

مروری بر ویژگی نانوذرات اکسید آهن با پوشش‌های متفاوت در کاربردهای زیست‌پزشکی

امیرحسین حقیقی^{۱*}، سارا طاهری نژاد طیبی^۲، زهرا بابایی^۳

۱. گروه مهندسی پلیمر دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، شیراز، ایران

۲. گروه مهندسی شیمی و پلیمر، دانشگاه یزد، یزد، ایران

۳. گروه مهندسی پلیمر، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

چکیده

نانوذرات اکسید آهن به دلیل ویژگی ویژه از جمله رفتار سوپراپارامغناطیس، سمیت کم، زیست‌سازگاری، روش‌های متعدد جهت سنتز و پتانسیل اصلاح سطح آن‌ها با پوشش‌های متفاوت، کاربرد گسترده‌ای در حوزه‌های مختلف علوم و مهندسی از جمله زیست‌پزشکی یافته‌اند. با این وجود تشکیل کلوخه، توزیع اندازه پراکنده و نیز اکسایش سریع نانوذرات از جمله چالش‌هایی است که به هنگام استفاده از این مواد وجود دارد. در همین راستا روش‌ها و ترکیبات متفاوتی برای سنتز و اصلاح سطحی نانوذرات اکسید آهن به منظور بهبود ویژگی‌ها و افزایش کارایی آن‌ها، معرفی شده است. در این پژوهش، براساس تحقیقات و مطالعات پیشین، به مرور مزایا و معایب انواع روش‌های سنتز نانوذرات اکسید آهن، اصلاح سطحی نانوذرات تولید شده به کمک مواد شیمیایی مختلف، کاربردهای نانوذرات اصلاحی و نیز چالش‌های پیشرو به هنگام استفاده پرداخته شده است و پیشنهادات ارائه شده جهت بهبود کارایی این مواد در عرصه زیست پزشکی اعم از درون تن و برون تن، نیز بیان شده است.

واژه‌های کلیدی: نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن، پوشش‌های سطحی، خواص نانوذرات اکسید آهن، زیست‌پزشکی

ایمیل نویسنده مسئول: haghighi@iaushiraz.ac.ir

۱- مقدمه

امروزه نانوذرات مغناطیسی^۱ با توجه به کاربردهای فراوان در زمینه‌های متفاوت از جمله سیالات مغناطیسی^۲، کاتالیست‌ها^۳، زیست فناوری/زیست‌پزشکی^۴، ذخیره اطلاعات و جداسازی عناصر مضر و حفظ محیط زیست بسیار مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته‌اند [۵-۱]. در میان انواع متفاوت نانوذرات مغناطیسی، نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن^۵ شامل مگنتیت^۶ و مگهمیت^۷ با ویژگی سوپراپارامغناطیس^۸ به دلیل امکان اصلاح سطح، سنتز آسان و سمیت پایین به طور گسترده‌ای در مقیاس آزمایشگاهی برای برنامه‌های کاربردی متعدد درون‌تن^۹، مانند تصویربرداری تشدید مغناطیسی^{۱۰}،

ترمیم بافت^{۱۱}، روش ایمنواسی^{۱۲}، سم‌زدایی از مایعات بیولوژیک، هایپرترمیای^{۱۳} (درمان و از بین بردن سلول‌های سرطانی با استفاده از حرارت ناشی از نوسان ذرات مغناطیسی)، دارورسانی و غیره، مورد استفاده قرار گرفته شده‌اند [۱۰-۶]. از جمله ویژگی‌هایی که سبب کاربرد گسترده پزشکی و زیستی نانوذرات اکسید آهن شده است می‌توان به قابلیت ساخت ذرات در اشکال و ابعاد متفاوت با توجه به کاربرد و هدف، امکان اصلاح سطح با مولکول‌های زیستی به منظور برهمکنش هدفمند، کنترل ذرات توسط میدان مغناطیسی خارجی، جذب انرژی میدان مغناطیسی خارجی متغیر و آزاد کردن آن به صورت حرارت و خاصیت سوپراپارامغناطیس اشاره کرد [۱۱]. نسبت سطح به حجم و انرژی سطحی نانوذرات آهن بالاست. بنابراین، به سرعت در محیط‌های فیزیولوژیکی تشکیل کلوخه می‌دهند یا اکسید می‌شوند؛ این امر تاثیر نامطلوبی بر خاصیت مغناطیسی و پراکنش نانوذرات در کاربردهای درون‌تن خواهد داشت [۱۲]. از این رو، استفاده از پوشش سطحی مناسب جهت بهبود زیست‌سازگاری این نانوذرات الزامی می‌باشد. استفاده از پوشش سطحی متداول‌ترین روش اصلاح سطحی نانوذرات است

¹ Magnetic nanoparticles

² Ferrofluids

³ Catalysts

⁴ Biotechnology/biomedicine

⁵ Iron Oxide Magnetic Nanoparticles or IONPs

⁶ Magnetite or Fe₃O₄

⁷ Maghemite or Fe₂O₃

⁸ Superparamagnetic iron oxide nanoparticles or SPIO

⁹ In-vivo

¹⁰ Magnetic Resonance Imaging or MRI

¹¹ Tissue repair

¹² Immunoassay

¹³ Hyperthermia

در این مقاله، در ابتدا به طور خلاصه ضرورت اصلاح سطحی نانوذرات اکسید آهن شرح داده خواهد شد. سپس مواد مورد استفاده برای اصلاح سطحی نانوذرات اکسید آهن در دو دسته اصلاح‌کننده‌های آلی و معدنی مورد بررسی قرار خواهند گرفت و در بخش آخر خلاصه‌ای از کاربرد این نانوذرات در زمینه‌های متفاوت پزشکی مرور می‌شود.

۲- اصلاح سطح

در نانوذرات با ابعاد زیر ۱۰۰nm تجمع اتم‌های سطحی منجر به بالا رفتن واکنش‌پذیری، ناپایداری و در نهایت تشکیل کلوخه می‌شود. در محیط‌های بیولوژیک نانوذرات کلوخه‌شده به سرعت توسط سیستم ایمنی بدن^۸ به عنوان یک عامل متجاوز شناخته می‌شوند و از جریان خون حذف می‌گردند [۲۵]. افزون‌بر این، با تشکیل کلوخه در اثر برهمکنش نانوذرات اصلاح نشده با پلاسمای خون، تعداد یون‌های آهن افزایش می‌یابد و منجر به ایجاد سمیت در بدن موجود زنده، بهم ریختن تعادل هموستاز و پاسخ‌های سلولی نامطلوب ازجمله آسیب به DNA، پاسخ‌های التهابی و سرطان می‌شود [۲۶]. از طرف دیگر، نانوذرات مگنتیت به آسانی توسط مولکول‌های اکسیژن موجود در اتمسفر اکسید می‌شوند، در نتیجه خاصیت مغناطیسی و انحلال‌پذیری آن‌ها به طور چشمگیری کاهش می‌یابد. بنابراین، اصلاح سطح نانوذرات Fe_3O_4 توسط پوشش‌های بیوفانکشنال^۹ منجر به بهبود انحلال‌پذیری در محیط‌های آبی، جلوگیری از تخریب و محافظت از دارو و افزایش پراکنش زیستی^{۱۰} نانوذرات در بدن موجودات زنده خواهد شد. همچنین، اصلاح سطحی نانوذرات امکان ایجاد اتصال به داروها، پروتئین‌ها، آنزیم‌ها، نوکلئوتیدها و یا آنتی‌بادی‌ها و انتقال هدفمند آن‌ها را با اعمال یک میدان مغناطیسی خارجی به سلول هدف را فراهم می‌آورد [۲۷ و ۲۵].

اصلاح سطحی نانوذرات به روش فیزیکی و شیمیایی انجام می‌پذیرد. اصلاح سطحی فیزیکی عموماً از طریق جذب سطحی مواد فعال سطحی^{۱۱} یا ماکرومولکول‌ها از طریق ایجاد برهمکنش توسط نیروهای الکتروستاتیک روی سطح نانوذره، انجام می‌شود. در این روش پوشش‌های سطحی برهمکنش‌های بین نانوذرات را کاهش می‌دهند و از تجمع آن‌ها جلوگیری می‌کنند [۲۹ و ۲۸]. با این وجود روش اصلاح فیزیکی به دلیل ضعیف بودن پیوندهای هیدروژنی و واندروالسی که منجر به اتصال اصلاح‌کننده به سطح نانوذره می‌شود، در مقابل حرارت و حلال پایداری کمی از خود نشان می‌دهد. این در حالی است که اصلاح سطح به روش شیمیایی با اصلاح‌کننده‌هایی همچون

که با اتصال مواد آلی و معدنی به سطح نانوذرات انجام می‌گیرد. این روش نه تنها از اکسیداسیون و تجمع نانوذرات جلوگیری می‌کند بلکه امکان عامل‌دار کردن نانوذرات را نیز فراهم می‌آورد. عامل‌دار کردن، نانوذرات را به کاندید مناسبی جهت استفاده در برنامه‌های پزشکی تبدیل می‌کند [۱۳]. پارامترهای متفاوتی از جمله شکل، اندازه و توزیع اندازه نانوذرات، استفاده آن‌ها را در کاربردهای پزشکی تحت‌الشعاع قرار می‌دهد. از این رو محققان به بررسی روش‌های متفاوت سنتز نانوذرات برای کنترل اندازه، شکل و ریخت‌شناسی پرداخته اند [۱۵، ۱۴]. به تازگی از روش‌های آب گرمایی^۱ [۱۶]، تجزیه حرارتی^۲ [۱۷]، میکروامولسیون^۳ [۱۸]، رسوب الکتروشیمیایی^۴ [۱۹]، تجزیه در اثر حرارت لیزر [۲۰]، روش‌های سونوشیمیایی^۵ [۲۱]، رسوب بخار شیمیایی [۲۲]، سنتز نانوذرات به کمک مایکروویو [۲۳] و تجزیه در اثر حرارت آتروسول یا پیرولیز^۶ [۲۴] برای تهیه IONPs گزارش شده است. مزایا و معایب برخی از روش‌های تولید نانوذرات اکسید آهن در جدول ۱-۱ ذکر شده است.

جدول ۱-۱: مزایا و معایب روش‌های متفاوت سنتز نانوذرات اکسید آهن

روش تولید	مزایا	معایب
Hydrothermal	امکان کنترل آسان اندازه و شکل	طولانی بودن زمان واکنش، بالا بودن دما و فشار واکنش
Thermal decomposition	کنترل خوب اندازه، شکل و بازده بالا	بالا بودن دمای واکنش
Microemulsion	کنترل شکل و اندازه و ساختار یکنواخت	بازده پایین، حجم بالای حلال و زمانبر بودن
سل-ژل ^۷	کنترل دقیق اندازه و ساختار	گران قیمت بودن فرآیند و طولانی بودن زمان واکنش
Aerosol/vapour or pyrolysis	بازده بالا	بالا بودن دمای واکنش
Electrochemical	کنترل آسان اندازه	عدم تکرار پذیری

¹ Hydrothermal

² Thermal decomposition

³ Microemulsion

⁴ Electrochemical deposition

⁵ Sonochemical synthesis

⁶ Aerosol/vapour or pyrolysis

⁷ Sol-gel

⁸ Reticuloendothelial system (RES)

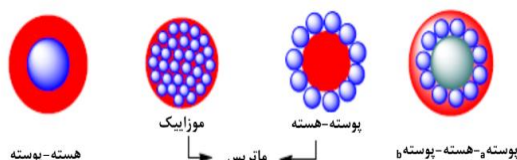
⁹ Biofunctional

¹⁰ Biodistribution

¹¹ Surfactants

۲-۱- اصلاح سطح به وسیله تثبیت‌کننده‌های آلی

معمولا از ترکیبات آلی برای پوشش‌دهی و جلوگیری از کلوخه شدن IONPs حین و یا پس از فرآیند سنتز استفاده می‌شود. اصلاح سطح نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن با مواد آلی نه تنها خواص مغناطیسی نانوذرات را حفظ می‌کند بلکه باعث زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری نانوذرات نیز خواهد شد. به علاوه، ترکیبات آلی دارای گروه‌های عاملی متعددی از جمله گروه آلدهید، گروه هیدروکسی و کربوکسی، آمینواسید و غیره هستند که امکان اتصال مجدد به لیگاند‌هایی مانند آنتی‌بادی‌ها، پروتئین‌ها، DNA، آنزیم‌ها و غیره را فراهم می‌آورند [۱۲ و ۲۷].



شکل ۲. ساختار و نحوه قرارگیری پوشش‌های آلی (دایره‌های آبی): نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن

ترکیبات آلی می‌تواند به سه شکل نانوذرات مگنتیت را پوشش دهند:

۱- ساختار هسته-پوسته^۴ که عموم پوشش‌دهی نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن توسط ترکیبات آلی منجر به تشکیل این ساختار خواهد شد (شکل ۲). در این حالت، هسته می‌تواند مگنتیت یا مگهمیت باشد.

۲- ساختار ماتریسی^۵ که خود به دو زیر شاخه تقسیم می‌شود: الف) موزاییک^۶، ب) پوسته-هسته^۷. در ساختار پوسته-هسته، هسته ماده‌ای آلی و پوسته ذرات اکسید آهن می‌باشند (نانوذرات توسط پیوند شیمیایی به ترکیب آلی متصل می‌شوند). در ساختار موزاییکی، پوسته ترکیب آلیست که تعداد بسیار زیادی نانوذرات اکسید آهن با اندازه یکنواخت را پوشش می‌دهد.

۳- ساختار پوسته (a)-هسته-پوسته (b)^۸؛ در این ساختار نانوذرات (هسته) ابتدا درون یک ماتریس جاگذاری می‌شوند. در میان ماتریسی‌های متفاوتی که می‌توان به این منظور استفاده کرد، بسپارها با توجه به خواص گوناگونشان بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. در مرحله بعد پوسته (a) که ترکیبی آلیست بر ساختار هسته-پوسته (b) قرار گرفته و منجر به تشکیل ساختار پوسته (a)-هسته-پوسته (b) می‌شود. امروزه این نوع از

مواد آلی و غیر آلی، کوچک‌مولکول‌ها یا بسپارها به منظور ایجاد سازگاری سطحی پایدارتر بین دو فاز ترجیح داده می‌شود. اصلاح سطحی شیمیایی به دو روش درجا و دو مرحله‌ای قابل انجام می‌باشد. در روش درجا اصلاح‌کننده به منظور کنترل شکل، اندازه و جلوگیری از تجمع نانوذرات حین یا قبل از تولید آن‌ها به محیط واکنش اضافه می‌شود. اما در اصلاح شیمیایی دو مرحله‌ای نانوذرات ابتدا تولید و سپس توسط پوشش‌ها، اصلاح سطح صورت می‌گیرد [۳۰-۳۲]. جهت پوشش سطحی نانوذرات از رنج وسیعی از مواد آلی و غیر آلی مانند مواد فعال سطحی، بسپارهای طبیعی و سنتزی، سلیکا^۹، کربن^{۱۰} و فلزات یا اکسید فلزات و یا سولفید فلزاتی همچون طلا^{۱۱}، استفاده می‌شود [۱۲]. نوع پوشش سطحی و ماده حاصل از هیدرولیز این مواد تعیین‌کننده شکل، ابعاد، پایداری و میزان سمیت نانوذرات آهن درون بدن می‌باشد. نوع پوشش با توجه به خواص زیستی مورد نیاز و کاربرد نهایی نانوذرات تعیین می‌شوند. در شکل ۱ انواع پوشش‌های آلی و معدنی و در جدول ۱-۲ مزایای این دو پوشش آمده است.



شکل ۱. انواع پوشش‌های آلی و معدنی

جدول ۱-۲: مزایای پوشش‌های آلی و معدنی نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن

نوع پوشش	مزایا
پوشش‌های آلی	تولید نانوذرات محلول در آب، روغن یا آمفیفیلک بر اساس نوع پوشش مصرفی، استفاده از بسپارها و بیومولکول‌ها منجر به بهبود زیست‌سازگاری و فراهمی‌زیستی
پوشش‌های معدنی	جلوگیری از تشکیل کلوخه، امکان فانکشنالیزاسیون با مولکول‌های زیستی، بهبود زیست‌سازگاری، آب‌دوستی و پایداری

^۴ Core-shell

^۵ Matrix

^۶ Mosaic

^۷ Shell-core

^۸ Shell_a-Core-Shell_b

^۹ Silica or Silicon dioxide or SiO₂

^{۱۰} Carbon Or C

^{۱۱} Gold or Au

نانوذرات بسیار پرکاربرداند و به روش لایه به لایه^۱ قابل سنتز هستند. پوسته (a) و پوسته (b) می‌توانند از مواد با ویژگی‌های یکسان و یا به منظور دستیابی به خواص مکانیکی، الکتریکی، مغناطیسی و نوری کنترل‌شده از مواد با گروه‌های عاملی متفاوت باشند [۱۲]. در ادامه به بررسی نانوذرآت آهن عامل دارشده با کوچک‌مولکول‌های آلی، بسپارها و خواص نهایی آن‌ها می‌پردازیم.

۱-۲-۱- کوچک‌مولکول‌ها و مواد فعال سطحی

پوشش‌دهی نانوذرآت مغناطیسی مگنتیت که توسط کوچک‌مولکول‌ها و مواد فعال سطحی صورت می‌گیرد را می‌توان در سه گروه جای داد: ۱- نانوذرآت محلول در روغن، ۲- نانوذرآت محلول در آب و ۳- نانوذرآت آمفیفیلیک^۲. نانوذرآت اصلاح‌شده توسط مواد فعال سطحی که در روغن محلول‌اند، برهمکنش ضعیفی با حلال‌های آب‌دوست ایجاد می‌کنند. این دسته از ترکیبات آلی دارای گروه‌های آب‌گریز مانند اسیدهای چرب، آلکیل‌ها و فنول‌ها (خطی یا شاخه‌دار با تعداد ۶-۱۰ اتم C) می‌باشند. از جمله ویژگی‌های این دسته جلوگیری از تشکیل کلوخه، بهبود پایداری، بهبود انحلال‌پذیری و زیست‌سازگاری است. متقابلاً مواد فعال سطحی که در آب محلول می‌باشند، حاوی گروه‌های آب‌دوست هستند و در محیط‌های آب‌دوست برهمکنش قوی با حلال برقرار می‌کنند. از جمله ویژگی‌های پوشش‌های آب‌دوست که می‌توان به آن اشاره کرد افزایش پراکنش، پایداری و انحلال‌پذیری در محیط‌های آبی است. این دسته از مواد آلی دارای گروه‌های عاملی آب‌دوست مانند نمک‌های آمونیوم، پلی‌آل‌ها و لیسین‌ها می‌باشند. در آخر، اگر نانوذرآت اکسید آهن با کوچک‌مولکول‌ها یا مواد فعال سطحی که یک سر آب‌دوست و یک سر آب‌گریز دارند پوشش‌دهی شوند، نانوذرآت آمفیفیلیک تشکیل می‌شود. اصلاح‌کننده‌های آمفیفیلیک از جمله سولفوریک لیسین پایداری در محیط‌های آبی و آلی را به طور همزمان فراهم می‌کنند [۲۷]. در ادامه، برخی از متداول‌ترین کوچک‌مولکول‌ها و مواد فعال سطحی آلی معرفی و بررسی شده‌اند.

۱-۲-۱-۱- اسید اولئیک^۳ (OA)

OA به دلیل عدم ایجاد سمیت در خون و حلالیت بالا در محیط‌های آلی مانند اتانول، اتر و کلروفرم از جمله معروف‌ترین مواد فعال سطحی است که به عنوان پوشش IONPs مورد استفاده قرار می‌گیرد. اصلاح سطحی نانوذرآت اکسید آهن با OA منجر به کاهش انرژی سطحی، جلوگیری از تشکیل کلوخه، بهبود پایداری و زیست‌سازگاری می‌شود [۳۳]. مهدوی و همکاران نشان دادند که pH، درجه حرارت اولیه و سرعت هم‌زدن از عوامل تعیین‌کننده جهت دستیابی به پوشش‌دهی

یکنواخت این ماده بر نانوذرآت اکسید آهن هستند [۳۴]. در این مقاله به دلیل ایجاد پیوند شیمیایی بین گروه کربوکسیل OA و سطح نانوذرآت از تشکیل کلوخه جلوگیری شد [۳۵]. در مطالعه دیگری، ژانگ و همکاران به بررسی تأثیر تراکم پوشش OA روی سطح نانوذرآت بر اندازه پرداختند. خواص مغناطیسی نانوذرآت اصلاح‌شده با افزایش سایز افزایش یافت. از سوی دیگر با وجود این که نانوذرآت اصلاح‌شده با OA در محلول‌های آبی انحلال‌پذیری اندکی داشتند، اما انحلال‌پذیرشان در حلال‌های غیر آلی در pH بهینه بسیار بالا بود. این ویژگیست که نانوذرآت اکسید آهن با پوشش OA را برای مصارف پزشکی مناسب کرده است [۳۶]. در یکی دیگر از پژوهش‌ها، به منظور اصلاح سطح نانوذرآت مگنتیت از OA در غلظت‌های متفاوت (۰.۵٪، ۰.۲٪ و ۰٪) استفاده شد و کاربرد نانوذرآت سنتز شده در درمان سرطان به روش هایپرترمیا مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج نشان داد نانوذرآت اصلاح‌شده با ۱٪ OA کمتر تشکیل کلوخه می‌دهند و پراکنش این ذرات در محیط‌های آبی بیشتر است. علاوه بر این، این نمونه بالاترین بهره‌وری گرمایش را از خود نشان داد (افزایش دما تا ۳۰.۳°C) که مشابه بازده گرمایش نانوذرآت بدون پوشش بود (افزایش دما تا ۲۶.۷°C). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که یکی از الزامات افزایش دما در درمان سرطان به روش هایپرترمیا پراکنش نانوذرآت در محیط آبی است [۳۷]. شاوو و همکاران گزارش کردند که نانوذرآت مغناطیسی پوشش داده شده با OA، لوریک‌اسید^۴، دودسیل‌فسفونات^۵، هگزادسیل‌فسفات^۶ متوسط قطری در حدود ۶-۸ nm دارند. نتایج حاکی از آن بود که الکیل‌فسفونات و فسفات‌ها برای دستیابی به توزیع و پخش پایدار ترمودینامیکی مورد استفاده قرار گیرند. این ترکیبات یک ساختار شبه‌دولایه تشکیل می‌دهند و به دلیل پیوند مناسب الکیل‌فسفونات و فسفات به سطح مگنتیت و زیست‌سازگاری فسفونات و فسفات این نانوذرآت در صنعت پزشکی من جمله تصویربرداری MRI و غیره کاربرد دارند [۳۸]. پتروچان و همکاران با تغییر شرایط فرآیندی، از جمله دمای واکنش و نوع پوشش سطحی، نانوذرآت مگنتیت به روش هم‌رسوبی سنتز کردند و ریخت‌شناسی، خواص حرارتی و مغناطیسی، هدایت الکتریکی و پایداری کلئیدی آن را مورد ارزیابی قرار دادند. با اصلاح سطح نانوذرآت توسط هگزانویک‌اسید^۷ و OA، متوسط اندازه ذرات، با توجه به قرارگیری یک لایه پوشش روی سطح، افزایش یافت. این در حالی است که هدایت الکتریکی با پوشش‌دهی و افزایش اندازه ذرات کاهش یافت. بیشترین مغناطاس مربوط به مگنتیت پوشش داده شده با HA بود (۵۸.۷۲ emu/g). نانوذرآت پوشش

^۴ Lauric acid

^۵ Dodecyl phosphonate

^۶ Hexadecyl phosphate

^۷ Hexanoic acid or HA

^۱ Layer-by-layer

^۲ Amphiphilic

^۳ Oleic acid or OA

های آزاد موجود در این ترکیبات پس از پوشش‌دهی امکان اتصال سایر مواد به سطح نانوذرات را نیز فراهم می‌آورد [۴۳].

۲-۱-۲- بسیارها

ماده‌ی دیگری که از آن به عنوان پوشش سطح نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن استفاده شده است، بسیار است. پوشش‌های بسیاری با ایجاد نیروهای دافعه الکترواستاتیک و اثر استری از تشکیل کلوخه جلوگیری می‌کنند [۱۸]. از طرف دیگر به دلیل افزایش نیروهای دافعه و واندروالس روی سطح نانوذرات، خاصیت مغناطیسی نانوذرات به حالت تعادل می‌رسد. مواد بسیاری استفاده شده جهت اصلاح سطحی نانوذرات می‌توانند بسپارهای طبیعی یا سنتزی می‌باشند. در جدول ۲-۲، لیست بسپارهای رایجی که به عنوان پایدارکننده نانوذرات در کاربردهای زیست‌پزشکی مورد استفاده قرار گرفته‌اند به همراه مزایای آن‌ها، آورده شده است [۱۲]. لازم به ذکر است که بسپارهای طبیعی مانند کیتوسان^۷، دکستران^۸، ژلاتین^۹ و نشاسته^{۱۰} حین سنتز نانوذرات افزون‌بر اصلاح سطح، به عنوان پایدارکننده نیز عمل خواهند کرد. بنابراین، استفاده از آن‌ها پایداری، زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری نانوذرات مگنتیت را افزایش می‌دهد [۱۸].

۲-۱-۲-۱- کیتوسان (CS) و مشتقات آن

ترکیبات CS از طریق پیوند شیمیایی بین بتا ۱-۶-گلوکوزید و مونومرهای n-استیل گلوکز آمین تشکیل می‌شود. این ماده بسیار خطیست که به دلیل وجود گروه‌های آمین آزاد دارای بار مثبت است. همچنین، گروه‌های آمین موجود در موقعیت C₂ بسیار از گروه‌های هیدروکسیل فعال‌تر است، در نتیجه در شرایط ملایم قابلیت واکنش‌پذیری دارند. از دیگر مزایای CS می‌توان به عدم سمیت، آبدوستی، زیست‌سازگاری و زیست تخریب‌پذیری اشاره کرد [۴۱]. این ماده به طور گسترده در حوزه‌های محیط زیستی علل خصوص مدیریت پسماند [۴۴]، بهداشت صنایع غذایی [۴۵] بکار برده می‌شود. پس از اصلاح سطحی نانوذرات با این ماده تعداد گروه‌های آمین افزایش می‌یابد و امکان اتصال نانوذرات به مولکول‌های فعال زیستی و افزایش کارایی آن‌ها را فراهم می‌کند. به منظور تهیه نانوذرات اکسید آهن با گروه‌های فعال، بوروسکا و همکارانش از پوشش همزمان نانوذرات با CS و پلی‌کواترنیوم^{۱۱} آمفیفیلک بهره بردند. نانوذرات تولیدی در این روش دارای بار مثبت بودند و امکان اتصال نانوذرات به مولکول‌های فعال زیستی را فراهم آوردند. همچنین، نانوذرات پوشش داده شده با CS دارای قابلیت حمل گروه‌های کلر هگزیدین^{۱۲}، که در مقابله با باکتری

داده شده با OA به مدت یک هفته از خود پایداری سوسپانسیونی به نمایش گذاشتند [۳۹]. نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن حاوی پوشش‌های متفاوت (OA)، پلی‌اتیلن‌گلیکول^۱ و SiO₂) با متوسط اندازه ۱۰ nm توسط محمدی و همکاران در سال ۲۰۲۱ سنتز و با یکدیگر مقایسه شدند. نتایج این مطالعه نشان داد که نانوذرات اصلاح‌شده با OA، PEG و SiO₂ سمیت کمی دارند و زنده‌مانی سلول‌های HepG2 قابل ملاحظه بود. در درمان‌های کلینیکال^۲ دوز مؤثر جهت استفاده در محدوده ۱۰ تا ۴۰ میکروگرم بر میکرولیتر گزارش شد و با افزایش دوز، سمیت سلولی افزایش یافت. کاربرد این ذرات برای عکس‌برداری‌های MRI است [۴۰].

۲-۱-۱-۲- اسد سترک^۳ (CA)

CA دارای سه گروه کربوکسیل در ساختار خود می‌باشد که می‌توانند با نانوذرات اکسید آهن پیوند کووالانسی ایجاد کنند. دافعه الکتروستاتیک بین گروه‌های CA مانع از تجمع نانوذرات اکسید آهن می‌شود و مانع تشکیل کلوخه شود. نانوذرات اصلاح‌شده با CA در محلول‌های آبی به مدت ۶ ماه پایدارند و کاربردشان در زمینه تصویربرداری MRI است. آندریاس و همکاران دریافتند که برچسب‌گذاری سلول‌های بنیادی انسان‌ها به وسیله IONPs تأثیری بر تکثیر و تفکیک سلول‌ها ندارد و این فرضیه را با تصویربرداری MRI مورد بررسی قرار دادند. از این رو می‌توان از نانوذرات اکسید آهن با پوشش سطحی CA به منظور ردیابی سلول‌های بنیادی In-vivo بهره برد [۴۱]. در یکی دیگر از مطالعات، از CA برای اصلاح سطح نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن استفاده شد. محققان دریافتند امکان اتصال این ترکیب از چند نقطه و یا به صورت مولتی‌والانت به سطح نانوذره وجود دارد که به موجب آن بازده اتصال دارو یا دیگر مواد زیستی افزایش خواهد یافت. همچنین به دلیل ممانعت فضایی ایجادشده توسط درشت‌مولکول‌های فعال سطحی و زنجیرهای بسپاری احتمال از بین رفتن اتصالات وجود دارد که با استفاده از کوچک‌مولکول‌های دارای چندین گروه عاملی مانند CA می‌توان بر آن غلبه کرد [۴۲]. افزون‌بر OA و CA که از متداول‌ترین مواد این دسته جهت پوشش‌دهی نانوذرات اکسید آهن هستند، اردلین و همکاران دریافتند که استفاده از اسید سالیسیلیک^۵، اسید گلوتامیک^۶ و اسیدتری‌کلرواستیک^۶ به منظور اصلاح سطحی نانوذرات اکسید آهن نه تنها از تجمع ذرات جلوگیری می‌کند و پایداری نانوذرات در محیط‌های بیولوژیک را افزایش می‌دهد بلکه گروه

⁷ Chitosan or CS⁸ Dextran or DEX

⁹ Gelatin or Gel

¹⁰ Starch¹¹ Polyquaternium¹² Chlorhexidine¹ Polyethylene glycol or PEG² Clinical³ Citric acid or CA⁴ Salicylic acid⁵ Glutamic acid⁶ Trichloroacetic acid

ها و قارچ‌ها بسیار موثر هستند، هستند [۴۶]. سفی و همکارانش نانوذرات اکسید آهن را با کربوکسیل‌متیل‌کیتوسان^۱ اصلاح کردند. ابعاد نانوذرات اصلاح‌شده بین ۹,۷-۱۲,۵ nm بود و نانوذرات توانایی بالایی در حذف یون‌های فلزی از آب آشامیدنی داشتند. همچنین، این نانوذرات ویژگی‌های مانند پاسخ مغناطیسی سریع، پایداری و زیست‌سازگاری مناسب که از ملزومات اساسی در تصویربرداری MRI می‌باشد را از خود به نمایش گذاشتند [۴۷]. سونگ و همکارانش نانوذرات اکسید آهن با پوشش CS را سنتز و سپس سطح نانوذرات تولیدی را با استفاده از PEG و اسید لاکتوبیوتیک^۲ اصلاح کردند. این نانوذرات غیرسمی با توزیع اندازه مناسب حساسیت بالایی جهت استفاده در عکسبرداری MRI داشتند [۴۸]. بنابراین نانوذرات اکسید آهن اصلاح‌شده با CS و مشتقاتش می‌توانند به طور گسترده جهت کاربردهای زیست‌محیطی، تصویربرداری مغناطیسی و غیره مورد استفاده قرار گیرند.

۲-۱-۲-۲- دگستران (DEX)

اصلاح سطحی نانوذرات اکسید آهن با DEX نه تنها از تجمع آن‌ها جلوگیری می‌کند بلکه منجر به بهبود زیست‌سازگاری می‌شود [۴۹]. در سال ۲۰۰۵، سنتز نانوذرات مگنتیت پوشش داده شده با DEX (وزن مولکولی ۷۰kDa) که به آن‌ها اسیدفولیک^۳ متصل بود، توسط سونیکو و همکارانش صورت گرفت. با توجه به بیان FA توسط تومورهای سرطان سینه و تخمدان، از این ویتامین به منظور هدف‌گیری و شناسایی تومورها و سلول‌های سرطانی استفاده شد. در آخر خواص این نانوذرات نیز مورد پژوهش قرار گرفت. نتایج نشان داد که پوشش استفاده شده از کلوخه شدن ذرات در محیط‌های بیولوژیک جلوگیری می‌کند و اندازه قطر ذرات در محدوده ۱۰-۲۰ nm است. در غلظت‌های بالا از نانوذرات سمیت سلولی اندکی مشاهده گشت و پایداری کلونیدی این ذرات در pH اسیدی و بازی و همچنین در حضور محلول‌های نمکی با غلظت بالا مناسب بود. افزون بر این مشاهده شد که نانوذرات متصل به FA توانایی بیشتری در هدف‌گیری و جذب سلول‌های سرطانی HeLa و KB دارند [۵۰]. در یکی از مقالات، از PEG و DEX جهت اصلاح سطح نانوذرات اکسید آهن با اندازه متوسط ۵ nm و ۳۰ nm استفاده شد. ذرات بدون پوشش (در غلظت ۰,۵mg/ml) تا ۶ برابر بیشتر باعث افزایش مرگ سلول‌های اندوتلیال آئورت خوک می‌شوند، در حالی که درصد زنده‌مانی و مورفولوژی سلول‌ها در حضور نانوذرات با هر کدام از پوشش‌های سطحی یکسان و ثابت بود. پوشش PEG و DEX منجر به کاهش سمیت سلولی شد [۵۱]. پردسکو و همکارانش، نانوذرات مغناطیسی آهن را با DEX (وزن

مولکولی ۲۰۰ kDa) پوشش دادند و خواص آن را مورد مطالعه قرار دادند. با افزایش میزان DEX مصرفی به ۱۰ mg، پوشش‌دهی یکنواخت‌تر صورت گرفت و نانوذرات پراکنش مناسب‌تری داشتند. نانوذرات سنتز شده دوست‌دار محیط زیست بودند و دارای خاصیت تشخیصی، کاتالیتی و مغناطیسی بودند [۵۲]. عوضزاده و همکاران در سال ۲۰۱۷ از نانوذرات اکسید آهن با پوشش DEX-اسپریمین^۴ به منظور درمان سرطان سینه به روش هایپرترمیا استفاده کردند. متوسط اندازه ذرات پس از اصلاح سطح ۶۷,۳ nm بود. قابلیت هدف‌گیری سلول‌های سرطانی و گرمایش آن‌ها توسط نانوذرات تأیید شد. با استفاده از این نانوذرات و روش استفاده شده ۶۳٪ از سلول‌های سرطانی در مدت زمان ۲۰ دقیقه از بین رفتند [۵۳].

۲-۱-۲-۳- پلی‌اتیلن‌ایمین (PEI)

PEI یک بسپار کاتیونی محلول در آب است. این بسپار دارای گروه‌های آمین و وینیل است و به دلیل داشتن بار مثبت قابلیت جذب الکترواستاتیکی DNA با بار منفی و انتقال ژن‌ها را داراست. به علاوه، از نانوذرات اکسید آهن اصلاح‌شده با PEI می‌توان جهت دارورسانی هدفمند، انتقال ژن مغناطیسی و هایفوتراپی^۵ مغناطیسی نیز بهره برد [۵۴].

کریمزاده و همکارانش، از واکنش درجا IONPs با PEI و پلی‌وینیل‌پیرولیدون^۶ نانوذرات با بار مثبت و قابلیت اتصال به DNA را تولید کردند. نانوذرات اصلاح‌شده با PEI در محلول‌های نمکی غلیظ با pH‌های متفاوت پایداری مناسبی داشتند [۵۵]. در این بررسی بعد از سنتز و اصلاح سطح نانوذرات، پلاسمیدهای حاوی پروتئین فلورسنت سبز به سطح نانوذره متصل شدند. نتایج نشان داد بازده انتقال این ترکیب به سلول با قرار گرفتن در معرض میدان مغناطیسی بهبود می‌یابد. همچنین نانوذرات با ابعاد ۵۰ nm تا ۴ برابر سریع‌تر از نانوذرات با ابعاد ۱۰۰ nm و ۸ تا ۱۰ برابر سریع‌تر از نانوذرات با ابعاد ۲۰۰-۵۰۰ nm به سلول‌های سرطانی ریه جذب می‌گردند [۵۶]. مکانیسم عملکرد این نانوذرات به این صورت است که با تغییر pH و ایجاد ناپایداری لیزوزومی، نانوذرات اکسید آهن اصلاح‌شده با PEI وارد سلول سرطانی می‌شوند و امکان تخلیه DNA درون سیتوپلاسم هسته فراهم می‌شود [۵۷]. به منظور ردیابی نانوذرات درون سلول، توپل و همکارانش نانوذرات اصلاح‌شده با PEI را به مولکول‌ها فلوروفور^۷ با ایجاد پیوند کووالانسی متصل کردند. محصول حاصل جهت تصویربرداری از سلول‌های اپیتلیال آدنوکارسینومای ریه انسان مناسب بودند. این نانوذرات حتی در غلظت‌های بالا غیرسمی بودند و امکان

^۴ Spermine

^۵ Polyethyleneimine or PEI

^۶ Hypotherapy

^۷ Polyvinylpyrrolidone or PVP

^۸ Fluorophore

^۱ Carboxylmethylchitosan

^۲ Lactobiotic acid

^۳ Folic acid or Folate or FA

سطحی بیش از ۹۰٪ گزارش شد. به علاوه نتایج آزمون رهایش دارو نشان داد که سرعت رهایش دارو در pH اسیدی بسیار بالاتر از سرعت رهایش دارو در pH خنثی است. بنابراین، نانوذرات سنتز شده به تغییرات pH حساس‌اند [۶۲]. در یکی از تحقیقات صورت گرفته، از ترکیب PEG/PVP و PEG/PEI جهت اصلاح سطح نانوذرات Fe_3O_4 ساخته شده به روش تخریب حرارتی بهره برده شد. در این پژوهش، اثر زمان واکنش، دما، و مقدار PVP و PEI بررسی شد. سایز هیدرودینامیکی نانوذرات پس از پوشش‌دهی کوچک‌تر از ۴۰ nm بود و بار مغناطیسی ذرات خنثی یا مثبت گزارش شد. در مقایسه با نانوذرات اکسید آهنی که تنها با PEG پوشش داده شدند، پایداری و انحلال نانوذرات اصلاح شده با دو ترکیب یاد شده در آب دیونیزه و بافر نمک فسفات فراتر بود. پژوهشگران این پژوهش دریافتند که سایز و خواص فیزیوشیمیایی نانوذرات پوشش داده شده با دو ترکیب PEG/PVP و PEG/PEI را می‌توان با تغییر دما و زمان واکنش و میزان PVP و PEI کنترل و تنظیم نمود [۶۳]. حاج‌اسماعیل‌زاده و همکاران تأثیر سایز هیدرودینامیکی نانوذرات مگنتیت با PEG بر ایجاد کنتراست منفی در تصویربرداری MRI را مورد پژوهش قرار دادند. نتایج نشان داد افزایش سایز هیدرودینامیکی ذرات منجر به کاهش رلکسیویتی^۲، کاهش نسبت r_2/r_1 خواهد شد، بنابراین کنتراست منفی در تصویربرداری MRI افزایش یافت [۶۴].

۲-۱-۲-۵- سایر بسپارها

در پژوهش دیگری، تأثیر پارامترهای متفاوت (عامل ایجاد اتصال عرضی، ترکیب درصد نانوذرات اکسید آهن و غیره) روی اندازه و پایداری کلئیدی نانوذرات مغناطیسی پوشش داده شده با Gel مورد مطالعه قرار گرفت. با افزایش غلظت گلوئوتارآلدهاید^۴ به عنوان عامل ایجاد اتصال عرضی، اندازه نانوذرات و پایداری کلئیدی کاهش یافت. محدوده غلظت بهینه GA برای تولید نانوذرات با اندازه و پایداری کلئیدی مناسب، ۱۸ تا ۳۰ میکرولیتر بود. با افزایش ترکیب درصد نانوذرات اکسید آهن، اندازه ذرات بدون تغییر باقی ماند در حالی که پایداری کلئیدی از یک ماه به سه روز کاهش یافت. این نانوذرات در زیست‌پزشکی کاربرد دارند [۶۵]. در سال ۲۰۰۶ در مطالعه‌ای سنتز و خواص نانوذرات مگنتیت اصلاح شده با پلی‌وینیل‌الکل فسفات^۵ مورد بررسی قرار گرفت. نانوذرات تولید شده با استفاده از ۱٪ PVAP دارای توزیع اندازه باریک و ابعاد حدودی ۵٫۸ nm بودند. این نانوذرات به دلیل حضور گروه‌های فسفات دارای پراکنش و پایداری مناسب در pHهای اسیدی (۵ تا ۸) هستند. همچنین نانوذرات اصلاح شده به دلیل حضور گروه‌های هیدروکسیل آزاد روی سطح قادر به

استفاده از آن‌ها در برچسب‌گذاری زیستی وجود داشت [۵۸]. توتویانو و همکارانش، از نانوذرات اکسید آهن پوشش داده شده با PEI برای انتقال داروهای ضد سرطان استفاده کردند. آن‌ها نشان دادند که از تجمع نانوذرات در محیط کشت می‌توان برای به دام انداختن درصد بیشتری از مولکول‌های فعال بهره برد. پس از اتصال مولکول‌های فعال به سطح نانوذرات اصلاح شده در محیط کشت، نانوذرات به درون سلول انتقال یافتند و رفتار زیستی آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. نتایج بدست آمده حاکی از پتانسیل بالای این نانوذرات در دارورسانی هدفمند به سلول‌های هدف بود [۵۹].

۲-۱-۲-۴- پلی‌اتیلن‌گلیکول (PEG)

PEG بسپار آب‌دوست، غیرسمی با طول زنجیر بلند است که امکان سنتز آن در وزن‌های مولکولی متفاوت وجود دارد و با توجه به وزن مولکولی بسپار کاربردهای نهایی این پوشش نیز متفاوت خواهد شد. نانوذرات اکسید آهن اصلاح شده با این بسپار معمولاً به روش Sol-gel سنتز می‌شوند. این درحالی است که استفاده از این روش نیاز به تبخیر بسیار زیاد اپراتور و دمای بالا جهت سنتز دارد. از این رو یافتن روش‌های ساده و کارآمد جهت سنتز نانوذرات با پوشش PEG از اهمیت بالایی برخوردار است [۴۱]. یانگ و همکارانش، با استفاده از روش هم‌رسوبی توانستند نانوذرات اکسید آهن اصلاح شده با PEG در دمای ۶۰°C تولید کنند. نانوذرات تولیدی دارای توزیع اندازه مناسب و ابعاد ۱۵ nm بودند [۶۰]. سان و همکارانش، در سال ۲۰۰۶ به روش هم‌رسوبی نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن با پراکنش مناسب در محلول آبی را سنتز کردند. در این تحقیق از دو پوشش زیست سازگار PEG و سدیم اولئات^۱ استفاده شد. نتایج نشان داد، با افزایش غلظت SO، اندازه نانوذرات کاهش یافت و در غلظت‌های بالا از SO (بیش از ۳٪) اندازه نانوذرات بدون تغییر باقی ماند. نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن با پوشش SO در مقایسه با پوشش PEG، با توجه به زیست‌سازگاری و خواص مغناطیسی بهتر (افزایش اشباعیت مغناطیسی از ۴۱٫۶emu/g به ۴۹٫۲۴emu/g) کاندید مناسب‌تری برای استفاده در کاربردهای زیست‌پزشکی است [۶۱]. در مقاله‌ای، از ترکیب PEG و PVP جهت اصلاح سطح نانوذرات مگنتیت که به روش تخریب حرارتی سنتز شدند، استفاده شد. در این مطالعه اثر زمان، دمای واکنش و مقدار PVP بررسی شد. با افزایش مقدار PVP از ۰٫۳g به ۲g ابعاد ذرات تغییری نکرد. این در حالیست که با افزایش وزن مولکولی PVP ابعاد نانوذرات کاهش یافت. نانوذرات اصلاح شده پایداری کلئیدی بسیار مناسبی در آب دیونیزه و دیگر بافرهای فیزیولوژیک داشتند. همچنین بازده بارگذاری داروی دوکسوروبیسین^۲ توسط نانوذرات دارای پوشش

^۳ Relaxivity

^۴ Glutaraldehyde or GA

^۵ Poly (vinyl alcohol phosphate) or PVAP

^۱ Sodium oleate or SO

^۲ Doxorubicin or DOX

نانوذرات اکسید آهن با پوشش‌های سطحی متفاوت می‌توانند در زمینه‌های متفاوت مورد استفاده قرار گیرند. انتخاب ماده اصلاح‌کننده سطح با توجه به نیازهای تعیین‌شده می‌تواند در دستیابی به بازده بهینه و کارایی بالا بسیار موثر باشد. در جدول ۲-۲ خلاصه‌ای از عملکرد بسپارهای متفاوت جهت اصلاح سطحی نانوذرات Fe_3O_4 آمده است.

۲-۲-۲ اصلاح سطح به وسیله مولکول‌های غیرآلی

از مواد معدنی می‌توان به عنوان جایگزین مواد آلی برای پوشش‌دهی سطح نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن استفاده کرد. از جمله ویژگی‌های این دسته چگالی بالای بار الکترونی و جذب نوری (Au و نقره^{۱۰})، تابش فوتون‌های نوری (کادمیوم‌سلنید^{۱۱} و کادمیوم‌تلورید^{۱۲})، خاصیت فسفرسانس (اکسیدهای فلزی یا ساختار شیمیایی X_2O_3) است. نانوذرات اصلاح‌شده با مواد معدنی همچنین دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی هستند [۲۷]. ساختار اصلاح‌کننده‌های معدنی می‌تواند یکی از پنج ساختار هسته-پوسته، پوسته-پوسته-هسته، پوسته-پوسته-پوسته^(a) و دمبلی باشد. در بین این ساختارها، تشکیل ساختار هسته-پوسته-پوسته محتمل‌تر است (هسته داخلی از اکسید آهن و پوسته خارجی ماده معدنی). پوسته‌ی خارجی می‌تواند از مواد فلزی همچون Au و یا ترکیباتی مانند SiO_2 ، ترکیبات سیلانی^{۱۳}، گادولینیوم^{۱۴} و غیره باشد [۲۷]. بنابراین، این پوشش‌های معدنی نه تنها سبب پایداری نانوذرات در محلول می‌شوند، بلکه امکان اتصال لیگاندهای گوناگون بیولوژیکی را فراهم می‌آورد که در نهایت استفاده گسترده از آنها در مصارف زیست‌پزشکی را به دنبال دارد. در ادامه برخی از اصلاح‌کنندگان معدنی ذکر شده است.

۲-۲-۱- ترکیبات سیلان

$RSiX_3$ فرمول عمومی ترکیبات با گروه عاملی سیلان می‌باشد که در آن R نماینده گروه فعال و X نماینده گروه الکوکسی با قابلیت هیدرولیز می‌باشد. این ترکیبات زیست‌سازگارند و سمیت کمتری نسبت به پوشش SiO_2 دارند. نانوذرات اصلاح‌شده با این عوامل به دلیل دارا بودن هر دو گروه آب‌دوست و آب‌گریزی دارای خواص آمفیپاتیک هستند. استفاده از این مواد منجر به اصلاح سطحی شیمیایی خواهد شد. پوشش‌های سیلانی در ابتدا پس از هیدرولیز، گروه‌های الکوکسی سیلانول تشکیل می‌دهند که با گروه‌های هیدروکسیل موجود در سطح نانوذره واکنش می‌دهند و با برقراری پیوند کووالانسی به سطح نانوذره متصل می‌گردند [۴۱ و ۴۸].

اتصال به مولکول‌های زیستی دیگر هستند [۴۶]. نانوذرات مگنتیت با پوشش PVP به روش هم‌رسوبی توسط علی‌اکبری و همکارانش در سال ۲۰۱۸ سنتز شدند. کاربرد نانوذرات در درمان سلول‌های سرطان سینه BT-474 مورد بررسی قرار گرفت. در محدوده غلظت ۱۰ تا ۱۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر نانوذرات پوشش داده شده با PVP منجر به رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی شدند. نتایج آزمون سمیت سلولی این نانوذرات حاکی از آن بود که استفاده از آنها جهت درمان سلول‌های سرطانی BT-474 مناسب نیستند [۴۷].

جدول ۲-۲: بسپارهای قابل استفاده برای پوشش‌دهی نانوذرات جهت پایداری فروسیالات و استفاده در مصارف زیست‌پزشکی

بسپارها	مزایا
PEG	عدم تحرک غیر کووالانسی پوشش در سطح سبب افزایش زیست‌سازگاری، افزایش زمان چرخش در جریان خون و خلوص ذاتی نانوذرات
DEX	افزایش زمان چرخش در خون و بهبود پایداری کلوتیدی
PVP	افزایش زمان چرخش در خون و بهبود پایداری کلوتیدی
پلی‌وینیل‌الکل ^۱	ایجاد انعقاد، افزایش ذرات مونو دیسپرس عدم سمیت، قابلیت استفاده در انتقال کارآمد
PEI	ژن، به دلیل دارا بودن گروه‌های آمین در برای انتقال با کارایی بالا قابل استفاده است
پلی (متیل متاکریلات) ^۲	جلوگیری از هیدرولیز شیمیایی، انعطاف‌پذیری و زیست‌سازگاری، قابل استفاده برای انتقال داروهای آب‌گریز
پلی (آلکیل سیانواکریلات) ^۳	زیست‌سازگاری، سنتز آسان در محیط آبی، با قابلیت استفاده در داروسازی هدفمند به مغز
پلی‌اکریلیک‌اسید ^۴	افزایش پایداری و زیست‌سازگاری ذرات و بهبود زیست چسبندگی
فسفریل کولاین ^۵	فعال‌سازی ضعیف ذرات جهت انعقاد، پایداری کلوتیدی
پلی L,D لاکتیک‌اسید ^۶	زیست‌سازگاری، سمیت سلولی کم
پلی‌ان-ایزوپروپیل اکریل آمید ^۷	کاربرد در داروسازی داروها با حساسیت دمایی، جدایش سلولی مناسب
CS	زیست‌سازگار، آب‌دوست، ژن حامل غیر ویروسی
Gel	امولسیفایر آب‌دوست، زیست‌سازگار
آلژینات ^۸	زیست‌سازگاری، قیمت کم، قابلیت افزودن کاتیون‌های دو ظرفیتی در مصارف پزشکی
پولولان ^۹	بهبود پایداری کلوتیدی، افزایش چسبندگی، سازگاری بیولوژیکی سریع

^۱ Poly (vinyl alcohol) or PVA

^۲ Poly(methyl methacrylate) or PMMA

^۳ Poly(alkyl cyanoacrylate) or (PACC)

^۴ Poly (acrylic acid) or PAA

^۵ Phosphoryl choline

^۶ Poly (D, L-lactic acid)

^۷ Poly (N-isopropylacryl amide)

^۸ Alginate or Alg

^۹ Pullulan

^{۱۰} Silver or Ag

^{۱۱} Cadmium selenide or CdSe

^{۱۲} Cadmium telluride or CdTe

^{۱۳} Silane

^{۱۴} Gadolinium or Gd

نانوذرات اکسید آهن اصلاح شده با MPS نه تنها در pH های متفاوت در محلول های آبی مناسب است بلکه در حلال های آلی دیگر مانند متانول^۷، اتانول^۸ و دی متیل سولفوکسید^۹ نیز پایدار هستند [۷۵].

۲-۲-۲- سیلیکا (SiO₂)

SiO₂ یکی از متداول ترین پوشش های معدنی جهت اصلاح سطحی نانوذرات اکسید آهن است. از ویژگی های پوشش SiO₂ می توان به پراکنش مناسب، پایداری و محافظت از نانوذرات اکسید آهن در محیط های اسیدی اشاره کرد. همچنین با توجه به عدم سمیت، توپولوژی سطحی مناسب، مقاومت در مقابل اسید و قابلیت اتصال به انواع مواد اصلاح کننده سطح، SiO₂ کاربردهای فراوانی از جمله در رهائش دارو و ژن، لایه عایق برای مواد نیمه هادی، بیوسگرها و پیل های سوختی دارد [۷۶-۷۸]. SiO₂ فاقد خاصیت مغناطیسی است. بنابراین با ادغام این ماده با نانوذرات مغناطیسی، نانوذرات تولیدی دارای ویژگی های هر دو ماده به طور همزمان خواهند بود. از دیگر ویژگی های SiO₂ می توان به موارد زیر اشاره کرد:

- ۱- برخلاف پوشش های بسیاری مورد حمله میکروبی قرار نمی گیرند.
- ۲- پروتئین ها را دفع نمی کنند.
- ۳- در pH های متفاوت متورم نمی شوند و تخلخل آن ها تغییر نمی کند.
- ۴- زیست سازگار و خنثی هستند.
- ۵- از ایجاد برهمکنش های دو قطبی مغناطیسی ذرات جلوگیری می کند، در نتیجه نانوذرات کلوخه نمی شوند.
- ۶- می تواند به عنوان یک پایدارکننده عمل کند و در دماهای بالا پایدار بماند و مانع از اکسیداسیون هسته داخلی خود (نانوذرات مگنتیت) شوند.
- ۷- با توجه به حضور گروه های سیلانول، به راحتی با الکل و گروه های دیگر واکنش می دهد و منجر به پراکنش ذرات در محلول های آبی می شود. همچنین، سطح SiO₂ مکانی ایده آل برای اتصال لیگاندهای خاص از طریق پیوند کووالانسی به حساب می آید [۱، ۱۲، ۳۶-۳۸]. از روش های متفاوت مانند Sol-gel، آب کافت تترائتوکسی سیلان^{۱۰} و میکروامولسیون معکوس می توان برای پوشش دهی سطح نانوذرات مگنتیت با SiO₂ استفاده کرد.

در یکی از پژوهش ها، نانوذرات Fe₃O₄ با اندازه های متفاوت از طریق تغییر زمان واکنش و تغییر مقدار OA سنتز و با استفاده از مقادیر متفاوت از TEOS پوشش دهی شدند. نتایج نشان داد با افزایش مقدار TEOS، اندازه ذرات افزایش یافت. به عنوان

۲-۲-۱- آمینوسیلان^۱

استفاده از ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان^۲ به منظور اصلاح سطحی IONPs منجر به بهبود توزیع نانوذرات و خواص مغناطیسی و سوپرپارامغناطیسی در دمای اتاق می شود. تتو و همکارانش، نشان دادند نانوذرات اکسید آهن اصلاح شده با APTES دارای تعداد زیادی گروه های هیدروکسیل و الکوکی هستند و قابلیت انتقال ژن ها با بازدهی بالا بدون ایجاد سمیت سلولی قابل ملاحظه را خواهند داشت. هیدروژل های حساس به محرک های خارجی یکی از کاندیدهای مناسب برای سیستم های دارورسانی هدفمند به حساب می آیند [۶۹]. خسروشاهی و همکاران نانوذرات اکسید آهن اصلاح شده با APTES را به وسیله پیوند کووالانسی ایزوتیوسیانات فلورسین به داربست هیدروژلی متصل کردند. ویژگی نوری و الکترومغناطیسی ماده بدست آمده برای تصویربرداری های زیستی بسیار مناسب بود [۷۰]. در یکی دیگر از مقالات، نانوذرات اکسید آهن با دو پوشش زیست سازگار L-lysine و APTES اصلاح سطح شدند. نتایج کشت سلولی نشان داد که رشد سلول های HepG2 در حضور نانوذرات پوشش داده شده بهبود یافت. با افزایش غلظت نانوذرات، سمیت سلولی ایجاد شد و رشد و تکثیر سلولی کاهش یافت. ایجاد سمیت سلولی با درجه کلوخه ای شدن^۳ رابطه مستقیم دارد [۷۱].

۲-۲-۲- وینیل سیلان

وینیل تری متوکسی سیلان^۴ با فرمول شیمیایی (CH₂)₅CHSi(OCH₃)₃ در محلول های آبی هیدرولیز می شوند و وینیل سیلیکون تریول^۵ تولید می کنند. سان و همکارانش نشان دادند که نانوذرات اکسید آهن اصلاح شده با VTMS دارای خواص مغناطیسی و سوپرپارامغناطیسی بالا هستند. همچنین توزیع این نانوذرات به دلیل ممانعت فضایی استریک ایجاد شده افزایش می یابد [۷۲]. در پژوهشی دیگر، آهنگران و همکارانش نانوذرات اکسید آهن با پوسته SiO₂ را با پیوند کووالانسی به VTMS متصل کردند که این امر نه تنها از کلوخه شدن نانوذرات جلوگیری کرد، بلکه منجر به بهبود زیست سازگاری، توزیع و پایداری این نانوذرات نیز شد [۷۳].

۲-۲-۳- متاکریلوکسی پروپیل سیلان^۶

مشابه وینیل سیلان، این ماده فعال سطحی نیز دارای یک سر آب دوست پروپیل و یک سر آب گریز از جنس گروه های متوکسی می باشد. اصلاح سطح توسط این پوشش از طریق اکسایش بین گروه های هیدروکسیل و سطح نانوذرات صورت می پذیرد [۷۴]. جیونگ و همکارانش، دریافتند که پایداری

¹ Aminosilane

² 3-aminopropyltriethoxysilane or APTES

³ Agglomeration degree

⁴ Vinyltrimethoxysilane or VTMS

⁵ Vinylsiliconetriol

⁶ Methacryloxypropylsilane or MPS

⁷ Methanol

⁸ Ethanol

⁹ Dimethyl sulfoxide

¹⁰ Tetraethyl ortosilicate or TEOS

مثال، با افزایش مقدار TEOS از ۷۵ به ۳۰۰ میکرولیتر برای نانوذرات با اندازه ۱۲،۲ nm، ضخامت پوسته از ۷ nm به ۱۳،۳ nm افزایش یافت. با افزایش ضخامت پوسته مغناطیس اشباع کاهش یافت. باید متذکر شد که ضخامت پوسته برای کاربردهای زیستی از اهمیت بالایی برخوردار است [۷۹]. آقای فی و همکارانش، نانوذرات مگنتیت را به وسیله سیلیکا متخلخل^۱ با ضخامت‌های متفاوت اصلاح و از آن‌ها در عکسبرداری MRI استفاده کردند. آن‌ها نشان دادند که پوشش mSiO₂ تأثیر قابل توجهی در کنتراست عکسبرداری MRI دارد و کنتراست T₂، ۲۱ برابر بیشتر از میزان کنتراست نمونه تجاری است. همچنین، زیست‌سازگاری نانوذرات پوشش داده شده با اندازه‌های متفاوت با استفاده از سلول OC-k3 مورد ارزیابی قرار گرفت. در این بررسی بیشتر سلول‌ها زنده ماندند. متوسط اندازه ذرات پس از اصلاح سطح و با تغییر میزان آن از ۱۲ nm به ۲۵-۹۵ nm افزایش یافت [۸۰]. تأثیر پوشش دولایه معدنی آلومینوسیلیکات^۲ و لایه آلی PEG اطراف نانوذرات اکسید آهن توسط قره آغاجی و همکارانش مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج نشان داد اندازه نانوکامپوزیت‌های کروی شکل بین ۱۷۰-۲۰۰ nm است. براساس مطالعات پیشین این گروه تحقیقاتی، اندازه متوسط نانوذرات مگنتیت در حدود ۲۰ nm و اندازه نانوکامپوزیت بدون پوشش PEG ۱۲۰-۱۸۰ نانومتر بود. بنابراین با پوشش‌دهی، متوسط اندازه ذرات افزایش یافت. در این مطالعه و حتی در بیشترین غلظت از نانوکامپوزیت‌ها، درصد زنده‌مانی سلولی بیشتر از ۹۰٪ بود که بیانگر زیست‌سازگاری این نانوذرات است. پوشش Als به دلیل ساختار حفره‌ای و کانالی، فضای وسیعی را برای حضور نانوذرات اکسید آهن فراهم می‌کند و می‌تواند بهره‌وری بالاتری در ایجاد کنتراست منفی تصویر MRI ایجاد کند. این نانوکامپوزیت می‌تواند در زمینه دارورسانی نیز بکار رود [۸۱]. در پژوهشی دیگر، نانوذرات Fe₃O₄ با پوشش معدنی SiO₂ به کمک روش Sol-Gel اصلاح شدند. با افزایش ترکیب درصد مگنتیت به SiO₂ اندازه ذرات کاهش یافت. اشباعیت مغناطیسی نانوذرات پوشش‌دار در مقایسه با نانوذرات مغناطیسی بدون پوشش مناسب و فوق‌العاده بود (۶۴،۱emu/g). سمیت سلولی با پوشش‌دهی نانوذرات با SiO₂ کاهش و درصد زنده‌مانی سلولی در مدت ۴۸ ساعت افزایش یافت. کاربرد این ذرات در حوزه زیست‌پزشکی علل خصوص تشخیص سلول‌های زیستی، دارورسانی و درمان است [۸۲].

۳-۲-۲- فلزات

اصلاح سطحی نانوذرات با استفاده از فلزات منجر به تشکیل یک لایه بی‌اثر با ساختار هسته-پوسته یا دُمبلی‌شکل می‌شود. این پوشش فلزی علاوه بر بهبود پایداری و

زیست‌سازگاری نانوذرات آهن، عامل‌دارکردن این نانوذرات را تسهیل می‌نماید [۸۳]. Au و Ag از جمله فلزات نجیب هستند که به دلیل ساختار شیمیایی پایدار، سازگاری زیستی، مقاومت در برابر اکسایش و خوردگی معمولاً جهت اصلاح سطحی IONPs مورد استفاده قرار می‌گیرند. در ادامه، به بررسی موارد استفاده از این دو ماده جهت پوشش سطح نانوذرات اکسید آهن می‌پردازیم.

۳-۲-۲-۱- طلا (Au)

پس از اصلاح سطحی نانوذرات با Au نه تنها پایداری تحت شرایط فیزیولوژیک و قابلیت اتصال به لیگاندها در نانوذرات بهبود می‌یابد، بلکه از تشکیل رادیکال‌های آزاد نیز جلوگیری می‌شود. به طور کلی دو روش مستقیم و غیر مستقیم جهت ایجاد پوسته Au روی نانوذرات وجود دارد (شکل ۳). در روش مستقیم لایه Au به طور مستقیم با استفاده از عوامل کاهنده مانند سدیم سیترات^۳ و سدیم بورهیدرید^۴ در محیط آبی یا آلی روی سطح نانوذرات آهن تشکیل می‌شود؛ این درحالی است که در روش غیر مستقیم از بسپارها، SiO₂ یا C به عنوان لایه چسبنده بین هسته آهن و پوسته Au استفاده می‌شود. وظیفه این لایه چسبنده بهبود پایداری نانوذرات Au و سهولت تشکیل پوسته Au بر روی آن است [۸۹-۸۴].

در یک پژوهش، با بهره‌گیری از روش مایسل معکوس نانوذرات اکسید آهن، به روش هسته-پوسته به وسیله Au اصلاح شدند. متوسط اندازه نانوذرات تولیدی ۸ nm بود که به طور متوسط قطر هسته ۶ nm و ضخامت پوسته ۱-۲ nm گزارش شد. سپس نانوذرات تولیدی تحت میدان مغناطیس ۵T، به هم متصل شدند و به صورت پیوندها و زنجیرهای نانو^۵ موازی به طول ۱۰ میکرومتر، آرایش یافتند. به منظور سنتز کنترل‌شده نانوذرات مغناطیسی Fe₃O₄-Au-CS، فرآیندی سریع و آسان ارائه شد. از CS با هدف حفظ بیشتر پایداری نانوذرات استفاده شد. خواص این ذرات نیز مورد پژوهش قرار گرفت. پس از اصلاح سطح نانوذرات، متوسط اندازه ذرات از ۹،۸ nm به ۱۵ nm افزایش یافت. کاربرد نانوذرات سنتزی در صنعت پزشکی از جمله تشخیص و درمان سلول‌های سرطانی است [۹۰]. در یکی از مقالات دیگر، سنتز نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن پوشش داده شده با Au در فاز آلی گزارش شده است. پوشش‌دهی ذرات توسط طلا سیترات^۶ (از طریق کاهش سیترات یون Au³⁺) صورت گرفت. در آخر لیگاند تریپتین^۷ به سطح پیوند زده شد. متوسط اندازه ذرات پوشش داده شده با Au ۳۰ nm و ذرات کروی شکل بودند. خواص این نانوذرات در ادامه مورد مطالعه

³ Sodium citrate or SC

⁴ Sodium borohydride or SBH

⁵ Nano-bands

⁶ Gold citrate

⁷ Tryptin

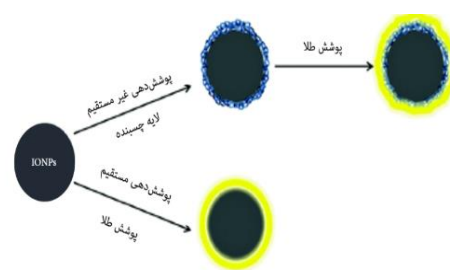
¹ Mesoporous Silica

² Aluminosilicate or Als

۲-۲-۳-۲- نقره (Ag)

Ag و ترکیبات آن دارای قدرت ضد میکروبی بالا و قابلیت مهارکنندگی طیف گسترده‌ای از میکروب‌ها، باکتری‌ها و ویروس‌ها است. علاوه بر این خاصیت رزونانس پلاسمون سطحی Ag در محدوده نور مرئی به طور گسترده در بررسی فعل و انفعالات بین مولکولی کاربرد دارد. در مقایسه با سایر حسگرهای زیستی استفاده از حسگرهایی بر پایه رزونانس پلاسمون سطحی دارای مزایای بسیاری از جمله شناسایی بدون نیاز به برچسب‌گذاری، حجم کم نمونه و انجام در زمان واقعی است. این ویژگی‌ها استفاده از رزونانس پلاسمون سطحی را به یک روش آسان و قابل اطمینان جهت شناسایی مولکولی تبدیل کرده است. در یک بررسی سانگ و همکارانش، ساختارهای هسته-پوسته $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Ag}/\text{SiO}_2$ و $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2$ را جهت استفاده در حسگرهای زیستی سنتز کردند. گروه‌های آلدهید موجود بر سطح نانوذرات اصلاح‌شده (گروه آلدهید ایجاد شده پس از پوشش‌دهی با TEOS و APTMS و ایجاد اتصال عرضی با GA) امکان تجزیه زیستی را فراهم می‌آورد. بررسی‌ها حاکی از بهبود خواص حسگر به دلیل خواص رزونانس پلاسمون سطحی Ag در محدوده نور مرئی و فرابنفش بود. این درحالی است که پوشش SiO_2 قابلیت تثبیت مولکول‌های زیستی را داشت. حسگر زیستی ساخته شده از این ترکیب دارای خاصیت مغناطیسی، زیست‌سازگاری و حساسیت مناسب بود [۹۵]. در یکی از مطالعات، نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن با پوشش Ag به روش میکروامولسیون آب در روغن سنتز و خاصیت آنتی‌باکتریال ذرات بررسی شد. اندازه نانوذرات مغناطیسی اصلاح‌شده 20 ± 60 nm بود. نتایج آزمون‌های آنتی‌باکتریال حاکی از آن بود که نانوذرات از رشد و تکثیر باکتری‌های *E. coli*، *S. epidermis* و *B. subtilis* جلوگیری می‌کنند، در نتیجه دارای خاصیت آنتی‌باکتریال هستند [۹۶]. چن و همکاران با استفاده از واکنش درجا روی سطح نانوذرات اکسید آهن را با لایه‌ای از جنس Ag پوشش دادند. استفاده از پوسته Ag منجر به ایجاد خواص آنتی‌باکتریال گردید. نانوذرات هسته-پوسته تولیدی دارای ابعاد در حدود ۲۰ nm بودند و در دمای اتاق خاصیت مغناطیسی از خود نشان دادند [۹۷]. شائو و همکارانش، با بهره‌گیری از IONPs پوشش داده شده با Au@Au-Ag به شناسایی انتروتوکسین^۵ در مواد غذایی به کمک پرتو رامان پرداختند. انتروتوکسین یکی از عوامل آلوده کننده مواد غذایی است که آثار مخربی بر سلامت انسان‌ها دارد [۹۸]. گائو و همکارانش از نانوذرات Fe_3O_4 اصلاح‌شده با Ag جهت تصویربرداری CT Scan درون‌تن بهره بردند [۹۹]. دوو و

قرار گرفت. اشباعیت مغناطیسی نانوذرات اصلاح‌شده با Au بیشتر از نانوذرات بدون پوشش بود. نانوذرات تولید شده دارای خاصیت سوپرپارامغناطیس بودند [۹۱]. IONPs پوشیده شده با پوسته‌ای نازک از جنس Au توسط فاروق و همکاران سنتز شد (ضخامت پوسته ۰٫۵-۰٫۴ nm). از این نانوذرات در درمان هایپرترمیا استفاده شد. با اعمال میدان مغناطیسی نوسانی فرکانس پایین، میزان حرارت آزادشده از نانوذرات اصلاح‌شده با Au (اندازه ذرات ۶٫۳ nm)، ۴ تا ۵ برابر میزان حرارت آزادشده از نانوذرات بدون پوشش (اندازه ذرات ۵٫۴ nm) بود. همچنین در محیط کشت سلول‌های سرطان سینه MCF-7 و سلول‌های میوبلاست قلبی^۱ H9c2 حضور نانوذرات مگنتیت با پوشش Au منجر به بروز هیچگونه سمیت سلولی نشد [۹۲]. در یکی دیگر از مقالات، از نانوذرات اکسید آهن با پوشش Au در تصویربرداری MRI استفاده شد. در غلظت‌های پایین از یون آهن، نانوذرات پوشش داده شده با Au زیست‌سازگار بودند، این در حالی است که با افزایش غلظت آهن درصد زنده‌مانی سلول‌ها 80.88 ± 5.03 ٪ کاهش یافت. حضور نانوذرات اصلاح‌شده با Au با بهره‌وری بالاتری منجر به ایجاد کنتراست منفی در تصویربرداری MRI شد. غلظت بهینه جهت دستیابی به تصاویر با وضوح بالا در بدن موجودات زنده، (وزن موجود زنده) $6\text{mg}/100\text{g}$ تعیین شد [۹۳]. در سال ۲۰۱۷ اصلاح سطح نانوذرات مگنتیت با Au به منظور دستیابی به خاصیت پلاسمون رزونانس موضعی^۲ توسط سوود و همکاران انجام شد. سدیم آلزینات تیولات^۳ جهت پایداری نانوذرات مگنتیت اصلاح‌شده با Au مورد استفاده قرار گرفت. نتایج حاکی از آن بود که متوسط اندازه ذرات 21 ± 8.1 nm است. اشباعیت مغناطیسی از 41emu/g به 24emu/g با پوشش‌دهی توسط Au کاهش یافت. بازده بارگذاری داروی کورکومین^۴ توسط این نانوذرات ۷۲٫۸٪ بود. کاربرد نانوذرات مگنتیت پوشش داده شده با Au در دارورسانی هدفمند و عکسبرداری MRI و CT scan است [۹۴].



شکل ۳. روش‌های متفاوت پوشش‌دهی نانوذرات اکسید آهن با Au

^۱ Cardiomyoblasts

^۲ Surface Plasmon Resonance or SPR

^۳ Sodium alginate thiolate

^۴ Curcumin

^۵ Enterotoxin

۳- اتصال لیگندهای هدف به سطح نانوذرات

همانطور که پیشتر در مقدمه به آن اشاره شد، از نانوذرات بایوفانکشنالایز شده در اتصال یا ثابت نمودن^۵ مواد بیولوژیک مانند لیگندهایی با وزن مولکولی کم، پپتیدها، پروتئینها، پلی ساکاریدها، اسیدهای چرب غیراشباع^۶، DNA، پلاسمیدها^۷ و siRNA استفاده می شود. علت استفاده از این مواد بیولوژیک شناسایی هدفمند یا رساندن نانوذرات به قسمت مشخصی از بدن با هدف درمانی یا تشخیصی است. در گذشته برای جلوگیری از جذب نانوذرات توسط سیستم ایمنی بدن (RES) از نانوذرات در مقادیر کم استفاده می شد که بزرگترین چالش استفاده از نانوذرات در تصویربرداری از تومورها یا درمان تومورها بود. اما با اتصال مواد زیستی، علل خصوص آنتی بادیها، این مشکل مرتفع شده است. از سوی دیگر نوع اتصال آنتی بادی یا ماده زیستی مسأله مهم دیگریست که به ماده پوشش دهنده سطح نانوذرات و همچنین نوع لیگاند وابسته است. بنابراین، با توجه به اینکه لیگاندها دارای گروه های عاملی متفاوتی هستند، این نکته که اتصال لیگاند به نانوذره از کدام بخش صورت می گیرد بر روی عملکرد نانوذرات اصلاح شده موثر واقع خواهند شد [۱۰۸، ۱]. این در حالیست که استفاده بیش از حد مجاز (در غلظت و دوزهای بالا) از نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن منجر به بروز عوارض جانبی خواهد شد.

۴- عوارض جانبی

در کاربردهای In-vivo، بدن انسان قادر است نانوکریستال های اکسید آهن به یون های Fe متابولیسم و از یونها در فرآیندهای بیولوژیک استفاده کند اما افزایش غلظت یون های Fe و هموستاز نامتعادل یونها منجر به واکنش های سلولی می شود. بر این اساس، به طور کلی استفاده از نانوذرات مگنتیت ایمن است اما استفاده از آنها در دوزهای بالا می تواند باعث ایجاد سمیت سلولی، اختلال در عملکرد DNA و میتوکندری، اسهال^۸، حالت تهوع^۹ و کهیر^{۱۰} شود. پس باید دوز موثر درمانی جهت هر کاربرد از پیش برای آنها تعیین شود [۱۰۹].

۵- کاربرد نانوذرات اکسید آهن

نانوذرات اکسید آهن با توجه به زیست سازگاری، خاصیت ابرمغناطیس، قابلیت انتقال الکترون در زمینه پزشکی از جمله

همکارانش، از نانوذرات هسته-پوسته اکسید آهن و Ag جهت شناسایی گونه های متفاوت آرسنیک^۱ استفاده کردند [۱۰۰].

۴-۲-۲-۴- اکسید و سولفید فلزات

اصلاح سطح نانوذرات مگنتیت با استفاده از اکسید فلزات باعث بهبود پایداری و افزایش میزان حرارت تولید شده در درمان سرطان به روش هایپرترمی می شود. اقزون بر این، نانوذرات را می توان با سولفید فلزاتی مانند کادمیوم، روی، سرب و بیسموت پوشش دهی کرد و باعث بهبود خاصیت مغناطیسی و خاصیت فلوئورسانس آنها نیز شد [۲۷]. نانوذرات اکسید آهن با کادمیوم سلنید/روی سولفید توسط ژو و همکاران در سال ۲۰۱۰ پوشش داده شد. متوسط اندازه ذرات ۵ nm بود و نانوذرات دارای خاصیت سوپرپارامغناطیس و تابش فوتون های نوری بودند. هیچ گونه سمیت سلولی هنگامی که غلظت سلول های سرطانی Panc-I زیر ۵۰ μg/ml یا ۲۰۰ μg/ml بود، مشاهده نشد. این نانوذرات موفق شدند تا با استفاده از تابش الکترومغناطیس در فرکانس رادیویی، آپوپتوز^۲ (مرگ سلولی برنامه ریزی شده) را در سلول های سرطانی پانکراس القا کنند [۱۰۱].

۵-۲-۲-۵- کربن (Carbon)

پوشش های پایه کربن کاربردهای وسیعی در صنایع متفاوت و پزشکی دارند [۱۰۲-۱۰۴]. این مواد از اکسیداسیون و خوردگی هسته مغناطیسی جلوگیری می کنند. همچنین پوشش های آب دوست کربنی باعث بهبود انحلال پذیری و پایداری می شوند [۲۷]. در یکی از مطالعات، نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن به روش هم رسوبی سنتز و توسط گرافن اکساید^۳، لاکتوفرین^۴ و DOX اصلاح سطح شدند. نانوذرات تولیدی دارای ابعاد بین ۲۰۰-۱۰۰۰ nm بودند و استفاده از آنها در دارورسانی هدفمند (داروهای ضد سرطان) به تومورهای مغز علاوه بر بازدهی بالایی، بسیار موفقیت آمیز بود. نتایج حاکی از تغییرات سرعت رهایش دارو با تغییر pH نیز بود [۱۰۵]. در پژوهشی دیگر گزارش شد، نانوذرات مگنتیت پوشش داده شده با GO، OA، FA و CS و ابعاد ۴۰۰ nm تا ۱۲۰۰ nm، در حضور سلول های A549 فاقد سمیت و زیست سازگار هستند [۱۰۶]. در یکی دیگر از مقالات، GO برای اصلاح سطح نانوذرات اکسید آهن مورد استفاده قرار گرفت و کاربرد این ذرات در درمان سرطان به روش هایپرترمی بررسی شد. نتایج نشان داد در غلظت های زیر ۰.۳۵ mg/ml، بیش از ۸۰٪ سلول ها زنده ماندند. بهره وری ضد تومور نمونه PEG-GO-NP علیه سلول های سرطانی 4T1 موش فوق العاده است [۱۰۷].

^۵ Immobilization

^۶ Low molecular weight ligands, Peptides, Proteins, Polysaccharides, Polyunsaturated fatty acid

^۷ Plasmids

^۸ Diarrhea

^۹ Nausea

^{۱۰} Urticarial

^۱ Arsenic or As

^۲ Apoptosis

^۳ Graphene oxide or GO

^۴ Lactoferrin

بررسی قرار گرفته است. IONPs با پوشش سطحی مناسب قادر به جداسازی سلول هدف از ماتریس نمونه هستند. لو و همکارانش از نانوذرات اکسید آهن اصلاح شده با PEI با ابعاد حدوداً ۱۲,۷ nm جهت جداسازی سلولهای سرطانی ریه از خلط برای تجزیه و تحلیل‌های سیتوپاتولوژیکی بهره بردند. با استفاده از این نانوذرات که به آنتی‌بادی‌های ویژه‌ای متصل‌اند، امکان جداسازی سلولهای سرطانی از خون تازه وجود دارد [۱۱۳]. در مطالعه‌ی دیگری، از نانوذرات Fe_3O_4 اصلاح شده با بسپارها برای جداسازی استروئید از نمونه‌های بیولوژیکی استفاده شد [۱۱۴]. در یکی دیگر از پژوهش‌ها، حقیقی و همکارانش، از نانوذرات مگنتیت پوشش داده شده با APTES و متصل به آنتی‌بادی HER2 برای تشخیص و جداسازی سلولهای سرطان سینه SK-BR-3 استفاده کردند. نتایج حاکی از آن بود که نانوذرات توانایی جداسازی سلولهای سرطانی از خون در مقادیر کم (کمتر از ۱۰۰ سلول در ۱ ml) را دارند [۱۱۵]. در ادامه‌ی همین پژوهش، حقیقی و همکارانش مقدار بهینه آنتی‌بادی HER2 برای جداسازی سلولهای سرطان سینه SK-BR-3 را تعیین کردند. نتایج نشان داد مقدار بهینه آنتی‌بادی برای واکنش با نانوذرات اکسید آهن با پوشش APTES ۰,۰۰۲۲ میلی‌گرم است [۱۱۶].

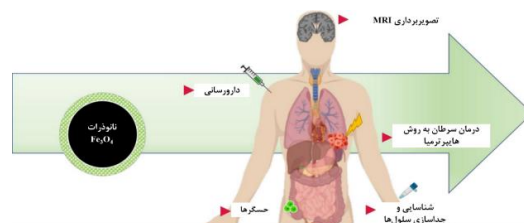
۵-۴- ژن‌رسانی

تحویل‌دهنده‌های ژن به دو دسته واسطه‌های ویروسی و غیر ویروسی تقسیم می‌شوند [۱۱۷]. با وجود اینکه انتقال ژن از طریق واسطه‌های ویروسی مشکلاتی از جمله تشکیل تومور، خودایمنی و انتشار سریع دارند [۱۱۸]، نانوذرات اکسید آهن اصلاح شده قابلیت انتقال ژن‌های متفاوت از جمله DNA، پلاسمیدها، میکرو RNAها و RNAهای کوچک متخلخل، از طریق اندوسیتوز^۱ تحت میدان مغناطیسی خارجی به سلول را با بازده بالا داراست. از این رو، نانوذرات اکسید آهن اصلاح شده به عنوان عوامل انتقال ژن ارزان قیمت، با سمیت کم و بازده انتقال بالا به شمار می‌روند [۱۱۹].

۵-۵- دارورسانی هدفمند

در روش‌های قدیمی دارورسانی، دارو پس از تزریق توسط جریان خون در سراسر بدن منتقل می‌شد و نه تنها مقدار کمی از این دارو به اندام هدف می‌رسید بلکه دارو در اندام‌های سالم نیز آزاد می‌شد و عوارض جانبی برای این اندام‌ها داشت. دارورسانی هدفمند روشی برای انتقال دارو به اندام هدف از طریق خون می‌باشد که بازدهی دارورسانی به طور چشمگیری افزایش می‌یابد و از بروز عوارض جانبی در سلول‌های سالم نیز جلوگیری می‌شود [۱۲۰]. نانوذراتی که ابعادی کمتر از ۱۰ nm دارند به سرعت از بافت کلیه عبور و از جریان خون حذف می‌گردند. از این رو نمی‌توانند نقشی در رساندن دارو به اندام‌های

انتقال ژن، دارورسانی هدفمند، تصویربرداری MRI و غیره کاربرد گسترده‌ای دارند. شکل ۴ برخی از کاربردهای این نانوذرات نمایش می‌دهد [۲۷].



شکل ۴. کاربردهای تشخیصی-درمانی نانوذرات Fe_3O_4

۵-۱- حسگرها یا بیوسگرها

بیوسگرها ابزارهای حساس به مواد بیولوژیک هستند و غلظت مواد زیستی را به سیگنال‌های الکتریکی جهت شناسایی تبدیل می‌کنند. نانوذرات اکسید آهن به دلیل انرژی سطحی بالا و خاصیت سوپراپارامغناطیسی توجه زیادی را در این زمینه به خود جلب کرده‌اند. به عنوان مثال، گروه‌های فعال سطحی در نانوذرات اصلاح شده امکان اتصال آنتی‌بادی‌ها با توانایی شناسایی پروتئین‌های خاص را فراهم می‌آورد. دولچی و همکارانش با بهره‌گیری از خاصیت رزونانس پلاسمون سطحی حسگرهایی با توانایی شناسایی بسیار بالا تهیه کردند. در نتیجه نانوذرات اکسید آهن قادر به بهبود حساسیت و افزایش هدف‌گیری حسگرها هستند [۱۱۰].

۵-۲- فعالیت ضد باکتریایی

امروزه با پیدایش باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها، یافتن جایگزینی مناسب برای آن‌ها از اهمیت بالایی برخوردار است. نانوذرات اکسید آهن اثربخشی قابل قبولی در مهار باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک از خود نشان داده‌اند. شاه و همکارانش دریافتند نانوذرات Fe_3O_4 اصلاح شده با GA به دلیل زیست‌سازگاری، آب‌دوستی و خواص آنتی‌اکسیدانی تقویت شده قابلیت استفاده در مقیاس صنعتی را دارا هستند. افزون بر این، سطح بزرگ نانوذرات امکان ایجاد پیوند مستحکم به سطح باکتری، آسیب به غشاء سلولی و نشت دارو به درون سلول‌های باکتریایی را فراهم آورد و در نهایت باکتری را از بین برد [۱۱۱]. اسماعیل و همکارانش دریافتند نانوذرات با ابعاد کوچکتر قابلیت نفوذ بیشتری به درون غشاء سلول‌های باکتریایی و از بین بردن آن‌ها را دارند. از این رو، توسعه روش‌های سنتز و پوشش‌دهی نانوذرات برای استفاده در کاربردهای ضد باکتریایی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است [۱۱۲].

۵-۳- جداسازی سلولی

با توجه به خواص منحصر به فرد نانوذرات اکسید آهن از جمله خاصیت سوپر پارامغناطیسی و زیست‌سازگاری اخیراً امکان استفاده از این نانوذرات در جداسازی‌های سلولی مورد

^۱ Endocytosis

نانوذرات توسط RES (سیستم ایمنی بدن) جلوگیری کرد [۱۳۱و۱۳۲].

نتیجه‌گیری

با توجه به مطالب یاد شده، هر کدام از مواد اصلاح‌کننده‌ی سطحی خواص منحصر به فردی از خود به نمایش می‌گذارند. به عنوان مثال اسید اولئیک یکی از رایج‌ترین پوشش‌های سطحی (از گروه مواد فعال سطحی آلی) برای نانوذرات اکسید آهن است که با توجه به عدم ایجاد سمیت در خون، زیست‌سازگاری، بهبود پایداری نانوذرات و غیره به منظور تصویربرداری MRI، توجه بسیاری از پژوهشگران را به خود معطوف کرده است. ماده‌ی دیگری که جهت اصلاح سطحی نانوذرات اکسید آهن بکار رفته است، دکستران (از گروه بسپارها) است که نه تنها از تجمع ذرات جلوگیری می‌کند بلکه زمان چرخش نانوذرات در خون را افزایش می‌دهد و پایداری کلونیدی نانوذرات را نیز بهبود می‌بخشد. از این رو، استفاده از نانوذرات Fe_3O_4 اصلاح شده با DEX در کاربردهایی نظیر تشخیص و درمان سلول‌های سرطانی بارها گزارش شده است. به علاوه، ترکیباتی با گروه‌های عاملی سیلانی مانند APTES (از گروه مواد معدنی) نیز به دلیل حضور گروه‌های هیدروکسیل و الکوکی متعدد در ساختار خود، پس از پوشش‌دهی نانوذرات اکسید آهن قابلیت انتقال ژن‌ها با بازدهی بالا بدون ایجاد سمیت سلولی قابل ملاحظه را دارند. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که با مدنظر قرار دادن کاربرد نهایی نانوذرات مغناطیسی، برای پوشش‌دهی باید از مواد با ویژگی‌ها یا گروه‌های عاملی مرتبط استفاده شود. لازم به ذکر است که جهت درمان و تشخیص هدفمند می‌توان از پوشش‌ها با گروه‌های عاملی متفاوت متناسب با نوع ترکیبات موجود بر روی مواد زیستی یا داروی هدف استفاده کرد.

۶. منابع

- [1] M. I. J. Denison, RSC advances, 5(121), 99820-99831, (2015).
- [2] M. G. Pineda, Molecules, 19(7), 9273-9287, (2014).
- [3] A. S. Pina, Water research, 66, 160-168, (2014).
- [4] M. Jafarzadeh, RSC advances, 5(53), 42744-42753, (2015).
- [5] M. A. Zulfikar, Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management, 6, 64-75, (2016).
- [6] G. Huang, Journal of materials chemistry, 19(35), 6367-6372, (2009).
- [7] N. A. Frey, Chemical Society Reviews, 38(9), 2532-2542, (2009).
- [8] J. Boudon, Chemical Communications, 49(67), 7394-7396, (2013).
- [9] P. Shete, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 377, 406-410, (2015).
- [10] A. Ruiz, Acta biomaterialia, 9(5), 6421-6430, (2013).

هدف بازی کنند. ابعاد بهینه نانوذرات، به منظور افزایش مدت زمان چرخش در جریان خون بین ۱۰-۱۰۰ nm است. پوشش‌دهی نانوذرات، پایداری آن‌ها در جریان خون و امکان اتصال آنتی‌بادی‌ها و آنتی‌ژن‌ها به آن‌ها را به دنبال دارد، و در نتیجه دارورسانی بهبود می‌یابد [۱۲۱]. نانوذرات اکسید آهن اصلاح‌شده با PEG به دلیل خاصیت مغناطیسی و پایداریشان در بدن برای انتقال هدفمند دارو مورد استفاده قرار گرفته است [۱۲۲]. شایان ذکر است که رهایش دارو درون سلول نیز از جمله مراحل مهم دارورسانی هدفمند است که به اندازه ذرات، میزان چسبندگی آن‌ها به غشاء سلولی و توانایی اندوسیتوز سلول وابسته است [۱۲۳].

۵-۶- هایپرترمیا

IONPs از مواد فرومغناطیسی هستند که قابلیت گرمایش تحت میدان‌های مغناطیسی متناوب را دارا هستند [۱۲۵و۱۲۴]. با افزایش دمای نانوذرات مگنتیت منتقل‌شده به تومور تا دمای $41^{\circ}C$ تا $47^{\circ}C$ تحت میدان متناوب امکان از بین بردن تومور وجود دارد [۱۲۶]. افزایش دما باعث جلوگیری از رشد، تغییر ساختار و ماهیت پروتئین‌ها و آنزیم‌ها درون تومور می‌شود [۱۲۷]. استفاده از این روش درمانی به سلول‌های سالم آسیب نمی‌رساند. اگرچه این روش درمان توجه زیادی به خود جلب کرده است اما بکارگیری این روش به منظور درمان تومورهای سرطانی بافت‌های حساسی مانند مغز و کلیه در حال حاضر امکان‌پذیر نیست [۱۲۸].

۵-۷- تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI)

یکی از تکنیک‌های جدید تصویربرداری پزشکی مبتنی بر اصل مغناطیس هسته‌ای است. نانوذرات Fe_3O_4 با توجه به خواص مغناطیس و زیست‌سازگاری مناسب به کمک میدان مغناطیسی بیرونی امکان هدف قرار دادن سایت مورد نظر را دارا هستند [۱۲۹]. ناحیه آسیب‌دیده با توجه به تفاوت پاسخ مغناطیسی سلول‌های سالم و پاتولوژیک قابل تعیین می‌باشد. در این کاربرد از نانوذرات به عنوان عامل تشدید رزونانس مغناطیسی بهره برده می‌شود [۱۳۰]. در تصویربرداری MRI نانوذرات مغناطیسی پس از تزریق توسط سلول‌های کوپفر^۱ بافت کبد^۲، طحال^۳، کلیه^۴ و مغز استخوان^۵ دفع می‌شوند. با توجه به جذب سریع نانوذرات در این بافت‌ها پس از تزریق، دفع نیز به سرعت اتفاق می‌افتد. بنابراین مدت زمان حضور نانوذرات در موضع هدف برای تصویربرداری کوتاه خواهد بود و تشخیص با دقت پایینی صورت می‌گیرد. با تنظیم و کنترل اندازه، ریخت‌شناسی، پوشش‌سطح و غیره می‌توان از دفع سریع

¹ Kupffer cells

² Liver

³ Spleen

⁴ Kidney

⁵ Bone marrow



- [39] K. Petcharoen, Materials Science and Engineering: B, 177(5), 421-427.
- [40] H. Mohammadi, Toxicology Reports, 8, 331-336, (2021).
- [41] W. Ling, Journal of Materials Research, 34(11), 1828-1844, (2019).
- [42] S. Nigam, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 323(2), 237-243, (2011).
- [43] I. L. Ardelean, Journal of Nanomaterials, (2017).
- [44] M. Radwan, Journal of Chemical Technology & Metallurgy, 54(2), (2019).
- [45] F. Shahidi, Advances in food and nutritions research, 49(4), 93-137, (2005).
- [46] M. Ziegler-Borowska, Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 119(1), 499-506, (2015).
- [47] F. Ahangaran, International Nano Letters, 3(1), 1-5, (2013).
- [48] T. Chen, IOP Conference Series: Earth and Environmental Science, 108, 042097, (2018).
- [49] K. Boustani, IET Nanobiotechnology, 12(1), 78-86, (2018).
- [50] F. Sonvico, Bioconjugate chemistry, 16(5), 1181-1188, (2005).
- [51] M. Yu, International journal of molecular sciences, 13(5), 5554-5570, (2012).
- [52] A. M. Predescu, Royal Society open science, 5(3), 171525, (2018).
- [53] R. Avazzade, Progress in biomaterials, 6(3), 75-84, (2017).
- [54] X. Zhao, PLoS One, 9(6), e98919, (2014).
- [55] I. Karimzadeh, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 433, 148-154, (2017).
- [56] B. Steitz, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 311(1), 300-305, (2007).
- [57] M. Arsianti, Biomacromolecules, 11(9), 2521-2531, (2010).
- [58] S. D. Topel, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 128, 245-253, (2015).
- [59] R. Tutuianu, Nanomaterials, 7(10), 314, (2017).
- [60] J. Yang, Applied surface science, 303, 425-432, (2014).
- [61] J. Sun, Journal of biomedical materials research Part A, 80(2), 333-341, (2007).
- [62] Z. Tu, Colloids and surfaces A: Physiochemical and engineering aspects, 436, 854-861, (2013).
- [63] B. Zhang, Applied surface science, 266, 375-379, (2013).
- [64] F. Hajesmaeelzadeh, Iranian journal of basic medical sciences, 19(2), 166, (2016).
- [11] Y. Sahoo, The Journal of Physical Chemistry B, 109(9), 3879-3885, (2005).
- [12] A. K. Gupta, (2007).
- [13] S. Sheng-Nan, Chinese Physics B, 23(3), 037503, (2014).
- [14] M. Mahmoudi, Advanced drug delivery reviews, 63(1-2), 24-46, (2011).
- [15] S. Laurent, Chemical reviews, 108(6), 2064-2110, (2008).
- [16] H. Li, Z. Lu, (2014).
- [17] G. Sharma, RSC advances, 3(1), 189-200, (2013).
- [18] C. Okoli, Langmuir, 28(22), 8479-8485, (2012).
- [19] I. Karimzadeh, Current Nanoscience, 13(2), 167-174, (2017).
- [20] I. Morjan, Journal of nanoscience and nanotechnology, 10(2), 1223-1234, (2010).
- [21] M. Abbas, Journal of Nanoparticle Research, 15(1), 1-12, (2013).
- [22] J. Wang, Journal of Power Sources, 282, 257-264, (2015).
- [23] E. Solano, Journal of Nanoparticle Research, 14(8), 1-15, 2012.
- [24] R. Strobel, Journal of Materials Chemistry, 17(45), 4743-4756, (2007).
- [25] J. Xie, Advanced Materials, 19(20), 3163-3166, (2007).
- [26] J. Wallyn, Pharmaceuticals, 11(11), 601, (2019).
- [27] A. A. Hernández-Hernández, Chemical Papers, 74, 3809-3824, (2020).
- [28] M. Sakeye, Langmuir, 28(49), 16941-16950, (2012).
- [29] A. Agarwala, Chemical Communications, 50(40), 5397-5399, (2014).
- [30] D. An, Colloids and Surfaces A: Physiochemical and Engineering Aspects, 348(1-3), 9-13, (2009).
- [31] H. Bala, Colloids and Surfaces A: Physiochemical and Engineering Aspects, 274(1-3), 71-76, (2006).
- [32] M. Neouze, Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly, 139(3), 183-195, (2008).
- [33] D. Portet, Journal of colloid and interface science, 238(1), 37-42, (2001).
- [34] M. Mahdavi, Molecules, 18(7), 7533-7548, (2013).
- [35] P. I. Soares, Applied Surface Science, 383, 240-247, (2016).
- [36] L. Zhang, Applied Surface Science, 253(5), 2611-2617, (2006).
- [37] F. Senturk, Natural and Applied Science Journal, 2(2), 16-29, (2019).
- [38] Y. Sahoo, Langmuir, 17(25), 7909-7911, (2001).

- [91] H. Sun, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2013(1), 109-114, (2013).
- [92] H. Salehizaeh, *Journal of nanobiotechnology*, 10(17), 1-7, (2012).
- [93] P. G. Rudakovskaya, *Mendeleev Communications*, 3(20), 158-160, (2010).
- [94] F. Mohammad, *Thejournal of Physical Chemistry C*, 114(45), 19194-19201, (2010).
- [95] S. D. Iancu, *International Journal of Nanomedicine*, 15, 4811, (2020).
- [96] A. Sood, *Materials Science and Engineering: C*, 80, 274-281, (2017).
- [97] L. Wang, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 84(2), 484-490, (2011).
- [98] P. Gong, *Nanotechnology*, 18(28), 285604, (2007).
- [99] S. Chen, *J. Func. Mater.*, 48, 03097, (2017).
- [100] B. Shao, *Analytica chimica acta*, 1033, 165-172, (2018).
- [101] G. Gao, *CrystEngComm*, 14(22), 7556-7559, (2012).
- [102] F. S. Majedi, *physica status solidi (RRL)–Rapid Research Letters*, 6(7), 318-320, (2015).
- [103] A. Allahbakhsh, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 128(1), 427-442, (2017).
- [104] A. Allahbakhsh, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 117(2), 525-535, (2014).
- [105] J. Du, *Chemical Communications*, 50(30), 347-349, (2014).
- [106] Y. Xu, *The Journal of Physical Chemistry C*, 114(11), 5020-5026, (2010).
- [107] M. M. Song, *Materials Science and Engineering: C*, 77, 904-911, (2017).
- [108] X. Cui, *Chemical Engineering Journal*, 326, 839-848, (2017).
- [109] P. J. Sugumaran, *ACS applied materials and interfaces*, 11(25), 22703-22713, (2019).
- [110] R. Rezaeipoor, *Journal of innovative optical health sciences*, 2(04), 387-396, (2009).
- [111] J. Wallyn, *Pharmaceutics*, 11(11), 601, (2019).
- [112] M. Dolci, *Journal of Materials Chemistry C*, 6(34), 9102-9110, (2018).
- [113] S. T. Shah, *Nanomaterials*, 7(10), 306, (2017).
- [114] R. A. Ismail, *Material Science and Engineering: C*, 53, 286-297, (2015).
- [115] W. Lu, *Molecular medicine reports*, 9(3), 1080-1084, (2014).
- [116] A. Zengin, *Analyst*, 138(23), 7238-7245, (2013).
- [117] A. H. Haghighi, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 490, 165479, (2019).
- [65] B. Gaihre, *Journal of microencapsulation*, 25(1), 21-30, (2008).
- [66] S. Mohapatra, *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 6(3), 823-829, (2006).
- [67] M. Aliakbari, *Toxicology in Vitro*, 54, 114-122, (2019).
- [68] A. Allahbakhsh, *European Polymer Journal*, 94, 417-430, (2017).
- [69] M. Yamuara, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 279(2-3), 210-217, (2004).
- [70] M. Khosroshahi, *Adv. Nano Bio. M&D* 1, 146, (2017).
- [71] A. Ebrahimizadeh, *Current Nanoscience*, 11(1), 113-119, (2015).
- [72] X. F. Sun, In *Advanced Materials Rsearch*, 743, 183-188, (2013).
- [73] F. Ahangaran, *International Nano Letters*, 3(1), 1-5, (2013).
- [74] T. Chen, *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 108, 042097, (2018).
- [75] Z. Xiong, *New Journal of Chemistry*, 40(12), 9951-9957, (2016).
- [76] C. Hui, *Nanoscale*, 3(2), 701-705, (2011).
- [77] M. Tohidian, *Journal of Macromolecular Science, Part B*, 54(1), 17-31, (2015).
- [78] A. H. Haghighi, *Journal of Macromolecular Science, Part B*, 56(6), 383-394, (2017).
- [79] H. Ding, *Chemistry of Materials*, 24(23), 4572-4580, (2012).
- [80] Y. He, *Journal of Physics D: Applied Physics*, 38(9), 1342, (2005).
- [81] S. jo, *Biomaterials*, 21(6), 605-616, (2000).
- [82] F. Ye, *Contrast media & molecular imaging*, 7(5), 460-468, (2012).
- [83] N. Gharehaghahi, *Studies in Medical Sciences*, 30(8), 597-608, (2019).
- [84] R. K. Singh, *Journal of biomedical materials research Part A*, 100(7), 1734-1742, (2012).
- [85] C. Xu, *Advanced drug delivery reviews*, 65(5), 732-743, (2013).
- [86] H. Chen, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 212, 505-511, (2015).
- [87] C. Li, *Advanced functional materials*, 24(12), 1772-1780, (2014).
- [88] A. Mahmood, *Desalination and Water Treatment*, 57(42), 20069-20075.
- [89] J. Li, *Biomaterials*, 38, 10-21, (2015).
- [90] S. Silva, *Chemical communications*, 52(48), 7528-7540, (2016).



- [118] A. H. Haghighi, Heliyon, 6(4), e03677, (2020).
- [119] Y. Yang, Journal of controlled release, 127(3), 273-279, (2008).
- [120] L. U. Yan-Min, Letters in Biotechnology, 05, (2013).
- [121] Y. Wang, Theranostics, 3(8), 544, (2013).
- [122] R. Riahi, Current Opinion in Chemical Engineering, 7, 101-112, (2015).
- [123] S. Laurent, Chemical reviews, 108(6), 2064-2110, (2008).
- [124] B. Chen, Theranostics, 7(3), 538, (2017).
- [125] R. A. Kader, AIP Conference Proceedings (Vol. 1885, No. 1, p. 0201136), (2017).
- [126] C. Fan, International journal of pharmaceutics, 404(1-2), 180-190, (2011).
- [127] B. Jang, Quantitative imaging in medicine and surgery, 2(1), 1, (2012).
- [128] L. A. Thomas, Journal of Materials Chemistry, 19(36), 6529-6535, (2009).
- [129] P. Moroz, Journal of surgical oncology, 77(4), 259-269, (2001).
- [130] E. Kita, Journal of physics D: Applied physics, 43(47), 474011, (2010).
- [131] T. Liu, Progress in Chemistry, 27(5), 601, (2015).
- [132] C. Yue-Jian, Drug development and industrial pharmacy, 36(10), 1235-1244, (2010).



A review on the properties of the Iron Oxide nanoparticles coated with different materials used in biomedical applications

Amir Hossein Haghighi^{1*}, Sara Taherinezhad², Zahra Babaei³

¹Department of Polymer Engineering, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

²Department of Chemical and Polymer Engineering, Yazd University, Yazd, Iran

³Department of Polymer Engineering, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

Abstract

As a consequence of special properties such as superparamagnetic behavior, low toxicity, biocompatibility, numerous ways of synthesis and surface modification capability with diverse materials, nowadays Iron Oxide nanoparticles (IONPs) are widely utilized in a great deal of scientific fields, as well as biomedicine. However, agglomerations formation and broad particle size distribution, beside rapid oxidation are still a challenge of these nano-sized particles. In this regard, several routes of synthesis and many chemicals in order to modify IONPs surface have been proposed so as to enhance their properties and increase their potency. Therefore, in this research based on previous articles and studies, the benefits and the drawbacks of various routes of iron oxide nanoparticles synthesis, surface modification of the produced nanoparticles with different components, the applications of the modified nanoparticles along with the leading challenges are discussed. In addition, suggestions offered by other biomedical researchers and scientists to intensify their performance and their effectiveness in-vitro and in-vivo are stated in the following.

Keywords: Iron Oxide magnetic nanoparticles, Coatings, Iron Oxide nanoparticles Properties, Biomedicine