

Karolina WERENGOWSKA-CIEĆWIERZ<sup>1\*</sup>, Marek WIŚNIEWSKI<sup>1</sup>, Artur P. TERZYK<sup>1</sup>  
Agnieszka BIELICKA<sup>1</sup>, Natalia GURTOWSKA<sup>2</sup>, Tomasz A. DREWA<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wydział Chemii, Zespół Fizykochemii  
Materiałów Węglowych, ul. Gagarina 7, 87-100 Toruń

<sup>2</sup> Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera Uniwersytetu Mikołaja Kopernika  
Zakład Inżynierii Tkanekowej, ul. M. Karłowicza 24, 85-092 Bydgoszcz

<sup>3</sup> Oddział Urologii Ogólnej i Onkologicznej, Specjalistyczny Szpital Miejski  
im. Mikołaja Kopernika, 87-100 Toruń

\*e-mail: karwer@chem.umk.pl, www.chem.uni.forun.pl/~aterzyk

## Badanie cytotoksyczności nowych nośników leków platynowych

Przedstawiono zastosowanie nanorurek węglowych jako potencjalnych kontenerów leków platynowych. Nanorurki węglowe ze względu na swoje właściwości mogą z powodzeniem zostać zastosowane w nowoczesnych nośnikach leków. Budowanie nowych systemów dostarczania chemioterapeutyków na bazie nanorurek węglowych jest nowatorską metodą leczenia chorób nowotworowych. Celem pracy jest przedstawienie metod bio-koniugacji cytostatyków. Chemioterapeutyk może zostać umieszczony we wnętrzu nanorurki węglowej bądź na jej zewnętrznej powierzchni. Metody wprowadzania leków obejmują oddziaływanie niekowalencyjne (adsorpcję) oraz kowalencyjne tworzące grupy: estrowe, amidowe i *N*-acetylohydrazonu. Dodatkowo, tematyka pracy skierowana jest na analizę badań cytotoksycznych nowatorskich układów nanonośników dostarczających związki kompleksowe platyny przeciwko komórkom nowotworowym różnego typu: głowy, szyi, czerniaka, piersi czy jajników. Zastosowanie nowych nośników leków daje możliwości uzyskania satysfakcjonujących rezultatów leczenia chorób nowotworowych.

**Słowa kluczowe:** nanonośniki leków, nanorurki węglowe, badania cytotoksyczności, leki platynowe

### Wstęp

Współczesna medycyna, mimo ogromnego postępu w ostatnich latach, nie dysponuje satysfakcjonującymi metodami leczenia większości chorób nowotworowych. Stosowane terapie nadal są mało skuteczne. Główny problem to zbyt późna diagnoza, ale także skuteczność wykorzystywanych w leczeniu chemioterapeutyków jest niewystarczająca w pokonaniu choroby. Niski stopień efektywności leków związany jest z ich ograniczoną rozpuszczalnością w organizmie oraz niespecyficzną biodystrybucją w tkankach. W konsekwencji ma miejsce niszczenie nie tylko patologicznych komórek, ale także zdrowych, co doprowadza do powstawania skutków ubocznych stosowanej terapii [1]. Dąży się do uzyskania metod leczenia, które będą charakteryzować się wysoką skutecznością, małą inwazyjnością oraz ograniczonym ryzykiem wystąpienia niepożądanych efektów. Rozwój tzw. nanomedycyny wydaje się być obiecujący w tej dziedzinie. Nanomedycyna obejmuje

zastosowanie nanotechnologii w medycynie poprzez użycie nanomateriałów w postaci m.in. liposomów, miceli polimerowych czy nanorurek węglowych jako nośników w dostarczaniu leków oraz „narzędzi” diagnostycznych.

Cechą charakterystyczną nanoosiłków leków jest ich wysoki stopień biokompatybilności. Własność tę z powodzeniem spełniają nanorurki węglowe, które stosowane są w konstrukcji nowych nośników leków. Cechują się one unikalnymi mechanicznymi, elektrycznymi i półprzewodnikowymi właściwościami, które zapewniają stabilność *in vivo*. Ich pusta, włóknista, lekka struktura wpływa korzystnie na transport *in vivo*. Rozmiar nanorurek umożliwia przenikanie materiału przez bariery biologiczne. Nanorurki węglowe znajdują swoje zastosowanie w celowanej terapii przeciwnowotworowej (limfatycznej, genowej terapii, termoablacji). Zastosowanie nanorurek węglowych jako kontenerów leków ma na celu ochronę cytostatyków przed przedwczesną degradacją lizosomalną. Dodatkowo minimalizuje zbyt szybką aktywację w środowisku biologicznym. Ponadto, transport chemioterapeutyku za pomocą nanorurek węglowych polepsza absorpcję leku w tkance nowotworowej i jego wewnątrzkomórkową penetrację.

## **1. Metody kumulacji chemioterapeutyków w/na nanorurkach węglowych**

Dzięki oddziaływaniom hydrofobowym nanorurki węglowe w roztworach wodnych tworzą tzw. pęczki, co umożliwia umieszczenie leku poprzez adsorpcję pomiędzy nanorurkami, sprzężenie z zewnętrzną powierzchnią materiału oraz uwewnętrznienie w otwartej strukturze nanorurek węglowych [2].

### **1.1. Lek wewnątrz nanorurki węglowej**

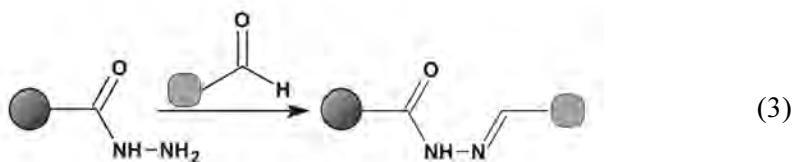
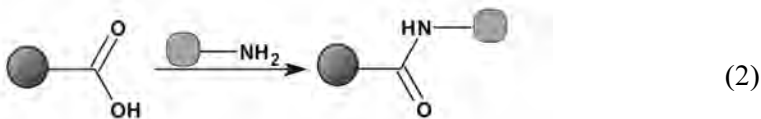
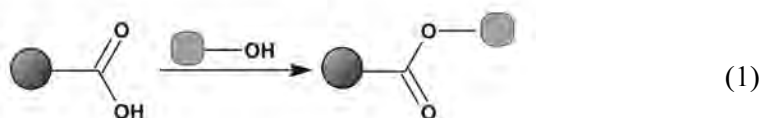
Wewnętrzne ściany nanorurek węglowych, w przeciwieństwie do zewnętrznych, odznaczają się większą energią oddziaływania w stosunku do adsorbowanych molekuł, co związane jest z wpływem krzywizny. Chemioterapeutyk przenoszony w środku nanoosiłki izolowany jest od otaczającego środowiska i dodatkowo chroniony przed przedwczesną aktywacją i procesem degradacji. Wówczas niemożliwe jest oddziaływanie chemioterapeutyku ze zdrowymi tkankami [3, 4]. Wprowadzanie leku do nanoosiłki może odbywać się poprzez metodę nanoekstrakcji bądź nanokondensacji. Obie metody wykorzystują wzajemne powinowactwo pomiędzy rozpuszczalnikiem a wprowadzanymi cząsteczkami leku. W przypadku nanoekstrakcji adsorbowane molekuly powinny słabo rozpuszczać się w zastosowanym rozpuszczalniku w przeciwieństwie do metody nanokondensacji [5].

### **1.2. Lek na zewnątrz nanorurki węglowej**

Gromadzenie cytostatyków na zewnętrznej powierzchni nanorurek węglowych może odbywać się za pomocą adsorpcji fizycznej bądź chemicznej biokoniugacji.

Nanorurki węglowe ze względu na swoje unikalne właściwości należą do grupy bardzo dobrych adsorbentów, odznaczających się dużą, dobrze rozwiniętą powierzchnią, która sprzyja procesowi adsorbowania cząsteczek. W przypadku nanorurek zamkniętych adsorpcja ma miejsce w przestrzeniach utworzonych pomiędzy nimi lub na ich powierzchni. Akumulacja leków w wyniku adsorpcji fizycznej odbywa się najczęściej poprzez oddziaływania elektrostatyczne  $\pi$ - $\pi$  pomiędzy zewnętrzną powierzchnią nanorurek węglowych a płaską i aromatyczną strukturą leków. Metoda niekowalencyjnego oddziaływania leków z nanorurkami węglowymi nie jest korzystna, ponieważ wiąże się z małą kontrolą ilości wprowadzanych cząsteczek na powierzchnię nanoosięnika. Ponadto, uzyskiwane połączenie nie jest stabilne [6].

Tworzone wiązania kowalencyjne pomiędzy lekiem a nanorurką węglową powinny charakteryzować się niską trwałością, pozwalającą na uwolnienie chemioterapeutyku w środowisku biologicznym [7]. Chemiczne sprzężenie chemioterapeutyku z zewnętrzną powierzchnią nanorurek węglowych wymaga ich wstępnej modyfikacji w celu wytworzenia odpowiednich grup funkcyjnych gwarantujących biokoniugację. Najczęstsze metody wstępnej modyfikacji nanorurek węglowych obejmują pokrycie ich powierzchni za pomocą polimerów bądź zastosowanie metody utleniania generującej grupy tlenowe. Do najpopularniejszych polimerów stosowanych w celu funkcjonalizacji nanoosięników do medycznych zastosowań należą m.in.: glikol polietylenowy, poli-L-kwas glutaminowy czy kwas poli(D,L-mlekowy-ko-glikolowy). Szczególną zaletą stosowania polimerów jest ich zdolność do biodegradacji, w wyniku której powstają nietoksyczne dla organizmu formy strukturalne [8]. Jednakże zasadniczą wadą zastosowania nanoosięników dekorowanych polimerami jest możliwość wystąpienia bariery sferycznej utrudniającej wychwyt wewnątrzkomórkowy [9]. Istnieje wiele różnych typów wiązań łączących lek z nanorurką węglową. Spośród nich do najczęściej tworzonych grup należą: estrowe (1), amidowe (2), *N*-acetylohydrazonu (3):



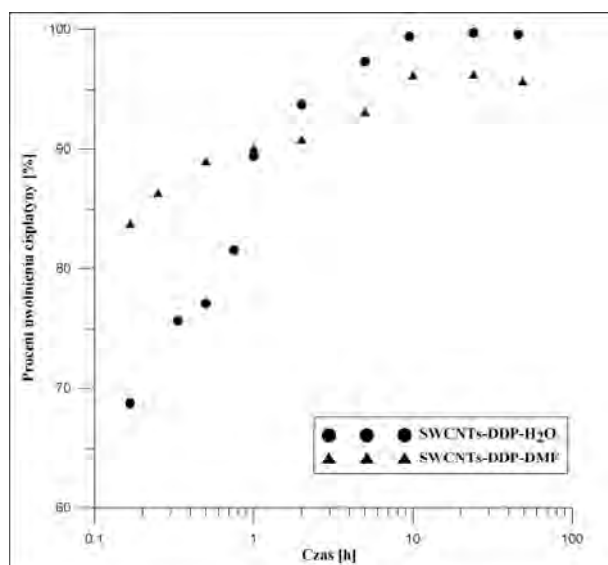
Typ i charakter tworzonego wiązania uzależniony jest od struktury stosowanego leku oraz wstępnej modyfikacji nanoosińnika. Wiązanie estrowe formowane jest pomiędzy pierwszorzędową grupą hydroksylową chemioterapeutyku a karboksylową, znajdującą się na powierzchni nanoosińnika. Taki typ połączenia spotykany jest w przypadku sprzężenia leku, jakim jest doksorubicyna [8, 10]. Wiązanie amidowe ma miejsce w wyniku reakcji grupy karboksylowej z nukleofilem posiadającym pierwszorzędową aminę. W taki sposób powstają połączenia leków platynowych [11] czy paklitakselu z nanorurkami węglowymi [12]. Z kolei grupa *N*-acetylohydrazonu formowana jest poprzez sprzężenie grupy aldehydowej z hydrazydową. Wspomniany typ sprzężenia spotykany jest w literaturze w celu przyłączenia m.in. doksorubicyny [13, 14] czy leków na bazie platyny [15] do polimerowych nanoosińników micelarnych. Opisywane połączenie charakteryzuje się zwiększonym poziomem cytotoksyczności w stosunku do niektórych linii nowotworowych. Znanych jest jeszcze wiele kowalencyjnych połączeń chemioterapeutyków z nanoosińnikami, m.in.: tworzenie wiązania disiarczowego [16] czy metoda bazująca na zastosowaniu 1,3-dipolarniej cykloaddykcji [17].

## 2. Badanie cytotoksyczności leków platynowych dostarczanych za pomocą nanorurek węglowych

Chemioterapeutyki na bazie związków kompleksowych platyny są szeroką grupą leków stosowanych w klasycznej terapii przeciwnowotworowej. Oprócz popularnej cisplatyny wykorzystuje się także karboplatinę czy oksaliplatinę [18]. W strukturze leków platynowych(II) występują cztery ligandy, z których dwa umiejscowione w pozycji *cis* odpowiedzialne są za aktywność cytotoksyczną związku. Pozostałe dwa odznaczają się obojętnym charakterem. Działanie leków platynowych nie jest uzależnione od fazy cyklu rozwojowego komórek, w konsekwencji te chemioterapeutyki zaliczane są do grupy leków nieswoistych [19]. Aktywność przeciwnowotworowa związków kompleksowych platyny związana jest z tworzeniem poprzecznych wiązań pomiędzy lekiem a zasadami purynowymi DNA (guaniny bądź rzadziej adeniny), powodując ograniczenia w procesach transkrypcji, replikacji i naprawy nici nukleinowej komórek nowotworowych. W konsekwencji ma miejsce zahamowanie podziałów komórkowych i apoptoza komórki [18, 20].

Wprowadzenie cisplatyny do wnętrza odpowiednio sfunekcjonalizowanych nanorurek węglowych skutkuje wydłużeniem cyrkulacji leku w organizmie. Prowadzone badania dotyczące uwalniania chemioterapeutyku jednoznacznie wskazują, iż stopień uwolnienia cisplatyny umieszczonej we wnętrzu nanorurek węglowych zależy od metody modyfikacji powierzchni materiału węglowego oraz metody nakładania leku i rodzaju zastosowanego rozpuszczalnika. Użycie procesu nanokondensacji w celu wypełnienia jednościennych (SWCNTs) i wielościennych (MWCNTs) nanorurek węglowych zaproponowała grupa Tripisciano [21, 22]. Badania wykazały mniejszą szybkość uwolnienia cisplatyny z jednościennych nanorurek węglowych. Uzyskany wynik autorzy tłumaczyli możliwością wystąpienia

wzajemnych oddziaływań w układzie cisplatyna-SWCNTs. Dodatkowo, praktycznie została uwolniona cała ilość leku, co może świadczyć o ochronie struktury cytotastyku w wyniku zastosowania nanoosińnika [21, 22]. Rodzaj zastosowanego rozpuszczalnika także wpływa na zmianę ilości wprowadzanego leku i stopień jego uwalniania. Prowadzone przez Terzyka i współpracowników (informacja własna) badania dotyczące wprowadzenia cisplatyny (DDP) do nanorurek węglowych metodą odparowania z zastosowaniem dwóch różnych rozpuszczalników: wody i dimetyloformamidu (DMF) wskazują na nieznacznie szybsze i mniejsze (niż 100%) uwalnianie leku gromadzonego za pomocą DMF (rys. 1).



Rys. 1. Kinetyka uwalniania cisplatyny z nanorurek węglowych. W badaniach użyto komercyjnych SWCNTs (Nanoamor) [23]; cisplatynę (Sigma Aldrich) nakładano przez odparowanie odpowiedniego rozpuszczalnika. Stężenie uwolnionego leku badano za pomocą ASA

Fig. 1. The kinetics of cisplatin release from carbon nanotubes. Commercial SWCNTs (Nanoamor) were investigated [23]. Cisplatin (Sigma Aldrich) was introduced by the evaporation of the given solvent. The concentration of the released drug was measured with the use of AAS

Prawdopodobnie w czasie nakładania cisplatyny z wody ma miejsce stabilizacja energii klastrów leku w wąskich nanometrycznych przestrzeniach. Z kolei w układzie DDP-CNTs uzyskanym za pomocą DMF mogą występować oddziaływania pomiędzy lekiem a rozpuszczalnikiem, tworząc solваты typu DDP-DMF, z których część może być stabilizowana wewnątrz nanorurek węglowych. Spostrzeżenia są zgodne z wynikami uzyskanymi przez grupę Ajima dla nanorogów węglowych [24, 25]. Dodatkowo, autorzy udowodnili lepszy efekt działania nanoosińnika z lekiem niż „wolnego” chemioterapeutyku przeciwko komórkom raka płuc. Mniejsza ilość DDP uwolnionej z nanorogów węglowych działała lepiej niż podawanie samej DDP. Analiza mikroskopowa wykazała zdolności adhezyjne nanorogów

w stosunku do komórek. W konsekwencji ze względu na bliskość nanonośnika względem komórek nowotworowych następuje zmniejszenie dyfuzji. Ponadto, mniejsza szybkość uwalniania leku przyczynia się do utrzymywania wysokiego stężenia chemioterapeutyku w okolicy komórki przez dłuższy czas [24].

Guven wraz ze współpracownikami [26] badali właściwości cytotoksyczne układu zbudowanego z cisplatyny wewnątrz nanorurek węglowych przeciwko dwóm różnym liniom komórkowym raka piersi (MCF-7 i MDA-MB-231), które charakteryzują się dużą opornością na działanie cisplatyny. Przeprowadzone analizy potwierdziły wzrost skuteczność działania chemioterapeutyku dostarczanego za pomocą nanonośnika. W czasie pierwszych 24 h zaobserwowano większe stężenie Pt w komórkach traktowanych nanonośnikiem z lekiem niż w komórkach poddanych tylko samej cisplatynie. Uzyskany wynik potwierdza fakt, iż struktura nanorurek węglowych pomaga w dostarczaniu leku do komórek nowotworowych. Zasadniczą przyczyną oporności komórek na lek jest niewielki poziom wchłaniania chemioterapeutyku przez komórki. Badania autorów wskazują na możliwość przezwyciężenia oporu poprzez zastosowanie nanonośnika leków, który umożliwia polepszenie akumulacji cytostatyku w komórkach [26]. Ochrona struktury leku, cisplatyny, we wnętrzu nanorurek węglowych została udowodniona przez grupę Li [27]. Cisplatyna gromadzona była w środku nanorurek węglowych i dodatkowo zamknięta poprzez zastosowanie nanocząstek złota. Profil uwalniania leku wskazywał na stopniowy, powolny wzrost ilości uwalnianego chemioterapeutyku. Kontrolowane dostarczanie cisplatyny skutkowało polepszeniem jej działania w stosunku do komórek nowotworowych. Nanorurki węglowe nie tylko chroniły strukturę leku, ale także ich zastosowanie przyczyniło się do zmniejszenia skutków ubocznych działania cisplatyny. Powolne uwalnianie cytostatyku zminimalizowało reakcje aktywnej formy DDP z innymi, zdrowymi białkami, enzymami czy tkankami.

Chemiczne przyłączenie cisplatyny do zewnętrznej powierzchni nanorurek węglowych zostało przedstawione przez Bhirde i współpracowników [20, 28]. Autorzy udowodnili polepszenie efektu terapeutycznego cisplatyny dostarczanej za pomocą nanorurek węglowych w stosunku do komórek nowotworowych głowy i szyi. Nanonośnik dodatkowo modyfikowany był celowanym ligandem w postaci czynnika wzrostu naskórka, który ograniczał dostarczanie chemioterapeutyku głównie do patogennych komórek. Zastosowanie celowanego ligandu w znacznym stopniu przyczyniło się do polepszenia selektywności działania leku oraz jego większego wychwytu wewnątrzkomórkowego [20, 28]. Z kolei Ye i inni [29] zaprezentowali przyłączenie cisplatyny do poli-L-kwasu glutaminowego. Badania cytotoksyczności przeciwko nowotworowi piersi potwierdziły zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych. Jednakże mechanizm działania nanonośnika nie został wyjaśniony. Przypuszcza się, iż nanonośnik-lek wywiera działanie przeciwnowotworowe wskutek efektu EPR (tzw. efekt zwiększonej przepuszczalności i retencji - enhanced permeability and retention) makrocząsteczek, co jest związane z nieprawidłowym unaczynieniem guza i zwiększoną przepuszczalnością naczyń.

W literaturze można także znaleźć doniesienia dotyczące chemicznego sprzężania analogów cisplatyny do powierzchni nanorurek węglowych. Feazel wraz ze współpracownikami [11] zaproponowali amidowe wiązanie analogu cisplatyny do powierzchni nanorurek węglowych otoczonych fosfolipidem z aminą wewnątrz struktury. Uwalnianym lekiem w endosomach na skutek występującego tam niskiego pH była cisplatyna. Autorzy potwierdzili, iż nanorurki węglowe wychwytywane są przez komórki w czasie endocytozy, co wpływa na polepszenie wewnątrzkomórkowej akumulacji leku i jego cyrkulacji. Dodatkowo badania cytotoksyczności wykazały skuteczniejsze działanie cisplatyny uwalnianej z proleku w stosunku do „wolnej” cisplatyny.

## Wnioski

Zastosowanie nanorurek węglowych w nośnikach leków platynowych jest korzystne i bardzo obiecujące, co potwierdzają przytoczone wyniki badań cytotoksyczności. Aktywność tak dostarczanego chemioterapeutyku nie ulega zmianie poprzez ochronę jego struktury przed przedwczesną aktywacją i degradacją w biologicznym środowisku [30]. Wychwyt, podczas endocytozy, nanorurek węglowych przenoszących chemioterapeutyki pozwala na zminimalizowanie skutków ubocznych występujących w czasie tradycyjnej terapii. Dodatkowo, nośniki przełamują typowe bariery krew-mózg, co umożliwia dostarczanie cytostatyków nawet do trudno dostępnych miejsc. Zaletą stosowania nanonośników leków jest także zwiększenie lokalnego stężenia chemioterapeutyku, które utrzymywane jest przez dłuższy czas w wyniku stopniowego, kontrolowanego uwalniania leku [31]. Zastosowanie nanorurek węglowych jako nanonośników leków platynowych pozwoli na stosowanie mniejszych dawek leków, w stosunku do samego chemioterapeutyku, z uzyskaniem lepszego efektu finalnego.

## Podziękowanie

*Praca jest finansowana z grantu NCN DEC-2011/01/B/ST5/01192 (K.W.-C., M.W., A.P.T., N.G., T.A.D.).*

## Literatura

- [1] Bianco A., Kostarelos K., Partidos C.D., Prato M., Biomedical applications of functionalised carbon nanotubes, *Chem. Commun.* 2005, 5, 571-577.
- [2] Malinowska K., Modranka R., Kędziora J., Leki przeciwnowotworowe stosowane w leczeniu oraz będące w fazie badań klinicznych, *Pol. Merk. Lek.* 2007, 23, 135, 165-169.
- [3] Vashist S.K., Zheng D., Pastorin G., Al-Rubeaan K., Luong J.H.T., Sheu F.S., Delivery of drugs and biomolecules using carbon nanotubes, *Carbon* 2011, 49, 13, 4077-4097.
- [4] Hilder T.A., Hill J.M., Modeling the loading and unloading of drugs into nanotubes, *Small* 2009, 5, 3, 300-308.
- [5] Yudasaka M., Ajima K., Suenaga K., Ichihashi T., Hashimoto A., Iijima S., Nano-extraction and nano-condensation for C<sub>60</sub> incorporation into single-wall carbon nanotubes in liquid phases, *Chem. Phys. Lett.* 2003, 380, 1-2, 42-46.

- [6] Wang L., Zhao W., Tan W., Bioconjugated silica nanoparticles: development and applications, *Nano Res.* 2008, 1, 2, 99-115.
- [7] West K.R., Otto S., Reversible covalent chemistry in drug delivery, *Curr. Drug Disc. Tech.* 2005, 2, 3, 123-160.
- [8] Yoo H.S., Lee K.H., Oh J.E., Park T.G., In vitro and in vivo anti-tumor activities of nanoparticles based on doxorubicin-PLGA conjugates, *J. Control. Release* 2000, 68, 3, 419-431.
- [9] Khan D.R., The use of nanocarriers for drug delivery in cancer therapy, *J. Cancer Sci. Ther.* 2010, 2, 3, 58-62.
- [10] Yoo H.S., Oh J.E., Lee K.H., Park T.G., Biodegradable nanoparticles containing doxorubicin-PLGA conjugate for sustained release, *Pharm. Res.* 1999, 16, 7, 1114-1118.
- [11] Feazell R.P., Nakayama-Ratchford N., Dai H., Lippard S.J., Soluble single-walled carbon nanotubes as longboat delivery systems for platinum(IV) anticancer drug design, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 27, 8438-8439.
- [12] Liu Z., Chen K., Davis C., Sherlock S., Cao Q., Chen X., Dai H., Drug delivery with carbon nanotubes for in vivo cancer treatment, *Cancer Res.* 2008, 68, 16, 6652-6660.
- [13] Hruby M., Koňák C., Ulbrich K., Polymeric micellar pH-sensitive drug delivery system for doxorubicin, *J. Control. Release* 2005, 103, 1, 137-148.
- [14] Vetvicka D., Hruby M., Hovorka O., Etrych T., Vetric M., Kovar L., Kovar M., Ulbrich K., Rihova B., Biological evaluation of polymeric micelles with covalently bound doxorubicin, *Bioconjugate Chem.* 2009, 20, 11, 2090-2097.
- [15] Aryal S., Hu C.M.J., Zhang L., Polymer-cisplatin conjugate nanoparticles for acid-responsive drug delivery, *ACS Nano* 2010, 4, 1, 251-258.
- [16] Chen J., Chen S., Zhao X., Kuznetsova L.V., Wong S.S., Ojima I., Functionalized single-walled carbon nanotubes as rationally designed vehicles for tumor-targeted drug delivery, *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 49, 16778-16785.
- [17] Pastorin G., Wu W., Wieckowski S., Briand J.P., Kostarelos K., Prato M., Bianco A., Double functionalisation of carbon nanotubes for multimodal drug delivery, *Chem. Commun.* 2006, 11, 1182-1184.
- [18] Kelland L., The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy, *Nature Rev.* 2007, 7, 8, 573-584.
- [19] Pawełczyk E., Zając M., Chemiczne mechanizmy działania leków, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego, Poznań 1995.
- [20] Bhirde A.A., Sousa A.A., Patel V., Azari A.A., Gutkind J.S., Leapman R.D., Rusling J.F., Imaging the distribution of individual platinum-based anticancer drug molecules attached to single-wall carbon nanotubes, *Nanomedicine (Lond)* 2009, 4, 7, 763-772.
- [21] Tripisciano C., Kraemer K., Taylor A., Borowiak-Palen E., Single-wall carbon nanotubes based anticancer drug delivery system, *Chem. Phys. Lett.* 2009, 478, 4-6, 200-205.
- [22] Tripisciano C., Costa S., Kalenczuk R.J., Borowiak-Palen E., Cisplatin filled multiwalled carbon nanotubes - a novel molecular hybrid of anticancer drug container, *Eur. Phys. J. (b)* 2010, 75, 2, 141-146.
- [23] Pacholczyk A., Terzyk A.P., Wiśniewski M., Gauden P.A., Wesółowski R.P., Furmaniak S., Szczeń A., Chibowski E., Kruszka B., Phenol adsorption on closed carbon nanotubes, *J. Coll. Interf. Sci.*, 2011, 361, 1, 288-92.
- [24] Ajima K., Murakami T., Mizoguchi Y., Tsuchida K., Ichihashi T., Iijima S., Yudasaka M., Enhancement of in vivo anticancer effects of cisplatin by incorporation inside single-wall carbon nanohorns, *ACS Nano* 2008, 2, 10, 2057-2064.
- [25] Ajima K., Yudasaka M., Murakami T., Malign A., Shiba K., Iijima S., Carbon nanohorns as anticancer drug carriers, *Molecular Pharmaceutics* 2005, 2, 6, 475-480.
- [26] Guven A., Rusakova I.A., Lewis M.T., Wilson L.J., Cisplatin@US-tube carbon nanocapsules for enhanced chemotherapeutic delivery, *Biomaterials* 2012, 33, 5, 1455-1461.



- [27] Li J., Yap S.Q., Yoong S.L., Nayak T.R., Chandra G.W., Ang W.H., Panczyk T., Ramaprabhu S., Vashist S.K., Sheu F.S., Tan A., Pastorin G., Carbon nanotube bottles for incorporation, release and enhanced cytotoxic effect of cisplatin, *Carbon* 2012, 50, 4, 1625-1634.
- [28] Bhirde A.A., Patel V., Gavard J., Zhang G., Sousa A.A., Masedunskas A., Leapman R.D., Weigert R., Gutkind J.S., Rusling J.F., Targeted killing of cancer cells in vivo and in vitro with EGF-directed carbon nanotube-based drug delivery, *ACS Nano* 2009, 3, 2, 307-316.
- [29] Ye H., Jin L., Hu R., Yi Z., Li J., Wu Y., Xi X., Wu Z., Poly(g,L-glutamic acid)-cisplatin conjugate effectively inhibits human breast tumor xenografted in nude mice, *Biomaterials* 2006, 27, 35, 5958-5965.
- [30] Torchilin V., *Nanomedicine for Drug Delivery and Therapeutics*, Imperial College Press, London 2006.
- [31] Kawasaki E.S., Player A., Nanotechnology, nanomedicine, and the development of new, effective therapies for cancer, *Nanomedicine: Nanotechn., Biol. Med.* 2005, 1, 2, 101-109.

### The Cytotoxicity Analysis of New Platin Drug Carrier

The article includes the results showing application of carbon nanotubes as potential containers of platin drug. Carbon nanotubes have special properties which are very useful and suitable in the building of modern drug delivery systems. Traditional anticancer therapy is usually ineffective because of a low selective action of drugs and their minimized biodistribution in organism. Moreover, this chemotherapy is associated with high risk of recurrence or unsatisfactory effectiveness and undesirable side effects. The formation of new drug delivery system based on carbon nanotubes is innovative method of anticancer treatment. This idea includes the branch of nanomedicine expanding the traditional medicine. The major purposes of nanomedicine are construction of drug delivery systems and noninvasive treatment. We described the types of drug associations to carbon nanotubes. Chemotherapeutics could be aggregated on the internal surface of nanocarriers, mainly by nanoextraction and nanocondensation process. The drugs linked with the external surface of carbon nanotubes can be linked by covalent or noncovalent bonds. The adsorption is connected with  $\pi$ - $\pi$  interaction. In turn, the chemical bonds between the drug and the surface of carbon nanotubes can form ester, acetylhydrazone and amide groups. The types of reactions depend on the functional groups which are offered by the nanocarrier and the structure of drug. In most cases, surface of carbon nanotubes must be initially modified. This functionalization is associated with the covering with polymers as polyethylene glycol or the application of oxidation process. Additionally, the special modification of carbon nanotubes surface makes them biocompatible. The purpose of this study is to describe the analysis of cytotoxicity of new drug delivery systems based on carbon nanotubes and platin compounds. The new drugs delivery systems based on carbon nanotubes should minimize side effects and improve final results of therapy. These effects are confirmed in the literature. These cited papers proved that the application of carbon nanotubes in delivery system of platin compounds is useful during anticancer therapy and can give the positive effect in future.

**Keywords:** drug nanocarrier, carbon nanotubes, cytotoxicity, platin drug