

Supramolekulare Wirkstoff-Transportsysteme auf der Basis polymerer Kern-Schale-Architekturen**

Rainer Haag*

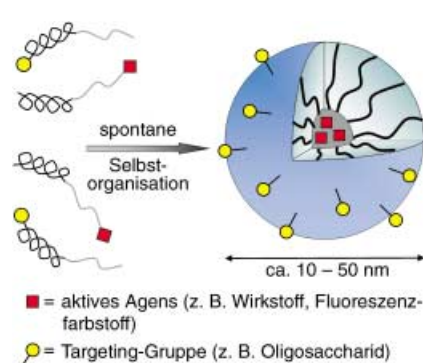
Stichwörter:

Blockcopolymere · Dendrimere · Hyperverzweigte Polymere · Micellen · Supramolekulare Chemie

Die physikochemischen Eigenschaften neuer Wirkstoffe sind wichtige Faktoren, die über eine erfolgreiche In-vivo-Applikation entscheiden. Für die effiziente zelluläre Aufnahme von kleinen Wirkstoffmolekülen konnte eine Vielzahl von Kriterien empirisch auf der Basis von Struktur-Aktivitäts-Profilen ermittelt werden. Hierfür wurden zahlreiche erfolgreiche und erfolglose Wirkstoffe im Hinblick auf ihre Diffusion durch die Zellmembran ins Zellinnere bewertet.^[1] Trotz dieser empirischen Regeln fallen viele potente Wirkstoff-Kandidaten jedoch in präklinischen Studien aufgrund ihrer begrenzten Löslichkeit, Stabilität und ihrer hohen Toxizität durch. Um solche Transportschwierigkeiten zu umgehen, wurden Wirkstoff-Transportsysteme entwickelt,^[2–4] darunter physikalische Aggregate amphiphiler Moleküle wie polymere Micellen^[3–5] und stabile unimolekulare Micellen,^[6] die in der noch jungen Wissenschaft der Polymer-Therapeutika als geeignete Nanotransporter für den Wirkstofftransport gelten.^[7]

Dieses Highlight beschäftigt sich mit einigen jüngeren Entwicklungen bei polymeren Kern-Schale-Architekturen – Blockcopolymeren und unimolekularen Micellen – sowie den Aufnahmemechanismen für derartige supramolekula-

re Wirkstoff-Transportsysteme. Im Allgemeinen sind polymere Micellen (Schema 1) stabiler als Micellen aus



Schema 1. Architektur von Blockcopolymer-Micellen, die sich durch spontane Selbstorganisation in Wasser bilden. Die charakteristische Eigenschaft ist eine ausgeprägte Kern-Schale-Architektur, die durch individuelle Polymer-Blöcke gezielt erzeugt werden kann. Typische Beispiele für Blockcopolymere sind PEO-*b*-PPO, PEO-*b*-PCL und PEO-*b*-PASP.

kleinen Tensidmolekülen und können die verkapselten Wirkstoffe über einen längeren Zeitraum stabilisieren und transportieren.^[3] Die Blockcopolymer-Micellen bilden sich in Wasser spontan durch Selbstorganisation, wenn die Konzentration der amphiphilen Blockcopolymere über der kritischen Micellbildungskonzentration (CMC) liegt. Die treibende Kraft kann zum einen eine hydrophobe Wechselwirkung des inneren Blocks sein, z. B. bei einem unpolaren Poly(caprolacton)-Block (PCL), zum anderen eine ionische Wechselwirkung, z. B. bei einem Poly(aspartat)-Block (PASP) im Komplex mit einem negativ geladenen Polymer wie DNA (Bildung einer Polyionen-Micelle).^[4]

Der äußere Block ist in vielen Fällen ein polarer Poly(ethylenoxid)-Block (PEO), der die Schale des Nanotransporters bildet und damit den Kern durch sterische Stabilisierung schützt. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass PEO die Adsorption von Proteinen verhindert^[8] und somit eine biokompatible polymere Nanotransporter-Schale bildet.

Die Größe dieser Blockcopolymer-Micellen wird durch thermodynamische Parameter bestimmt, eine gewisse Steuerung ist auch durch Variation der Blocklänge möglich. Sie haben normalerweise einen Durchmesser von einigen zehn Nanometern mit einer relativ engen Größenverteilung. In ihrer Größe ähneln sie damit Viren, Lipoproteinen und anderen natürlichen Transportsystemen. Ein großes Hindernis für derartige Nanotransporter ist die unspezifische Aufnahme durch das reticuloendotheliale System (RES). Größe und Oberflächeneigenschaften von Blockcopolymer-Nanotransportern müssen daher sorgfältig eingestellt werden, sodass lange Zirkulationszeiten im Blut gewährleistet sind und die verkapselten Wirkstoffe ihren Wirkungsort erreichen können.^[9]

Durch die Polarität und Funktionalität jedes Blocks kann die spontane Bildung von Kern-Schale-Architekturen gesteuert werden. Endständige Funktionalitäten am äußeren Block (der Schale) beeinflussen die Biokompatibilität und können gegebenenfalls Targeting-Funktionalitäten der Nanotransporter umfassen. Der innere Block kann zur Komplexierung oder kovalenten Bindung an aktive Wirkstoff-Moleküle dienen (siehe Schema 1). Dieses Konzept wird häufig zur Solubilisierung unpolarer Wirkstoffe mit begrenzter

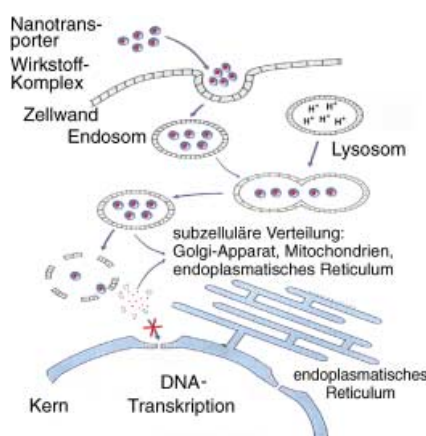
[*] Prof. Dr. R. Haag
Organische Polymerchemie
Universität Dortmund
Otto-Hahn-Straße 6
44227 Dortmund (Deutschland)
Fax: (+49) 231-755-6148
E-mail: haag@chemie.uni-dortmund.de

[**] Der Autor dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung.

Löslichkeit in Wasser verwendet (z.B. Pluronic (PEO-*b*-PPO)).^[10]

Aufnahme von Blockcopolymer-Micellen in die Zelle durch Endocytose

Die passive Aufnahme kleiner Wirkstoffmoleküle beruht in den meisten Fällen auf einer einfachen Diffusion durch die Zellmembran, die eine Barriere für die meisten Makromoleküle und andere Nanopartikel ist. Ein alternativer Weg für die zelluläre Aufnahme von Makromolekülen und Nanopartikeln (5–100 nm) ist die Endocytose (Schema 2). Bei diesem Prozess werden



Schema 2. Endocytotischer Weg zur zellulären Aufnahme von Makromolekülen und polymeren Nanotransportern beim Wirkstofftransport.

blasenförmige Vesikeln von der Zellmembran nach innen abgeschnürt, wobei die so gebildeten Endosomen membranahes Material einschließen. Die Endosomen fusionieren anschließend mit Lysosomen, in denen der pH-Wert signifikant niedriger liegt (pH 4–5) als unter normalen physiologischen Bedingungen (pH 7.4). Diese pH-Wert-Verschiebung wurde für den selektiven Wirkstofftransport in die Zelle genutzt (siehe unten). Obwohl der Mechanismus der Endocytose vielfach untersucht wurde,^[11] sind viele Aspekte bis heute nicht im Detail verstanden. Insbesondere für den gezielten Transport hydrophober Wirkstoffe, eingebaut in wasserlösliche Blockcopolymer-Micellen, ist ein genaues Verständnis ihrer subzellulären Verteilung notwendig.

Maysinger et al. stellten fluoreszenzmarkierte Blockcopolymer-Micellen her (40 % fluoreszenzmarkierte Kerne, Schema 1) und verfolgten die Aufnahme der Nanotransportsysteme in Ratten-Pheochromocytoma-Zellen (PC12-Zellen) durch konfokale Mikroskopie.^[12] Die Endocytose konnte mit dieser Methode zwar nicht direkt beobachtet werden, allerdings wurde eine Reihe interessanter Verteilungsphänomene gefunden. Fluoreszenzsignale der markierten PCL-*b*-PEO-Micellen wurden im Cytoplasma detektiert, jedoch nicht an der Zellmembran oder im Zellkern (Schema 2). Die Aufnahme der Micellen in die Zellen war zeit- und konzentrationsabhängig und erreichte ihr Gleichgewicht nach 16 bis 24 h.^[13] Auch wenn durch die dichte Packung der Farbstoffmoleküle innerhalb der Micelle eine gewisse Fluoreszenzlöschung auftrat, konnte eindeutig gezeigt werden, dass diese micellaren Nanotransporter mit PEO-Schale von den Zellen aufgenommen wurden und im Cytoplasma verblieben.

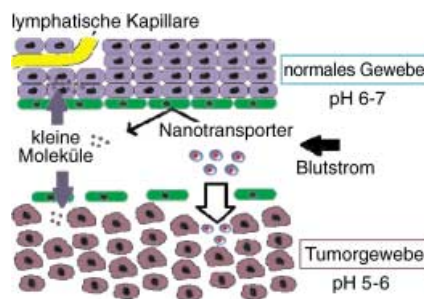
Eine verbesserte Lokalisierung der Micellen wurde durch die Markierung diverser Organellen mit spezifischen Fluoreszenzmarkern und anschließende Beobachtung der Farbstoffe durch konfokale Mikroskopie bei drei Anregungswellenlängen erreicht. Dabei wurde eine partielle Colokalisation von Farbstoffen mit Selektivitäten für unterschiedliche Organellen wie Lysosomen, den Golgi-Apparat, Mitochondrien und das endoplasmatische Retikulum entdeckt. Eine ähnliche subzelluläre Verteilung der fluoreszenzmarkierten PCL-*b*-PEO-Micellen wurde in NIH-3T3-Zellen beobachtet, was zu der Annahme führt, dass diese biokompatiblen Micellen ohne Targeting-Gruppen in ihrer Schale zum Wirkstofftransport in unterschiedliche cytoplasmische Regionen unterschiedlicher Zellen geeignet sind.

Schließlich konnten Maysinger et al. durch Internalisierung von 5-Dodecanoylaminofluorescein (DAF, einem toxischen Fluoreszenzfarbstoff) zeigen, dass nichtkovalent in Micellen verpacktes DAF eine höhere Zelltoxizität aufweist als freies DAF, das durch die Plasmamembran ins Cytosol gelangt. Diese interessante Beobachtung weist darauf hin, dass der Grad der zellulären Aufnahme durch Endocytose eines in

polymeren Nanotransportern verpackten Wirkstoffs zu einer höheren lokalen Konzentration führt als bei der Diffusion des freien Wirkstoffs durch die Membran. Der Effekt konnte anhand eines verminderten Zellwachstums nach Behandlung mit dem toxischen Nanotransporter-verkapselten DAF bestätigt werden.

Tumorspezifischer Wirkstofftransport durch erhöhte Permeation und Retention (EPR-Effekt)

Mehrere Konzepte auf der Grundlage polymerer Nanotransporter für den gewebespezifischen Wirkstofftransport und eine verstärkte Endocytose wurden bereits untersucht.^[7] Neben den aktiven Transportwegen unter Verwendung von Targeting-Gruppen wie Oligosacchariden oder Antikörpern (siehe Schema 1)^[11] auf der Oberfläche der Nanotransporter sind auch passive Anreicherungen in porösen Geweben wie Tumorgewebe von großer Bedeutung.^[3] Das biologische Rationale für den Einsatz von Makromolekülen und anderen Nanopartikeln als effizienten Transportern für Tumorstoffe wurde durch jüngste Untersuchungen ihrer erhöhten Permeabilität in Tumor-Blutgefäße und der resultierenden Anreicherung in soliden Tumoren weiter untermauert (Schema 3).^[14,15] Der Mechanismus, nach dem sich Makromoleküle oder andere Nanopartikel im Tumorgewebe anreichern, wird als EPR-Effekt (EPR = „enhanced permeability and retention“) bezeichnet^[16,17] und dient als Arbeitsmodell zur Erklärung der Targeting-



Schema 3. Prinzip des EPR-Modells, das die selektive Anreicherung von Nanotransportern in porösem Tumorgewebe erklärt. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Dr. F. Kratz (Klinik für Tumorbiologie, Freiburg).

Eigenschaften von Polymeren in Bezug auf solide Tumoren.

Die Blutgefäße der meisten normalen Gewebe haben eine intakte Endothelschicht, die die Diffusion kleiner Moleküle zulässt, Makromolekülen oder anderen Nanopartikeln jedoch den Eintritt ins Gewebe verwehrt. Dagegen ist die Endothelschicht von Blutgefäßen im Tumorgewebe als eine Folge des schnellen Wachstums häufig porös, wodurch sowohl kleine als auch große Moleküle in das maligne Gewebe eintreten können. Tumorgewebe verfügt im Allgemeinen nicht über ein Lymphdrainagensystem, sodass die Makromoleküle im Tumorgewebe verweilen und sich dort anreichern. Die Gefäßpermeabilität humaner Tumorenografts in Nacktmäusen wurde für Moleküle unterschiedlicher Größen erforscht, und es konnte gezeigt werden, dass sogar kleine Liposomen (mit bis zu mehreren hundert Nanometern Durchmesser) die poröse Endothelschicht von Tumorgewebe passieren und die Tumorzellen erreichen.^[15] Die anatomischen und physiologischen Eigenschaften machen das Tumorgewebe zu einem dreidimensionalen Target für Tumorthapeutika mit makromolekularen Nanotransportern als Wirkstoff-Transportsystem (Schema 3).^[7,17]

Eine Vielzahl biokompatibler Makromoleküle und Nanopartikel sind wegen ihrer selektiven Aufnahme in das Tumorgewebe, ihrer ausgezeichneten Wasserlöslichkeit, ihrer synthetischen Diversität und ihrer niedrigen Produktionskosten attraktive Transportsysteme.^[7] Eines der zentralen Themen bezüglich der pharmakologischen Aktivität makromolekularer Wirkstoff-Transportsysteme ist die Bedeutung labiler Linkergruppen zwischen dem Wirkstoff und dem Polymer („Ringsdorf-Modell“).^[18,19] In vielen makromolekularen Transportsystemen wurde diesem Modell zufolge der Wirkstoff durch ein Spacer-Molekül an das Polymer gebunden, sodass eine Sollbruchstelle entsteht, die es ermöglicht, den Wirkstoff an einem bestimmten Ort in der Zelle freizusetzen.^[7,19] Zwei Typen von Linker-Molekülen wurden erforscht: 1) säurelabile Linker (z.B. Hydrazon)^[20,21] und 2) Peptid-Linker, die durch lysosomale Enzyme gespalten werden.^[22] Beide Bindungsarten nutzen die

zellulären Aufnahmemechanismen für Makromoleküle (Endocytose) und ermöglichen die Freisetzung der polymerverknüpften Wirkstoffe in intrazellulären Kompartimenten. Die Aufnahme in Tumorgewebe ist von einem signifikanten pH-Gradienten begleitet, angefangen vom physiologischen pH-Wert (7.4) über pH 5–6 im Extrazellulärraum (Schema 3) nach pH 4–5 in primären und sekundären Lysosomen (Schema 2). Außerdem wird eine große Zahl von lysosomalen Enzymen wie Phosphatasen, Nucleasen, Proteasen, Esterasen und Lipasen im sauren Milieu dieser Vesikeln aktiv. Sowohl der niedrige pH-Wert in den Endosomen als auch die Gegenwart lysosomaler Enzyme sind intrazelluläre Eigenschaften mit Relevanz für die Entwicklung neuer polymerer Nanotransporter, die ihre polymergebundenen Wirkstoffe spezifisch in Tumorzellen abgeben.^[7,23]

Blockcopolymer-Micellen für den zielgerichteten Transport von Tumorthapeutika

Zusätzlich zu den Polymer-Wirkstoff-Konjugaten, bei denen cytostatische Moleküle kovalent an einzelne Makromolekülketten gebunden sind, beschrieben Kataoka et al. kürzlich einen pH-sensitiven supramolekularen Nanotransporter für Adriamycin (ADR), der auf biokompatiblen Blockcopolymer-Micellen basiert.^[24] ADR ist einer der am häufigsten in der Krebstherapie eingesetzten Wirkstoffe.^[25] Dieses äußerst wirksame Cytostatikum wurde über einen säurelabilen Hydrazon-Linker an ein PEO-*b*-PASP-Copolymer gekuppelt (Abbildung 1). Nach der spontanen Selbstorganisation dieser wirkstoffbeladenen supramolekularen Nanotransporter (siehe Schema 1) kommt es laut kinetischer Analysen zur effektiven Spaltung der Hydrazon-Bindungen bei $\text{pH} \leq 5$ unter Freisetzung des Wirkstoffs ADR. Unter den physiologischen Bedingungen im Zellkulturmedium (ca. pH 7) war die Freisetzung vernachlässigbar gering.

Eine kleinzellige humane Lungenkrebs-Zelllinie (SBC-3) wurde für In-vitro-Studien mit dem intakten Wirkstoff und den ADR-beladenen Blockcopolymer-Micellen inkubiert. Im Fall des

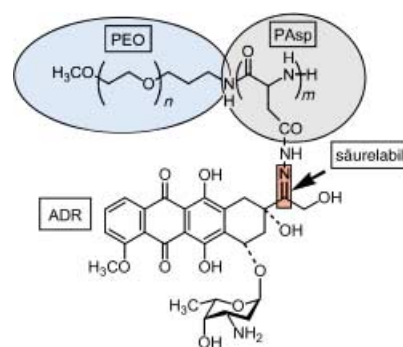


Abbildung 1. ADR-Blockcopolymer-Konjugat, das durch spontane Selbstorganisation in Wasser Blockcopolymer-Micellen bildet. Die säurelabile Hydrazon-Bindung wird bei $\text{pH} < 6$ unter Freisetzung von ADR gespalten.

freien Wirkstoffs penetrierten die ADR-Moleküle die Plasmamembranen schnell durch Diffusion, während die micellaren Wirkstoff-Konjugate zeitabhängig durch Endocytose in die Zellen aufgenommen wurden. Die Ergebnisse zeigten eindeutig, dass die Micellen effektiv gegen die SBC-3-Krebszellen wirken. Darüber hinaus verschob sich die Inhibition des Zellwachstums durch verlängerte Expositionszeiten. Dies lässt darauf schließen, dass der Wirkstoff in einer aktiven Form vorlag, und dass die Cytotoxizität bis zur Freisetzung des Wirkstoffs aus den Micellen mit anschließender Intercalation in den DNA-Strang im Zellkern hinausgezögert wurde. Zwar wurde die höhere Selektivität für Tumorgewebe in diesem Fall bisher nicht belegt, für andere cytostatische Nanotransporter-Konjugate wurde jedoch über eine verminderte In-vivo-Toxizität und weniger Nebenwirkungen als beim freien Wirkstoff berichtet.^[21,26]

Dendritische Kern-Schale-Architekturen für den Wirkstoff-Transport

Physikalische Systeme aus amphiphilen micellaren Strukturen werden häufig als Wirkstoff-Transportsysteme genutzt, können aber wegen ihres nicht-kovalenten Aufbaus instabil sein, vor allem unter dem Einfluss von Scherkräften und anderen äußeren Einflüssen wie hoher Temperatur und hohem Druck, z.B. während der Sterilisation. Ein alternativer Ansatz ist die kovalente

Verknüpfung dendritischer Makromoleküle mit einer entsprechenden Schale. Dabei entstehen stabile micellenartige Strukturen, die für die nichtkovalente Verkapselung von Gast-Molekülen verwendbar sind (Schema 4).^[6,27] Die Größe dieser dendritischen Nanotransporter kann zwischen 5 und 20 nm exakt festgelegt werden. Ein weiterer Vorteil dieser supramolekularen Wirt-Gast-Systeme gegenüber kovalenten Polymer-Wirkstoff-Konjugaten ist ihre breitere Anwendbarkeit.^[27] Die Verkapselung von Gast-Molekülen beruht auf nichtkovalenten Wechselwirkungen (z.B. ionischen Wechselwirkungen, Wasserstoffbrücken und Van-der-Waals-Wechselwirkungen) und kann für mehrere Wirkstoffe gleichzeitig konzipiert werden, während ein Polymer-Wirkstoff-Konjugat individuell in einer aufwändigen mehrstufigen Synthese hergestellt werden muss.

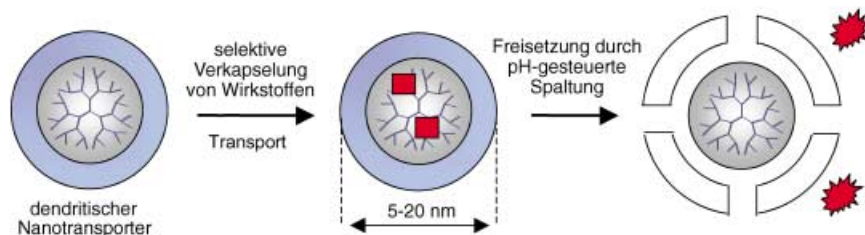
Die Verkapselung und der Transport von Gast-Molekülen in dendritischen Architekturen wurde von mehreren Arbeitsgruppen untersucht,^[28] dennoch ist

bis heute sehr wenig über die aktive Abgabe der verkapselten Gast-Moleküle durch pH-induzierte Spaltung der Schale im physiologischen pH-Bereich bekannt (Schema 4). In vielen Fällen wurde die pH-abhängige Freisetzung aus dendritischen Kern-Schale-Architekturen nur durch energische Bedingungen^[29] oder durch Protonierung von Poly(propylenamin)-Dendrimeren^[30] und deren Derivaten erreicht.^[31]

Kürzlich haben wir über ein einfaches und allgemeines Konzept zur Herstellung von Kern-Schale-Architekturen aus einfach zugänglichen hyperverzweigten Polymeren berichtet.^[32] Mehrere pH-sensitive Nanotransporter wurden auf der Basis von kommerziellen dendritischen Kernstrukturen hergestellt (Polyglycerin und Poly(ethylenimin)), indem eine pH-sensitive Schale über Acetal- oder Iminbindungen angebracht wurde (Abbildung 2). In einigen Fällen wiesen die pH-spaltbaren Nanotransporter extrem hohe Transportkapazitäten auf, was ein weiteres wichtiges Kriterium für einen effizienten gerichteten

Wirkstofftransport ist. Unterschiedliche Gast-Moleküle, z.B. polare Farbstoffe, Oligonucleotide und Cytostatika, wurden in den dendritischen Kern-Schale-Architekturen verkapselt. Darüber hinaus zeigten die dendritischen Polyamin-Kernstrukturen mit Imin-verknüpfter Schale (Abbildung 2) das erforderliche Freisetzungsprofil für Tumorgewebe: schnelle Abgabe bei pH 6 und keine (oder langsame) Abgabe bei pH 7.4.

Zusammengefasst haben die in diesem Highlight vorgestellten supramolekularen Nanotransportsysteme ein großes Potenzial für einen effizienten zielgerichteten Wirkstofftransport. Der Vorteil der polymeren Kern-Schale-Architekturen besteht darin, dass ihre Größe gut regulierbar ist (5–20 nm bei dendritischen Kern-Schale-Architekturen und 10–50 nm bei Blockcopolymer-Micellen). Die verkapselten, oft toxischen Wirkstoffe sind gut abgeschirmt und können ihre Aktivität durch selektive Freisetzung vom Nanotransporter unter Einfluss eines externen Signals, z.B. einer pH-Änderung, entfalten. Während die zelluläre Aufnahme dieser Nanotransporter (ohne spezifische Targeting-Gruppen) durch Endocytose nicht zellspezifisch ist, wurde für die Nanotransporter in porösen Geweben wie Tumorgewebe eine hohe passive Selektivität beobachtet. Die Aufklärung der subzellulären Verteilung der makromolekularen Nanotransporter ist ein weiterer Meilenstein auf dem Weg zum kompletten mechanistischen Verständnis ihrer Wirkungsweise. Um zu klären, ob diese neuartigen Wirkstoff-Transportsysteme mit dem Immunsystem kompatibel sind und keine unerwünschten Nebeneffekte verursachen, sind allerdings weitere In-vivo-Studien erforderlich.



Schema 4. Unimolekulare dendritische Nanotransporter zur supramolekularen Verkapselung von biologisch aktiven Verbindungen wie Wirkstoffen und Oligonucleotiden. Der transportierte Wirkstoff wird selektiv in saurem Milieu (z.B. im Tumorgewebe) durch Spaltung der säurelabilen Linker zwischen Kern und Schale freigesetzt.

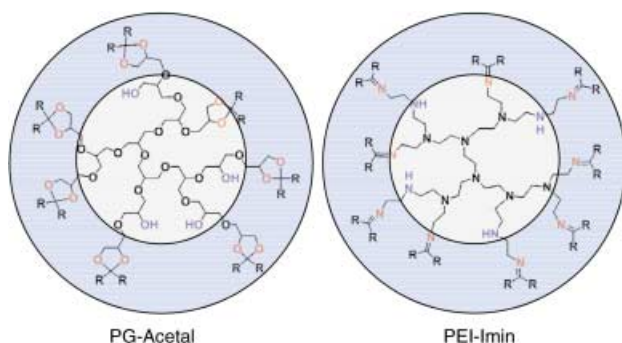


Abbildung 2. Dendritische Kern-Schale-Architekturen (PG-Acetal und PEI-Imin), basierend auf kommerziellem hochverzweigtem Polyglycerin (PG) bzw. Poly(ethylenimin) (PEI) mit säurelabilen Schalen. Stabile supramolekulare Komplexe entstehen mit einer Vielzahl an polaren Gast-Molekülen (Farbstoffen, Wirkstoffen, Oligonucleotiden). Durch Spaltung der Acetal- (pH < 4) oder Imingruppen (pH ≤ 6) werden die verkapselten Gast-Moleküle freigesetzt.

[1] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, 23, 4–25.

[2] a) D. D. Lasic, D. Papahadjopoulos, *Science* **1995**, 267, 1275–1276; b) L. Zhang, K. Yu, A. Eisenberg, *Science* **1996**, 272, 1777–1779; c) K. E. Uhrich, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3181–3198; d) C. Allen, A. Eisenberg, J. Mrcic, D. Maysinger, *Drug Delivery* **2000**, 7, 139–145; e) R. Langer, *Science* **2001**, 293, 58–59; f) W. M. Saltzman, *Drug Delivery: Eng-*

- ineering Principles for Drug Therapy, Oxford University Press, New York, **2001**; g) D. E. Discher, A. Eisenberg, *Science* **2002**, 297, 967–973; h) V. P. Torchilin, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2002**, 54, 235–252.
- [3] K. Kataoka, A. Harada, Y. Nagasaki, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, 47, 113–131.
- [4] Y. Kakizawa, K. Kataoka, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2002**, 54, 203–222.
- [5] J. Kreuter, *Colloidal Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, New York, **1994**.
- [6] Neuere Übersicht: M. W. P. L. Baars, E. W. Meijer, *Top. Curr. Chem.* **2000**, 210, 131–182.
- [7] Aktuelle Übersichten: a) R. Duncan, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, 2, 347–360; b) M. Thanou, R. Duncan, *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2003**, 4, 701–709.
- [8] a) L. Deng, M. Mirksich, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5136–5137; b) I. Szleifer, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **1997**, 2, 337–344.
- [9] K. Kataoka, G. S. Kwon, M. Yokoyama, T. Okano, Y. Sakurai, *J. Controlled Release* **1993**, 24, 119–132.
- [10] Pluronics (BASF) sind PEO-*b*-PPO-Copolymere, die häufig als Additive für Pharmaka zur Solubilisierung des Wirkstoffs eingesetzt werden.
- [11] S. M. Moghimi, A. C. Hunter, J. C. Murray, *Pharmacol. Rev.* **2001**, 53, 283–318.
- [12] R. Savic, L. Luo, A. Eisenberg, D. Maysinger, *Science* **2003**, 300, 615–618.
- [13] L. Luo, J. Tam, D. Maysinger, A. Eisenberg, *Bioconjugate Chem.* **2002**, 13, 1259–1265.
- [14] Y. Takakura, M. Hashida, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **1994**, 18, 207–231.
- [15] F. Yuan, M. Deilian, D. Fukumura, M. Leuning, D. A. Berk, V. P. Torchilin, R. K. Jain, *Cancer Res.* **1995**, 55, 3752–3756.
- [16] Y. Matsumura, H. Maeda, *Cancer Res.* **1986**, 46, 6387–6392.
- [17] H. Maeda, Y. Matsumura, *CRC Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **1989**, 6, 193–210.
- [18] H. Ringsdorf, *J. Polym. Sci. Polym. Symp.* **1975**, 51, 135–153.
- [19] L. Gros, H. Ringsdorf, H. Schupp, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 311–322; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 305–325.
- [20] a) F. Kratz, U. Beyer, M. T. Schütte, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* **1999**, 16, 245–288; b) O. L. P. De Jesús, H. R. Ihre, L. Gagne, J. M. J. Fréchet, F. C. J. Szoka, *Bioconjugate Chem.* **2002**, 13, 453–461.
- [21] F. Kratz, R. Müller-Driver, I. Hofmann, J. Dreves, C. Unger, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1253–1256.
- [22] a) R. Duncan, P. Kopeckova-Rejmanova, J. Strohalm, I. C. Hume, J. B. Lloyd, J. Kopecek, *Br. J. Cancer* **1988**, 57, 147–156; b) V. Subr, J. Strohalm, K. Ulbrich, R. Duncan, *J. Controlled Release* **1992**, 18, 123–132.
- [23] F. Kratz, A. Warnecke, P. C. A. Rodrigues, K. Riebeseel in *Polymeric Biomaterials*, 2. Aufl. (Hrsg.: S. Dumitriu), Marcel Dekker, New York, **2001**, S. 851–894.
- [24] Y. Bae, S. Fukushima, A. Harad, K. Kataoka, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4788–4791; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4640–4643.
- [25] Ein alternativer Name für Adriamycin (ADR) ist Doxorubicin (DOXO).
- [26] L. W. Seymour, Y. Miyamoto, H. Maeda, M. Brereton, J. Strohalm, K. Ulbrich, R. Duncan, *Eur. J. Cancer* **1995**, 31, 766–770.
- [27] S.-E. Stiriba, H. Frey, R. Haag, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1385–1390; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1329–1334.
- [28] a) G. R. Newkome, C. N. Moorefield, G. R. Baker, M. J. Saunders, S. H. Grossman, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1207–1209; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1178–1180; b) J. F. G. A. Jansen, E. M. M. de Brabander-vanden Berg, E. W. Meijer, *Science* **1994**, 266, 1226–1229; c) S. Stevelmans, J. C. M. van Hest, J. F. G. A. Jansen, D. A. F. J. van Bostel, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7398–7399; d) A. P. H. J. Schenning, C. Ellissen-Roman, J.-W. Weener, M. W. P. L. Baars, S. J. van der Gaast, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8199–8208; e) V. Chechik, M. Zhao, R. M. Crooks, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4910–4911; f) A. Sunder, M. Krämer, R. Hanselmann, R. Mülhaupt, H. Frey, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3758–3761; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3552–3555; g) C. Kojima, K. Kono, K. Maruyama, T. Takagishi, *Bioconjugate Chem.* **2000**, 11, 910–917; h) M. Liu, K. Kono, J. M. J. Fréchet, *J. Controlled Release* **2000**, 65, 121–131; i) A. W. Kleij, R. van de Coevering, R. J. M. Klein Gebbink, A.-M. Noordman, A. L. Spek, G. van Koten, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 181–192; j) S.-E. Stiriba, H. Kautz, H. Frey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9698–9699; k) C. Kojima, Y. Haba, T. Fukui, K. Kono, T. Takagishi, *Macromolecules* **2003**, 36, 2183–2186.
- [29] J. F. G. A. Jansen, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4417–4418.
- [30] G. Pistolis, A. Malliaris, D. Tsiourvas, C. M. Paleos, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1440–1444.
- [31] a) Z. Sideratou, D. Tsiourvas, C. M. Paleos, *Langmuir* **2000**, 16, 1766–1769; b) H. Stephan, H. Spies, B. Johannsen, C. Kauffmann, F. Vögtle, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2343–2346.
- [32] M. Krämer, J.-F. Stumbé, H. Türk, S. Krause, A. Komp, L. Delineau, S. Prokhorova, H. Kautz, R. Haag, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4426–4431; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4252–4256.