

اصلاح سطحی نانوذرات مغناطیسی با پلیمرهای زیست سازگار به منظور بکارگیری آنها در سیستمهای بیولوژیکی

امیرمحمد گوگانیان، ناصر ارسلانی*

گروه شیمی آلی و بیوشیمی، دانشکده شیمی، دانشگاه تبریز

چکیده

در سالهای اخیر تحقیقات زیادی در مورد سنتز نانوذرات مغناطیسی پوشش دهی شده با قابلیت کنترل اندازه، شکل، پایداری، زیست سازگاری و مونودیسپرسیتی این ذرات انجام گرفته است. به منظور پایداری و جلوگیری از تجمع یافتن این نانوذرات از طریق ایجاد دافعه فضایی یا دافعه الکتریکی بایستی سطح این نانوذرات با مواد مناسب پوشش داده شود. روشهای مختلفی به منظور پایداری این نانوذرات در داخل محلولهای آبی صورت پذیرفته است که از عمده ترین آنها می توان به پوشش دهی سطح این ذرات با پلیمرهای مختلف طبیعی و سنتزی با قابلیت زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری که نتیجه آن ایجاد دافعه فضایی مابین ذرات است، اشاره کرد. این نانوذرات اصلاح شده به دلیل اندازه کوچک، داشتن خصلت مغناطیسی و نیز دارا بودن گروههای عاملی متنوع در روی سطح خود می توانند حامل داروها و مولکولهای بیولوژیکی متنوعی بوده و قابلیت بکارگیری در درمان بیماریهای مختلف را داشته باشد. در این مقاله به بررسی چند پلیمر خیلی متداول به منظور بکارگیری در سیستمهای بیولوژیکی می پردازیم.

واژه های کلیدی: نانوذرات اکسید آهن، اصلاح سطحی نانوذرات مغناطیسی، پلیمرهای زیست سازگار و زیست تخریب پذیر

abdollahifar@gmail.com

سازگاری با بدن انسان و زیست تخریب پذیر بودن در مطالعات زیست پزشکی از اهمیت بالایی برخوردار است.

۱- مقدمه

با وجود پیشرفت های چشمگیر در زمینه سنتز نانوذرات مغناطیسی، نگر داشتن این نانوذرات به صورت پایدار، بدون تجمع یافتگی و ترسیب شدگی در محلول های آبی مسأله خیلی مهمی است. نانوذرات اکسید آهن دارای سطوح آب گریزی هستند که آب گریز بودن و نیز عدم حضور پوشش مناسب، باعث تجمع یافتگی و در نتیجه تشکیل شدن خوشه هایی از این ذرات خواهد شد. از سویی دیگر، به منظور استفاده از این نانوذرات در کاربردهای زیستی و پزشکی، پوشش دهی و ایجاد پایداری نقش مهمی را ایفا می کند. بنابراین مشکل اساسی در استفاده از این نانوذرات، از احتمال اکسید شدن در هوا و به دنبال آن بزرگ شدن اندازه ذرات نشأت می گیرد. یک روش برای پایداری شیمیایی نانوذرات مغناطیسی، حفاظت کردن با یک لایه نفوذناپذیر است که اجازه رسیدن اکسیژن به سطح نانوذرات را ندهد. در اغلب موارد، پایداری و حفاظت ذرات توأم و باهم اتفاق می افتد. در این مقاله تکنیک های حفاظتی نانوذرات توسط پلیمرهای زیست سازگار در مقابل اکسیداسیون توسط اکسیژن مورد بحث قرار گرفته است.

ترکیبات پلیمری که سطوح نانوذرات را عامل دار کرده اند، نه تنها به خاصیت مغناطیسی ذرات لطمه ای وارد نمی کنند بلکه به آنها خصلت زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری نیز می بخشند. از این گذشته، این مواد آلی می توانند گروه های عاملی آویزان مانند گروه های آلدئیدی، کربوکسیلیک، هیدروکسیلی و آمینی را به همراه داشته و می توانند با کمک این گروه ها به مولکول های فعال زیستی همانند پادزهرها، پروتئین ها، DNA، آنزیم ها و... به منظور کاربردهای وسیع تر اتصال پیدا کنند. روش های زیادی برای پوشش نانوذرات اکسید آهن توسط پلیمرها ارائه شده است که عمدتاً شامل پوشش دهی ذرات در حین سنتز و در محل (in situ) و پوشش دهی بعد از سنتز (post-synthesis) می باشد. در روش اول نانوذرات در طول سنتز پوشش داده می شوند. روش پوشش دهی post-synthesis شامل پیوند پلیمر روی نانوذرات مغناطیسی بعد از سنتز ذرات را شامل می شود. از پلیمرهای مختلف طبیعی و سنتزی می توان به منظور عامل دار کردن سطح نانوذرات مغناطیسی استفاده کرد. به کارگیری پلیمرهای طبیعی به خاطر

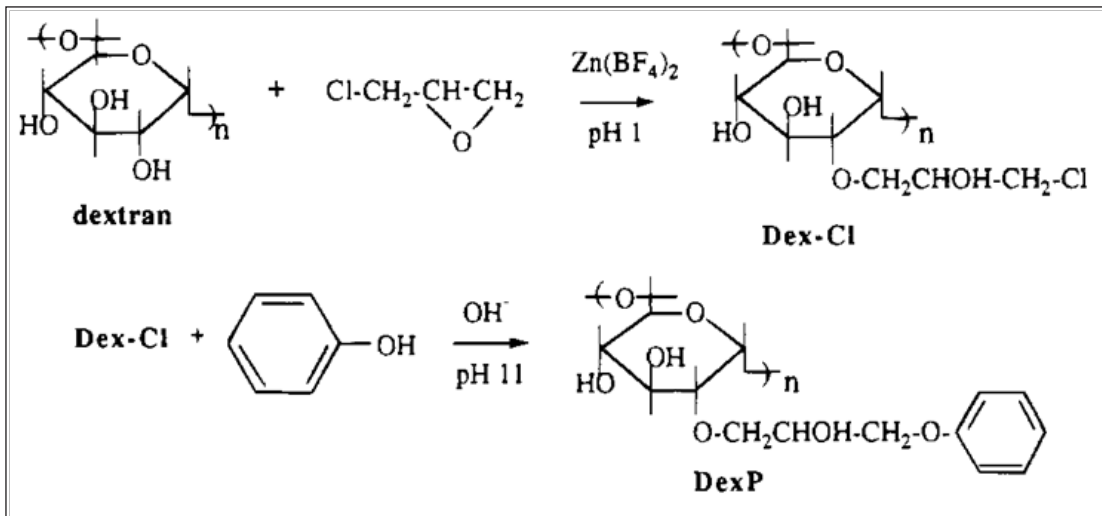
۲- اصلاح سطح نانوذرات مغناطیسی با پایدار کننده های پلیمری مختلف

الف- دکستران

دکستران یک پلی ساکارید شامل واحدهای تکرار شونده α -D گلیکوپیرانوزیل با درجات متفاوت طول زنجیر و شاخه است. علت استفاده از دکستران بعنوان پوشش دهنده، زیست سازگاری بالای آن است [۱]. Molday و Mackenzie [۲] اولین محققانی بودند که تشکیل مگنتیت را در حضور دکستران ۴۰۰۰۰ گزارش کرده اند. در این تحقیق دکستران بعد از پایدار کردن اکسید آهن با پریدات، عامل دار می شود تا گروه هیدروکسیلی بیشتری را به منظور ایجاد پیوند با گروه های آمینوپروتئین ها تولید کند. فروم اکستران-۱۰ و فروم اکسیدهای آن با روش هم رسوبی Molday با پوشش دهی به طریقه in situ با استفاده از دکستران تهیه می شوند. فرآیند مشابهی در مورد فروم بوتران و فروم اگزیتول با پوشش دهی به روش in situ به ترتیب با دکستران و کربوکسی متیل دکستران استفاده شده است. فروم اکستران-۱۰ با قطر هیدرودینامیک کوچک (۳۰-۱۵ نانومتر) و فروم اگزیتول با قطر هیدرودینامیک ۳۰ نانومتر، زمان اقامت طولانی در خون نشان می دهد که به اکسید آهن سوپر پارامگناطیس فوق ریز اجازه می دهد تا ماکروفاژهای الحاقی در عمق و بافت های پاتولوژیکی موقعیت یابی شوند (مانند غدد لنفاوی، کلیه، مغز، بافت های ورم مفاصل و...).

تأثیر کاهش گلوکز انتهایی دکستران بر تشکیل و پایداری اکسید آهن سوپر پارامگناطیس فوق ریز پوشش داده شده با دکستران روی اندازه ذره، پایداری پوشش دهنده و خواص مغناطیسی قابل ملاحظه است. برای دکستران با وزن مولکولی پایین ($10kDa > MW$) نتایج، کاهش ۱۰ برابری یا بیشتر نسبت آهن به کربوهیدرات را در تشکیل ذرات با اندازه مطلوب (کمتر از ۲۰ نانومتر) به روش هم رسوبی نشان می دهد [۳].

نتایج بررسی خواص ساختاری و مغناطیسی اکسید آهن تهیه شده در



شکل ۱- استفاده از اپی کلروهیدرین به عنوان اصلاح کننده دکستران.

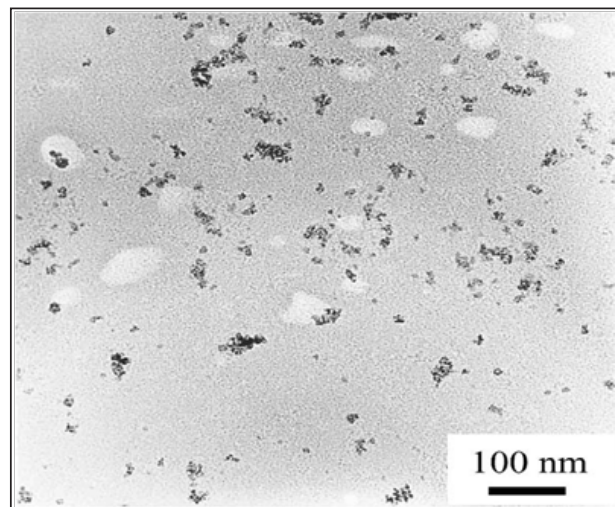
بررسی قرار گرفت [۶]. در این کار روش‌های شناسایی فیزیکی برای تعیین ماهیت و مکانیسم جذب ذرات مورد استفاده قرار گرفته‌اند. مکانیسم مطلوب برای جذب دکستران روی سطح نانوذرات مگمات تهیه شده با روش پیرولیز لیزری به نظر می‌رسد که حاصل پیوند هیدروژنی بین گروه‌های هیدروکسیل دکستران و سطح ذرات اکسید آهن باشد. بایستی اشاره کرد که از مشتقات سیلان برای عامل‌دار کردن نانوذرات اکسید آهن استفاده زیادی شده است. محققان یک روش سنتزی جدیدی برای بدست آوردن اکسید آهن سوپر پارامغناطیسی فوق ریز پایدار در یک فرآیند چندمرحله‌ای ابداع کرده‌اند که شامل سنتز مگمات، اصلاح سطحی با سیلان‌دار کردن هسته آهن با گروه‌های آمینوپروپیل سیلان و مزدوج کردن آن با دکستران جزئی اکسید شده و متعاقباً کاهش با شیف باز می‌باشد (شکل ۳) [۷].

ب - پلی اتیلن گلیکول

پلی اتیلن گلیکول یک پلیمر آبدوست، محلول در آب و زیست‌سازگار است. تحقیقات زیادی در استفاده از پلی اتیلن گلیکول برای افزایش زیست‌سازگاری ذرات پایدار اکسید آهن و بالا بردن زمان ماندگاری این ترکیبات در سیستم گردش خون گزارش شده است [۸ و ۹]. مثلاً نانوذرات اکسید آهن سوپر پارامغناطیسی جدیدی با پوشش پلی اتیلن گلیکول بصورت دولایه تهیه شده‌اند (شکل ۴) [۱۰].

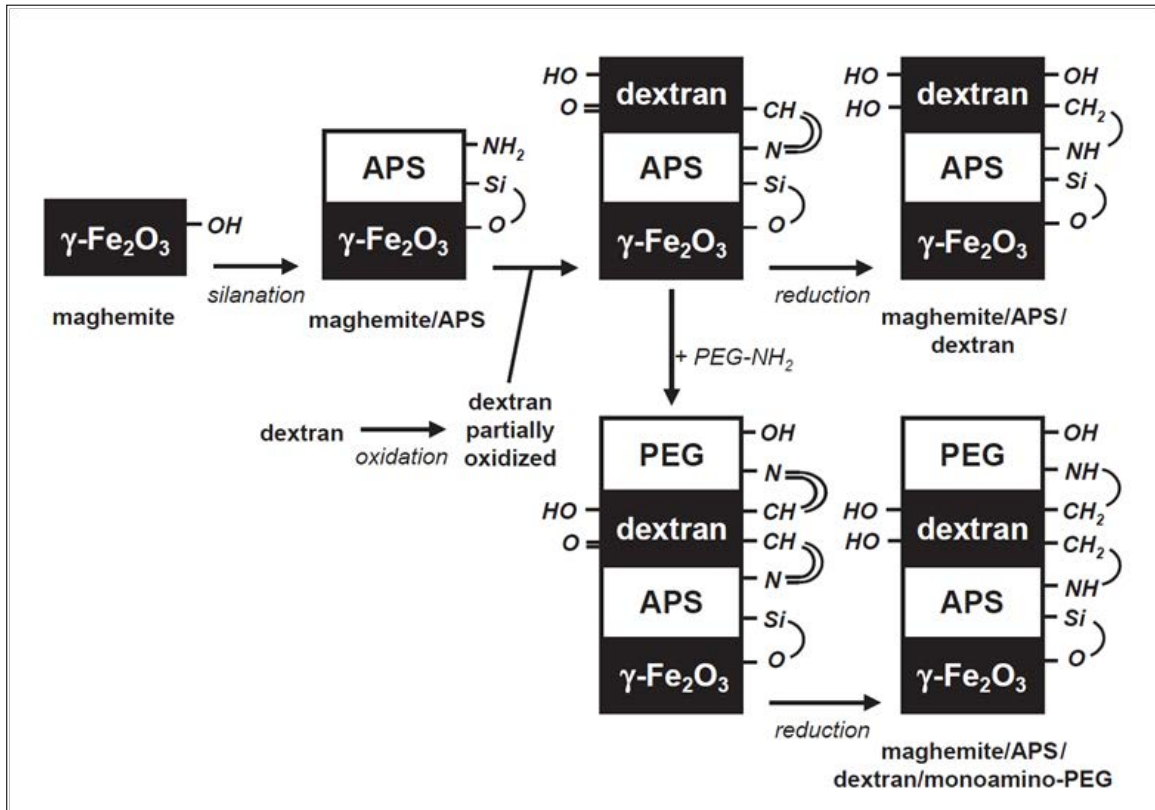
روش‌های مختلفی برای پوشش ذرات ریز (۱۰۰-۶۰ نانومتر) و فوق ریز (۳۰-۲۰ نانومتر) بدون فرآیندهای جداسازی فاز پیشنهاد شده است. Kumagai و همکارانش [۱۱] یک روش ساده برای سنتز نانوذرات اکسید آهن پوشیده شده با پلی اتیلن گلیکول توسط هیدرولیز کلرید آهن (III) هگزاهیدرات در آب و متعاقباً واکنش با کوپلیمر بلوکی پلی اتیلن گلیکول- بلوکه- اسپارتیک اسید گزارش کرده‌اند. نانوذرات پوشیده شده با پلی اتیلن گلیکول حلالیت و پایداری خوبی در محلول‌های آبی و نمک‌های فیزیولوژیکی دارند. نتایج آنالیز FT-IR نشان می‌دهد که مولکول‌های پلی اتیلن گلیکول - پلی اسپارتیک اسید روی سطح نانوذرات اکسید آهن پیوندهای چندظرفیتی با کئوردیناسیون بین اسیدهای کربوکسیلیک در اجزاء اسپارتیک اسید کوپلیمر بلوکی و Fe روی سطح نانوذرات اکسید آهن تشکیل می‌دهند.

حضور پلی ساکارید دکستران (۴۰۰۰۰ g/mol) نشان می‌دهد که حضور پلیمر اندازه ذرات را تحت تأثیر قرار داده و اندازه آن‌ها را محدود می‌کند [۴]. به نظر می‌رسد یک عامل مهم در انتخاب دکستران اندازه مطلوب زنجیرهای دکستران باشد که باعث برهمکنش‌های قطبی مناسب (مخصوصاً پیوند هیدروژنی) با سطح آهن می‌شود. پیوندهای هیدروژنی یگانه اغلب ضعیف هستند، انرژی پیوندی کلی پیوندهای هیدروژنی بر طول مولکول ساکارید می‌تواند به علت تعداد زیاد گروه‌های هیدروکسیل در مولکول خیلی بالا باشد. هرچند، مولکول‌های دکستران می‌توانند بوسیله حرارت دادن تا دمای ۱۲۰ درجه سانتی‌گراد یا رقیق‌سازی، از سطح اکسید آهن واجذب شوند. متداول‌ترین روش برای جلوگیری از واجذب شدگی دکستران، استفاده از اپی کلروهیدرین که بعنوان یک عامل اتصال عرضی است، می‌باشد (شکل ۱) [۵].

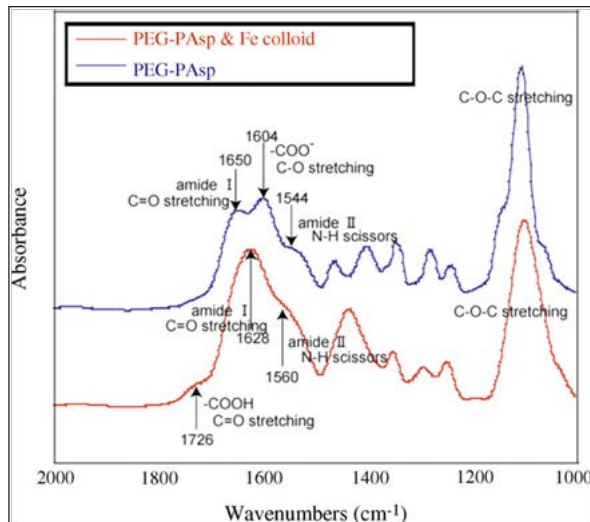


شکل ۲- تصویر TEM از نانوذرات اکسید آهن پوشش داده شده با دکستران که توسط روش پیرولیز لیزری بدست آمده است.

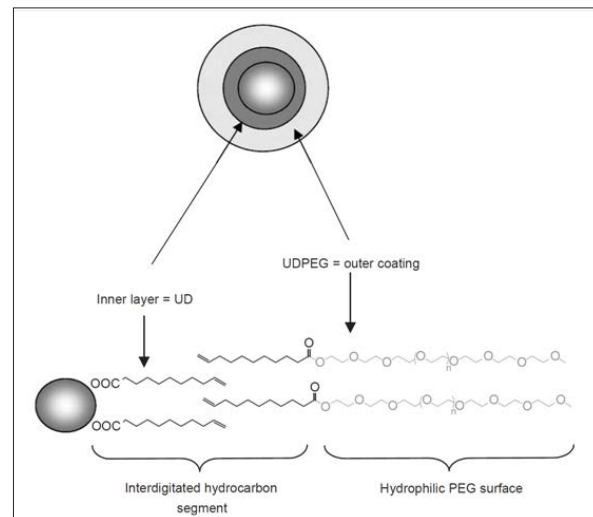
همچنین در یک پژوهش، اصلاح سطحی دکستران روی نانوذرات اکسید آهن سوپر پارامغناطیسی خالص تهیه شده توسط پیرولیز لیزری و هم‌رسوبی مورد



شکل ۳- سنتز چندمرحله‌ای ذرات سوپر پارامغناطیس عامل‌دار با دکستران



شکل ۵- طیف IR نمک سدیم پلی اتیلن گلیکول- پلی آسپارتیک اسید و پلی اتیلن گلیکول- پلی آسپارتیک اسید جذب شده روی نانوذرات اکسید آهن.



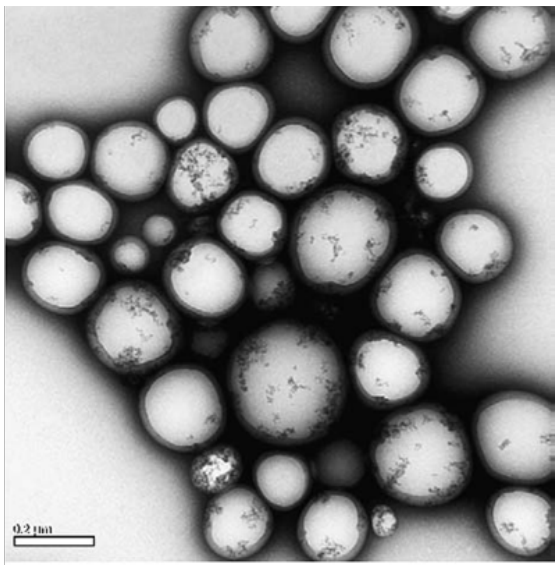
شکل ۴- ساختار دو لایه‌ای در اطراف نانوذرات.

ج- پلی وینیل الکل

پلی وینیل الکل یک پلیمر زیست‌سازگار و آبدوست است. پوشش پلی وینیل الکل روی سطح ذرات از تجمع آن‌ها جلوگیری کرده و قابلیت پخش ذرات را افزایش می‌دهد [۱۲]. اصلاح سطح نانوذرات با پلی وینیل الکل توسط نمک‌های آهن در محلول آبی پلی وینیل الکل برای تشکیل نانوذرات پایدار نشان می‌دهد که پیوندهای برگشت‌ناپذیری بین سطح مگنتیت و پلی وینیل الکل برقرار می‌شود که توسط آنالیز FT-IR ثابت می‌شود [۱۳].

اخیراً، Chastellain و همکارانش [۱۴] نانوذرات اکسید آهن پوشش داده شده با پلی وینیل الکل را که مطابق روش‌های متداول می‌باشد، سنتز کرده‌اند. پایداری کلونیدی محصول نهایی پوشیده شده با پلیمر، همچنین توزیع اندازه ذرات برای نسبت‌های مختلف آهن به پلیمر تعیین شده است. همه نتایج یک رفتار خیلی متفاوتی برای نسبت‌های جرمی آهن به پلیمر کوچکتر و بزرگتر از ۲ را نشان می‌دهد. از این نتایج، مدلی برای مکانیسم پایدارسازی پیشنهاد

مقدار کم مثبت تا مقدار زیاد مثبت همراه است و در نهایت مقدار کمی منفی می‌شود. نانوذرات مگمایت پوشش داده شده در آب و محلول‌های فیزیولوژیکی پایدار هستند. آزمایشات MRI روی موش‌های صحرایی زنده نشان می‌دهد که نانوذرات بعنوان عامل کنتراست در MRI قابل استفاده‌اند. Okassa و همکارانش [۲۶] ذرات زیرمیکرون زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر پلی (لاکتید - کو- گلیکولید) (PLGA) برای بارگذاری داروهای داخل وریدی را روی مگنتیت گزارش کرده‌اند. ذرات مگنتیت/PLGA با روش امولسیون دوبار اصلاح شده (w/o/w) یا فرآیند تبخیر امولسیون (o/w) سنتز می‌شوند. برای افزایش بهره‌وری نانوذرات کامپوزیتی، پارامترهای تجربی تغییر کرده و خواص نانوسیستم‌های حاصل تعیین می‌شوند. تصاویر TEM نشان می‌دهد که قطر هیدرودینامیکی نانوذرات اکسید آهن سوپر پارامغناطیسی پوشش داده شده با پلیمر از ۱۰۰ تا ۲۰۰ نانومتر متغیر است و نشان می‌دهد که آن‌ها با ذرات PLGA به صورت یکنواخت پخش می‌شوند (شکل ۶).



شکل ۶- ذرات اکسید آهن پوشش داده شده با پلی (لاکتید - کو- گلیکولید).

منابع

1. Lee K. M., Kim S.-G., Kim W.-S., Kim S. S., Properties of Iron Oxide Particles Prepared in the Presence of Dextran, Korean J. Chem. Eng., 2002, 19, 480.
2. Molday R. S., MacKenzie D., Immunospecific ferromagnetic iron-dextran reagents for the labeling and magnetic separation of cells, J. Immunol. Methods, 1982, 52, 353.
3. Paul K. G., Frigo T. B., Groman J. Y., Groman E. V., High-resolution ammonite and carbon isotope stratigraphy across the Triassic-Jurassic boundary at New York Canyon (Nevada), Bioconjugate Chem., 2004, 15, 394.
4. Pardoe H., Chua-anusorn W., St. Pierre T. G., Dobson J., Structural and magnetic properties of nanoscale iron oxide particles synthesized in the presence of

شده است. جالب اینکه، این نسبت جرمی آهن به پلیمر (۲=۱) نقش مهمی در آزمایش‌های سلولی ایفا می‌کند. در مطالعات گوناگون میزان سمیت و توان جذب نانوذرات اکسید آهن که با پلی‌وینیل الکل پوشش داده شده در سلول‌های کشت داده شده ملانومای انسانی جالب توجه است. به طوری که می‌تواند به یک ژل پلیمری تبدیل شود و یک دسته از شبکه ماکرومولکولی با خواص بی‌نظیر تشکیل بدهد.

سنتز یک فروفلوئید آبی و تهیه ژل مغناطیسی با پلی‌وینیل الکل و گلوکالدهید (GTA) یک پایداری خوبی برای خواص آنها در برابر زمان گزارش ایجاد می‌کند. ژل مغناطیسی برای تولید فیلم‌های زیست‌سازگار خشک می‌شود [۱۵].

د- کیتوسان

کیتوسان یک پلیمر قلیایی، غیرسمی، آب‌دوست، زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر است. امروزه، تهیه نانوذرات مغناطیسی محصور شده با کیتوسان توجه زیادی را به خود جلب کرده است [۵۷]. Kim و همکارانش [۱۶] نانوذرات اکسید آهن سوپر پارامغناطیسی را با روش صوتی شیمیایی سنتز کرده‌اند. از این ذرات، آن‌ها فروفلوئیدی تهیه کرده‌اند که بعنوان عامل کنتراست در MRI استفاده می‌شود که توسط پوشش آن‌ها با اسید اولئیک بعنوان یک سورفکتانت و متعاقباً پخش آن‌ها در کیتوسان صورت می‌گیرد که حامل مناسبی برای کاربردهای زیستی است. قطر این ذرات کروی حدود ۱۵ nm بوده و رفتار سوپر پارامغناطیسی نشان می‌دهد.

میکروکره‌های شامل نانوذرات اکسید آهن سوپر پارامغناطیسی و کیتوسان بعنوان ماده جدید امبولیک قابل شناسایی در MRI شناخته شده‌اند. همچنین می‌توان نانوذرات اکسید آهن سوپر پارامغناطیسی کروی را با قطر ۳۰ nm با روش صوتی شیمیایی سنتز کرده و آن‌ها را برای سنتز فروفلوئید به کیتوسان وصل کرده‌اند. میکروکره‌های نانوذرات اکسید آهن سوپر پارامغناطیسی / کیتوسان توانایی بالایی در تصویربرداری MRI دارند که مشابه فروفلوئید در *in vitro* است [۱۷].

ه- پلیمرهای دیگر

پلیمرهای متفاوتی که مورد استفاده قرار گرفته‌اند عبارتند از: پلی‌متاکریلیک اسید، پلی‌اتیلن اکسید - بلوکه - پلی‌متاکریلیک اسید [۱۸]، پلی‌وینیل پیرولیدون، پلی‌اکریلیک اسید [۱۹]، پلی‌آکیل سیانو آکریلات، پلی‌لاکتیک اسید [۲۰]، اتیل سلولز [۲۱]، پلی (۴ - کاپرولاکتون) [۲۲]، استایرن سولفون شده - دی‌وینیل بنزن [۲۳] یا آرایینوز گالاکتان نانوذرات پوشش داده شده با آرایینوز گالاکتان توسط گیرنده‌های آسیالوگلیکوپروتئین (Asialoglycoprotein) موجود در هپاتوسیت‌ها (Hepatocyte) شناسایی می‌شوند [۲۴]. نانوذرات اکسید آهن سوپر پارامغناطیسی می‌توانند با پلی-اتیلن ایمین (PEI) پوشش داده شوند [۲۵]. پلی‌اتیلن ایمین برای تشکیل کمپلکس‌های کاتیونی بکار می‌رود که با گونه‌های دارای بار منفی مانند DNA واکنش می‌دهد. پوشش پلی‌اتیلن ایمین با اکسید آهن منجر به تهیه ذرات کلئیدی پایدار حتی در غلظت بالای نمک در محدوده‌ای از pH می‌شود.

بررسی دیگری نشان می‌دهد که مگمایت می‌تواند با پلیمرها در دو مرحله لایه به لایه پایدار شود. لایه اول در اطراف هسته مگمایت توسط پلی‌اتیلن ایمین تشکیل می‌شود و مرحله دوم شامل تشکیل با پلی‌اتیلن اکسید-بلوکه- پلی‌گلوکالدهید (PEO - PGA) می‌باشد. قطر هیدرودینامیکی ذرات بتدریج از ۲۵ تا ۳۵ نانومتر در اثر پوشش‌دهی با پلی‌اتیلن ایمین و ۴۶ نانومتر در اثر پوشش‌دهی با پلی (PEO - PGA) که جهت پایداری صورت می‌گیرد، افزایش می‌یابد. این تغییر با تغییر دادن پتانسیل زتا (zeta) از یک

15. Albornoz C., Jacobo S. E., Preparation of a biocompatible magnetic film from an aqueous ferrofluid, *J. Magn. Magn. Mater.*, 2006, 305, 12.
16. Kim E. H., Lee H. S., Kwak B. K., Kim B. K., Synthesis of ferrofluid with magnetic nanoparticles by sonochemical method for MRI contrast agent, *J. Magn. Magn. Mater.*, 2005, 289, 328.
17. Lee H. S., Kim E. H., Shao H., Kwak B. K., Synthesis of SPIO-chitosan microspheres for MRI-detectable embolotherapy, *J. Magn. Magn. Mater.*, 2005, 293, 102.
18. Wormuth K., Superparamagnetic Latex via Inverse Emulsion Polymerization, *J. Colloid Interface Sci.*, 2001, 241, 366.
19. Iijima M., Yonemochi Y., Tsukada M., Kamiya H. J., Microstructure control of iron hydroxide nanoparticles using surfactants with different molecular structures, *Colloid Interface Sci.*, 2006, 298, 202.
20. Gomez-Lopera S. A., Arias J. L., Gallardo V., Delgado A. V., Colloidal Stability of Magnetite/Poly(lactic acid) Core/Shell Nanoparticles, *Langmuir.*, 2006, 22, 2816.
21. Arias J. L., Lo'pez-Viota M., Ruiz M. A., Lo'pez-Viota J., Delgado A. V., Development of carbonyl iron/ethylcellulose core/shell nanoparticles for biomedical applications, *Int. J. Pharm.*, 2007, 339, 237.
22. Flesch C., Delaite C., Dumas P., Bourgeat-Lami E., Duguet E., Grafting of Poly(ϵ -caprolactone) onto Maghemite Nanoparticles, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 2004, 42, 6011.
23. Lawaczeck R., Menzel M., Pietsch H., Superparamagnetic iron oxide particles: contrast media for magnetic resonance imaging, *Appl. Organomet. Chem.*, 2004, 18, 506.
24. Weissleder R., Reimer P., Lee A. S., Wittenberg J., Brady T. J., Ultrasmall iron oxide particles targeted to Asialoglycoprotein Receptors, *Am. J. Roentgenol.*, 1990, 155, 1161.
25. Finotelli P. V., Morales M. A., Rocha-Lea'õ M. H., Baggio-Saitovitch E. M., Rossi A. M., Magnetic studies of iron(III) nanoparticles in alginate polymer for drug delivery applications, *Mater. Sci. Eng.*, 2004, 24, 625.
26. Okassa L. N., Marchais H., Douziech-Eyrolles L., Cohen-Jonathan, S. Souce M., Dubois P., Chourpa I., Development and characterization of sub-micron poly(d,l-lactide-co-glycolide) particles loaded with magnetite/maghemite nanoparticles, *Int. J. Pharm.*, 2005, 302 (1-2), 187.
5. Fournier C., Leonard M., Le Coq-Leonard I., Delacherie E., Coating Polystyrene Particles by Adsorption of Hydrophobically Modified Dextran, *Langmuir.*, 1995, 11, 2344.
6. Bautista M. C., Bomati-Miguel O., Morales M. P., Serna C. J., Veintemillas-Verdaguer S., Surface characterisation of dextran-coated iron oxide nanoparticles prepared by laser pyrolysis and coprecipitation, *J. Magn. Magn. Mater.*, 2005, 293, 20.
7. Mornet S., Portier J., Duguet E., A method for synthesis and functionalization of ultrasmall superparamagnetic covalent carriers based on maghemite and dextran, *J. Magn. Magn. Mater.*, 2005, 293, 127.
8. Butterworth M. D., Illum L., Davis S. S., Preparation of ultrafine silica- and PEG-coated magnetite particles, *Colloids Surf. A.*, 2001, 179, 93.
9. Kohler N., Fryxell G. E., Zhang, M., A Bifunctional Poly(ethylene glycol) Silane Immobilized on Metallic Oxide-Based Nanoparticles for Conjugation with Cell Targeting Agents, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 7206.
10. Yaci Acar H., Garaas R. S., Syud F., Bonitatebus P., Kulkarni, A. M., Superparamagnetic nanoparticles stabilized by poly merized PEGylated coatings, *J. Magn. Magn. Mater.*, 2005, 293, 1.
11. Kumagai M., Imai Y., Nakamura T., Yamasaki Y., Sekino M., Ueno S., Hanaoka K., Kikuchi K., Nagano T., Kaneko E., Shimokado K., Kataoka K., Iron hydroxide nanoparticles coated with poly(ethylene glycol)-poly(aspartic acid) block copolymer as novel magnetic resonance contrast agents for in vivo cancer imaging, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.*, 2007, 56, 174.
12. Sairam M., Naidu B. V. K., Nataraj S. K., Sreedhar B., Aminabhavi T. M., Poly(vinyl alcohol)-iron oxide nanocomposite membranes for pervaporation dehydration of isopropanol, 1,4-dioxane and tetrahydrofuran, *J. Membr. Sci.*, 2006, 283, 65.
13. Lee J., Park J., Yang J., Lim E.K., Suh J.S., Huh Y.M. Synthesis characterization of fluorescent magneto polymeric nanoparticles (FMPNs) for bimodal imaging probes, *J. Colloid Interface Sci.*, 2009, 340, 176.
14. Chastellain M., Petri A., Hofmann H., Particle size investigations of a multistep synthesis of PVA coated superparamagnetic nanoparticles, *J. Colloid Interface Sci.*, 2004, 278, 353.