

Spaltbare Dendrimere**

Marc Gingras,* Jean-Manuel Raimundo und Yoann M. Chabre

Stichwörter:

Dendrimere · Nanomaterialien · Supramolekulare Chemie · Tumortheraeutika · Wirkstofftransport

Dendrimere sind eine außergewöhnliche Klasse verzweigter Makromoleküle.^[1] In ihrer baumähnlichen Struktur ist ein Kern radial von sich wiederholenden Monomeren mit Verzweigungen umgeben. Das hydrodynamische Volumen ist durch den Kern, die Monomereinheiten, die Verzweigungen, die Dendronen, die Generationszahl und die peripheren Funktionen vorgegeben. Die diskreten und monodispersen Makromoleküle sind gut charakterisierbar und analysierbar, sie haben wenige Baufehler, und ihre Eigenschaften können maßgeschneidert werden. Häufig statten nach außen (und nach innen) gerichtete funktionelle Gruppen die Makromoleküle mit spezifischen Eigenschaften und Funktionen aus (als mehrwertige Liganden, molekulare Rezeptoren oder zum Einschluss und Transport von Molekülen). Zusätzliche adhäsive, verstärkende, additive, kooperative und Erkennungseffekte wurden unter dem Begriff „dendritische Effekte“ zusammengefasst, der dem besonderen chemischen Verhalten der Moleküle Rechnung trägt.

Die meisten neueren Untersuchungen zu Dendrimern beschäftigten sich mit Synthesen und Eigenschaften sowie nutzbringenden Anwendungen. Allerdings wurde bereits 1996 bei der Beschreibung des enzymatischen Abbaus chiraler Polyesterdendrimere über die

Zerlegung eines Dendrimers berichtet.^[2] Gleichzeitig wurde der In-vitro-Gen-Transport durch Poly(amidoamin)-Dendrimere (PAMAM) beschrieben, die das Gen nach ihrem Abbau freisetzen.^[3] Durch die Freisetzung molekularer Spezies nach dem Bruch kovalenter Bindungen können die Dendrimere als Reservoir genutzt werden.^[4] Dieses Verhalten führte zum Konzept der spaltbaren Dendrimere.

Das vorliegende Highlight gibt einen Überblick über den Kenntnisstand zu spaltbaren Dendrimern, in denen kovalente Bindungen gebrochen werden, und hebt die Bedeutung neuester

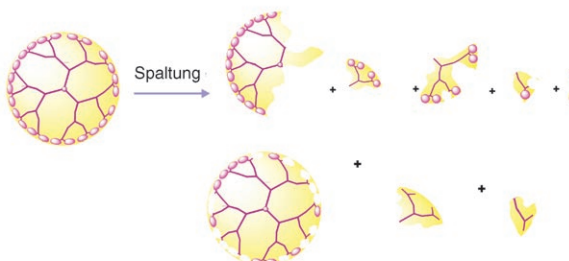
Entwicklungen auf dem Gebiet der Dendrimerverchemie hervor.

Abbildung 1 zeigt, dass die Zerlegung von Dendrimern im Wesentlichen auf drei Wegen geschehen kann:^[5] A) Zerlegung supramolekularer Aggregate unter Freisetzung von Substraten oder kleinen Spezies;^[6] B) Spaltung kovalenter Bindungen, die nach Eliminierung einzelner Bestandteile (z.B. Entfernen einiger funktioneller Gruppen oder bestimmter Sequenzen zur Bildung eines funktionellen Makromoleküls, Entfernen von Dendronen (oder Teilen davon) oder des Kerns) oder nach fortgeschrittener Spaltung des Grundge-

A: Zerlegung supramolekularer Aggregate



B: Bruch kovalenter Bindungen



C: kombinierte Zerlegung



Abbildung 1. Varianten der Dendrimerverzerlegung.

[*] Prof. Dr. M. Gingras, Dr. J.-M. Raimundo, Dr. Y. M. Chabre
Nice Institute of Chemistry
Faculty of Sciences
University of Nice–Sophia Antipolis
28 Av. Valrose
06108 Nice Cedex 2 (Frankreich)
Fax: (+33) 4-9207-6578
E-Mail: gingras@unice.fr

[**] Wir bedanken uns beim französischen Ministerium für Forschung und Bildung.

Tabelle 1: Anwendung spaltbarer Dendrimere und die zugehörigen Spaltungsmethoden.

Anwendungen	Spaltungsmethoden
1996 Erster Gentransfer nach Abbau und enzymatischer Spaltung von Dendrimern	hydrolytisch, pH-abhängig
2004 Glycodendrimere, Festphasensynthese	hydrolytisch, photolytisch, Metallkatalyse
2002–2006 abbaubare bioverträgliche Materialien	photolytisch, enzymatisch, hydrolytisch
2003–2006 Gewebereparatur, Verschlussmethode für die Augenchirurgie	Bioabbau, hydrolytisch
2002–2006 Krebsbehandlung, Chemotherapie, Wirkstoff-Freisetzung in der Mehrfachtherapie,	enzymatisch, katalytische Antikörper, hydrolytisch,
2006 Verbesserung der Wirkstofflöslichkeit, Propharmaka, Wirkstoffnanoträger usw.	metallvermittelt, photolytisch, chemische Auslöser
2003 grundlegende Studien (chemische Adaptereinheiten, chemische Auslöser)	Redoxmethoden, hydrolytisch, photolytisch, enzymatisch, Metallkatalyse usw.
2000 chemisch verstärkte Photolacke	photolytisch
2002–2003 molekulares Prägen	hydrolytisch
2005 Duftstoff-Freisetzung	hydrolytisch

rüsts zu einem vollständigen (biologischen) Abbau in einfache chemische Spezies führt, sowie C) eine Kombination dieser Prozesse, bei der Bindungsbrüche in der dendritischen Hülle eine Zerlegung der supramolekularen Aggregate auslösen.^[7] Hier sollen insbesondere die Bindungsbrüche gemäß der Klassen B und C behandelt werden.

Drei Forschergruppen berichteten 2003 und 2004 unabhängig voneinander über „chemische Adapter“^[8] für die Freisetzung von pharmazeutischen Wirkstoffen aus Dendrimern. Dieses neue Forschungsgebiet beschäftigt sich – analog zur Depolymerisierung von Polymeren – mit spaltbaren Dendrimern und der Zerlegung dendritischer Ge-

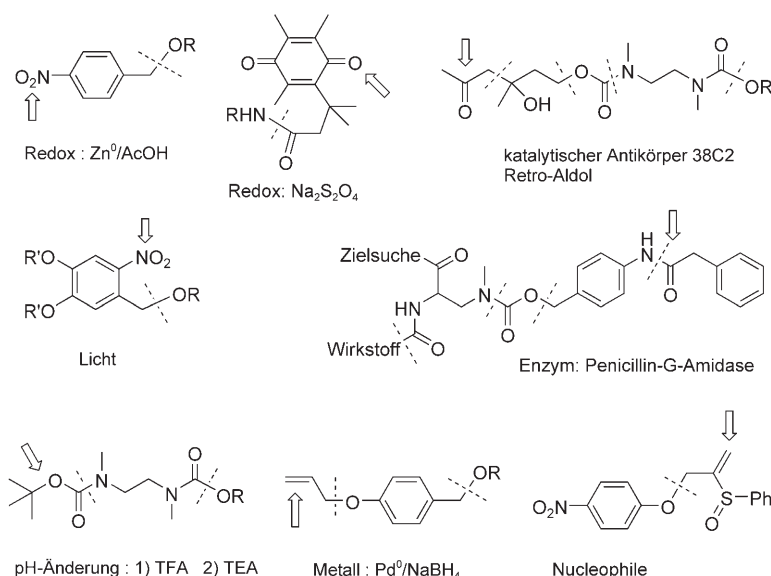
rüste.^[9] Chemische Adapter enthalten eine funktionelle Sequenz, die auf einen externen Reiz hin eine Kaskadenreaktion zur linearen oder geometrischen Spaltung auslösen kann (Schema 1). Als Reize kommen Änderungen des pH-Werts,^[10] photochemische Reaktionen,^[11] Reaktionen mit Übergangsmetallen^[12] oder Enzymen^[2,13] (Ester-, Amid- oder Carbat-Hydrolasen), katalytische Antikörper,^[14] Redoxreaktionen allgemein^[15] oder thermische Prozesse in Betracht.

Wie Tabelle 1 zu entnehmen ist, sind neuere Anwendungen spaltbarer Dendrimere^[4,16–20] vor allem bei der Pharmazeutika- und Genfreisetzung, pH-empfindlichen Prozessen, bei intelli-

genten oder (biologisch) abbaubaren Materialien, bei Duft- und Aromastoffen, der Gewebereparatur, supramolekularen Nanocontainern, für Diagnostik und Bildgebungsverfahren, bei molekularen Speichern sowie bei Photolacken zu finden.

Die bei weitem wichtigste Anwendung spaltbarer Dendrimere ist die Tumorchemotherapie.^[21] Eine gezielte Zelltherapie, Mehrfachtherapie, Erhöhung der Löslichkeit von Wirkstoffen, makromolekulare Propharmaka oder Nanocontainer für Wirkstoffe kommen dabei häufig zum Einsatz. Wegen ihrer Monodispersität, guten Löslichkeit und Charakterisierbarkeit werden definierte Dendrimere als vielversprechende Wirkstoffgerüste angesehen. Dagegen kann die Polydispersität und geringe Reproduzierbarkeit bei der Herstellung funktionalisierter hoch verzweigter oder linearer Polymere zu einer nicht reproduzierbaren Pharmakokinetik führen.

Spaltungen des dendritischen Grundgerüsts sind oft bei Polyamiden, Polyamidoaminen (PAMAMs), Polyester oder Polyethern (PEGs) zu finden. Als Baueinheiten werden häufig PEG, Bernsteinsäure oder Glutaminsäure eingesetzt. Die wichtigsten spaltbaren Gruppen sind Amide oder aber Ester oder Carbamate, die schneller hydrolysiert werden und somit besonders gut geeignet sind. Auch wenn erst wenige therapeutische Untersuchungen abgeschlossen sind, steht bereits fest, dass die Molekülgröße und der Verzweigungsgrad bestimmen, ob ein endosomaler Prozess als Aufnahmemechanismus der Zelle infrage kommt. Außerdem weiß man, dass Makromoleküle mit langer



Schema 1. Chemische Adaptereinheiten und entsprechende äußere Reize für Spaltungsreaktionen. Pfeile deuten auf die Stelle, an der die Kaskadenreaktion ausgelöst wird, während unterbrochene Linien Bindungsspaltungen anzeigen (nach Lit. [4]). TFA = Trifluoressigsäure, TEA = Triethylamin.

Blutkreislaufzeit und langsamerer Filtration in den Nieren eine höhere Permeation und Retention (enhanced permeation and retention, EPR) in Tumorzellen zeigen als in gesunden Zellen. Die Anreicherung des Wirkstoffs im Tumor folgt also aus einem weniger effizienten lymphatischen Abtransport und einer höheren Permeabilität des endovaskulären Gewebes. Die Bioverträglichkeit muss durch Abbaubarkeit und Ausscheidung über die Nieren gewährleistet sein. Diese Eigenschaften sind wiederum abhängig von der Generationszahl und dem Verzweigungsgrad.^[22] Neutrale und anionische Bestandteile sind kationischen vorzuziehen, da sie weniger toxisch sind und eine Zelllyse vermeiden.

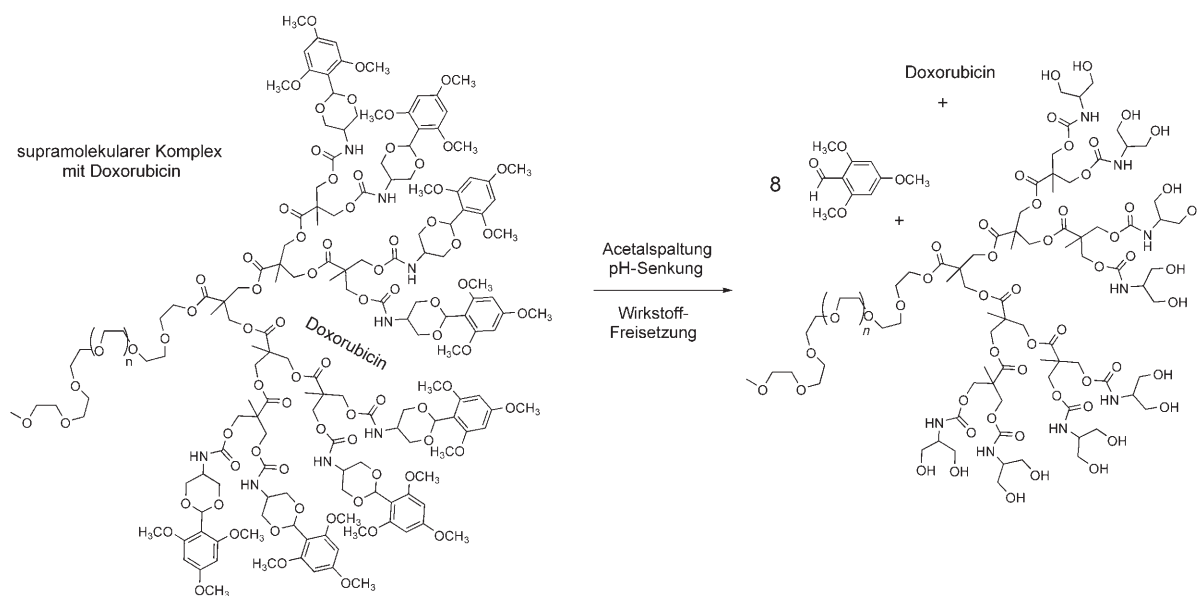
Einige der fortschrittlichsten Berichte über Polyester-Dendrimere betreffen die biologische Bewertung der Dendrimere für den Wirkstofftransport.^[16,23,24] Nach Markierung mit radioaktiven Iodnuklidern wurde sowohl ihr Abbau *in vitro*, als auch ihre Toxizität und *In-vivo*-Verteilung in Mäusen untersucht. Die Ergebnisse deuteten auf eine Anreicherung von Makromolekülen der ersten Generation in Leber und Darmgewebe, jedoch nicht in Herz, Lunge, Milz oder Magen hin. Dendrimere höherer Generationen zeigten keine Anreicherung. Kleine Polyester wurden im Blut schneller abgebaut, eine höhere Molmasse (> 30 000–40 000 Da) und stärkere Verzweigung waren daher

vorteilhaft für eine längere Zirkulation im Plasma. Entsprechend einem Modell der Filtration in den Nieren durch die Poren der Glomeruli und EPR-Effekten ist in diesem Fall die Akkumulation des Dendrimers im Tumor signifikant. Diese Untersuchungen an Dendrimeren beleuchteten zum ersten Mal systematisch den Zusammenhang zwischen der Molmasse und Architektur und der Pharmakokinetik definierter Makromoleküle. Interessant ist auch eine Untersuchung zur biologischen Verteilung und Persistenz von [³H]PAMAM-Dendrimern in Organen und im Tumor. In Mäusen mit einem B16-Melanom oder dem humanen Prostatakrebs DU145 waren die Dendrimere vor allem in Lunge, Leber und Niere lokalisiert, gefolgt von Tumor, Herz, Bauchspeicheldrüse und Milz.^[25]

Im Folgenden werden dendritische Prodrugs für die Tumortherapeutika Doxorubicin, Methotrexat (MTX), Camptothecin, Etoposid, 5-Fluoruracil (5-FU) und Paclitaxel (Taxol) vorgestellt. In einigen Systemen wurde die supramolekulare Einkapselung des Wirkstoffs mit der Freisetzung nach Spaltung von kovalenten Bindungen in der dendritischen Hülle kombiniert (Abbildung 1, Klasse C).^[7] Micellen aus solchen Dendrimern können Doxorubicin abgeben (Schema 2).^[10c] In diesem System war ein PEG-Polymer mit einem dendritischen Keil gekuppelt, der spaltbare Ester- und Carbamatgruppen so-

wie eine Hülle aus Ketal- und Acetalgruppen aufwies. Der Wirkstoff konnte nach Hydrolyse der Ketal-/Acetalgruppen unter schwach sauren Bedingungen, ähnlich denen in Endosomen, freigesetzt werden. Dies lässt auf eine bessere Abgabe an die Krebszellen hoffen. In anderen Untersuchungen wurden mit Ketalen oder Iminen funktionalisierte Polyglycerin- oder Polyethylenimin-(PEI)-Dendrimere verwendet, die nach Reaktionen der dendritischen Hülle ebenso hydrolysiert werden konnten.^[7a] Kovalente Methotrexat-Konjugate mit PAMAM- oder Benzylether-Dendrimern wurden als Prodrugs mit einer statistischen Zusammensetzung beschrieben.^[26]

Zum Zwecke einer Dreifachtherapie^[14] wurden Camptothecin, Doxorubicin und Etoposid an ein und dieselbe chemische Verbindungseinheit gebunden (Schema 3). Nachdem der Abbau durch den katalytischen Antikörper 38C2 ausgelöst wurde, konnten die drei Wirkstoffe in einer Kaskadenreaktion freigesetzt werden, die mit einer Retro-Aldolreaktion begann. Das heterodendritische Dreifach-Prodrug war wirksamer als die einzelnen monomeren Wirkstoffe, wenn sie mit dem Antikörper eingesetzt wurden. Diese Untersuchung gründete auf einer ähnlichen Bioaktivierungsmethode, in der spaltbare heterodendritische Prodrugs in einer Zweifachtherapie verwendet wurden.^[14]



Schema 2. Ein Doxorubicin-Polyesterdendrimer-Komplex mit einer spaltbaren Acetalhülle, der den Wirkstoff freigibt (nach Lit. [10c]).

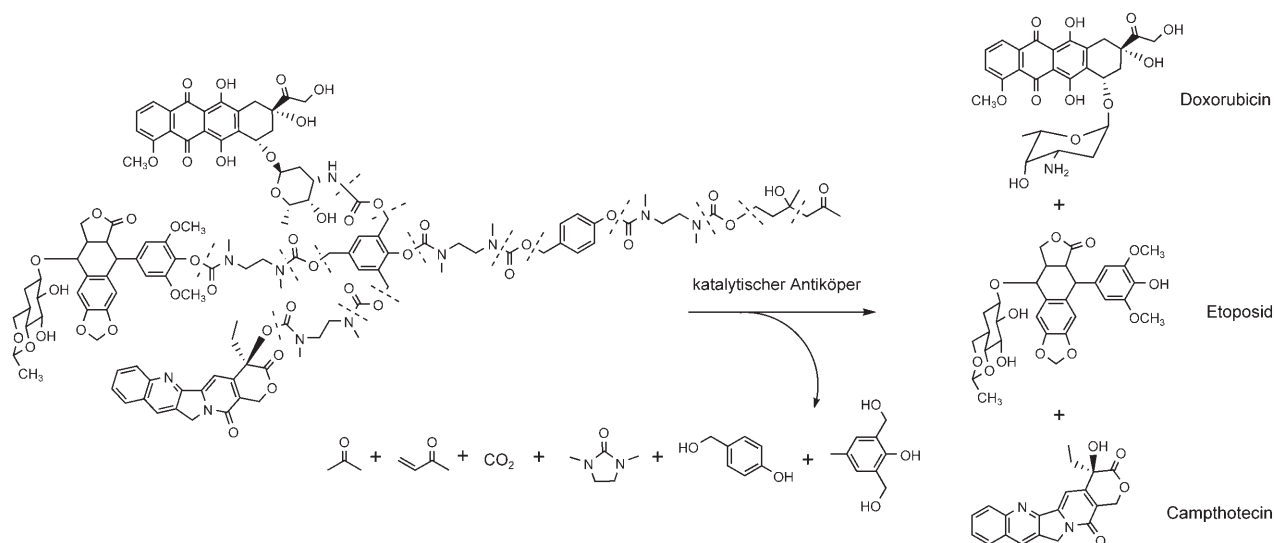
De Groot et al. führten Dendrimere ein, die Paclitaxel durch eine Kaskadenreaktion freisetzen. Ausgelöst wurde dieser Zerfallsprozess durch einen chemischen Adapter an einem entfernten Molekülteil (Schema 4).^[8c,13] Als Reiz diente die Reduktion einer Nitro- zu einer Aminogruppe. Majoros et al. berichteten über Dendrimerkonjugate aus PAMAM mit Taxol, Fluorescein, Isothiocyanat (für Bildgebungsverfahren) und Folsäure (für gezielte Angriffe). Die Bioaktivität der Dendrimere gegen Krebszellen wurde in vitro getestet.^[13b]

Ein dendritisches Doxorubicin-Propharmakon konnte als Konjugat aus einem dreiarmligen PEG-Kern und Polyesterdendronen synthetisiert werden (Schema 5).^[27] Darin sind die Doxorubicin-Einheiten über eine säureempfindliche Hydrazongruppe angebunden. Das System bestand aus einem stabilen Polymergerüst mit geringer Polydispersität, Wasserlöslichkeit und Toxizität. Die Einschätzung der biologischen Wirksamkeit erfolgte in vitro und in vivo (bei Mäusen), und die Lebensfähigkeit von Zellen, die biologische Vertei-

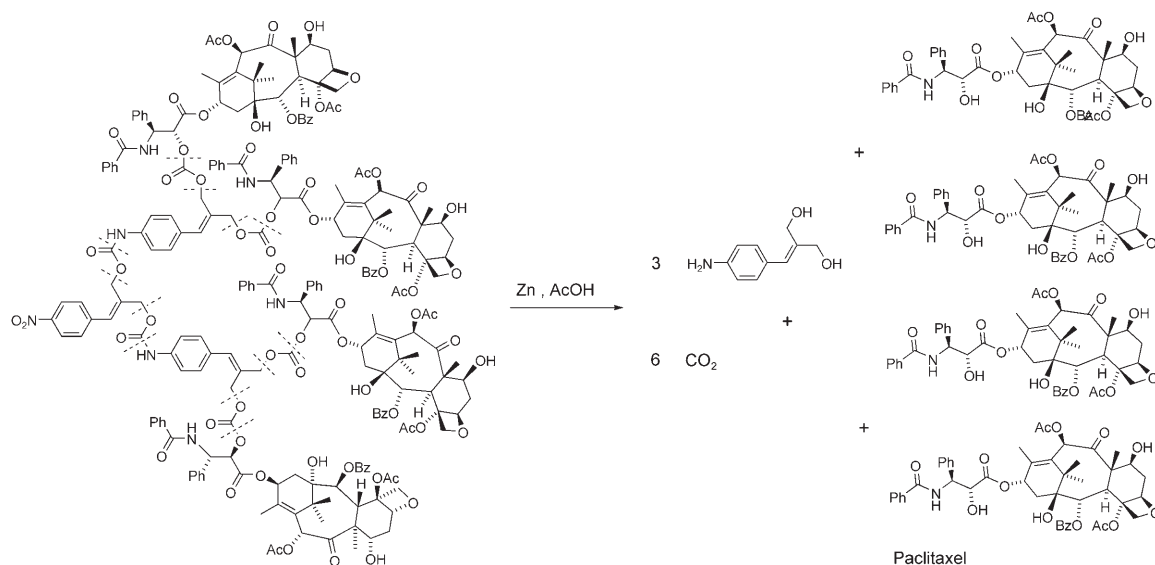
lung und die Anwendung von konfokaler Mikroskopie wurden diskutiert.

5-Fluoruracil (5-FU) ist ein klassischer Wirkstoff zur Therapie von Darmkrebs. PAMAM-Dendrimere wurden als molekulare Gerüste für konjugierte 5-FU-Propharmaka eingesetzt.^[10d]

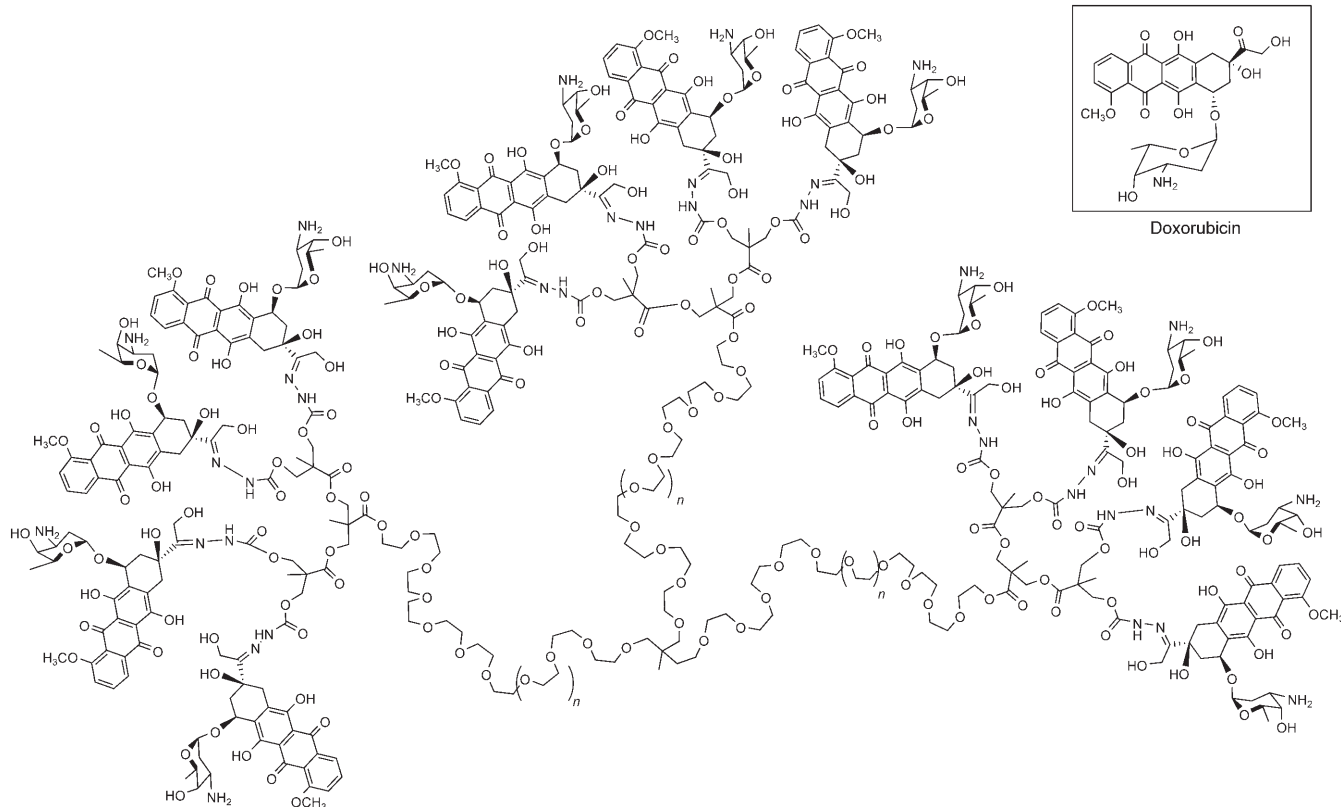
Ein neueres System für Diagnostik- und Bildgebungsanwendungen beruht auf einem biologisch abbaubaren Wirkstoffträger, der durch Kupplung von dendritischen Kernen aus PAMAM oder PEI, Poly(L-glutaminsäure)-Ästen,



Schema 3. Ein heterodendritisches Propharmakon für die Dreifachtherapie durch simultane Freisetzung dreier Antikrebswirkstoffe. Der Prozess wird durch den katalytischen Antikörper 38C2 ausgelöst (nach Lit. [14a]).



Schema 4. Nach einer Reduktion setzt das abgebildete Dendrimer in einer Kaskadenreaktion die vier Paclitaxel-Endgruppen frei (nach Lit. [8c]). Bz = Benzoyl.



Schema 5. Ein spaltbares Polyester-PEG-Dendrimer als makromolekulares Doxorubicin-Propharmakon.^[27]

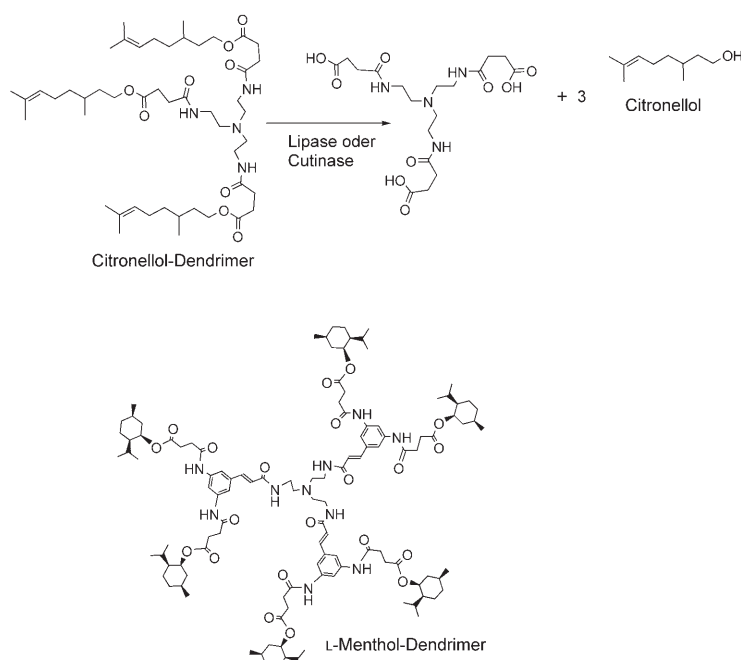
Folsäureresten für den gezielten Angriff auf Krebszellen und einem im nahen Infrarot absorbierenden Indocyaninfarbstoff erhalten wurde.^[13c] Die resultierenden konjugierten Polymere wurden durch das endosomale Enzym Cathepsin B abgebaut und selektiv an Tumorzellen mit Folsäurerezeptoren gebunden (fluoreszenzmikroskopische Beobachtung). Markierung mit radioaktivem Iod und konfokale Fluoreszenzmikroskopie zeigten auch, dass die Doxorubicin-haltigen dendritischen Strukturen in die Krebszellen eingebracht waren.^[10c]

Ein Beispiel außerhalb der Krebstherapie ist der entzündungshemmende Wirkstoff Naproxen, der kovalent an einen PAMAM-Kern gebunden war und ein polyester- oder polyamidbasiertes dendritisches Propharmakon bildete. Dieses konnte entweder durch Änderung des pH-Werts oder durch Esterasen im Plasma gespalten werden. Die Untersuchung bestätigte, dass die Amidbindung für eine langsame Freigabe des Wirkstoffs zu reaktionsträge war, wohingegen die Esterfunktion langsam gespalten wurde.^[10a]

Biologisch abbaubare Materialien sind bedeutend für medizinische Anwendungen, z.B. bei der Reparatur von Knorpelgewebe.^[28] Allerdings müssen der hohe Wassergehalt, die Bioverträglichkeit und die Abbaugeschwindigkeit der Matrix auf die Synthese der extrazellulären Matrix abgestimmt werden. Biodendrimer-Hydrogelgerüste, die photochemisch vernetzt werden können, wurden mit methacrylierten Dendrimeren kombiniert, um die Vernetzung zu steigern und ein Quellen im Lösungsmittel zu vermeiden, das sich nachteilig bei der präzisen geometrischen Anordnung von Einheiten auswirken könnte. Die starke Verzweigung eines PEG₃₄₀₀-Kerns zu Polyesterketten lieferte ein Dendrimer, das weitgehend abgebaut werden konnte, bevor seine vernetzte Struktur zusammenbrach. Dadurch verbesserten sich die mechanischen Charakteristika. Bei einer ähnlichen Anwendung kombinierten Carnahan und Grinstaff Keile aus methacrylierten Biodendrimeren mit PEG. Dieses System wurde zum Verschließen des Hornhautgewebes in der Augen Chirurgie angewendet.^[29,30]

Verzweigte spaltbare Polyamide wurden für die Freisetzung der Duftstoffe Citronellol und L-Menthol verwendet (Schema 6). Die Kombination aus Amidfunktionen, die in ein dendritisches Grundgerüst eingebaut sind, und der kovalenten Bindung der organoleptischen Verbindungen über Esterfunktionen ermöglicht den Einsatz verschiedener Enzyme. Im betreffenden Fall wurden eine Lipase (aus *Candida cylindracea*) und eine Cutinase (aus *Fusarium solani pisi*) gewählt. Dabei zeigte sich eine partielle enzymatische Spaltung der Esterfunktionen, die mit zunehmender Verzweigung, Starrheit und Sperrigkeit des Polyamid-Aromastoff-Konjugats erschwert wurde.^[31]

Mithilfe der Photolacktechnik werden elektronische Schaltkreise und DRAM (dynamische Arbeitsspeicher) produziert. Dendrimere mit thermisch labilen Endgruppen (*tert*-Butoxycarbonyl, *t*Boc) wurden in chemisch verstärkten Materialien für lithographische Anwendungen eingesetzt. Lithographie unter Elektronenbestrahlung lieferte 50–100 nm breite Linien. Die höhere Auflösung gegenüber Polymerketten



Schema 6. Dendrimere zur Abgabe der Duftstoffe Citronellol oder L-Menthol nach Esterhydrolyse durch Lipase oder Cutinase.^[31]

wurde auf die dendritische Form zurückgeführt.^[32]

Bei bestimmten Dendrimern führt ein Redoxstimulus zur Abspaltung peripherer substituierter Chinonreste (Schema 7).^[15a] Die Reduktion durch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ induzierte eine intramolekulare nucleophile Cyclisierung unter Bildung der Spaltprodukte.

In Abbildung 2 ist ein neues Konzept, das molekulare Prägen, dargestellt. Hierbei werden die Dendrone eines Dendrimers mit Homoallyloxy-Endgruppen durch eine Metathesepolymerisation vernetzt, und es entsteht eine dendritische Matrix, die einen Porphyrin- oder Trimesinsäure-Kern enthält.^[33] Der Kern kann nach der Spaltung der Esterfunktionen extrahiert

werden, wobei ein molekularer Abdruck der Kernstruktur zurückbleibt. Der Vorteil dieser Methode für das molekulare Prägen besteht darin, dass sich das dendritische Gerüst bei der kontrollierten, reversiblen Metathesepolymerisation mit dem Templat abgleicht. Somit werden weniger Defekte erhalten als durch herkömmliche molekulare Prägeverfahren. Das quantitative

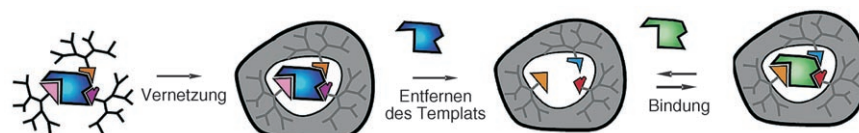
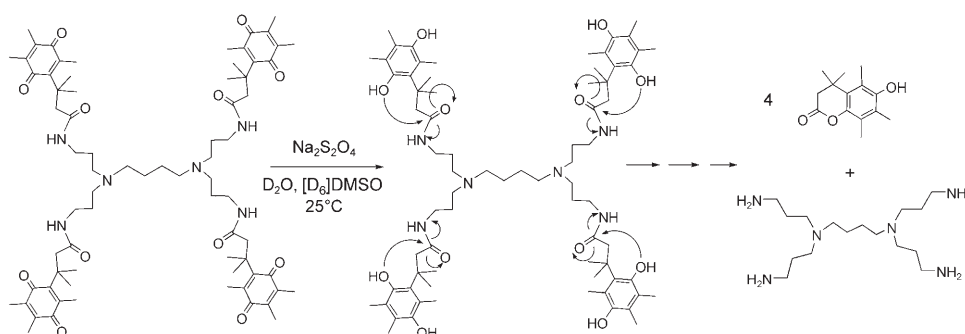


Abbildung 2. Allgemeines Konzept des molekularen Prägens im Inneren eines Dendrimers (modifiziertes Bild aus Lit. [33] mit freundlicher Genehmigung).

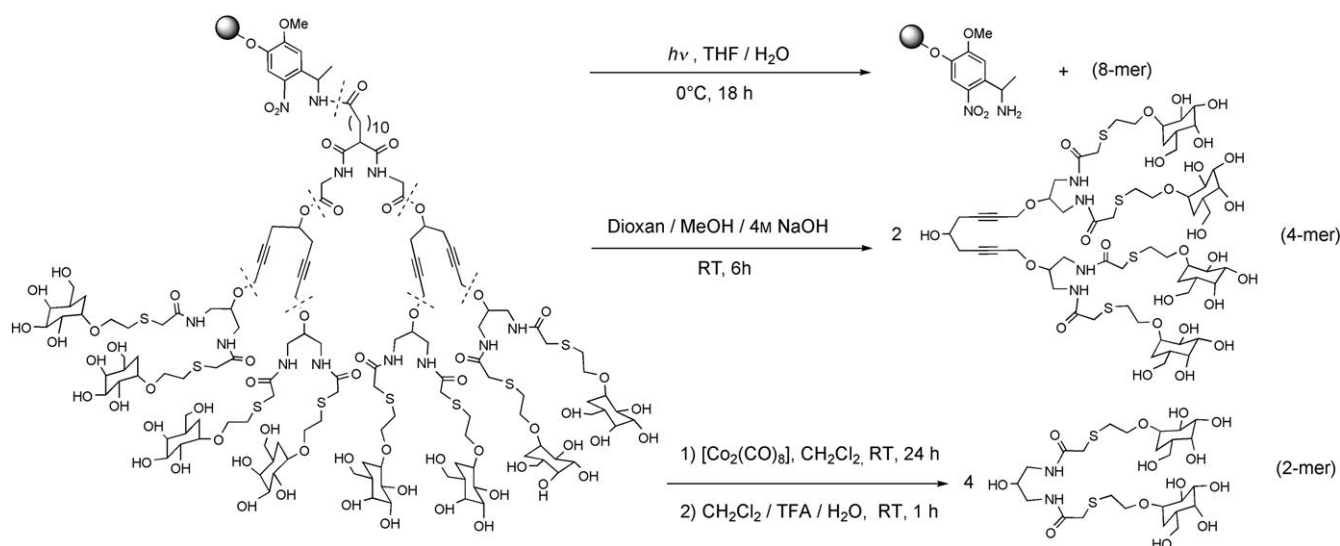


Schema 7. Abspaltung von einem Dendrimer nach der Reduktion von Chinonderivaten als chemische Adaptereinheiten (nach Lit. [15a]).

Entfernen des Templats ist bemerkenswert.

In der Glycobiologie und bei Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen gilt die kombinatorische Festphasensynthese dendritischer Glycocluster als vielversprechend für die Untersuchung von Clustereffekten. Ein dendritischer Keil mit Galactosid-Endgruppen ist in Schema 8 dargestellt.^[34] Das Glycodendrimer mit acht Endgruppen konnte durch Dissoziation einer kovalenten Bindung photochemisch vom Harz abgespalten werden, die Hydrolyse der Estergruppen lieferte ein Tetramer, und die Spaltung der Propargyloxygruppe durch $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ führte schließlich zum dimeren Produkt. Mithilfe von orthogonalen Methoden gelingt also die selektive Spaltung harzgebundener Glycodendrimere.

Eine neue Entwicklungsstufe der Dendrimerchemie wurde durch monodisperse spaltbare Dendrimere mit definierten Strukturen erreicht, die aussichtsreicher erscheinen als dendritische Polymere mit hoher Polydispersität. Seit kurzem sind chemische Verbindungseinheiten für spaltbare Dendrimere bekannt, die in einer Kaskadenreaktion auf äußere Reize wie Licht, Redoxreaktionen, Enzyme oder eine Änderung des pH-Werts hin zerlegt werden sollen. Diese Ergebnisse können mit intelligenten Materialien verglichen werden, die bereits vielfach Anwendung finden,



Schema 8. Zerlegung eines durch Festphasensynthese erzeugten dendritischen Kohlenhydratclusters mit drei Arten von orthogonal spaltbaren Gruppen. Die graue Kugel symbolisiert den Feststoffträger.^[34]

insbesondere als Propharmaka und zum Wirkstofftransport bei der Krebsbehandlung. Neuere Untersuchungen zur biologischen Wirkung sind äußerst ermutigend bezüglich der biologischen Verteilung, selektiver Angriffe auf Zellen, der kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen und der Mehrfachtherapie, bei denen die Vorteile von EPR-Effekten genutzt werden. Dendrimere können als kovalente Nanocapsules betrachtet werden, deren Eigenschaften maßgeschneidert werden können. Sie brachten neue Einblicke in die Mechanismen der Gewebereparatur, von Diagnostik und Bildgebungsverfahren, beim molekularen Prägen und von Photolacken. Spaltbare Dendrimere eröffnen neue Perspektiven in Nanomedizin,^[16] Nanomedizin^[35] und Bionanotechnologie, ebenso wie in der supramolekularen Chemie und den Materialwissenschaften.

Online veröffentlicht am 29. Dezember 2006

- [1] a) „Dendrimers and Dendritic Polymers“: *Prog. Polym. Sci.* (Hrsg.: D. A. Tomalia, J. M. Fréchet), Elsevier, Amsterdam, **2005**; b) A. M. Caminade, J. P. Majoral, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 341–348; c) „Dendrimers V: Functional and Hyperbranched Building Blocks, Photophysical Properties, Applications in Materials and Life Sciences“: *Top. Curr. Chem.* (Hrsg.: C. A. Schalley, F. Vögtle), Springer, Berlin, **2003**.

- [2] D. Seebach, G. F. Herrmann, U. D. Lengweiler, B. M. Bachmann, W. Amrein, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2969–2972; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2795–2796.
- [3] M. X. Tang, C. T. Redemann, F. C. Szoka, Jr., *Bioconjugate Chem.* **1996**, *7*, 703–714.
- [4] Allgemeine Besprechung: a) D. Shabat, *J. Polym. Sci. Part A* **2006**, *44*, 1569–1578; b) D. V. McGrath, *Mol. Pharm.* **2005**, *2*, 253–263; c) C. C. Lee, J. A. MacKay, J. M. J. Fréchet, F. C. Szoka, *Nat. Biotechnol.* **2005**, *23*, 1517–1526.
- [5] Vergleich von supramolekularen und kovalenten Varianten: A. K. Patri, J. F. Kukowska-Latallo, J. R. Baker, Jr., *Adv. Drug Delivery Rev.* **2005**, *57*, 2203–2214.
- [6] a) A. D’Emanuele, D. Attwood, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2005**, *57*, 2147–2162; b) D. K. Smith, *Chem. Commun.* **2006**, 34–44.
- [7] a) R. Haag, F. Kratz, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1218–1237; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1198–1215; b) siehe Lit. [10c]; c) R. Haag, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 280–284; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 278–282; d) 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; e) J. F. G. A. Jansen, E. W. Meijer, E. M. M. de Brabander-van den Berg, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4417–4418; f) J. F. G. A. Jansen, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Science* **1994**, *266*, 1226–1229.
- [8] a) D. Shabat, R. J. Amir, A. Gopin, N. Pessah, M. Shamis, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2626–2634; b) A. Gopin, C. Rader, D. Shabat, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1853–1858; c) F. M. H. de Groot, C. Albrecht, R. Koekkoek, P. H. Beusker, H. W. Scheeren, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4628–4632; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4490–4494; d) S. Li, M. L. Szalai, R. M. Kewitch, D. V. McGrath, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10516–10517; e) R. J. Amir, N. Pessah, M. Shamis, D. Shabat, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4632–4637; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4494–4499; f) R. Madec-Lougerstay, J.-C. Florent, C. Monneret, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1369–1375.
- [9] E. W. Meijer, M. H. P. van Genderen, *Nature* **2003**, *426*, 128–129.
- [10] Ausgewählte Literaturstellen: a) M. Najlah, S. Freeman, D. Attwood, A. D’Emanuele, *Int. J. Pharm.* **2006**, *308*, 175–182; b) X. Li, Y. Su, Q. Chen, Y. Lin, Y. Tong, Y. Li, *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 3181–3188; c) E. R. Gillies, J. M. J. Fréchet, *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 361–368; d) R. X. Zhuo, B. Du, Z. R. Lu, *J. Controlled Release* **1999**, *57*, 249–257.
- [11] a) N. Nishiyama, A. Iriyama, W.-D. Jang, K. Miyata, K. Itaka, Y. Inoue, H. Takahashi, Y. Yanagi, Y. Tamaki, H. Koyama, K. Kataoka, *Nat. Mater.* **2005**, *4*, 934–941; b) J. R. R. Majjigapu, A. N. Kurchan, R. Kottani, T. P. Gustafson, A. G. Kutateladze, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12458–12459; c) I. Grabchev, R. Betsheva, V. Bojinov, D. Staneva, *Eur. Polym. J.* **2004**, *40*, 1249–1254; d) M. L. Szalai, D. V. McGrath, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7261–7266; e) I. Grabchev, V. Bojinov, J.-M. Chovelon, *Polymer* **2003**, *44*, 4421–4428; f) R. M. Kewitch, D. V. McGrath, *Synthesis*

- 2002**, 1171–1175; g) M. Smet, L.-X. Liao, W. Dehaen, D. V. McGrath, *Org. Lett.* **2000**, 2, 511–513.
- [12] a) M. L. Szalai, R. M. Kevitch, D. V. McGrath, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15688–15689; b) siehe Lit. [8d].
- [13] Ausgewählte Literaturstellen: a) H. Yang, S. T. Lopina, *J. Biomed. Mater. Res. Part A* **2006**, 76, 398–407; b) I. J. Majoros, A. Myc, T. Thomas, C. B. Mehta, J. R. Baker, Jr., *Biomacromolecules* **2006**, 7, 572–579; c) P. Kolhe, J. Khandare, O. Pillai, S. Kannan, M. Lieh-Lai, R. M. Kannan, *Biomaterials* **2006**, 27, 660–669; d) J. Khandare, P. Kolhe, O. Pillai, S. Kannan, M. Lieh-Lai, R. M. Kannan, *Bioconjugate Chem.* **2005**, 16, 330–337; e) R. J. Amir, D. Shabat, *Chem. Commun.* **2004**, 1614–1615; f) W. Tansey, S. Ke, X.-Y. Cao, M. J. Pasuelo, S. Wallace, C. Li, *J. Controlled Release* **2004**, 94, 39–51; g) M. Ternon, M. Bradley, *Chem. Commun.* **2003**, 2402–2403; h) D. A. Sarracino, C. Richert, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 1733–1736; i) F. M. H. de Groot, W. J. Loos, R. Koekkoek, L. W. A. van Berkom, G. F. Busscher, A. E. Seelen, C. Albrecht, P. de Bruijn, H. W. Scheeren, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8815–8830.
- [14] Dreifachtherapie: a) K. Haba, M. Popkov, M. Shamis, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, D. Shabat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 716–720; Doppeltherapie: b) M. Shamis, H. N. Lode, D. Shabat, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1726–1731; andere: c) N. Pessah, M. Reznik, M. Shamis, F. Yantiri, H. Xin, K. Bowdish, N. Shomron, G. Ast, D. Shabat, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 1859–1866; d) A. Cordüva, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8248–8259.
- [15] a) W. Ong, R. L. McCarley, *Chem. Commun.* **2005**, 4699–4701; b) M. L. Szalai, D. V. McGrath, *Polym. Prepr.* **2004**, 45, 110–111; c) siehe Lit. [8c].
- [16] N. G. Portney, M. Ozkan, *Anal. Bioanal. Chem.* **2006**, 384, 620–630.
- [17] S. Svenson, D. A. Tomalia, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2005**, 57, 2106–2129.
- [18] U. Boas, P. M. H. Heegaard, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 43–63.
- [19] a) E. R. Gillies, J. M. J. Fréchet, *Drug Discovery Today* **2005**, 10, 35–43; b) F. Aulenta, W. Hayes, S. Rannard, *Eur. Polym. J.* **2003**, 39, 1741–1771; c) M. J. Cloninger, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, 6, 742–748.
- [20] K. Ulbrich, V. Šubr, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2004**, 56, 1023–1050.
- [21] M. Liu, J. M. J. Fréchet, *Pharm. Sci. Technol. Today* **1999**, 2, 393–401.
- [22] R. Duncan, L. Izzo, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2005**, 57, 2215–2237.
- [23] E. R. Gillies, E. Dy, J. M. J. Fréchet, F. C. Szoka, Jr., *Mol. Pharm.* **2005**, 2, 129–138.
- [24] H. R. Ihre, O. L. Padilla De Jesús, F. C. Szoka, Jr., J. M. J. Fréchet, *Bioconjugate Chem.* **2002**, 13, 443–452.
- [25] S. S. Nigavekar, L. Y. Sung, M. Llanes, A. El-Jawahri, T. S. Lawrence, C. W. Becker, L. Balogh, M. K. Khan, *Pharm. Res.* **2004**, 21, 476–483.
- [26] a) S. Gurdag, J. Khandare, S. Stapels, L. H. Matherly, R. M. Kannan, *Bioconjugate Chem.* **2006**, 17, 275–283; b) I. J. Majoros, T. P. Thomas, C. B. Mehta, J. R. Baker, Jr., *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5892–5899; c) K. Kono, M. Liu, J. M. J. Fréchet, *Bioconjugate Chem.* **1999**, 10, 1115–1121.
- [27] O. L. Padilla De Jesús, P. L. Gagne, J. M. J. Fréchet, F. C. Szoka, Jr., *Bioconjugate Chem.* **2002**, 13, 453–461.
- [28] S. H. M. Söntjens, D. L. Nettles, M. A. Carnahan, L. A. Setton, M. W. Grinstaff, *Biomacromolecules* **2006**, 7, 310–316.
- [29] M. A. Carnahan, M. W. Grinstaff, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2905–2906.
- [30] „Dendrimers: an Innovative and Enhanced Ocular Drug Delivery System“: J. M. Loutsch, D. Ong, J. M. Hill in *Ophthalmic Drug Delivery System* (Hrsg.: A. K. Mitra), Dekker, New York, **2003**, Kap. 15, S. 467–492.
- [31] F. Aulenta, M. G. B. Drew, A. Foster, W. Hayes, S. Rannard, D. W. Thornthwaite, T. G. A. Youngs, *Molecules* **2005**, 10, 81–97.
- [32] D. C. Thully, A. R. Trimble, J. M. J. Fréchet, *Adv. Mater.* **2000**, 12, 1118–1122.
- [33] a) S. C. Zimmerman, I. Zharov, M. S. Wendland, N. A. Rakow, K. S. Suslick, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13504–13518; b) S. C. Zimmerman, M. S. Wendland, N. A. Rakow, I. Zhaov, K. S. Suslick, *Nature* **2002**, 418, 399–403.
- [34] T. Amaya, H. Tanaka, T. Takahashi, *Synlett* **2004**, 503–507.
- [35] O. M. Koo, I. Rubinstein, H. Onyuksel, *Nanomedicine* **2005**, 1, 193–212.