

Polymerization
Quarterly, 2022
Volume 12, Number 3
Pages 42-55
ISSN: 2252-0449

Application of Polymeric Nanocomposites Prepared via Reversible Addition-Fragmentation Chain-Transfer (RAFT) Polymerization in Drug Delivery: A Brief Review

Mohammad Kohestanian, Ali Pourjavadi*, and Fatemeh Rahmani

Polymer Laboratory, Chemistry Department, Sharif University of Technology,

P.O. Box 11155-8639, Tehran, Iran

Received: 12 September 2021, Accepted: 20 November 2021

Abstract

Recently, the use of controlled-radical polymerization methods for the preparation of various polymer materials has received much attention due to the advantages of these methods and the elimination of the disadvantages of radical polymerization. There are many methods for controlled-living radical polymerization, but in general the three main methods are nitric oxide-mediated radical polymerization (NMP), atom transfer radical polymerization (ATRP), and reversible addition fragmentation chain transfer (RAFT). Among these methods, RAFT polymerization has attracted more attention due to its advantages over other methods used in the preparation of polymeric materials, including polymer nanocomposites. Nanocomposites are compounds obtained from a mixture of two or more different materials that are in the form of separate phases and at least one of their components has nanometer dimensions of less than 100 nm. The combination of high surface area in nanoparticles and different functional groups in the polymer can create unique properties in the nanocomposites. Due to these properties, polymer nanocomposites are widely used in various industries, including polymer catalysts, sensors, chemical adsorbents as well as drug delivery nanocarriers. In this article, the preparation of polymer nanocomposites based on various nanoparticles such as carbon, SiO₂, Fe₃O₄, Au and MoS₂ nanoparticles through RAFT polymerization and the effectiveness of these nanomaterials in drug delivery have been reviewed.

Key Words

RAFT polymerization,
nanocomposite,
drug delivery,
nanocarrier,
application

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: purjavadi@sharif.edu

مروری کوتاه بر کاربرد نانوکامپوزیت‌های پلیمری تهیه شده از طریق پلیمر شدن انتقال زنجیر افزایشی-جدایشی برگشت پذیر (RAFT) در دارورسانی

بسیار ش
فصلنامه علمی
سال دوازدهم، شماره ۳،
صفحه ۵۵-۴۲، ۱۴۰۱
ISSN: 2252-0449

محمد کوهستانیان، علی پورجوادی*، فاطمه رحمانی

تهران، دانشگاه صنعتی شریف، دانشکده شیمی، آزمایشگاه پلیمر، صندوق پستی ۸۶۳۹-۱۱۱۵۵

دریافت: ۱۴۰۰/۶/۲۳، پذیرش: ۱۴۰۰/۸/۲۹

در برهه اخیر، به کارگیری روش‌های پلیمر شدن رادیکالی کنترل شده برای تهیه مواد پلیمری مختلف به علت مزایای این روش‌ها و رفع معایب پلیمر شدن رادیکالی، مورد توجه بسیاری قرار گرفته است. تا به حال، روش‌های مختلفی برای پلیمر شدن رادیکالی زنده کنترل شده در متون علمی گزارش شده است. اما به طور کلی، سه روش اصلی این نوع پلیمر شدن عبارت از پلیمر شدن رادیکالی با واسطه نیتروکسیدها (NMP)، پلیمر شدن رادیکالی با انتقال اتم (ATRP) و پلیمر شدن انتقال زنجیر افزایشی-جدایشی برگشت پذیر (RAFT) هستند. از میان این روش‌ها، پلیمر شدن انتقال زنجیر افزایشی-جدایشی برگشت پذیر (RAFT) به علت مزایای زیاد آن در تهیه مواد پلیمری از جمله نانوکامپوزیت‌های پلیمری، مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. نانوکامپوزیت‌ها ترکیباتی هستند که از مخلوط دو یا چند ماده مختلف به دست می‌آیند و به شکل فازهای مجزا بوده و دست کم یکی از اجزای تشکیل دهنده آن‌ها دارای ابعاد نانومتری در حدود کمتر از ۱۰۰ nm است. ترکیب مساحت سطح زیاد در نانوذرات و گروه‌های عاملی مختلف در پلیمر می‌تواند خواص منحصر به فردی در نانوکامپوزیت‌ها ایجاد کند. نانوکامپوزیت‌های پلیمری به علت دارا بودن همین خواص به طور گسترده در صنایع مختلف از جمله کاتالیزگرهای پلیمری، حسگرها، جاذب‌های شیمیایی و نانوحامل‌های دارورسانی استفاده می‌شوند. در این مقاله به بررسی تهیه نانوکامپوزیت‌های پلیمری بر پایه نانوذرات مختلف مانند نانوذرات بر پایه کربن، Fe_3O_4 ، SiO_2 ، نانوذرات Au و MoS_2 از طریق پلیمر شدن انتقال زنجیر افزایشی-جدایشی برگشت پذیر و کارایی این نانومواد در دارورسانی پرداخته شده است.

چکیده



محمد کوهستانیان



علی پورجوادی



فاطمه رحمانی

واژگان کلیدی

پلیمر شدن RAFT،
نانوکامپوزیت،
دارورسانی،
نانوحامل،
کاربرد

مقدمه

از گذشته‌های دور کاربرد پلیمرهای طبیعی از قبیل پروتئین‌ها، آنزیم‌ها و پلی‌ساکاریدها در زندگی انسان‌ها رواج بسیاری داشته است. اما در چند دهه گذشته، پلیمرهای سنتزی نقش بسیار زیادی یافته‌اند. از این رو، توجه پژوهشگران به روش‌های تهیه پلیمرهای سنتزی معطوف شده است. از میان روش‌های متنوع تهیه، پلیمرشدن رادیکالی یکی از مرسوم‌ترین و کاربردی‌ترین روش‌های تهیه پلیمرهاست که در حدود ۵۰٪ از کل حجم تولید فراورده‌های پلیمری در آزمایشگاه‌ها و صنایع مختلف به آن اختصاص دارد. از مزایای این روش پلیمرشدن می‌توان به ارزانی، سادگی فرایند و همچنین مناسب بودن برای طیف گسترده‌ای از مونومرها اشاره کرد. هرچند این روش پلیمرشدن دارای معایبی همچون ناتوانی در تهیه پلیمرهایی با شاخص پراکندگی باریک، نداشتن قابلیت معماری زنجیر پلیمری و پیش‌بینی جرم مولکولی و نیز کنترل ضعیف فرایند پلیمرشدن است. بدین علت، پژوهشگران علوم مختلف از جمله شیمی همواره به دنبال تهیه پلیمرهایی با ساختار مولکولی کنترل‌شده، ترکیب درصد معین و دارای عامل انتهای زنجیر بوده‌اند. از اواخر قرن بیستم، به‌کارگیری روش‌های پلیمرشدن رادیکالی زنده کنترل‌شده برای تهیه مواد پلیمری مختلف به دلیل دارا بودن مزایای روش پلیمرشدن رادیکالی و همچنین رفع معایب این روش، مورد توجه زیادی قرار گرفته است. در فرایندهای رادیکالی زنده کنترل‌شده، کنترل وزن مولکولی و همچنین دستیابی به ساختارهای پیچیده امکان‌پذیر است [۱-۳].

در سه دهه گذشته، چند روش مختلف برای پلیمرشدن رادیکالی زنده کنترل‌شده گزارش شده است. به‌طور کلی، سه روش اصلی و عمده این نوع پلیمرشدن عبارت از پلیمرشدن رادیکالی با واسطه نیتروکسیدها (NMP)، پلیمرشدن رادیکالی با انتقال اتم (ATRP) و پلیمرشدن انتقال زنجیر افزایشی-جدایشی برگشت‌پذیر (RAFT) هستند. در میان روش‌های گزارش‌شده، پلیمرشدن انتقال زنجیر افزایشی-جدایشی برگشت‌پذیر به‌علت مزایای بسیار زیاد آن همچون مناسب بودن برای طیف گسترده‌ای از مونومرها، تولید پلیمرهایی با وزن مولکولی کنترل‌شده، توزیع وزن مولکولی و ساختار از پیش تعریف‌شده (معماری مشخص) به یکی از موفق‌ترین روش‌های پلیمرشدن رادیکالی کنترل‌شده تبدیل شده است. همچنین، فرایند یادشده به‌عنوان یکی از متنوع‌ترین روش‌ها برای تولید کامپوزیت‌ها و نانوکامپوزیت‌های پلیمری شناخته شده است [۱، ۴].

در حقیقت، نانوکامپوزیت‌ها دسته‌ای از کامپوزیت‌ها هستند که

در آن‌ها دست کم یکی از مواد استفاده‌شده دارای ابعاد نانومتری است. به‌طور کلی، ترکیبی به‌عنوان نانوماده شناخته می‌شود که حداقل یکی از ابعاد آن در مقیاس نانومتر (معمولاً زیر ۱۰۰ nm) باشد. در سال‌های اخیر، به‌کارگیری نانومواد به‌علت مزایای بسیار زیاد آن‌ها مورد توجه بسیاری قرار گرفته است. نانومواد به‌علت داشتن اندازه بسیار کوچک از نسبت منظر (نسبت سطح به حجم) بسیار زیادی برخوردارند. به‌علت این ویژگی بسیار مهم، این مواد قابلیت برهم‌کنش بهتر و مؤثرتری با ماتریس کامپوزیت دارند. درنتیجه، نانوکامپوزیت‌ها معمولاً به‌علت وجود نانومواد دارای خواص فیزیکی، شیمیایی، مکانیکی و گرمایی بهتری نسبت به کامپوزیت‌های معمولی هستند. فلزات و اکسید فلزات مختلف، ترکیبات کربنی و معدنی از جمله نانومواد هستند که به‌طور بسیار گسترده برای تهیه نانوکامپوزیت‌های پلیمری در صنایع و آزمایشگاه‌ها استفاده می‌شوند [۵، ۶].

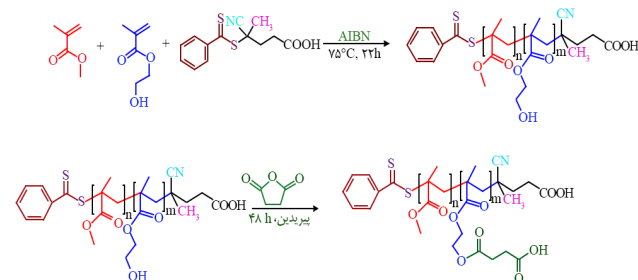
در چند دهه اخیر، توجه پژوهشگران علوم مختلف به خواص منحصر به فرد نانوکامپوزیت‌ها جلب شده است. نانوکامپوزیت‌ها در صنایع مختلف همچون الکترونیک، خودرو، هوافضا، پزشکی و زیست‌فناوری کاربرد دارند. دارورسانی و پزشکی از مهم‌ترین کاربردهای نانوکامپوزیت‌های پلیمری هستند که در چند دهه اخیر بسیار به آن‌ها توجه شده است. از مزیت‌های اصلی نانوکامپوزیت‌های پلیمری در دارورسانی، قابلیت هوشمندسازی اغلب این نانومواد است که استفاده از آن‌ها را در بحث درمان بیماری‌های مختلف مانند سرطان مطرح ساخته است. افزون بر این، نانوکامپوزیت‌های پلیمری مزایای دیگری همچون زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، قابلیت عامل‌دارشدن، پایداری مناسب و سمیت کم نشان داده‌اند [۷، ۸].

نانوکامپوزیت‌های پلیمری تهیه‌شده با پلیمرشدن RAFT کاربردهای دارورسانی

همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، از مهم‌ترین کاربردهای این نانوکامپوزیت‌ها دارورسانی و پزشکی است. در ادامه با توجه به اهمیت بحث دارورسانی و همچنین استفاده از نانوکامپوزیت‌ها به‌طور گسترده به‌عنوان نانوحامل در دارورسانی به انواع نانوکامپوزیت‌های تهیه‌شده از طریق پلیمرشدن RAFT پرداخته می‌شود [۹].

نانوکامپوزیت‌های برپایه نانوذرات آهن اکسید

نانوذرات مغناطیسی آهن اکسید با فرمول عمومی Fe_3O_4 ، به‌سبب خواص منحصر به فرد آن‌ها به‌طور گسترده در زمینه‌های مختلف



شکل ۱- تهیه کوپلیمر متیل متاکریلات و هیدروکسی اتیل متاکریلات از طریق پلیمرشدن RAFT و اصلاح با مالئیک انیدرید [۱۱].

مانند نانوحامل‌های دارورسانی، پزشکی، کاتالیزورها، حسگرها، جداسازی و خالص‌سازی به کار گرفته می‌شوند [۱۰].

غمخواری و همکاران، نانوکامپوزیت هوشمند برپایه نانوذرات آهن اکسید مغناطیسی را از طریق کوپلیمرشدن RAFT مونومرهای متیل متاکریلات و هیدروکسی اتیل متاکریلات به طور موفقیت آمیز سنتز کردند [۱۱]. این گروه در ابتدا پلیمر را با کوپلیمرشدن تصادفی مونومرهای متیل متاکریلات و هیدروکسی اتیل متاکریلات با وجود عامل انتقال زنجیر، تهیه کردند. سپس، پلیمر اصلاح شده با گروه‌های اسیدی را از طریق واکنش حلقه‌گشایی گروه‌های هیدروکسیل آویزان به زنجیر پلیمر و سوکسینیک انیدرید مطابق شکل ۱ تهیه کردند. در مرحله بعد با مخلوط کردن پلیمر اصلاح شده و نانوذرات مغناطیسی آهن اکسید موفق به تهیه نانوکامپوزیت مغناطیسی شدند. این پژوهشگران، سوکسینیک انیدرید را با هدف بهبود اتصال داروی دوکسوروبیسین (DOX) به کوپلیمر تهیه شده از طریق افزایش برهم‌کنش‌های یونی و هیدروژنی و در نتیجه بارگذاری بهتر دارو و نیز اتصال مناسب پلیمر به نانوذرات آهن اکسید استفاده کردند. آن‌ها نانوکامپوزیت مغناطیسی تهیه شده را با آزمون‌های مختلف مشخصه‌یابی و داروی ضدسرطان دوکسوروبیسین را روی نانوکامپوزیت تهیه شده بارگذاری کردند. این گروه در نهایت، رفتار نانوحامل را در سه pH مختلف ۴، ۵/۴ و ۷/۴ بررسی کردند.

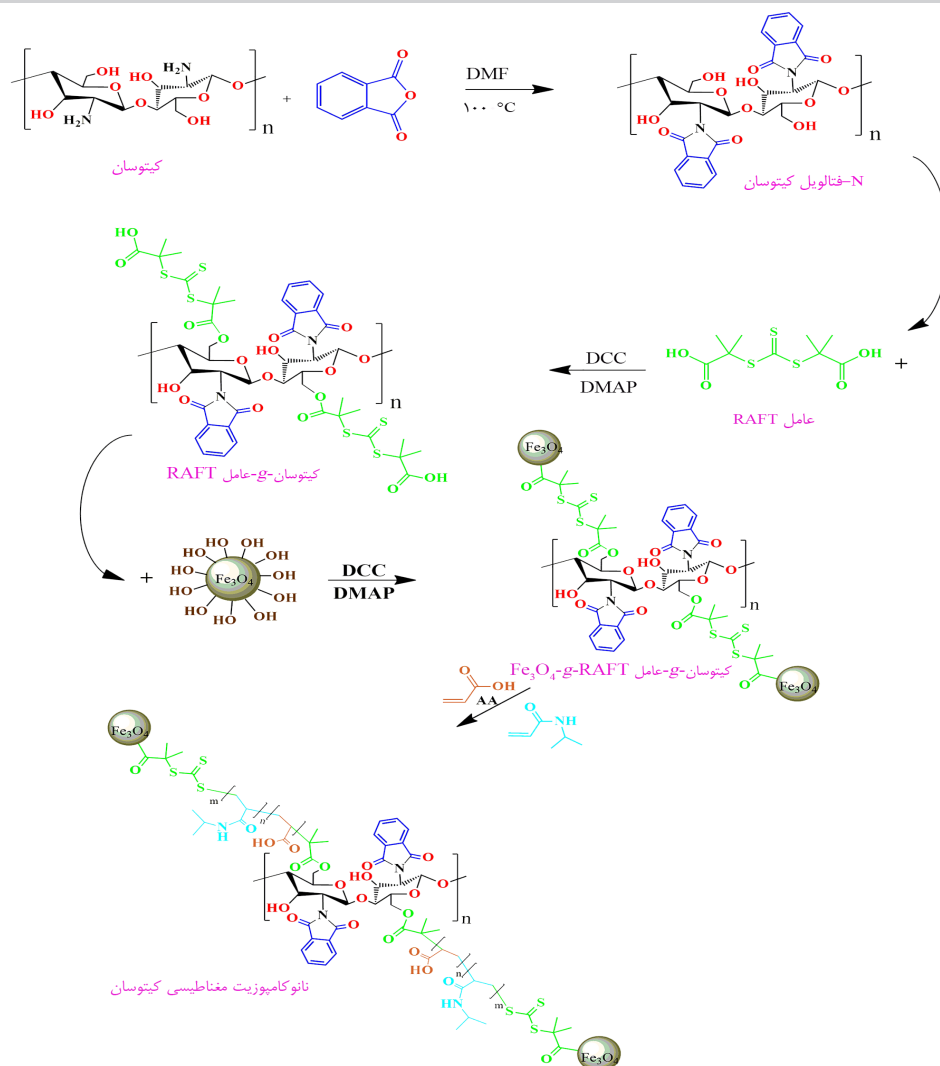
براساس بررسی‌های انجام گرفته در این پژوهش، میزان بارگیری داروی DOX تقریباً برابر ۹۲٪ به دست آمد. همچنین، میزان رهایش دارو در pHهای مختلف و دمای ۳۷ °C بررسی و براساس نتایج در pHهای ۴، ۵/۴ و ۷/۴ به ترتیب برابر ۶۲/۴، ۵۵/۷ و ۳۸/۳٪ wt گزارش شد.

حسین‌زاده و همکاران در سال ۲۰۱۸، موفق به تهیه نانوکامپوزیت مغناطیسی برپایه پلیمر طبیعی کیتوسان از طریق پلیمرشدن RAFT شدند (شکل ۲) [۱۲]. این گروه از این نانوکامپوزیت، به عنوان نوعی سامانه دارورسانی حساس به دما و pH برای داروی دوکسوروبیسین

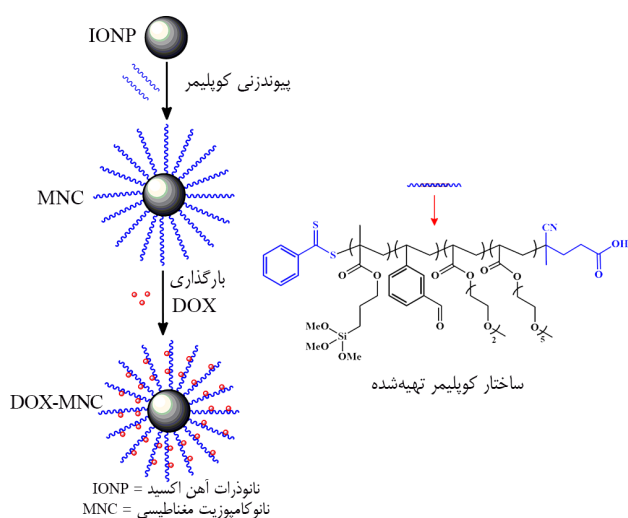
استفاده کردند. بدین منظور، در ابتدا گروه‌های آمین متصل به زنجیر کیتوسان را با فتالیک انیدرید محافظت کردند. در ادامه از طریق واکنش استری شدن، عامل انتقال زنجیر را به زنجیر کیتوسان پیوند زدند. سپس از طریق واکنش استری شدن میان گروه‌های اسیدی باقی‌مانده در عامل انتقال زنجیر و گروه‌های هیدروکسی روی سطح نانوذرات مغناطیسی آهن اکسید موفق به اصلاح سطح شیمیایی کیتوسان با عامل انتقال زنجیر و نانوذرات مغناطیسی به طور هم‌زمان شدند. آن‌ها در نهایت با کوپلیمرشدن RAFT تصادفی دو مونومر آکرلیک اسید و N-ایزوپروپیل آکریل آمید در مجاورت کیتوسان اصلاح شده با عامل انتقال زنجیر و نانوذرات مغناطیسی Fe_3O_4 ، نانوکامپوزیت مغناطیسی مدنظر را تهیه کردند. پلیمرهایی مانند پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید) (PNIPAM)، پلی (متیل وینیل اتر)، پلی (N-وینیل کاپرولاکتام) و اولیگوپپتیدها را که تغییرات دما سبب ایجاد تغییرات جدی در خواص فیزیکی آن‌ها می‌شود، پلیمرهای حساس به دما می‌نامند.

پلیمرهای حساس به دما دارای دو دمای بحرانی پایینی انحلال (LCST) و دمای بحرانی بالایی انحلال (UCST) هستند. در این میان، پلیمرهای LCST به طور گسترده بررسی شده‌اند. این نوع پلیمرها دچار تغییر فاز از حالت محلول به نامحلول و برعکس می‌شوند. در پلیمر تهیه شده توسط حسین‌زاده و همکاران، مونومر آکرلیک اسید به عنوان قسمت حساس به pH و مونومر N-ایزوپروپیل آکریل آمید به عنوان قسمت حساس به دما استفاده شد. در ادامه قابلیت این سامانه به عنوان یک نانوحامل مؤثر در رهایش داروی ضدسرطان دوکسوروبیسین بررسی کردند. آن‌ها دریافتند، رهایش داروی DOX از سامانه طراحی شده در pHهای کم و دماهای زیاد بهتر انجام می‌گیرد.

در سال ۲۰۱۳ Hervault و همکاران، نانوکامپوزیتی برپایه نانوذرات آهن اکسید و لایه پلیمری حساس به دما و pH تهیه و قابلیت آن را در رهایش داروی DOX گزارش کردند [۱۳]. برای این هدف در ابتدا این گروه، کوپلیمر پلی اتیلن گلیکول متاکریلات و دی اتیلن گلیکول متاکریلات را از طریق پلیمرشدن RAFT تهیه و در ادامه از این پلیمر به عنوان درشت‌عامل انتقال زنجیر استفاده کردند. پلیمر نهایی با استفاده از این درشت‌عامل انتقال زنجیر و مونومر ۳-(تری متوکسی سیلیل) پروپیل متاکریلات و ۳-وینیل بنز آلدهید تهیه شد. نانوکامپوزیت نهایی از واکنش تراکمی میان گروه‌های تری متوکسی سیلان روی پلیمر تهیه شده و گروه‌های هیدروکسی روی سطح نانوذرات آهن اکسید به دست آمد (شکل ۳). این گروه مونومر ۳-وینیل بنز آلدهید را به دلیل داشتن قابلیت اتصال به



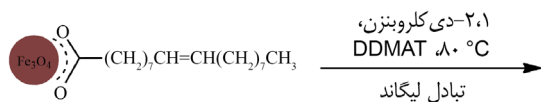
شکل ۲- تهیه نانوکامپوزیت مغناطیسی آهن اکسید حساس به دما و گرما از طریق پلیمر شدن RAFT [۱۲].



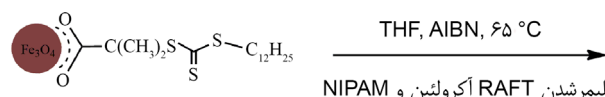
شکل ۳- تهیه نانوکامپوزیت برپایه نانوذرات آهن اکسید و لایه پلیمری حساس به دما و pH [۱۳].

داروی دوکسوروبیسین از طریق پیوندهای ایمینی و نیز مونومر ۳- (تری متوکسی سیلیل) پروپیل متاکریلات را به خاطر دارا بودن قابلیت اتصال به نانوذرات آهن اکسید از طریق واکنش تراکمی، استفاده کردند. در ادامه داروی دوکسوروبیسین را روی نانوکامپوزیت بارگذاری و رفتار رهایش دارو از آن را بررسی کردند. نتایج نشان داد، سامانه طراحی شده در دمای محیط مقادیر ناچیزی از داروی دوکسوروبیسین را آزاد می‌کند. ولی پس از ۴۸ h در دمای ۵۰ °C (شرایط بیش گرمادرمانی) میزان رهایش دارو به مقدار درخور ملاحظه‌ای (حدود ۸۲/۵٪) افزایش می‌یابد.

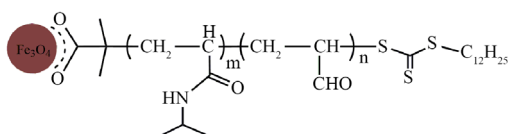
احمدخانی و همکاران نانوکامپوزیت هوشمند برپایه نانوذرات آهن اکسید مغناطیسی را به طور موفقیت آمیز با کویلر شدن RAFT مونومرهای متاکریلیک اسید (MA) و N-ایزوپروپیل آکریل آمید (NIPAM) به ترتیب به عنوان عوامل حساس به شرایط اسیدی



نانوذرات Fe_3O_4 پایدار شده با اولئیک اسید



نانوذرات Fe_3O_4 نامتحرک شده با DDMAT



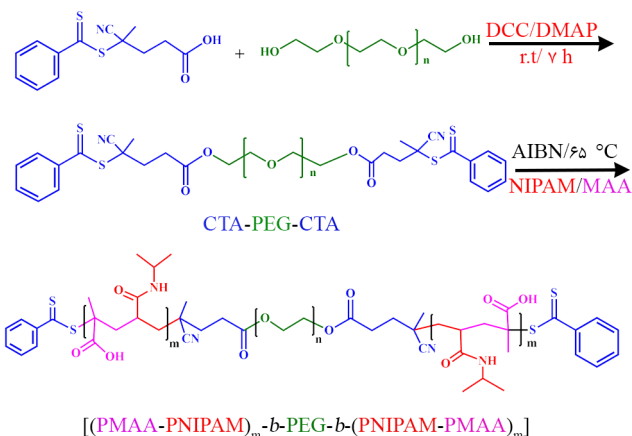
نانوذرات Fe_3O_4 پیوند یافته با پلی (NIPAM-co-آکروئین)

شکل ۵- تهیه کوپلیمر از NIPAM و آکروئین با پلیمر شدن RAFT با هسته آهن اکسید [۱۵].

آلبومین سرم گاوی استفاده شد. در نهایت این گروه، خواص نانوذرات مغناطیسی حساس به دمای تهیه شده را به عنوان نانوحامل برای پروتئین آلبومین سرم گاوی بررسی کردند.

در سال ۲۰۱۹ گروه ما در پژوهشی، سطح نانوذرات آهن اکسید را با عامل سیلان آمین دار اصلاح کردند. سپس با واکنش آمیدی شدن در مجاورت کاتالیزگر، ترکیب DDMAT را روی نانوذرات آهن اکسید قرار دادند که نوعی عامل انتقال زنجیر حاوی گروه کربوکسیل است [۱۶]. در ادامه، نانوذرات آهن اکسید عامل دار شده با عامل انتقال زنجیر در پلیمر شدن RAFT آغاز شده از سطح برای مونومر گلیسیدیل متاکریلات استفاده و نانوکامپوزیت برپایه نانوذرات آهن اکسید تهیه شد (شکل ۶). به کمک واکنش حلقه گشایی اپوکسی به وسیله گروه های هیدرازین مونو هیدرات، نانوحامل مغناطیسی برپایه آهن اکسید مغناطیسی حساس به pH با موفقیت تهیه شد. در نهایت، خواص نانوحامل مغناطیسی برپایه آهن اکسید مغناطیسی حساس به pH تهیه شده به عنوان نانوحامل برای داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین بررسی شد.

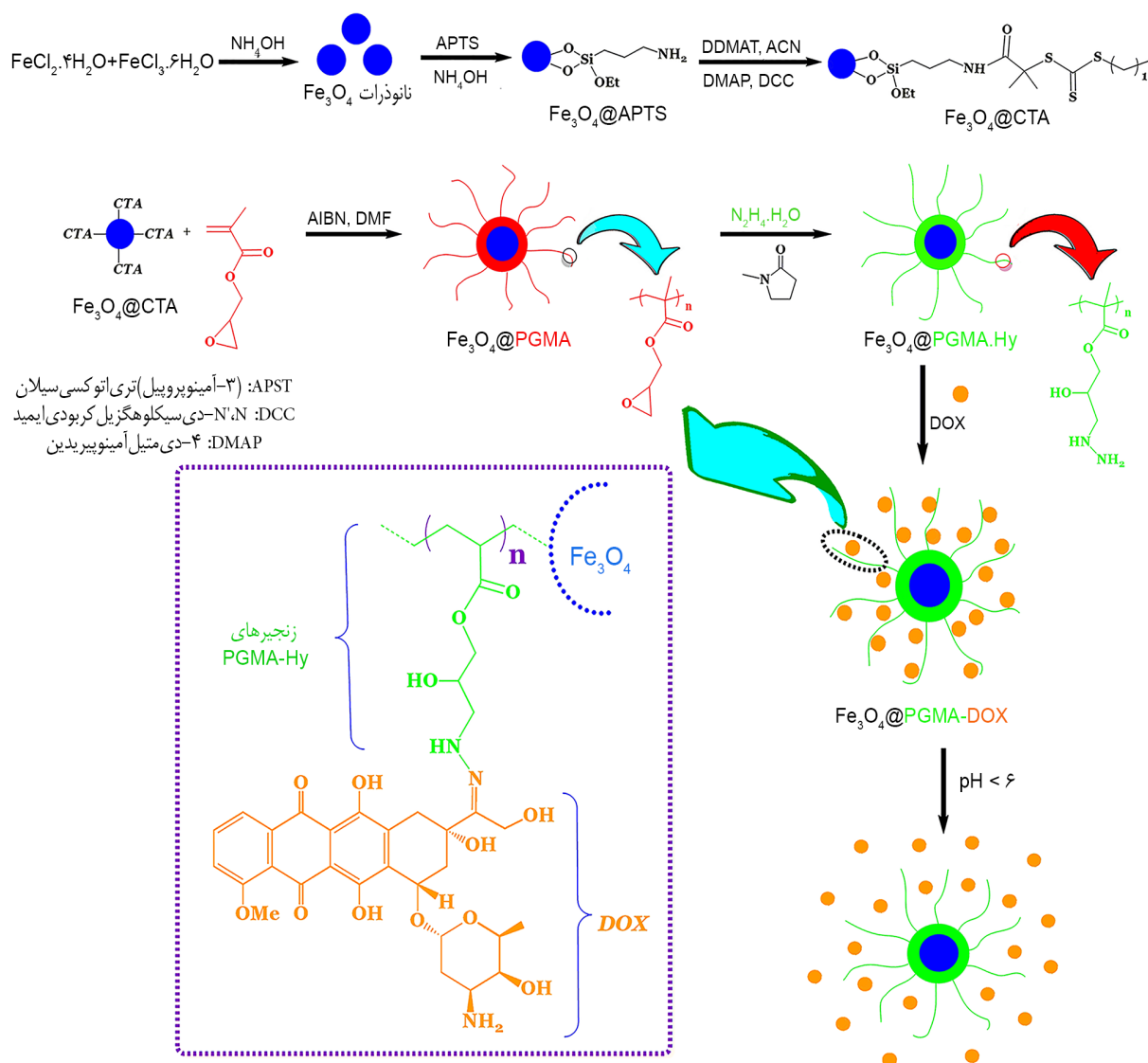
در ادامه بررسی های انجام گرفته، سطح نانوذرات آهن اکسید ابتدا برای افزایش پایداری با لایه سیلانی پوشش یافت. سپس طی دو مرحله اصلاح شیمیایی، DDMAT به عنوان عامل انتقال زنجیر به طور شیمیایی روی سطح نانوذرات مغناطیسی آهن اکسید قرار داده شد [۱۷]. در ادامه نانوذرات آهن اکسید عامل دار شده با عامل انتقال زنجیر، در کوپلیمر شدن RAFT آغاز شده از سطح



شکل ۴- تهیه ترپلیمر [پلی متاکریلیک اسید-پلی (N-پلی ایزوپروپیل-آکریل آمید)-b-پلی اتیلن گلیکول-b-پلی متاکریلیک اسید-پلی (N-پلی ایزوپروپیل آکریل آمید)] از طریق پلیمر شدن RAFT [۱۴].

(pH) و شرایط دمایی با موفقیت سنتز کردند [۱۴]. این گروه در ابتدا از طریق واکنش استری شدن گروه های اسیدی موجود در عامل انتقال زنجیر و گروه های هیدروکسیل انتهایی زنجیر پلی اتیلن گلیکول موفق به تهیه درشت عامل انتقال زنجیر شدند. در ادامه از طریق پلیمر شدن مونومر های متاکریلیک اسید و N-ایزوپروپیل آکریل آمید در مجاورت عامل انتقال زنجیر، درشت زنجیر ترپلیمر حساس به دما و pH را مطابق شکل ۴ تهیه کردند. در بخش بعدی از مخلوط کردن پلیمر تهیه شده در مرحله قبلی و نانوذرات مغناطیسی آهن اکسید موفق به تهیه نانوکامپوزیت مغناطیسی شدند. نانوکامپوزیت تهیه شده با آزمون های مختلف مشخصه یابی و در ادامه داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین روی نانوکامپوزیت تهیه شده بارگذاری شد. این گروه در نهایت رفتار نانوحامل را در دماهای ۳۷ و ۴۲ °C و pH های مختلف (۵/۴ و ۷/۴) بررسی کردند.

Lu و همکاران در پژوهشی، سطح نانوذرات آهن اکسید را با اولئیک اسید اصلاح کردند. سپس عامل انتقال زنجیر حاوی گروه کربوکسیل ۲-(دودسیل تیو کربنوتیوئیل تیو)-۲-متیل پروپانویک اسید (DDMAT) را از طریق تبادل یونی روی نانوذرات پایدار شده با اولئیک اسید تازه تهیه شده، قرار دادند [۱۵]. در ادامه، نانوذرات آهن اکسید عامل دار شده با DDMAT در کوپلیمر شدن RAFT آغاز شده از سطح برای مونومر های NIPAM و آکروئین استفاده و نانوکامپوزیت برپایه نانوذرات با پوشش کوپلیمر NIPAM و آکروئین و هسته آهن اکسید تهیه شد (شکل ۵). در این پژوهش، مونومر آکروئین به عنوان گروه هایی با قابلیت اتصال به پروتئین



شکل ۶- تهیه نانوکامپوزیت برپایه آهن اکسید مغناطیسی- پلی گلیسیدیل متاکریلات اصلاح شده با هیدرازین و سازوکار جذب دارو [۱۶].

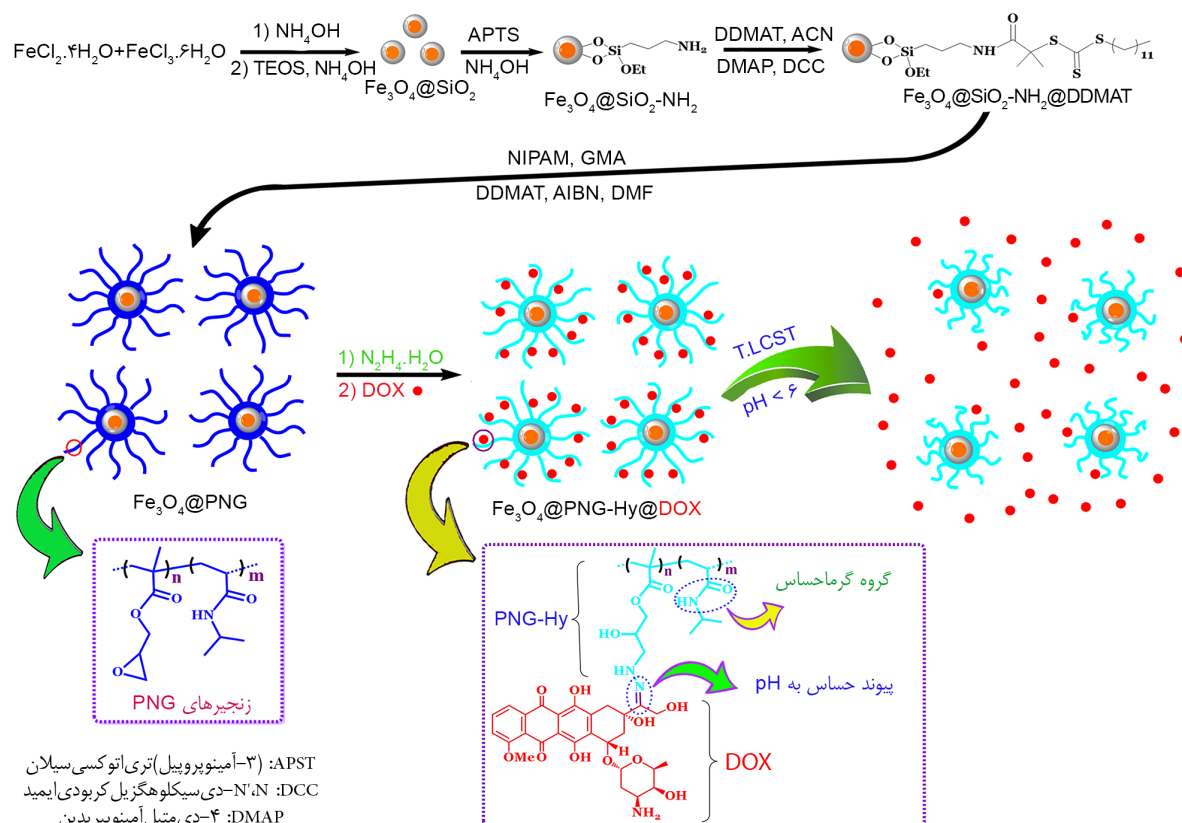
پژوهشگران است که به علت خواص منحصر به فرد و ویژه تا به حال کاربردهای گسترده‌ای برای آن‌ها در زمینه‌های مختلف از جمله کاوشگرها، حسگرها، دستگاه‌های الکترونیکی، پزشکی و ذخیره هیدروژن گزارش شده است. عامل‌دار کردن گرافن، گامی حیاتی در تولید نانوکامپوزیت‌های پلیمر-گرافن با توزیع یکنواخت است [۱۸].

در سال ۲۰۱۸ عباسیان و همکاران، به‌طور موفقیت‌آمیز نانوکامپوزیت گرافن-اکسید-پلی‌متاکریلیک اسید پیوند یافته با کیتوسان را به‌عنوان نانوحامل حساس به pH برای داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین تهیه کردند [۱۹]. بدین منظور، در ابتدا گروه‌های آمینی متصل به زنجیر کیتوسان با مولکول فتالیک انیدرید محافظت شد. سپس از طریق واکنش استری شدن، عامل انتقال

برای مونومرهای N-ایزوپروپیل آکریل آمید و گلیسیدیل متاکریلات استفاده و نانوکامپوزیت مغناطیسی برپایه نانوذرات آهن اکسید تهیه شد (شکل ۷). در نهایت با واکنش حلقه‌گشایی اپوکسی به‌وسیله گروه‌های هیدرازین مونوهیدرات، نانوحامل مغناطیسی برپایه آهن اکسید مغناطیسی حساس به دما و pH با موفقیت تهیه شد. در نهایت، ره‌ایش دارو و سمیت در برابر سلول‌های سرطانی HeLa به‌وسیله نانوحامل مغناطیسی تهیه‌شده حساس به دما و pH بررسی شد. نتایج نشان داد، نانوحامل تهیه‌شده دارای حساسیت مناسب به دما و pH است.

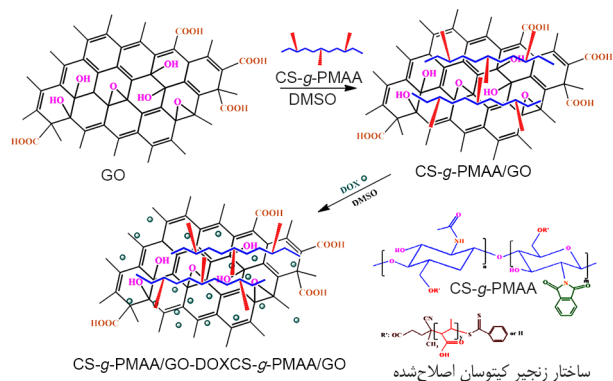
نانوکامپوزیت‌های برپایه نانوذرات گرافن

نانوصفحات گرافن اکسید، یکی دیگر از نانومواد معرفی‌شده توسط



شکل ۷- تهیه نانوکامپوزیت آهن اکسید مغناطیسی- پلی گلیسیدیل متاکریلات-*N*-co-ایزوپروپیل آکریل امید اصلاح شده با هیدرازین و سازوکار جذب دارو [۱۷].

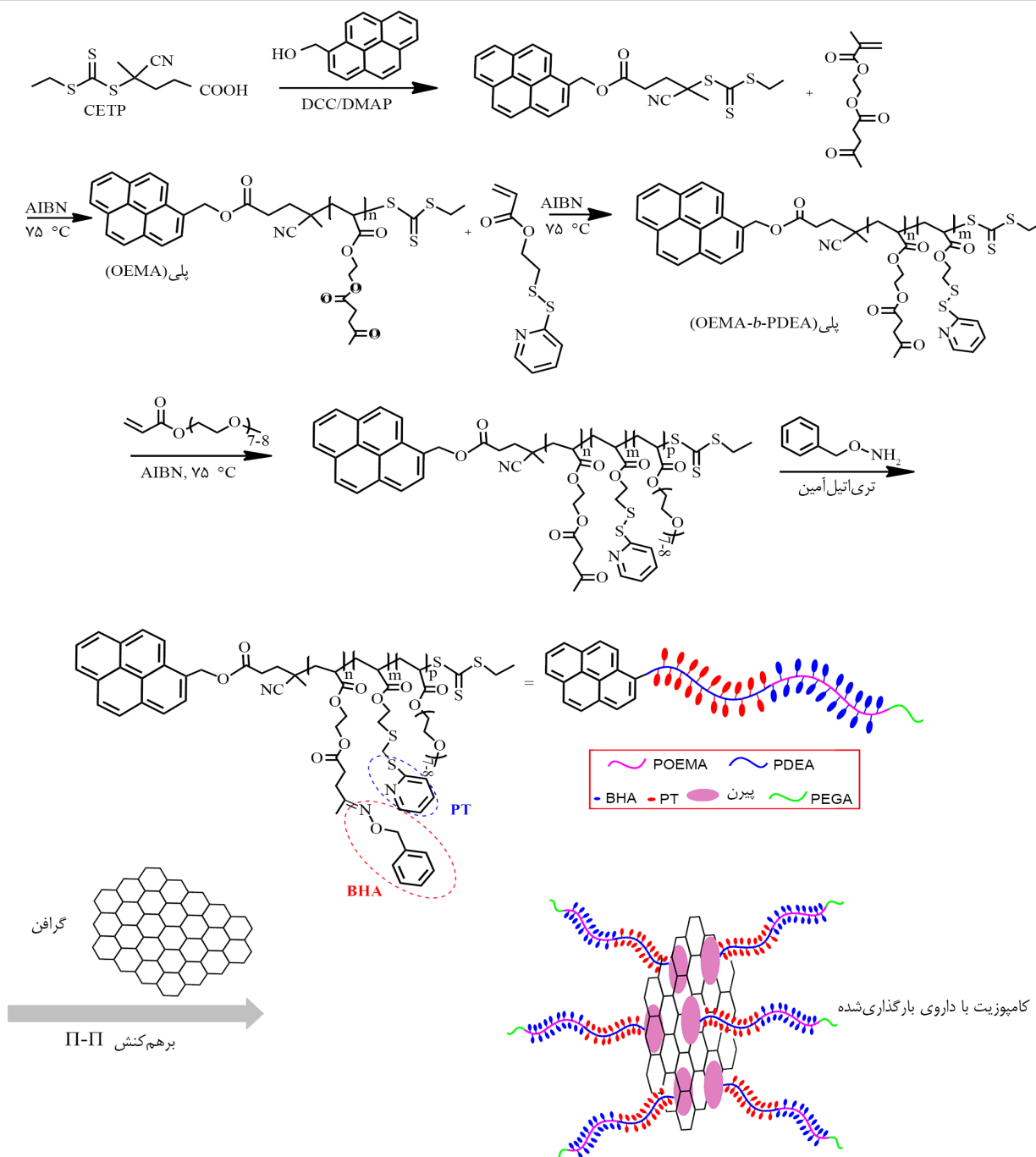
موجود در دارو، BHA از طریق پیوندهای حساس به pH ایمنی به زنجیر پلیمر متصل شدند. حلقه های پیرن از طریق برهم کنش های π - π مستعد اتصال فیزیکی به سطح صفحات نانوگرافن هستند. این گروه با این دید، نانوکامپوزیت نهایی را با همین تمایل ذاتی ناشی از برهم کنش های π - π در پیرن اصلاح شده با پلیمر شدن RAFT و نانوصفات گرافن تهیه کردند. در نهایت، رهایش دو داروی



شکل ۸- تهیه نانوکامپوزیت گرافن اکسید-پلی متاکریلیک اسید پیوند شده با کیتوسان [۱۹].

زنجیر را به زنجیر کیتوسان پیوند زدند. در مرحله بعد، آن ها با پلیمر شدن RAFT مونومر حساس به pH متاکریلیک اسید را در مجاورت کیتوسان اصلاح شده با عامل انتقال زنجیر پلیمر مدنظر تهیه کردند. در نهایت از طریق مخلوط کردن کیتوسان اصلاح شده در مرحله قبلی و نانوذرات گرافن اکسید موفق به تهیه گرافن اکسید- پلی متاکریلیک پیوند یافته با کیتوسان شدند. در ادامه این گروه، داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین (DOX) را روی نانوکامپوزیت تهیه شده مطابق شکل ۸ بارگذاری و رهایش آن را بررسی کردند. نتایج نشان داد، نانوکامپوزیت تهیه شده سازگاری بسیار خوبی با اندام بدن حتی در غلظت های زیاد دارد.

Song و همکاران، در پژوهشی نانوکامپوزیت برپایه گرافن را تهیه و از آن برای رهایش داروی اورتوبنزیل هیدروکسیل آمین (BHA) و پیریدین-۲-تیون استفاده کردند [۲۰]. این گروه در ابتدا عامل انتقال زنجیر را از طریق واکنش استری شدن به مولکول پیرن متصل کردند. سپس طی چند مرحله از طریق پلیمر شدن RAFT کوپلیمر مدنظر را مطابق شکل ۹ به مولکول پیرن به طور شیمیایی پیوند دادند. در ادامه از طریق واکنش میان گروه های کربنیل متصل به پلیمر و گروه آمین

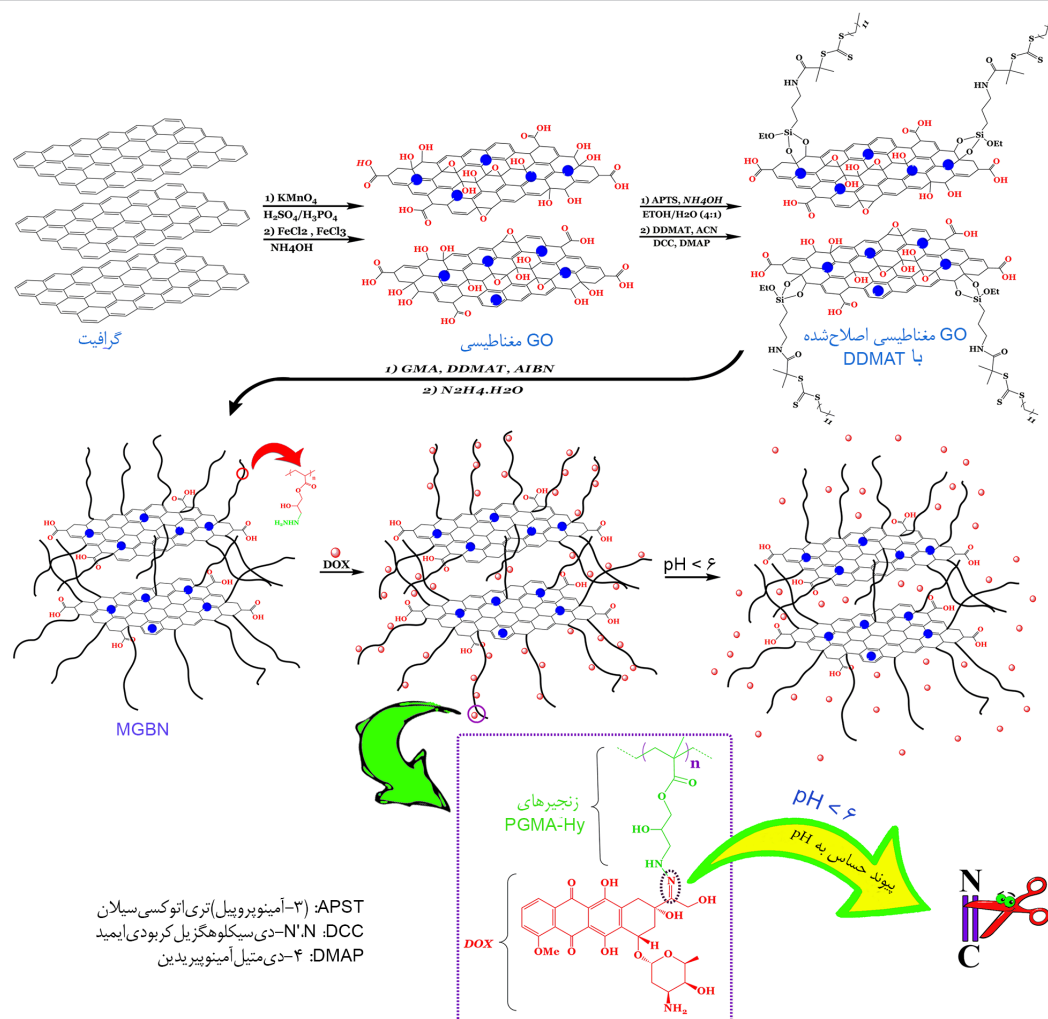


شکل ۹- تهیه نانوکامپوزیت گرافن-کوپلیمر دسته‌ای متصل شده به پیرن از طریق برهم‌کنش π - π [۲۰].

موجود در ترکیب DDMAT، سطح نانوذرات با عامل انتقال زنجیر اصلاح شد [۲۱]. در مرحله بعد، با پلیمرشدن RAFT آغاز شده از سطح، مونومر گلیسیدیل متاکریلات، پلیمر مدنظر روی سطح نانوذرات گرافن اکسید مغناطیسی نشانده شد. سپس، نانوحامل مغناطیسی برپایه گرافن اکسید مغناطیسی، با واکنش گروه‌های اپوکسی موجود در زنجیر پلیمر متصل شده به نانوذرات و گروه‌های هیدرازین مونوهیدرات تهیه شد (شکل ۱۰). در نهایت، رفتار رهائش

اشاره شده در شرایط pHهای مختلف و استفاده از عامل کاهشی دی‌تیوتریتول (DTT) بررسی شد.

در سال ۲۰۱۹ در ادامه پژوهش‌های انجام شده توسط گروه ما، در ابتدا نانوذرات گرافن اکسید مغناطیسی طی دو مرحله تهیه شد. سپس، سطح نانوذرات با ۳-آمینوپروپیل تری‌اتوکسی سیلان (APTS) اصلاح شد. در ادامه به کمک واکنش آمیدی شدن گروه‌های آمینی متصل به نانوذرات گرافن اکسید مغناطیسی و گروه‌های اسیدی



شکل ۱۰- تهیه نانوکامپوزیت گرافن اکسید مغناطیسی-پلی گلیسیدیل متاکریلات اصلاح شده با هیدرازین و سازوکار جذب دارو [۲۱].

سطح نانولوله‌های هیدروکسی آپاتیت را با لیگاند فسفریک اسید اصلاح و سپس عامل RAFT را به سطح نانولوله‌ها متصل کردند. در ادامه از طریق کوپلیمر شدن آغاز شده از سطح مونومرهای ایتانویک اسید و پلی اتیلن گلیکول متاکریلات سطح نانولوله‌ها را با لایه پلیمری پوشش دادند. هدف از سنتز این نانوکامپوزیت زیست سازگار، رهایش داروی سیس پلاتین به صورت کنترل شده بود.

در پژوهش دیگری از Bach و همکاران، نانوکامپوزیتی برپایه نانوبلورهای هیدروکسی آپاتیت به عنوان حامل داروی ضدسرطان سیس پلاتین گزارش شد (شکل ۱۲) [۲۴]. این گروه در ابتدا از طریق واکنش نانوبلورهای هیدروکسی آپاتیت با عامل سیلان کلردار و سپس با واکنش با سدیم اتیل زانتات موفق به اصلاح سطح نانوبلورهای هیدروکسی آپاتیت با عامل انتقال زنجیر شدند. در ادامه از طریق پلیمر شدن RAFT آغاز شده از سطح پلی (آلیل متاکریلات) را روی سطح نانوبلورهای هیدروکسی آپاتیت با موفقیت نشاندهند.

دارو و سمیت آن به وسیله نانوحامل مغناطیسی تهیه شده حساس به pH بررسی شد. نتایج نشانگر حساسیت مناسب نانوحامل مغناطیسی تهیه شده به pH بود.

نانوکامپوزیت‌های برپایه نانوذرات هیدروکسی آپاتیت

نانوذرات هیدروکسی آپاتیت به علت شباهت زیاد ساختار شیمیایی آن به استخوان، کاربردهای بسیار زیادی در مصارف پزشکی دارد. همچنین، این ذرات در صنایع دیگری همچون کاتالیزورها، پزشکی، تصفیه آب و سوانگاری پروتئین‌ها کاربرد دارد [۲۲].

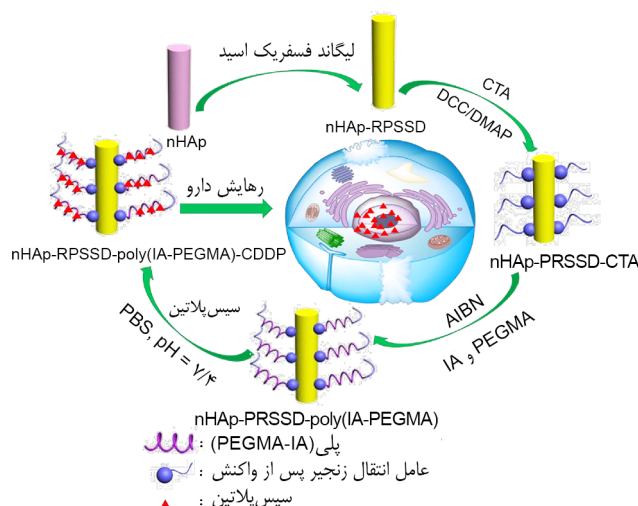
در سال ۲۰۱۶ Heng و همکاران، نانوکامپوزیت برپایه نانولوله‌های هیدروکسی آپاتیت را از طریق پلیمر شدن RAFT سنتز و از آن به عنوان سامانه دارورسانی داروی ضدسرطان سیس پلاتین استفاده کردند [۲۳]. در شکل ۱۱ طرحواره‌ای از مراحل سنتز نانوحامل و رهایش داروی سیس پلاتین نشان داده شده است. این گروه در ابتدا

بارگذاری و رفتار رهایش بررسی شد.

نانوکامپوزیت‌های برپایه نانوذرات سیلیس

در میان نانوذرات مختلف برای تهیه کامپوزیت‌های آلی-معننی، نانوذرات سیلیس از اهمیت صنعتی و علمی خاصی برخوردار است که می‌توان به کاربرد آن‌ها در پوشش‌ها و سطوح آب‌گریز، ضدکف‌ها، پزشکی و دارورسانی، جذب آلاینده‌ها و کشاورزی اشاره کرد [۲۵].

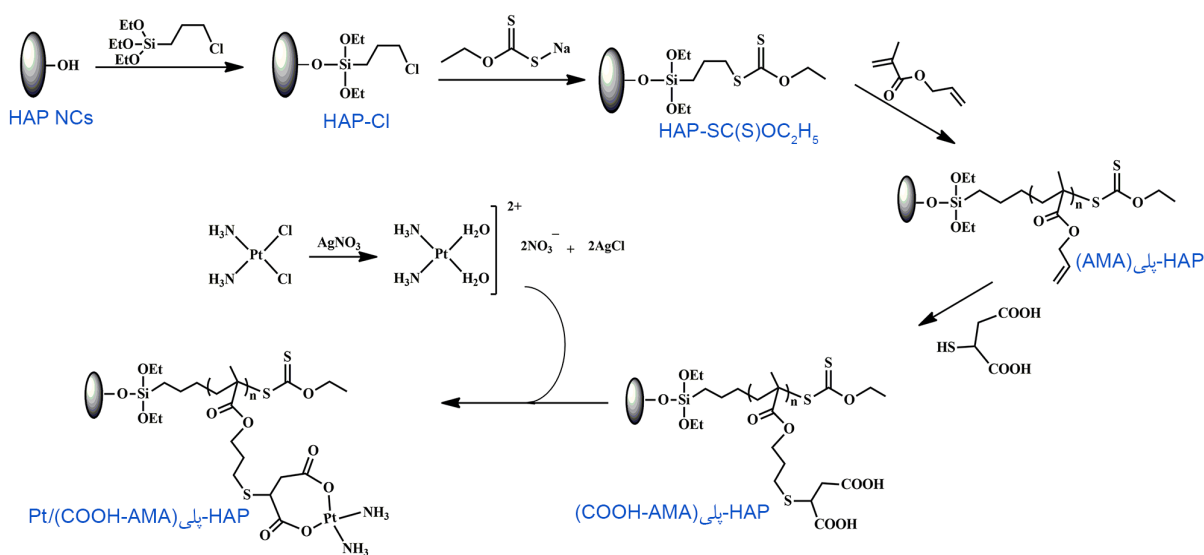
Zheng و همکاران در سال ۲۰۱۷، نوعی نانوکامپوزیت برپایه نانوذرات سیلیس و لایه پلیمری حساس به دما و pH تهیه‌شده با پلیمرشدن RAFT را برای رهایش داروستتزر کردند [۲۶]. در شکل ۱۳، طرحواره‌ای از مراحل سنتز نانوحامل تهیه‌شده توسط این گروه نشان داده شده است. این گروه در ابتدا سطح نانوذرات سیلیس را با گروه‌های آمین اصلاح کردند. در مرحله بعد، عامل RAFT را به سطح نانوذرات سیلیس پیوستند. سپس از طریق پلیمرشدن RAFT آغازشده از سطح، پلی‌متاکریلیک اسید را به عنوان لایه حساس به pH روی سطح نانوذرات سیلیس نشاندهند. در ادامه با افزودن مونومر N-ایزوپروپیل آکریل آمید موفق



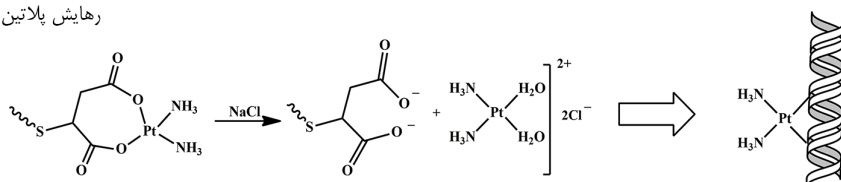
شکل ۱۱- تهیه نانوکامپوزیت برپایه نانولوله‌های هیدروکسی آپاتیت از طریق پلیمرشدن RAFT برای رهایش سیس‌پلاتین [۲۳].

این گروه نانوحامل مدنظر با واکنش ان‌تیول بین پیوند دوگانه آویزان روی نانوبلورهای اصلاح‌شده و ترکیب ۲-مرکاپتوسوکسینیک اسید با موفقیت تهیه کردند. در نهایت داروی سیس‌پلاتین روی این حامل

زوج شدن پلاتین



رهایش پلاتین

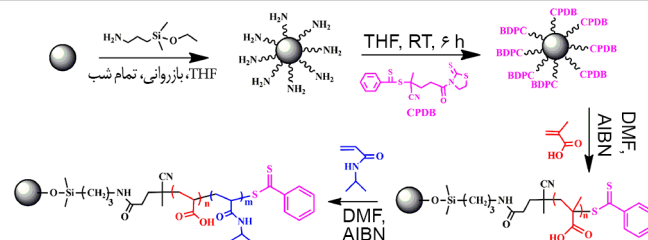


شکل ۱۲- تهیه نانوکامپوزیت برپایه نانوبلورهای هیدروکسی آپاتیت به عنوان حامل برای داروی ضدسرطان سیس‌پلاتین [۲۴].

مونومر بوتیل آکریلات تهیه کردند. در ادامه این گروه، عامل انتقال دی‌تیوبزن موجود در انتهای زنجیر پلیمر را با واکنش کاهش در مجاورت کاهنده سدیم بور هیدرید و استخراج با دی‌کلرومتان به گروه تیول تبدیل کردند. گروه‌های تیول انتهای زنجیر پلیمر تمایل بسیار زیادی به برهم‌کنش با نانوذرات طلا دارند و به‌راحتی به سطح نانوذرات طلا متصل می‌شوند. این گروه با توجه به این تمایل ذاتی گروه تیول، نانوکامپوزیت‌های برپایه نانوذرات طلا و کوپلیمر دسته‌ای (اتیلن گلیکول-بوتیل آکریلات) را با موفقیت مطابق شکل ۱۴ تهیه کردند. در ادامه مولکول پیرن به‌عنوان مدل داروی آب‌گریز بر نانوکامپوزیت‌های تهیه‌شده بارگذاری شد. درنهایت، میزان رهایش مولکول پیرن را برای نانوکامپوزیت تهیه‌شده بررسی و گزارش کردند، با افزایش درجه پلیمرشدن برای بوتیل آکریلات میزان بارگذاری و رهایش پیرن به‌علت افزایش لایه آب‌گریز در پوسته پلیمری نانوکامپوزیت افزایش می‌یابد.

نانوکامپوزیت‌های برپایه نانونقطه‌های MoS_2

نانونقطه‌های مولیبدن سولفید (MoS_2) از سولفیدهای فلزی با ساختار دوبعدی بوده که در سال‌های اخیر مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. به‌علت خواص منحصر به فرد و انعطاف‌پذیری مانند ویژگی‌های الکتریکی، مکانیکی، فیزیکی شیمیایی، نوری و زیستی این نانوذرات در صنایع مختلف همچون ذخیره‌سازی انرژی، نورکاتالیزگر، پزشکی و جذب آلاینده‌ها به‌کار گرفته شده‌اند [۲۹]. Zheng و همکاران در پژوهشی، موفق به تهیه نانوکامپوزیتی برپایه نانونقطه‌های مولیبدن سولفید پوشش‌یافته با پلیمر به‌عنوان نانوحامل حساس به pH و گلوپتاتین (GSH) برای رهایش داروی دوکسوروبیسین شدند [۳۰]. این گروه در ابتدا کوپلیمر پلی(۳-وینیل‌بنزآلدهید-کو-پلی(اتیلن گلیکول) متیل اتر آکریلات) را از



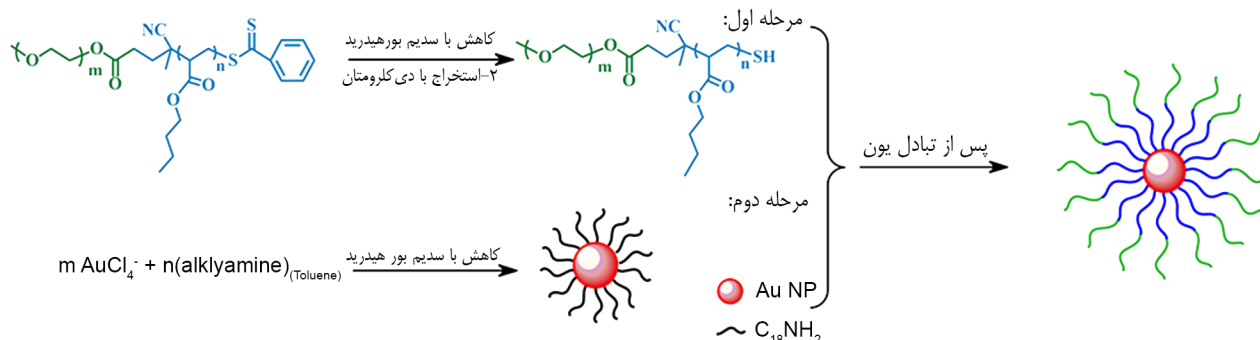
شکل ۱۳- نانوکامپوزیت برپایه نانوذرات سیلیس و لایه پلیمری حساس به دما و pH [۲۶].

به نشانیدن لایه حساس به دما بر سطح نانوذرات سیلیس شدند و نانوکامپوزیت نهایی را تهیه کردند. در ادامه، داروی ضدسرطان دوکسوروبیسین بر نانوکامپوزیت بارگذاری و رفتار رهایش داروی نانوحامل را در pHها و دماهای مختلف بررسی کردند.

نانوکامپوزیت‌های برپایه نانوذرات طلا

طلا یکی از کاربردی‌ترین فلزات برای تهیه نانوذرات محسوب می‌شوند. نانوذرات طلا را می‌توان در شکل و اندازه‌های مختلف با توزیع اندازه ذرات کم تهیه کرد. از ویژگی‌های منحصر به فرد این ذرات می‌توان به تغییر رفتار نوری آن‌ها با تغییر اندازه ذرات و همچنین خاصیت مغناطیسی برخی از آن‌ها اشاره کرد [۲۷].

در سال ۲۰۱۳ Wang و همکاران، در پژوهشی نانوکامپوزیت برپایه نانوذرات طلا و کوپلیمر دسته‌ای (اتیلن گلیکول-بوتیل آکریلات) را از طریق پلیمرشدن RAFT با موفقیت تهیه کرده و به‌عنوان سامانه دارورسانی برای داروهای با خاصیت آب‌گریز استفاده کردند [۲۸]. این گروه در پژوهش پیشین خود عامل انتقال زنجیر را از طریق واکنش استری شدن به زنجیر پلی اتیلن گلیکول متصل کردند. سپس از طریق پلیمرشدن RAFT، کوپلیمر دسته‌ای (اتیلن گلیکول-بوتیل آکریلات) را با درجه پلیمرشدن متفاوت برای



شکل ۱۴- تهیه نانوکامپوزیت برپایه نانوذرات طلا و کوپلیمر دسته‌ای پلی(اتیلن گلیکول-بوتیل آکریلات) تهیه‌شده از طریق پلیمرشدن RAFT [۲۸].

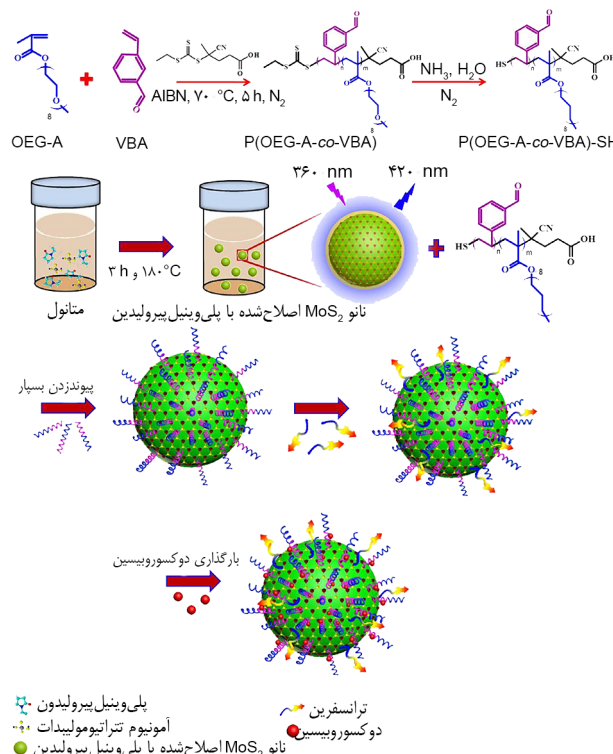
تهیه کردند. در نهایت، داروی ضدسرطان دوکسوروبیسین روی نانوکامپوزیت تهیه شده به طور شیمیایی بارگذاری کرده و رفتار رهایش داروی نانوحامل را در شرایط مختلف بررسی کردند.

نتیجه گیری

به کارگیری روش های پلیمرشدن رادیکالی زنده کنترل شده برای تهیه نانوکامپوزیت های پلیمری به علت مزایای آن ها مورد توجه زیادی واقع شده است. نانوکامپوزیت ها در صنایع مختلف همچون صنایع الکترونیک، خودرو، هوافضا، پزشکی و زیست فناوری به صورت گسترده کاربرد دارند. در چند دهه اخیر، دارورسانی و پزشکی به یکی از مهم ترین کاربردهای نانوکامپوزیت های پلیمری تبدیل شده است. قابلیت هوشمندسازی، یکی از مزیت های اصلی نانوکامپوزیت های پلیمری در کاربردهای دارورسانی است. از سوی دیگر، تنوع مناسب در نانوذرات استفاده شده در تهیه نانوکامپوزیت های پلیمری دلیل دیگری برای کاربرد گسترده این نانومواد در دارورسانی است. نانوکامپوزیت های تهیه شده از طریق پلیمرشدن RAFT برپایه نانوذرات مغناطیسی آهن اکسید از جمله مهم ترین نانومواد در کاربردهای دارورسانی هستند. از نانوکامپوزیت های دیگر که از طریق پلیمرشدن RAFT تهیه شده و برای اهداف دارورسانی استفاده شده است، می توان به نانوکامپوزیت های برپایه نانوذرات کربن، نانوذرات طلا، سیلیس، هیدروکسی آپاتیت و نانونقطه های MoS_2 اشاره کرد. مروری کوتاه بر متون علمی نشان دهنده گسترش روزافزون محبوبیت نانوکامپوزیت های تهیه شده از طریق پلیمرشدن RAFT در دارورسانی است.

مراجع

1. *Handbook of RAFT Polymerization*, Barner-Kowollik C. (Ed.), Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany, 1-45, 2008.
2. Braunecker W.A. and Matyjaszewski K., Controlled/Living Radical Polymerization: Features, Developments, and Perspectives, *Prog. Polym. Sci.*, **32**, 93-146, 2007.
3. Zhang H., Controlled/"Living" Radical Precipitation Polymerization: A Versatile Polymerization Technique for Advanced Functional Polymers, *Eur. Polym. J.*, **49**, 579-600, 2013.
4. Grubbs R.B. and Grubbs R.H., 50th Anniversary Perspective:



شکل ۱۵- تهیه نانوکامپوزیتی برپایه نانونقطه های مولیبدنیم سولفید (MoS_2) پوشش یافته با پلیمر به عنوان نانوحامل حساس به pH و گلوتاتیون (GSH) [۳۰].

طریق پلیمرشدن RAFT تهیه کردند. سپس، عامل انتقال زنجیر را از طریق کاهش به گروه های مرکابتو ($-SH$) تبدیل کردند. در ادامه از طریق تشکیل پیوندهای دی سولفیدی میان گروه های تیول انتهای زنجیر پلیمر و نانونقطه های MoS_2 پوشش یافته با پلیمر پلی (وینیل پیرولیدون) نانوکامپوزیت مدنظر را مطابق شکل ۱۵ با موفقیت

- Article: Polymer-Matrix Nanocomposites, Processing, Manufacturing, and Application: An Overview, *J. Compos. Mater.*, **40**, 1511-1575, 2006.
9. Boyer C., Bulmus V., Davis T.P., Ladmira V., Liu J., and Perrier S., Bioapplications of RAFT Polymerization, *Chem. Rev.*, **109**, 5402-5436, 2009.
 10. Cardoso V.F., Francesko A., Ribeiro C., Bañobre-López M., Martins P., and Lanceros-Mendez S., Advances in Magnetic Nanoparticles for Biomedical Applications, *Adv. Healthc. Mater.*, **8**, 1-35, 2018.
 11. Ghamkhari A., Agbolaghi S., Poorgholy N., and Massoumi B., pH-Responsive Magnetic Nanocomposites Based on Poly(2-succinyloxyethyl methacrylate-co-methylmethacrylate) for Anticancer Doxorubicin Delivery Applications, *J. Polym. Res.*, **25**, 2018.
 12. Hosseinzadeh S., Hosseinzadeh H., Pashaei S., and Khodaparast Z., Synthesis of Stimuli-Responsive Chitosan Nanocomposites via RAFT Copolymerization for Doxorubicin Delivery, *Int. J. Biol. Macromol.*, **121**, 677-685, 2019.
 13. Hervault A., Dunn A.E., Lim M., Boyer C., Mott D., Maenosono S., and Thanh N.T.K., Doxorubicin Loaded Dual pH- and Thermo-responsive Magnetic Nanocarrier for Combined Magnetic Hyperthermia and Targeted Controlled Drug Delivery Applications, *Nanoscale*, **8**, 12152-12161, 2016.
 14. Ahmadvkhani L., Akbarzadeh A., and Abbasian M., Development and Characterization Dual Responsive Magnetic Nanocomposites for Targeted Drug Delivery Systems, *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.*, **46**, 1052-1063, 2018.
 15. Xiao Z.P., Yang K.M., Liang H., and Lu J., Synthesis of Magnetic, Reactive, and Thermoresponsive Fe₃O₄ Nanoparticles via Surface-Initiated RAFT Copolymerization of N-isopropylacrylamide and Acrolein, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **48**, 542-550, 2010.
 16. Pourjavadi A., Kohestanian M., and Shirzad M., Synthesis and Characterization of Magnetic Hybrid Nanomaterials via RAFT Polymerization: A pH Sensitive Drug Delivery System, *Colloids Surf. B: Biointerfaces.*, **174**, 153-160, 2019.
 17. Pourjavadi A., Kohestanian M., and Streb C., pH and Thermal Dual-Responsive Poly(NIPAM-co-GMA)-Coated Magnetic Nanoparticles via Surface-Initiated RAFT Polymerization for Controlled Drug Delivery, *Mater. Sci. Eng. C.*, **108**, 110418, 2020.
 18. Yang K., Feng L., Shi X., and Liu Z., Nano-Graphene in Biomedicine: Theranostic Applications, *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 530-547, 2013.
 19. Abbasian M., Roudi M.M., Mahmoodzadeh F., Eskandani M., and Jaymand M., Chitosan-Grafted Poly(methacrylic acid)/Graphene Oxide Nanocomposite as a pH-Responsive de novo Cancer Chemotherapy Nanosystem, *Int. J. Biol. Macromol.*, **118**, 1871-1879, 2018.
 20. Song Z., Xu Y., Yang W., Cui L., Zhang J., and Liu J., Graphene/Tri-block Copolymer Composites Prepared via RAFT Polymerizations for Dual Controlled Drug Delivery via pH Stimulation and Biodegradation, *Eur. Polym. J.*, **69**, 559-572, 2015.
 21. Pourjavadi A., Kohestanian M., and Yaghoubi M., Poly(glycidyl methacrylate)-Coated Magnetic Graphene Oxide as a Highly Efficient Nanocarrier: Preparation, Characterization, and Targeted DOX Delivery, *New J. Chem.*, **43**, 18647-18656, 2019.
 22. Gomes D.S., Santos A.M.C., Neves G.A., and Menezes R.R., A Brief Review on Hydroxyapatite Production and Use in Biomedicine, *Cerâmica*, **65**, 282-302, 2019.
 23. Heng C., Zheng X., Liu M., Xu D., Huang H., Deng F., Hui J., Zhang X., and Wei Y., Fabrication of Luminescent Hydroxyapatite Nanorods through Surface-Initiated RAFT Polymerization: Characterization, Biological Imaging and Drug Delivery Applications, *Appl. Surf. Sci.*, **386**, 269-275, 2016.
 24. Bach L.G., Rafiqul Islam M., Vo T.S., Kim S.K., and Lim K.T., Poly(allyl methacrylate) Functionalized Hydroxyapatite Nanocrystals via the Combination of Surface-Initiated RAFT Polymerization and Thiol-ene Protocol: A Potential Anticancer Drug Nanocarrier, *J. Colloid Interface Sci.*, **394**, 132-140, 2013.
 25. Jeelani P.G., Mulay P., Venkat R., and Ramalingam C., Multifaceted Application of Silica Nanoparticles. A Review, *Silicon*, **12**, 1337-1354, 2020.
 26. Zheng Y., Wang L., Lu L., Wang Q., and Benicewicz B.C., pH and Thermal Dual-Responsive Nanoparticles for Controlled Drug Delivery with High Loading Content, *ACS Omega*, **2**, 3399-3405, 2017.
 27. Elahi N., Kamali M., and Baghersad M.H., Recent Biomedical Applications of Gold Nanoparticles: A Review, *Talanta*, **184**, 537-556, 2018.
 28. Wang Z., Jia L., and Li M.H., Gold Nanoparticles Decorated by Amphiphilic Block Copolymer as Efficient System for Drug Delivery, *J. Biomed. Nanotechnol.*, **9**, 61-68, 2013.
 29. Ishag A. and Sun Y., Recent Advances in Two-Dimensional MoS₂ Nanosheets for Environmental Application, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **60**, 8007-8026, 2021.
 30. Zhang A., Li A., Zhao W., Yan G., Liu B., Liu M., Li M., Huo B., and Liu J., An Efficient and Self-guided Chemophotothermal Drug Loading System Based on Copolymer and Transferrin Decorated MoS₂ Nanodots for Dually Controlled Drug Release, *Chem. Eng. J.*, **342**, 120-132, 2018.