

# بررسی روشهای اصلاح ساختار سطح نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن به منظور کاربرد در دارورسانی هدفمند

اعظم خیرآبادی<sup>۱</sup>، نفیسه فرهادیان<sup>۱\*</sup>، طاهره روحانی بسطامی<sup>۲</sup>

۱- دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده مهندسی، گروه مهندسی شیمی

۲- دانشگاه مهندسی فناوری‌های نوین قوچان، گروه مهندسی شیمی، مشهد، ایران

## چکیده

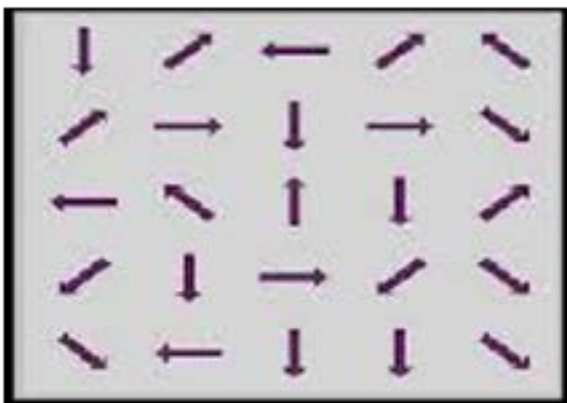
بسیاری از محدودیت‌ها و مشکلات روش‌های متداول درمان سرطان از جمله شیمی درمانی و پرتو درمانی، در اثر عدم وجود هدف مشخص در حین دارورسانی به وجود می‌آید. لذا در سالهای اخیر، سیستم‌های دارورسانی هدفمندی طراحی شده‌اند که دارای قابلیت حمل مقادیر موثری از دارو و تحویل آن به سلول‌های بافت هدف می‌باشند. یک روش تحقیقاتی جدید برای دارورسانی هدفمند به بافت‌های تومور، استفاده از نانوذرات مغناطیسی است. در این روش ابتدا نانوذرات حاوی ماده فعال مغناطیسی (مانند اکسید آهن) ساخته می‌شوند و پس از اصلاح ساختار سطح آنها با گروه‌های عاملی موثر و جذب موثر دارو بر روی آن، با اعمال یک میدان الکترومغناطیس خارجی به بافت مورد نظر هدایت می‌گردند، با این کار دارو دقیقاً در بافت مورد نظر قرار می‌گیرد. با توجه به اهمیت موضوع، در این گزارش به بررسی نانو ذرات مغناطیسی و روش‌های سنتز آنها و نیز معرفی ساختار مغناطیسی هسته-پوسته پرداخته شده است و سپس انواع راهکارهای پوشش‌دهی سطح به منظور کاربرد آنها در زمینه‌های زیست پزشکی مورد بررسی قرار خواهد گرفت. در هر مورد مزایا، محدودیت‌ها، عوامل اصلاح‌کننده سطحی و گروه‌های عاملی موثر در جذب دارو بررسی خواهند شد.

واژه‌های کلیدی: نانوذرات مغناطیسی، سوپراپارامغناطیس، دارورسانی هدفمند، اصلاح ساختار سطح

n.farhadian@um.ac.ir

## ۱- کامپوزیت

ارگان‌های هدف [۵] و سهولت اصلاح ساختار سطحی [۴] به عنوان یکی از گزینه‌های بسیار مناسب در زمینه‌های زیست پزشکی به شمار می‌روند [۵]. خواص مغناطیسی نانو ذرات این امکان را فراهم می‌کند که داروهای متصل به آنها، توسط میدان مغناطیسی در بدن هدایت شوند [۴]. اگر چه نانو ذرات مغناطیسی می‌توانند از عناصر مختلفی تولید شوند، اما اغلب به صورت اکسید آهن هستند [۴]. معمول ترین اکسیدهای آهن عبارتند از: مگنتیت، مگنیت، هماتیت و ژئوتیت [۴].



شکل ۱- ساختار ماده پارامغناطیس

بر اساس شرایط آزمایشگاهی در طی فرآیند سنتز نانوذرات مغناطیسی، یک یا چند فاز اکسید آهن ممکن است به صورت همزمان با هم تشکیل شوند [۴]. بنابراین کنترل دقیق شرایط آزمایشگاهی برای اطمینان از حضور یک فاز اهمیت زیادی دارد [۴]. از بین ساختارهای مختلف اکسید آهن، مگنتیت به دلیل خصوصیات مغناطیسی برتر ترجیح داده می‌شود [۱]. دسته بندی خواص مغناطیسی مواد بر اساس قابلیت مغناطیسی (R) آنها

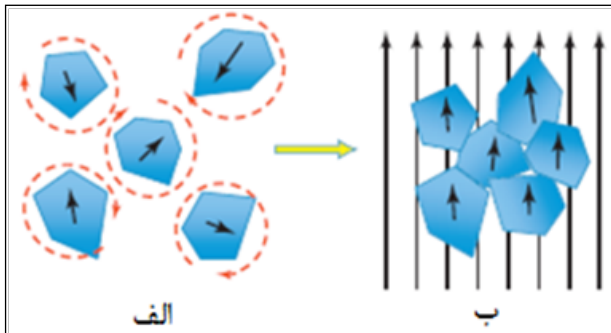
در سالهای اخیر با ورود تکنولوژی‌های جدیدی همچون نانوتکنولوژی پیشرفت‌های بسیار مهمی در زمینه پزشکی و به طور خاص تومورشناسی و درمان بسیاری از اشکال مختلف سرطان‌ها صورت گرفته است [۱]. از آنجایی که داروهای ضدسرطانی اغلب سلول‌های سالم و طبیعی را همراه با سلول‌های سرطانی مورد حمله قرار می‌دهند باعث ایجاد اثرات جانبی مخرب در بافت‌های سالم بدن بیمار می‌گردند [۲]. از این رو، هدف گیری انتخابی عوامل شیمی درمانی در برابر تومورها از اهمیت بالایی برخوردار است [۲]. جهت دستیابی به این منظور، طراحی سیستم‌های دارورسانی هدفمندی که قابلیت حمل مقادیر موثری از دارو و تحویل آن به سلول‌های بافت هدف را دارا باشند، ضروری به نظر می‌رسد.

اساس دارورسانی هدفمند مشتمل بر دو مرحله است: مرحله اول، رساندن مقدار مناسب دارو به قسمت‌های مورد نیاز در یک اندام و مرحله دوم، رهایش کنترل شده دارو از حامل آن [۳]. برای طراحی چنین سیستم‌های هوشمندی راهکارهای مختلفی پیشنهاد شده است که یک نمونه بسیار مهم آن استفاده از نانوذرات مغناطیسی است. وجود خاصیت مغناطیسی در این نانو ذرات این امکان را فراهم می‌کند که داروهای متصل به آنها، به صورت هوشمند توسط میدان مغناطیسی در بدن هدایت شده و در محل مناسب آزاد شوند [۴]. در ادامه به معرفی این نانوذرات مغناطیسی و نحوه عملکرد آنها به عنوان حامل‌های دارویی پرداخته شده است.

## ۲- معرفی نانو ذرات مغناطیسی

ذرات مغناطیسی مواد فاز جامد پاسخ دهنده به مغناطیس هستند. امروزه، نانو ذرات مغناطیسی به دلیل خواصی همچون عدم سمیت [۵]، عدم ایمنونژنیسیته [۵]، زیست سازگاری [۵]، توانایی تجمع در بافت‌ها یا

وقتی میدان مغناطیسی خارجی به ذرات ابرپارامغناطیس اعمال می‌شود، اسپین آنها در راستای میدان مغناطیسی قرار می‌گیرند [۴]. اما با حذف میدان مغناطیسی خارجی و تحت تاثیر افت و خیزهای گرمایی محیط، خاصیت مغناطیسی خود را از دست داده و اسپین‌ها به طور تصادفی قرار می‌گیرند. بدین ترتیب ذرات ابرپارامغناطیس در غیاب میدان مغناطیسی خارجی رفتاری شبیه به ذرات غیر مغناطیس داشته و در نتیجه تمایلی به انباشتگی در کنار یکدیگر نخواهند داشت [۶].



شکل ۳- ذرات ابرپارامغناطیس. (الف) در غیاب میدان مغناطیسی، (ب) در حضور میدان مغناطیسی خارجی [۴].

در بسیاری موارد، نانو ذرات اکسید آهن مورد استفاده در دارورسانی، ابرپارامغناطیس هستند [۴]. برای کاربردهای زیست پزشکی، اغلب نانو ذرات ابر پارامغناطیس مگنتیت یا مگنیت تهیه می‌شوند [۵]. مگنتیت و مگنیت غیر سمی بوده و به دلیل خاصیت ابرپارامغناطیسی قادر خواهند بود که به عنوان عاملی برای تصویر برداری تشدید مغناطیسی و دارورسانی هدفمند مورد استفاده قرار گیرند [۱۰].

### ۳- مکانیسم انتقال دارو با کمک نانوذرات مغناطیسی

از دهه ۱۹۷۰ استفاده از نانو ذرات مغناطیسی جهت تحویل عوامل شیمی درمانی توسعه یافته است. در این سیستم‌های دارو رسانی، مجموعه حامل دارو به صورت درون وریدی یا درون شریانی تزریق می‌شوند، پس از آن ذرات مغناطیسی حاوی دارو با اعمال یک میدان مغناطیسی بیرونی با شدت بالا به سمت بافت هدف هدایت شده و در مکان هدف متمرکز می‌شوند. زمانی که حامل مغناطیسی در تومور یا دیگر اندام‌های هدف در بدن متمرکز شدند، عامل درمانی از طریق فعالیت آنزیمی و یا تغییرات در شرایط فیزیولوژیکی مانند pH، غلظت محلول، یا دما آزاد می‌شود؛ نتیجه حاصله جذب دارو توسط سلول‌های تومور در مکان‌های هدف می‌باشد [۱۰].

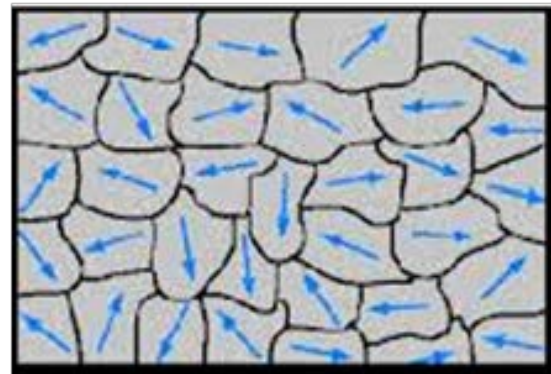
### ۴- سنتز نانوذرات مغناطیسی

به منظور ایجاد ثبات و محافظت از نانو ذرات مغناطیسی در برابر عوامل محیطی، یعنی در برابر اکسیداسیون توسط اکسیژن یا فرسایش توسط اسید یا باز، نانوذرات مغناطیسی به صورت ساختارهای هسته-پوسته سنتز می‌شوند [۱۰]. کپسوله سازی نانو ذرات سمیت آنها را کاهش می‌دهد و قابلیت پراکنده شدن و ثبات شیمیایی و زیست سازگاری آنها را بهبود می‌بخشد [۱۰].

صورت می‌پذیرد که به صورت نسبت میدان مغناطیسی القایی (M) به میدان مغناطیسی اعمال شده (H) تعیین می‌گردد [۶]. بر این اساس مواد مغناطیسی به سه دسته کلی تقسیم می‌شوند: پارامغناطیس، فرومغناطیس، دیامغناطیس.

مواد دیا مغناطیس باعث تضعیف شار مغناطیسی می‌گردند. به بیان دیگر، میدان مغناطیسی القایی در مواد دیا مغناطیس مخالف میدان خارجی است و در نتیجه اثر میدان مغناطیسی خارجی روی مواد دیا مغناطیس مخالف اثر آنها روی مواد فرو مغناطیس و پارا مغناطیس است و مواد دیا مغناطیسی از آهن ربا دفع می‌شوند [۷].

قابلیت مغناطیسی مواد پارا مغناطیس در محدوده  $10^{-1}$  تا  $10^{-6}$  می‌باشد و فقط در حضور میدان مغناطیسی خارجی از خود خاصیت مغناطیسی نشان می‌دهند [۶].

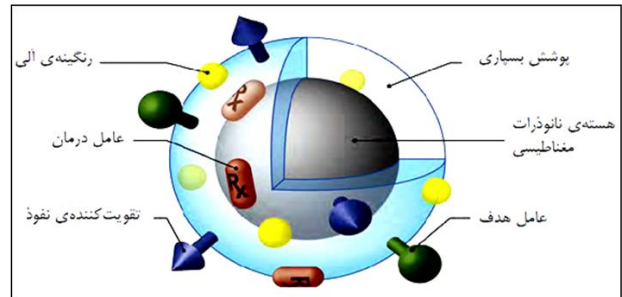


شکل ۲- حوزه‌های مغناطیسی در مواد فرومغناطیس

میان‌های مغناطیسی در مواد فرومغناطیس به موازات میدان مغناطیسی اعمال شده قرار می‌گیرند. برهم کنش بین الکترون‌های مواد منجر به تشکیل حوزه‌های مغناطیسی منظم در راستای میدان مغناطیسی خارجی و مغناطیس پذیری خود به خودی می‌شود. بنابراین می‌توانند با یک نیروی مغناطیسی قوی اشباع شوند. این خاصیت مغناطیسی بعد از حذف میدان مغناطیسی اعمال شده باقی می‌ماند. یعنی این گونه مواد در معرض میدان خارجی، به صورت دائمی مغناطیسی می‌شوند. قابلیت مغناطیسی این مواد به ساختار اتمی آنها، میدان مغناطیسی خارجی اعمال شده وابسته می‌باشد [۶].

با کاهش ابعاد نمونه کمتر از مقدار بحرانی، دیواره حوزه‌ها انرژی کافی برای تشکیل شدن نداشته و نمونه تک حوزه می‌گردد [۸]. ابعاد بحرانی بسته به نوع ماده می‌تواند حدود ده‌ها نانومتر باشد. یک ذره تک حوزه به طور یکنواخت مغناطیسی می‌شود و همه اسپین‌ها در یک راستا قرار می‌گیرند. در این حالت به دلیل نداشتن دیواره حوزه با چرخش اسپین، مغناطیس معکوس می‌گردد. این امر منجر به میدان واگردان بسیار بزرگ در این ذرات می‌شود. عامل دیگر در ایجاد میدان واگردان بزرگ در این ذرات، ناهمسانگردی در شکل است. گذر کردن از ساختار کروی به طور چشمگیری بر تک حوزه شدن ذره و افزایش میدان واگردان موثر خواهد بود. با کوچکتر شدن ابعاد ذرات مغناطیسی از مقدار بحرانی نقش افت و خیزهای گرمایی غالب می‌گردد. در واقع با کاهش بیشتر ابعاد ذره، میدان واگردانی به دلیل افزایش افت و خیزهای حرارتی کاهش یافته تا به صفر می‌رسد و شرایط ابرپارامغناطیسی مهیا می‌گردد [۹].

نانو ذرات مغناطیسی هسته - پوسته به طور کلی به دو دسته تقسیم می‌شوند، که هر دو از یک هسته فلزی یا اکسید فلزی تشکیل شده و توسط پوسته معدنی و یا آلی پوشش داده می‌شود. هسته معمولاً شامل مگنتیت یا مگنیت مغناطیسی است و پوسته باعث زیست سازگاری و ثبات نانو مواد و فراهم کردن امکان اتصال واحدهای هدف می‌شود [۱۰].



شکل ۴- ساختار هسته-پوسته نانو ذرات مغناطیسی

سنتز نانو ذرات مغناطیسی هسته - پوسته شامل مراحل زیر می‌باشد:

- سنتز هسته مغناطیسی،
- تشکیل نانو ذرات مغناطیسی هسته - پوسته با پوشش آلی یا معدنی،
- ایجاد تغییرات سطحی بر روی پوسته جهت کاربردهای بیولوژیکی [۱۰].

#### ۱-۴ تشکیل هسته مغناطیسی

رویکردهای بسیاری برای سنتز هسته‌های نانو ذرات اکسید آهن ارزیابی شده اند. این رویکردها به طور کلی به دو دسته تقسیم می‌شوند [۱]:

- رویکرد بالا - پایین (ساییدگی مکانیکی)
  - رویکرد پایین - بالا (سنتز شیمیایی) [۱۱و۱].
- از میان دو روش بالا، روش‌های شیمیایی برای تولید نانو ذراتی با ترکیب و اندازه یکنواخت مناسب تر هستند [۱۱و۱].

روش‌های شیمیایی متعددی جهت سنتز نانو ذرات مغناطیسی، برای کاربردهای پزشکی، مورد استفاده قرار می‌گیرند که از جمله آنها می‌توان به هم رسوبی، تجزیه گرمایی، گرمادهی محلول و میکرو امولسیون اشاره نمود. ۱-۴ روش هم رسوبی، ساده ترین و کارآمدترین روش شیمیایی برای تهیه نانو ذرات مغناطیسی می‌باشد [۱۲]. از مزایای این روش، پتانسیل ساخت نانو ذرات در مقیاس زیاد، هزینه پایین و سهولت تولید است [۱]. علی رغم تمامی این مزایا، محدودیت عمده روش هم رسوبی، دشواری حفظ یکنواختی اندازه و شکل نانو ذرات است.

۲-۱-۴ تجزیه گرمایی ترکیبات ارگانومتالیک آهن همچون فروس استیل استونات و کربنیل آهن روش دیگری برای سنتز نانو ذرات اکسید آهن مگنتیت و مگنیت است [۱]. واکنش‌های تجزیه گرمایی نسبت به هم رسوبی در دماهای بالاتری صورت می‌گیرد (در نقطه جوش حلال). نانو ذرات اکسید آهن تولید شده از نظر اندازه و شکل یکنواختی بالاتری داشته و تقریباً دارای توزیع اندازه یکسانی هستند [۱].

۳-۱-۴ روش گرمادهی محلول، اگر در این روش حلال آب باشد، هیدروترمال نامیده می‌شود. در این روش از راکتور یا اتوکلاوهایی با فشار بالاتر از ۲۰۰ psi و دماهای بالا حدود ۲۰۰°C استفاده می‌شود [۱۲]. در این روش می‌توان نانو ذرات را از طریق تجزیه آغازگرهای آلی آهن مانند (Fe(CuP (Fe(CO, ۳\_ یا Fe(acac) ۳\_ در دمای بالا، با استفاده از حلال‌های

آلی و سورفاکتانت‌ها تهیه نمود [۱۲].

#### ۲-۴ پوشش دهی نانو ذرات مغناطیسی

نانو ذرات مغناطیسی خالص به دلیل نسبت بالای سطح به حجم، تمایل به انباشتگی در محیط‌های بیولوژیکی دارند [۱]. از طرفی به راحتی اکسید شده و یا در محیط‌های اسیدی حل می‌شوند [۱۳]. استفاده از یک پوشش مناسب بر روی سطح نانو ذرات مغناطیسی خالص، ضمن بهبود خواص فیزیکی شیمیایی نانو ذرات باعث حفظ پایداری سوسپانسیون کلوتیدی در محیط بیولوژیکی [۱۳]، کاهش انرژی آزاد سطحی [۱] و امکان ایجاد تغییرات سطحی به وسیله گروه‌های عاملی [۱] می‌گردد.

نانو ذرات مغناطیسی می‌توانند با دو روش پوشیده شوند:

- استفاده از مواد آلی از جمله سورفاکتانت‌ها و پلیمرها،
- استفاده از اجزا غیر آلی مانند کربن و سیلیس و فلزات گرانبها مانند نقره و طلا [۱۰].

به هنگام استفاده از نانو ذرات مغناطیسی پوشش داده شده با عوامل مختلف آلی و یا غیر آلی باید به خاصیت آب دوست یا آب گریز بودن آنها توجه نمود. زمانی که این نانو ذرات به درون جریان خون تزریق می‌شوند توسط پروتئین‌های پلاسما که دارای سطح آب گریز هستند، احاطه می‌شوند که به این فرآیند، پوشش پروتئین‌های پلاسمایی می‌گویند [۲]. نانو ذرات با سطوح آب گریز، با توجه به بر هم کنش‌های آب گریز- آب گریز بیشتر در معرض فرآیند پوشش پروتئین‌های پلاسمایی هستند [۲]. در نتیجه، نانو ذرات آب گریز با توجه به جذب پروتئین‌های پلاسما و انباشتگی و در نتیجه شناسایی توسط سیستم رتیگولواندوتلیال و به دنبال آن حذف از سیستم گردش خون، زمان گردش کوتاهی دارند [۱۱].

نانو ذرات آب دوست، فرآیند پوشش پروتئین‌های پلاسمایی را مهار می‌کنند [۲]. بنابراین نقش آبدوست بودن ذرات، تامین پایداری نانو ذرات در سوسپانسیون بیولوژیکی، عامل دار کردن سطح و افزایش زمان ماندگاری در گردش خون از طریق کاهش پاک سازی فوری حامل‌ها توسط سیستم رتیگولواندوتلیال می‌باشد [۲].

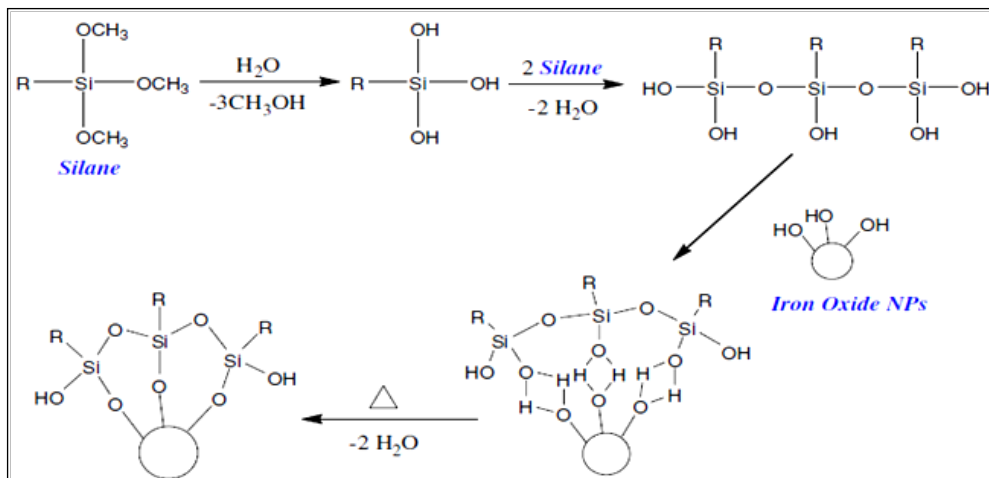
#### ۱-۲-۴ پوشش دهی هسته مغناطیسی با پوسته آلی

نانو ذرات اکسید آهن پوشیده شده با ترکیبات آلی نه تنها خصوصیات مغناطیسی نانو ذرات مغناطیسی را حفظ می‌کنند بلکه باعث زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری آنها نیز می‌گردند [۱۴]. علاوه بر این، مولکول‌های آلی می‌توانند گروه‌های عاملی مانند گروه‌های آلدهید، گروه‌های هیدروکسیل، گروه‌های کربوکسیل و گروه‌های آمینی را بر سطح نانو ذرات فراهم نمایند [۱۴]. نانو ذرات اصلاح شده با مواد آلی می‌توانند توسط سورفاکتانت‌ها [۱۴]، پلیمرها [۱۴] و مولکول‌های بیولوژیکی [۱۴] پوشش داده شوند.

نانو ذرات اکسید آهن عامل دار شده با سورفاکتانت‌ها به سه نوع تقسیم می‌شوند:

- نانو ذرات قابل حل در روغن،
- نانو ذرات قابل حل در آب،
- نانو ذرات دوگانه دوست [۱۴].

نانو ذرات قابل حل در روغن از طریق عامل دار شدن سطح نانو ذرات اکسید آهن توسط مولکول‌های آب گریز همچون اسیدهای چرب و آلکیل فنول، ایجاد می‌شود [۱۴]. با استفاده از اولئیک اسید، لوریک اسید، دودسیل فسفونات، هگزا دسیل فسفونات، دی هگزا دسیل فسفونات و به طور کلی



شکل ۵- مکانیزم فیزیکی شیمیایی اصلاح سطح نانو ذرات توسط عوامل سیلان [۱۴]

در برابر محیط‌های اسیدی و بازی عمل می‌کند [۱۴]. گروه‌های مختلفی از پلیمرها نیز شامل دکستران [۱۰ و ۱۱]، کربوکسی دکستران [۱۰]، نشاسته [۱۰]، پلی اتیلن گلیکول [۱۰ و ۱۱]، پلی وینیل الکل [۱۰]، پلی اتیلن ایمین [۱]، کیتوسان [۱] و فسفولیپیدها [۱] جهت پوشش دهی نانو ذرات مغناطیسی مورد بررسی قرار گرفته اند. پلی اتیلن گلیکول به دلیل آب دوستی، خصوصیات غیر آنتی ژنیک و عدم ایمونوژنیسیته به طور گسترده‌ای به عنوان ماده پوششی استفاده می‌شود. اتصال قوی مولکول‌های پلی اتیلن گلیکول بر سطح حامل‌های دارویی نه تنها باعث پایداری ذرات می‌شود بلکه زمان گردش خون و جذب توسط سیستم رتیکولاندوتلیال را کاهش می‌دهد [۱۵]. مولکول‌های بیولوژیکی مختلفی همچون پروتئین، پلی پپتاید، آنتی بادی و بیوتین نیز می‌توانند به صورت مستقیم یا غیر مستقیم به سطح نانو ذرات مغناطیسی متصل شوند [۱۴]. پوشش نانو ذرات مغناطیسی اکسید آهن توسط پلیمرها و سورفاکتانت‌ها همیشه حفاظت مناسب را فراهم می‌کند، زیرا اکسید آهن پوشش داده شده با مواد آلی در هوا پایدار نیست و به راحتی با محلول اسیدی شسته شده و منجر به مغناطیس زدایی آن می‌شود [۱۰]. از دیگر معایب نانو ذرات مغناطیسی پوشیده شده با پلیمر، ثبات ذاتی نسبتاً کم آنها در دماهای بالاست و این مشکل توسط عمل کاتالیزوری هسته فلزی افزایش می‌یابد [۱۰]. بنابراین، شکستن پیوند بین دارو و حامل آن یا تخریب پوشش پلیمری باعث رهایش زود هنگام دارو، نشت آن در مسیر انتقال دارو و همچنین کاهش غلظت موثر دارو در مکان هدف می‌گردد [۱۶]. از سوی دیگر کنترل شکل، زیست سازگاری، ساختار سطحی و خصوصیات مغناطیسی نانو ذرات اکسید آهن پوشیده شده با مواد آلی هنوز با چالش‌هایی روبروست [۱۴]. به همین جهت، توسعه روش‌های دیگر برای محافظت نانو ذرات مغناطیسی ضروری است [۱۰].

#### ۲-۲-۴ پوشش دهی هسته مغناطیسی با پوسته معدنی

مواد معدنی مورد استفاده جهت پوشش دهی نانو ذرات اکسید آهن شامل سیلیکا، فلزات، غیر فلزات، اکسیدهای فلزی و سولفیدها می‌باشند [۱۴]. سیلیکا معمول ترین ترکیب مورد استفاده جهت تهیه نانو ذرات اکسید آهن عامل دار شده است [۱۴]. استفاده از سیلیکا به عنوان ماده پوششی عمدتاً

آنکیل فسفونات و فسفات می‌توان نانو ذرات قابل حل در روغن تهیه نمود [۱۴]. درمقابل، نانو ذرات قابل حل در آب بیانگر سطح نانو ذرات اکسید آهن عامل دار شده با گروه‌های شیمیایی است که بر هم کنشی قوی با محیط‌های آبی دارند و عموماً شامل گروه‌های آب دوست همچون نمک‌های آمونیوم، پلی ال و لیسین می‌باشند [۱۴].

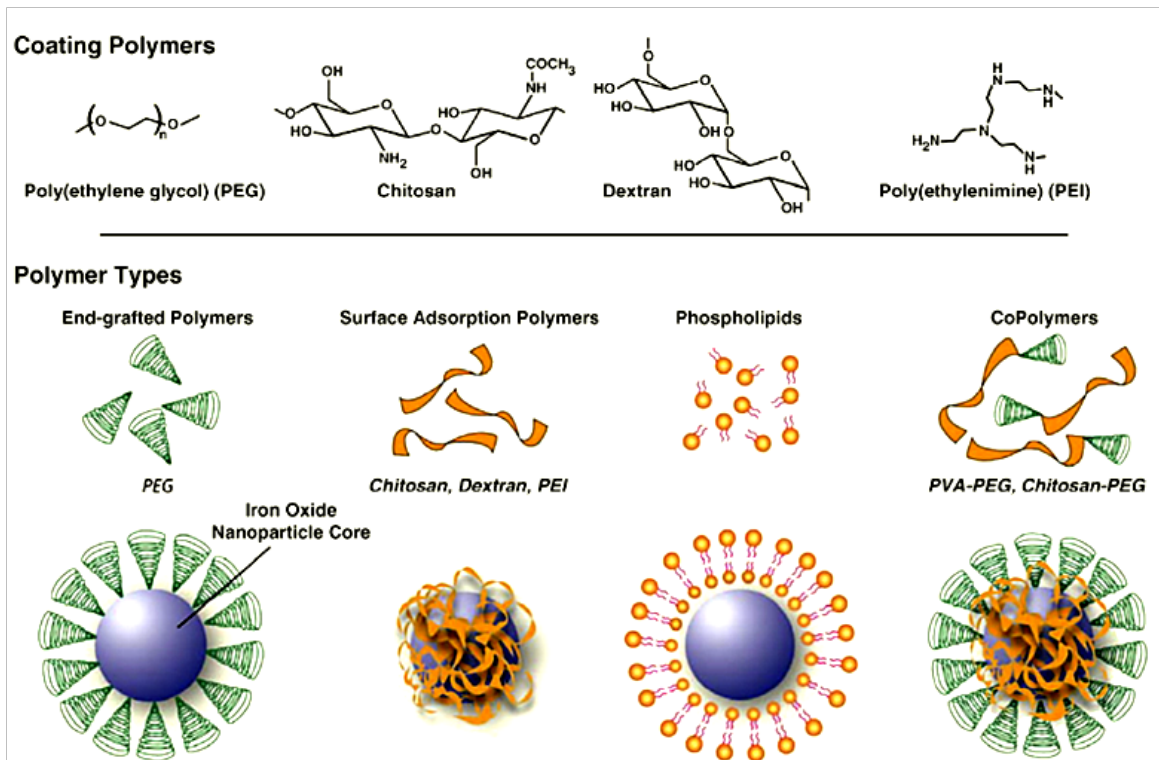
نانو ذرات دوگانه دوست در اثر عامل دار شدن نانو ذرات اکسید آهن با گروه‌های شیمیایی آب گریز و گروه‌های آب دوست ایجاد می‌شود [۱۴]. این گونه از نانو ذرات عامل دار شده دارای قابلیت حل شدن در آب و روغن هستند [۱۴].

در حال حاضر تحقیقات عمدتاً بر سنتز نانو ذرات مغناطیسی اکسید آهن با قابلیت انحلال در آب (پراکندگی خوب در محیط‌های آبی و عدم انباشتگی)، سازگاری بالا و زیست تخریب پذیری متمرکز می‌باشد [۱۴] چندین روش جهت ساخت نانو ذرات اکسید آهن قابل حل در آب وجود دارد [۱۴] یک روش افزودن مستقیم مولکول‌های آلی کوچک زیست سازگار همچون آمینو اسید، سیتریک اسید، ویتامین و سیکلو دکسترین در حین سنتز است [۱۴]. اگر چه این روش مزایای بسیاری دارد، اما مولکول‌های آلی کوچک پایداری خوبی به ویژه در محیط‌های اسیدی یا قلیایی ندارند و اغلب تجزیه می‌شوند و منجر به انباشتگی نانو ذرات اکسید آهن می‌گردند [۱۴].

روش دیگر تبدیل نانو ذرات قابل حل در روغن به نانو ذرات قابل حل در آب از طریق واکنش تبادل لیگاند است [۱۴]. در واقع تبادل لیگاند روشی برای تغییر خواص سطحی نانو ذرات می‌باشد [۱۴]. این روش شامل افزودن لیگاندهای اضافی به محلول و جایگزینی لیگاندهای جدید بر سطح نانو ذرات می‌شود [۱۴].

علاوه بر این، عوامل سیلان نیز به دلیل مزایایی همچون زیست سازگاری، دانسیته بالای گروه‌های عاملی سطحی و امکان اتصال به پلیمرها و مولکول‌های زیستی به عنوان کاندیدی جهت اصلاح مستقیم سطح نانو ذرات اکسید آهن در نظر گرفته می‌شوند [۱۴]. شکل ۵ شمایی از مکانیسم اصلاح ساختار سطح نانوذرات توسط عوامل سیلان را نمایش می‌دهد.

بر اساس شکل ۵ گروه‌های هیدروکسیل روی سطح نانو ذرات اکسید آهن با عوامل متوکسی مولکول‌های سیلان واکنش می‌دهند و منجر به تشکیل پیوندهای Si-O می‌گردد. سیلان، نانو ذرات اکسید آهن را به صورت بسیار پایدار و قابل پراکنده در آب در می‌آورد و همچنین به عنوان لایه محافظ



شکل ۶- پلیمرهای پوشش داده شده بر سطح نانو ذرات مغناطیسی [۱۱]

در محل است که از سیلیکون الکوکساید به عنوان منبع ماتریس سیلیکا استفاده می‌کند. فرولوئیدها می‌توانند مستقیماً از طریق هیدرولیز تترا اتیل ارتو سیلیکا، به وسیله پوسته سیلیکا پوشیده شوند. ضخامت پوشش می‌تواند با تغییر مقدار تترا اتیل ارتو سیلیکا تنظیم شود. از آنجا که سطح اکسید آهن دارای میل ترکیبی قوی به سمت سیلیکا است، هیچ پرایمری برای رسوب دهی و چسبندگی سیلیکا مورد نیاز نیست. بار منفی پوسته سیلیکا، نانو ذرات مغناطیسی را قادر می‌کند تا در آب، بدون نیاز به افزودن سایر سورفاکتنت‌ها، پراکنده شود. همچنین به دلیل شرایط نسبتاً خفیف واکنش آن، عدم استفاده از سورفاکتانت و هزینه کم، روش سل - ژل به طور گسترده تری نسبت به روش‌های دیگر برای تهیه نانوذرات مغناطیسی پوشیده شده با سیلیکا پذیرفته شده است. روش دوم براساس اسید سیلیسیک تشکیل شده در طول افزودن اسید هیدروکلریک به محلول سیلیکات سدیم حاوی نانوذرات اکسید آهن است. اسید سیلیسیک متحمل واکنش پلیمریزاسیون می‌شود و گروه سیلانول به زنجیره سیلوکسان تبدیل می‌شود و پوشش سیلیکا اطراف نانو ذرات اکسید آهن شکل می‌گیرد. این روش قادر است، نانوذرات اکسید آهن را با کارکرد بالا، پراکندگی خوب و هزینه کم فراهم آورد [۱۰]. روش سوم آئروسول پیرولیز نامیده می‌شود که در آن نانو ذرات مغناطیسی پوشیده شده با سیلیکا توسط آئروسول پیرولیز مخلوط پیشرو، متشکل از یک سیلیکا پیشرو و یک کمپلکس آهن، در فاز گاز تهیه می‌شود [۱۰]. در روش چهارم، که روش میکرومولسیون است، از میسل و میسل معکوس برای محدود سازی و کنترل پوشش سیلیکا استفاده می‌شود [۱۰]. گروه‌های هیدروکسیل سطحی موجود بر روی پوشش سیلیکا می‌توانند جهت اصلاح ساختار سطح و منافذ، به وسیله مواد آلی عامل دار شوند [۱۸]. اصلاح با گروه‌های عاملی آلی روش خوبی برای کنترل بارگیری و رهایش دارو

به دلیل پایداری بالا به ویژه در محیط‌های آبی، سهولت فرآیند پوشش دهی، بی اثری شیمیایی و تخلخل کنترل شده می‌باشد [۱۷]. از عمده ترین مزایای نانو ذرات اکسید آهن پوشش داده شده با سیلیکا می‌توان به موارد زیر اشاره نمود [۱۷]:

- این ذرات نه تنها باعث پایداری محلول نانو ذرات اکسید آهن می‌شوند، بلکه از برهم کنش‌های میان مولکولی و در نتیجه انباشتگی آنها نیز جلوگیری می‌نمایند.
- این نانو ذرات دارای زیست سازگاری و خاصیت آب دوستی هستند.
- تکنولوژی آماده سازی و کنترل ضخامت آنها آسان است.

پوشش سیلیکا به دو طریق باعث پایداری نانو ذرات مغناطیسی می‌گردد: اول از طریق کاهش اندرکنش‌های مغناطیسی بین نانوذرات توسط پوشش سیلیکا و دوم از طریق بار منفی نانو ذرات سیلیکا که باعث افزایش دافعه کولنی نانو ذرات مغناطیسی می‌گردد [۱۲]. علاوه براین، این پوشش باعث ایجاد ویژگی‌های سودمند دیگری همچون امکان عامل دار شدن آسان [۱۷] و اتصال به لیگاند‌های بیولوژیکی [۱۴] می‌شود. سیلیس شامل گروه سیلانول سطحی است که به راحتی می‌تواند با الکل و عوامل کوپلینگ سیلان واکنش دهد و لنگرگاهی ایده آل برای پیوند کووالانسی لیگاند‌های ویژه فراهم می‌کند [۱۰]. این مزایا، سیلیکا را به یک ماده ایده آل کم هزینه با ویژگی‌های سطحی مناسب تبدیل کرده است [۱۷].

به طور کلی تهیه نانو ذرات مغناطیسی پوشیده با سیلیکا توسط چهار روش امکان پذیر می‌باشد: فرآیند سل - ژل، روش اسید سیلیسیک، آئروسول پیرولیز و روش میکرومولسیون [۱۰]. روش اول که به عنوان روش استوبر شناخته می‌شود یک فرآیند سل - ژل

### منابع:

1. Hamed Arami, Zachary Stephen, Omid Veisheh, and Miqin Zhang, "Chitosan-Coated Iron Oxide Nanoparticles for Molecular Imaging and Drug Delivery", *Adv Polym Sci*, 243, 163–184, 2011.
2. S. Kayal, R.V. Ramanujan, "Doxorubicin loaded PVA coated iron oxide nanoparticles for targeted drug delivery", *Materials Science and Engineering C*, 30, 484–490, 2010.
3. F H Chen, Q Gao and J Z Ni, "The grafting and release behavior of doxorubicin from Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub> core-shell structure nanoparticles via an acid cleaving amide bond: the potential for magnetic targeting drug delivery", *Nanotechnology*, 19, 2008.
4. Seyda Bucak, Banu Yavuztürk and Ali Demir Sezer, "Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems", *Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems*, Chapter 7, 165-200, 2012.
5. Arutselvan Natarajan, Rajeswari Sundrarajan, and Sally J. DeNardo, "Nanomaterials for the Life Sciences: Magnetic Nanomaterials", Chapter 6, Vol. 4, 209-258, 2009.
6. Joo H. Kang, Young Ki Hahn, Kyu Sung Kim, and Je - Kyun Park, "Nanomaterials for the Life Sciences: Magnetic Nanomaterials", Chapter 3, Vol. 4, 77-119, 2009.
7. <http://magnet.blogfa.com>.
8. Vassil Skumryev, Stoyan Stoyanov, Yong Zhang, George Hadjipanayis, Dominique Givord & Josep Nogue's, "Beating the superparamagnetic limit with exchange bias", *NATURE*, VOL 423, 850-853, 19 JUNE 2003,
9. C. P. BEAN AND J. D. LIVINGSTON, "Superparamagnetism", *JOURKAL OF APPLIED PHYSICS*, VOL. 30, NO.4, s120-s129, 1959.
10. Marites P. Melancon and Chun Li, "Nanomaterials for the Life Sciences: Magnetic Nanomaterials", Chapter 7, Vol. 4, 259-292, 2009.
11. Omid Veisheh, Jonathan W. Gunn, Miqin Zhang, "Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62, 284–304, 2010.
12. Sophie Laurent, Delphine Forge, Marc Port, Alain Roch, Caroline Robic, Luce Vander Elst, and Robert N. Muller, "Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications", *Chemical Reviews*, Vol. 108, No. 6, 2064–2110, 2008.

در سیلیکا می‌باشد [۱۹]. محدوده گسترده‌ای از گروه‌های عاملی آلی شامل تیول [۱۸ و ۲۰]، آمین [۱۸]، کربوکسیل [۲۰] و سولفونات [۲۰] و غیره جهت عامل دار کردن سطح سیلیکا مورد استفاده قرار می‌گیرد.

سطح سیلیکا به دو روش هم چگالش و پیوند زنی عامل دار می‌شود. [۱۸-۲۰] در روش هم چگالش، یک ارگانو سیلان با گروه عاملی مورد نظر در حین سنتز افزوده می‌شود و بنابراین گروه عاملی مورد نظر می‌تواند بر روی سطح و یا درون ساختار سیلیکا وارد شود [۱۹]. از جمله مزایای این روش عبارتند از این که:

- برای انواع مختلفی از ارگانو الکوکسی سیلان‌ها قابل اجراست.
- برای طیف گسترده‌ای از شرایط واکنشی مناسب است.
- پوشش دهی توسط گروه‌های عاملی به صورت هموزن صورت می‌گیرد.
- میزان بارگیری گروه‌های عاملی بالاست [۲۰].

روش پیوند زنی تحت عنوان روش "دو مرحله‌ای" شناخته می‌شود و از طریق اتصال کووالانسی انواع ارگانوسیلان با گروه‌های سیلانول سطحی (معمولا سیلانول‌های آزاد یا دوگانه) صورت می‌گیرد. در مرحله اول این فرآیند سیلیکا تهیه می‌شود. در این مرحله بایستی آب جذب شده در سیلیکا از طریق حرارت دهی در ۱۳۰-۱۰۰ درجه سانتیگراد و تحت خلا حذف گردد. مرحله دوم، شامل غوطه ور کردن سیلیکا تهیه شده در حلال آلی خنثی، جهت واکنش با ارگانوسیلان یا مولکول‌های آلی فعال از طریق واکنش چگالش کووالانسی است. از عمده ترین معایب روش پیوند زنی این است که گروه‌های سیلانول به آسانی با خودشان و یا با آب تشکیل پیوند هیدروژنی می‌دهند و در نتیجه فرآیند تثبیت گروه‌های عاملی بر سطح سیلیکا با مشکل مواجه شده و راندمان واکنش‌های مطلوب کاهش می‌یابد. علاوه براین، از آنجا که پوشش دهی سطح داخلی منافذ توسط گروه‌های عاملی آلی باعث مسدود شدن آنها می‌شود، ترجیح داده می‌شود که اصلاح سطحی در سطوح خارجی و دهانه منافذ صورت گیرد.

در واقع استفاده از روش پیوند زنی، به دلیل اشغال منافذ توسط گروه‌های عاملی، منجر به کاهش اندازه و حجم حفره‌ها گردیده و دسترسی به مکان‌های فعال و نرخ نفوذ در حفره‌ها را کاهش می‌دهد [۱۸]. همچنین، به دلیل تفاوت در واکنش پذیری گروه‌های هیدروکسیل موجود در سطح سیلیکا، به کارگیری روش پیوند زنی منجر به توزیع غیر یکنواخت گروه‌های عاملی می‌گردد و روش هم چگالش جهت غلبه بر این مشکل گزینه مناسبی می‌باشد [۲۱].

### ۵- جمع بندی

با توجه به اهمیت شکل و اندازه نانو ذرات مغناطیسی مورد استفاده به عنوان حامل‌های دارویی که تحت تاثیر پارامترها و شرایط واکنش قرار دارند، انتخاب روش سنتز نانو ذرات مغناطیسی نقش بسزایی در پیشبرد اهداف درمانی ایفا می‌نماید. از میان روش‌های ذکر شده، روش هم‌رسوبی ساده ترین و در دسترس ترین روش است اما کنترل یکنواختی شکل و اندازه نانو ذرات دشوار است. در مقابل، روش تجزیه حرارتی و گرمادهی محلول از نظر کنترل شکل و اندازه نانو ذرات تولیدی، راندمان بالاتری دارند. همچنین می‌توان سطح ساختار هسته - پوسته را توسط گروه‌های عاملی مناسب پوشش داد و از طریق اصلاح خواص فیزیکی و شیمیایی آن، در جهت افزایش جذب و رهایش مناسب دارو و دارورسانی کارآمد پیش رفت.

13. Liying Wang, Ying Sun, Jing Wang, Jian Wang, Aimin Yu, Hanqi Zhang, Daqian Song, "Preparation of surface plasmon resonance biosensor based on magnetic core/shell Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> and Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/Ag/SiO<sub>2</sub> nanoparticles", *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 84, 484–490, 2011.
14. Wei Wu, Quanguo He, Changzhong Jiang, "Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis and Surface Functionalization Strategies", *Nanoscale Res Lett*, 3:397–415, 2008.
15. Ajay Kumar Gupta, Rohan R Naregalkar, Vikas Deep Vaidya & Mona Gupta, "Recent advances on surface engineering of magnetic iron oxide nanoparticles and their biomedical applications", *Nonmedicine*, 2(1), 23-39, 2007.
16. Feng-Hua Chen, Li-Ming Zhang, Qing-Tao Chen, Yi Zhang and Zhi-Jun Zhang, "Synthesis of a novel magnetic drug delivery system composed of doxorubicin-conjugated Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticle cores and a PEG-functionalized porous silica shell", *Chem. Commun.*, 46, 8633–8635, 2010.
17. Andre's Guerrero-Martínez, Jorge Pérez-Juste, and Luis M. Liz-Marzán, "Recent Progress on Silica Coating of Nanoparticles and Related Nanomaterials", *Adv. Mater.*, 22, 1182–1195, 2010.
18. Dongyuan Zhao, Ying Wan, and Wuzong Zhou., "Ordered Mesoporous Materials, First Edition", 429-463, 2013.
19. Ashish Datt, Izz El-Maazawi, and Sarah C. Larsen, "Aspirin Loading and Release from MCM-41 Functionalized with Aminopropyl Groups via Co-condensation or Postsynthesis Modification Methods", *The Journal of Physical Chemistry C*, 116, 18358–18366, 2012.
20. Igor I. Slowing, Juan L. Vivero-Escoto, Chia-Wen Wu, Victor S.-Y. Lin, "Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60, 1278–1288, 2008.
21. Sonia Fiorilli, Dario Caldarola, Hao Ma, Barbara Onida, "Bi-functionalization of silica spheres with sulfonic and carboxylic groups via a co-condensation route", *J Sol-Gel Sci Technol*, 60, 260–265, 2011.