory
- nanoterapia medyczna – tak jak już wcześniej było to opisane, nanocząstki mogą być wykorzystywane do terapii miejscowej np. hipertermii
- nanoantyseptyka – nanocząstki takich pierwiastków jak złoto czy srebro mogą być wykorzystywane jako czynniki przeciwbakteryjne
- nanoimplantologia – nanocząstki mogą być stosowane jako dodatki do modyfikacji komercyjnie stosowanych materiałów implantacyjnych.

Coraz większym problemem w medycynie staje się oporność bakterii na antybiotyki. Spowodowało to, że naukowcy zaczęli poszukiwać alternatywnych metod zwalczania tych drobnoustrojów. Bardzo obiecującą opcją jest zastosowanie peptydów przeciwdrobnoustrojowych (AMPs). Peptydy te są wytwarzane przez mikroorganizmy, rośliny oraz zwierzęta. AMPs wykazują wielokierunkowe działanie przeciwdrobnoustrojowe, które obejmuje uszkadzanie błon komórkowych, zaburzanie funkcji enzymatycznych i destabilizację struktur wewnątrzkomórkowych, co prowadzi do śmierci komórki bakteryjnej (Błażewicz i in., 2016). AMPs mogą również oddziaływać z elementami wewnątrzkomórkowymi – hamują syntezę białek, RNA, DNA bądź

hamują działanie enzymów. To również prowadzi do śmierci komórki. Jedną z zalet stosowania AMPs jest fakt, że drobnoustroje rozwijają oporność na nie wolniej w porównaniu do tradycyjnych antybiotyków (Szymczak i in., 2023).

Podatność na degradację enzymatyczną oraz krótki okres półtrwania stanowią ograniczenia w stosowaniu AMPs. Dlatego trwają prace nad wykorzystaniem nanonośników, które mogą poprawić stabilność AMP, chroniąc je przed degradacją, zwiększając ich penetrację do komórek bakteryjnych oraz wpływając na ich aktywność przeciwbakteryjną. Nanocząstki stosowane jako nośniki leków charakteryzują się różnymi właściwościami, dzięki którym znajdują szerokie zastosowanie w biomedycynie. Do najważniejszych nanonośników należą:

- KROPKI KWANTOWE – są to półprzewodnikowe nanokryształy, które mają rozmiar 1,5-10 nm. Ich unikalne właściwości optyczne zawdzięczają zmianom energii pasma, które spowodowane są efektem zamknięcia kwantowego. Energia zamknięcia jest odwrotnie proporcjonalna do ich rozmiaru. Podczas absorpcji światła elektrony są promowane do pasma o wyższym stanie energii z pasma o niższym stanie. Dzięki temu tworzą ekscytony, działające elektrostatycznie. Te właściwości kropek kwantowych czynią je doskonałymi znacznikami fluorescencyjnymi. Ponadto poprzez sprzężenie kropki kwantowej z fragmentem AMPs możliwe jest wytwarzanie fluorescencyjnej nanosondy o wysokiej specyficzności do miejsca stanu zapalnego lub zmiany nowotworowej.
- KUBOSOMY (nanokostki) – powstają w wyniku samoorganizacji w fazie ciekłokrystalicznej cząstek o właściwościach amfifilowych. Ich sześcienne struktury zbudowane są z polarnej główki oraz niepolarnego ogona, co powoduje, że mają charakter surfaktantów. Cecha ta pozwala na inkapsulowanie cząsteczek hydrofilowych, hydrofobowych oraz amfifilowych, a także tworzenia kanałów wodnych i olejowych (Sivadasan i in., 2023).
- LIPOSOMY – to sferyczne, samo zamknięte dwuwarstwy powstające samoistnie z fosfolipidów, które mogą w sposób spontaniczny tworzyć się w wodnej zawiesinie. Cechują się biodegradowalnością, biokompatybilnością, niską toksycznością oraz immunogennością, a postać pęcherzyków sprawia, że są wstanie chronić zamknięte w nich AMPs przed degradacją proteolityczną (Stefanov i in., 2021).
- NIOSOMY – to pęcherzyki na bazie niejonowych środków powierzchniowo czynnych powstające w wyniku samoorganizacji niejonowych amfifilów w środowisku wodnym, powodując powstanie zamkniętych struktur dwuwarstwowych. Struktury te są analogiczne do pęcherzyków fosfolipidowych (liposomów), przez co również są obiecującymi nośnikami leków, ze względu na ich zdolność do

inkapsulacji substancji hydrofilowych raz hydrofobowych (podobnie od kubozomów).

- MICELE POLIMEROWE – są amfifilowymi kulistymi strukturami, składającymi się z hydrofobowego rdzenia i hydrofilowej otoczki. Do ich rdzenia leki mogą być zapakowane na drodze fizycznej enkapsulacji lub poprzez połączenie kowalencyjne. Cechują się wysoką stabilnością oraz biokompatybilnością, a także zdolnością do rozpuszczania substancji trudno rozpuszczalnych (Błaszczak-Świątkiewicz i in., 2013).
- NANOCZĄSTKI POLIMEROWE - składają się z dwóch składników:
  - grupy kationowej (jony amonowe, sulfonowe), która pomaga w wiązaniu polimeru z błoną bakteryjną
  - grupy hydrofobowej – pozwalającej na wniknięcie przez warstwę lipidową. Prowadzi to do uszkodzenia komórki bakteryjnej i jej śmierci.

Do nanocząstek polimerowych zalicza się m.in. nanokapsuły i nanosfery. Nanokapsuły składają się z oleistych rdzeni, w których znajduje się rozpuszczony lek, a powłoka polimerowa odpowiada za kontrolę uwalniania go z rdzenia. W nanosferach wykorzystuje się ciągłą sieć polimerową, w której lek może być przechowywany wewnątrz lub absorbowany na jej powierzchni (Zielińska i in., 2020)

- Hydrożele – są miękkimi materiałami usieciowanymi sieciami hydrofilowych polimerów, które charakteryzują się dużą zawartością wody. Dzięki temu są one biokompatybilne. Używane są one jako soczewki kontaktowe, wypełniacze skórne, oraz jako wektor środków przeciwnowotworowych.
- Dendrymery – to polimerowe cząstki o wielu rozgałęzieniach, odchodzących promieniście od rdzenia znajdującego się w centrum nanostruktury. Na ich końcu znajdują się wolne grupy funkcyjne, które modyfikowane są przez podstawniki. Ich rozmiar można kontrolować poprzez pH, temperaturę oraz stężenie. Dzięki takim właściwościom oraz budowie istnieje możliwość unieruchamiania w nich cząstek leków o spowolnionym uwalnianiu (Kubiak, 2014).
- Nanocząstki tlenku żelaza – to magnetyczne nanocząstki wykorzystywane przy wizualizacji za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI), a sprzężone ze środkiem farmaceutycznym można je nakierowywać za pomocą zewnętrznego pola magnetycznego do miejsca docelowego. Ponadto cechują się niską toksycznością, biodegradowalnością oraz długim czasie krążenia we krwi (Błaszczak-Świątkiewicz i in., 2013).
- Nanocząstki złota – charakteryzują się unikalnymi właściwościami optycznymi, obojętnością oraz biologiczną kompatybilnością.

Posiadają również wysoki stosunek powierzchni do objętości, co znajduje bardzo szerokie zastosowanie w medycynie, w tym badaniach nad diagnostyką oraz leczeniu nowotworów (terapia fototermiczna) (Dreaden i in., 2012).

- Nanocząstki srebra – cechuje szerokie spektrum aktywności bakteriobójczej. Jony Ag+ są zdolne do oddziaływania ze ścianą komórkową bakterii oraz prowadzą do dezorganizacji organelli, przez co ostatecznie do śmierci komórki.
- Nanorurki węglowe – powstają w wyniku zwinięcia warstw grafenowych w cylindryczne struktury. Nanorurki dzieli się na jedno- i wielowarstwowe. Posiadają zdolność przenikania przez błony komórkowe, dzięki czemu są w stanie transportować małe cząstki lub biologiczne makrocząsteczki do wnętrza komórki (Błaszczak-Świątkiewicz i in., 2013).

Wnioski

Zastosowanie nanocząstek w medycynie budzi ogromne nadzieje na przyszłość zarówno w zakresie diagnostyki, jak i terapii wielu schorzeń. Istotną zaletą stosowania nanocząstek jest możliwość łatwej i precyzyjnej kontroli oraz optymalizacji ich właściwości fizykochemicznych poprzez zmianę ich wielkości lub kształtu. Dzięki odpowiedniemu przygotowaniu, nanocząstki mogą krążyć w organizmie nawet przez kilka dni i selektywnie akumulować się w konkretnych obszarach, co umożliwia określenie ich położenia za pomocą odpowiednich technik obrazowania oraz inicjowanie zlokalizowanej terapii, takiej jak termoterapia czy terapia fotodynamiczna. Ponadto, nanocząstki mogą być wykorzystane jako nośniki leków, umożliwiając precyzyjne dostarczanie substancji czynnych do docelowych tkanek lub komórek, co zwiększa ich biodostępność i skuteczność terapeutyczną.

Piśmiennictwo

1. Błaszczak-Świątkiewicz K., Olszewska P., Mikiciuk-Olasik E. (2013), Zastosowanie nanocząsteczek w leczeniu i diagnostyce nowotworów. NOWOTWORY. Journal of Oncology, 4, s. 320-330.
2. Błażewicz I., Jaśkiewicz M., Piechowicz L., Kamysz W., Nowicki R., Barańska- Rybak W. (2016), Rola peptydów przeciwdrobnoustrojowych w wybranych dermatozach. Przegl Dermatol, 103, s. 227-232.
3. Cademartiri L., Ozin G.A. (2011), Nanochemia. Podstawowe koncepcje. Wydawnictwo PWN, Warszawa.
4. Dreaden E.C., Alkilany A.M., Huang X., Murphy C.J., El- Sayed M.A. (2012), The golden age: gold nanoparticles for biomedicine. Chem. Soc. Rev., 2740.
5. Kubiak M. (2014), Dendrymery – fascynujące nanocząsteczki w zastosowaniu w medycynie. CHEMIK, 68, 2, s. 141-150.

6. Kurzydłowski K., Lewandowska M. (2023), Nanomateriały inżynierskie, konstrukcyjne i funkcjonalne. Wydawnictwo Naukowe PWN. Warszawa, s. 354.
7. Sibera D., Jedrzejewski R., Mizeracki J., Presz A., Narkiewicz U., Chudoba T., Łojkowski W. (2009), Synthesis and characterization of ZnO doped with Fe_2O_3 – hydrothermal synthesis and calcination proces. Acta Physica Polonica A, 116, s. 133.
8. Siegel R., Hu E., Roco M.C. (1999), Nanostructure Science and Technology, National Science and Technology Council, Washington.
9. Sivadasan D., Sultan M.H., Alqahtani S.S., Javed S. (2023), Cubosomes in Drug Delivery – A Comprehensive Review on Its Structural Components, Preparation Techniques and Therapeutic Applications. Biomedicines, 11, s. 1114.
10. Sperling R.A. (2008), Praca doktorska, Phillips- Universitat Marburg.
11. Stefanov S.R., Andonova V.Y. (2021), Lipid Nanoparticulate Drug Delivery Systems: Recent Advances in the Treatment of Skin Disorders. Pharmaceuticals (Basel), 14, s. 1083.
12. Szymczak M., Możejko T., Grzegorzek R., Jurczak M., Bauer D., Neubauer K., Sikora M., Michalski J., Sroka P., Setny W., Kamysz E., Szczurek (2023), Discovering highly potent antimicrobial peptides with deep generative model HydrAMP. Nature Communications 14, s. 1453.
13. Świderska-Środa A., Łojkowski W., Lewandowska M., Kurzydłowksi K.J. (2016), Świat nanocząsteczek. Wydawnictwo PWN, Warszawa.
14. Van de Voorde M., Werner M., Fecht H.-J. (2015), The Nano-Micro Interface: Bridging the Micro and Nano Worlds, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
15. Zielińska A., Carreiró F., Oliveira A.M., Neves A., Pires B., Venkatesh D.N., Durazzo A., Lucarini M.; Eder P., Silva A.M., et al. (2020), Polymeric Nanoparticles: Production, Characterization. Toxicology and Ecotoxicology. Molecules, 25, s. 3731.