

واژه‌های کلیدی:

گرافن
اکسیدگرافن
اکسیدگرافن کاهش یافته
نقاط کوانتومی گرافن
سامانه‌های دارورسانی نوین

مروری بر کاربرد گرافن و مشتقات آن در سامانه‌های نوین دارورسانی

آرزو مشاک^{۱*}، آزاده غایی^۲

۱ پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، گروه سامانه‌های نوین دارورسانی

۲ دانشگاه تهران، دانشکده علوم و فنون نوین، گروه مهندسی علوم زیستی، بخش

مهندسی پزشکی

چکیده ...

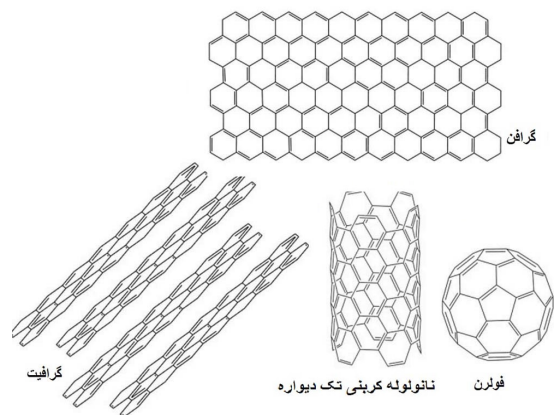
بهبود کیفیت و کمیت دارودرمانی، مستلزم تلاش برای ابداع داروهای جدید یا ساخت ابزارهایی با توانایی دارورسانی کنترل شده است. اخیراً گرافن و مشتقات آن به دلیل خصوصیات منحصر به فرد فیزیکی-شیمیایی و نوری از قبیل مساحت سطح بالا، گروه‌های فعال قابل تغییر، زیست‌سازگاری و اثر حرارتی-نوری، به عنوان حامل‌های دارو مورد توجه قرار گرفته‌اند. گرافن، اکسیدگرافن و نوع کاهش یافته آن، نقاط کوانتومی گرافن و کامپوزیت‌های گرافن به عنوان گزینه‌های امیدبخش برای رهایش کنترل شده داروهای مختلف از قبیل داروهای ضدسرطان، داروهای با انحلال‌پذیری کم، آنتی‌بیوتیک‌ها، آنتی‌بادی‌ها، پپتیدها و ژن‌ها معرفی شده‌اند. در این مقاله برخی از پیشرفت‌های اخیر در مورد کاربرد گرافن و مشتقات آن در سامانه‌های دارورسانی نوین بررسی شده است.

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

a.mashak@ippi.ir.ac

۱ مقدمه

کربن به عنوان یکی از عناصر اصلی تشکیل دهنده حیات است که در پوسته زمین به فراوانی یافت می شود. در سال های اخیر آلوتروپ های کربنی در مقیاس نانو مورد توجه محققان قرار گرفته اند. فولرن صفر بعدی، نانولوله کربنی یک بعدی، گرافن دوبعدی و همچنین گرافیت از مهم ترین آلوتروپ های کربن هستند (شکل ۱) [۱-۲]. هر اتم کربن می تواند با چهار اتم کربن دیگر پیوند برقرار کرده، شبکه ای سه بعدی به نام الماس تشکیل دهد. در صورتی که یک اتم کربن با سه اتم کربن دیگر پیوند برقرار کند به جای شبکه سه بعدی، صفحه ای دو بعدی ایجاد می شود. این ورقه ها را گرافن می نامند. گرافن عنصر ساختاری چندین آلوتروپ کربنی است؛ به طوری که از اجتماع چند ورقه گرافن، گرافیت به دست می آید. چنانچه تک لایه گرافیتی حول یک محور بچرخد و لوله شود نانولوله کربنی و در صورتی که به شکل کروی پیچانده شود فلورن حاصل می شود [۳]. تاریخچه گرافن کوتاه است. یکی از اولین تفسیرهای نظری در مورد ساختار گرافن توسط فلیپ والاس در سال ۱۹۴۷ زمانی که خواص الکترونیکی گرافیت را مطالعه می کرد، ارائه شد [۴]. اما در آن زمان دانشمندان بر این باور بودند که چنین ساختاری نمی تواند به تنهایی در طبیعت وجود داشته باشد. در حالی که در دهه ۸۰ میلادی مقاله منتشر شده توسط چانگ نشان داد که گرافن می تواند تولید شود؛ تا این که در سال ۲۰۰۴، کنساتین نوواسلوف و آندره گیم، گرافن را



شکل ۱ آلوتروپ های کربنی: گرافن، فولرن، نانولوله کربنی و گرافیت [۲].

جداسازی کردند و به دلیل همین موفقیتشان، جایزه نوبل فیزیک را در سال ۲۰۱۰ دریافت کردند [۵].

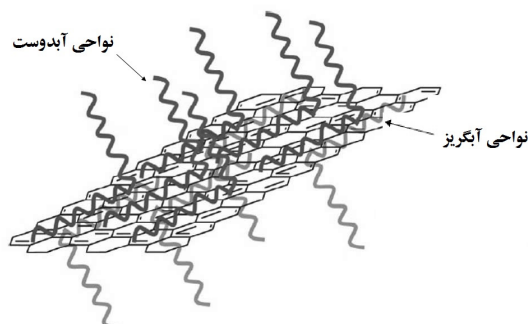
گرافن دارای ساختاری لانه زنبوری است که از تک صفحاتی از اتم کربن با آرایش الکترونی sp^2 تشکیل شده است. ساختار شش وجهی بنزن مانند، شبکه گرافنی را به پلی مولکول آروماتیک عظیمی تبدیل کرده است. خواص منحصر به فرد گرافن از جمله سبکی و نازکی، خواص الکتریکی فوق العاده، خواص نوری، خواص حرارتی و مقاومت مکانیکی کاربرد آن را در زمینه های مختلف از جمله الکترونیک، ساخت حسگرها، صنعت تصفیه، صنایع نساجی و تولید باتری و خازن و همچنین در داروسازی به عنوان حامل دارو و مهندسی بافت گسترش داده است [۶]. البته حتی بدون عامل دار کردن بیشتر، ساختار گرافن ویژگی هایی را ارائه می دهد که در رهایش دارو مفید است. از جمله می توان به اتصال دارو به گرافن از طریق برهم کنش غیر کووالانسی مولکول های دارویی آروماتیک و نقش مساحت سطح زیاد را نام برد. همان گونه که ذکر شد به دلیل این که در ساختار گرافن هر اتم کربن به سه اتم دیگر متصل است؛ یک الکترون آزاد باقیمانده برای هر اتم می تواند با همپوشانی، تشکیل اربیتال π بدهد و برهم کنش $\pi-\pi$ را موجب شود از این ویژگی در سامانه های دارورسانی برای بارگذاری و رهایش کنترل شده دارو استفاده می شود.

رهایش داروی بارگذاری شده بر صفحات گرافنی با پخش آن ها در سیال های زیستی امکان پذیر است. در حقیقت گرافن دارای خصلت آب گریزی است. از این رو لایه های گرافیتی در حلال های غیر قطبی یا در حضور مواد فعال سطحی از طریق پوسته پوسته شدن (Flake)، حل می شوند [۷]. راهکار غلبه بر مشکل عدم پخش شدگی گرافن در آب، استفاده از مواد فعال سطحی است. در صورت استفاده از مواد فعال سطحی، مولکول های این مواد از طرف نواحی آب گریزی، سطح پوسته ها را پوشانده در حالی که دنباله های آب دوست به سمت محلول آبی کشیده می شوند؛ به طوری که تعلیقی تشکیل می دهند البته این امر باعث تغییر هندسه پوسته ها و ضخیم تر شدن آن ها می شود (شکل ۲) [۲]. عقیده بر این است که هم مواد فعال سطحی و هم مولکول های حلال غیر قطبی جذب شده بر سطح پوسته ها می تواند سمیت روش آماده سازی را بالا ببرد. به همین دلیل کاربرد گرافن خالص در پزشکی محدود است و مشتقات گرافنی

اکسید گرافن در ساختار شیمیایی خود دارای گروه‌های عاملی اکسیژن‌دار است، گروه‌های اپوکسی و هیدروکسیل بر روی صفحات و گروه‌های کربوکسیل، کربونیل، فنل و لاکتون در لبه‌های صفحه قرار دارند (شکل ۳). گروه‌های هیدروکسیل و اپوکسی می‌توانند پیوند هیدروژنی با دیگر مولکول‌ها داشته باشند در حالی که گروه کربوکسیل بار سطحی منفی ایجاد می‌کند. بدین ترتیب، اکسید گرافن به خوبی در آب و حلال‌های قطبی پراکنده می‌شود. همچنین به خاطر خاصیت دوگانه‌دوستی از آن به عنوان مواد فعال سطحی نیز استفاده می‌شود [۹].

اگرچه گروه‌های عاملی اکسیژن‌دار فعال، پایداری اکسید گرافن در محلول را زیاد می‌کنند و فعالیت شیمیایی آن را افزایش می‌دهند؛ باعث کاهش خواص مکانیکی، الکتریکی و حرارتی آن می‌شوند. اکسید گرافن کاهش یافته از طریق کاهش اکسید گرافن با حذف گروه‌های عاملی اکسیژن‌دار به دست می‌آید. با وجود این، جذب فیزیکی پلیمرها یا مولکول‌های کوچک‌تر بر روی صفحات گرافنی از طریق برهم‌کنش واندروالس یا برهم‌کنش‌های غیرکوالانسی ابر الکترونی $\pi-\pi$ امکان‌پذیر است. مطالعات نشان می‌دهد اکسید گرافن کاهش یافته به واسطه زیست‌سازگاری مناسب در زمینه کشت سلولی، زیست‌حسگرها و مهندسی بافت به کار می‌رود.

یکی دیگر از مشتقات گرافن، نقاط کوانتومی گرافن (GQDs) است که از یک تا ۱۰ لایه گرافن یا اکسید گرافن کاهش یافته، تشکیل شده، اندازه جانبی آن نیز کمتر از ۳۰ نانومتر است. GQD ها را از طریق دو



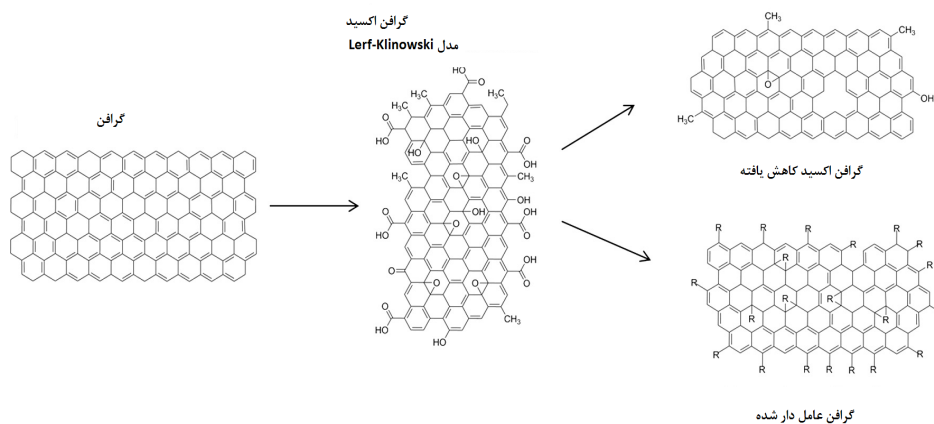
شکل ۲ انحلال‌پذیری گرافن با استفاده از مولکول‌های فعال سطحی [۲].

جایگزین، ترجیح داده می‌شود.

۲ مشتقات گرافن

مشتقات گرافن از جمله اکسید گرافن GO، اکسید گرافن کاهش یافته rGO و نقاط کوانتومی گرافن GQDs را می‌توان از گرافن یا گرافیت تهیه کرد. این مواد به واسطه خواص سطحی، تعداد لایه‌ها و اندازه آن‌ها، از یکدیگر قابل تشخیص هستند.

اکسید گرافن، متداول‌ترین مشتق گرافنی است که طی واکنش اکسایش از گرافیت به روش هامر اصلاح شده تهیه می‌شود. در این فرایند، اکسیدکننده‌های قوی مثل اسیدسولفوریک، نیترات سدیم و پرمنگنات پتاسیم به کار می‌روند. خواص شیمیایی گرافن معمولاً توسط مدل Lerf-klinowski تشریح می‌شود [۸].



شکل ۳ ساختار شیمیایی گرافن، اکسید گرافن و اکسید گرافن کاهش یافته [۹].

منیزیم فریت، سولفیدروی و هیدروکسی آپاتیت نیز برای تهیه کامپوزیت‌های گرافنی استفاده می‌شود. از دیگر کاربردهای گرافن می‌توان به نقش تقویت‌کنندگی در کامپوزیت‌های پلیمری نام برد. گرافن به عنوان تقویت‌کننده، خواص مکانیکی پلیمرها (مانند هیدروژل‌ها) را بهبود می‌بخشد [۱۴]. Das و همکارانش نشان دادند که مدول کشسانی و سختی پلی‌وینیل الکل و پلی‌متیل متاکریلات با افزودن مقدار ۰/۶ درصد وزنی گرافن افزایش می‌یابد [۱۵].

۳ گرافن و مشتقات آن در سامانه‌های هدفمند، کنترل شده و چندمنظوره

در طول سال‌های اخیر، با کاربرد موفق نانولوله‌های کربنی در پزشکی، گرافن عامل دار شده نیز برای استفاده در سامانه‌های دارورسانی مورد توجه قرار گرفت. همان‌طور که قبلاً نیز گفته شد، اکسیدگرافن و اکسیدگرافن کاهش یافته به دلیل مساحت سطح بالا، ساختار مزدوج $\pi-\pi$ و زیست‌سازگاری مناسب، پتانسیل خوبی برای کاربرد در سامانه‌های رهایش دارو دارند. حضور گروه‌های عاملی در ساختار شیمیایی اکسیدگرافن و مشتقات آن، اتصال به پلیمرها، داروها و مولکول‌های عاملی دیگر را امکان‌پذیر می‌کند. از مزایای مواد پایه گرافنی در رهایش کنترل شده دارو، توانایی در عبور از غشای سلولی و مساحت سطح ویژه بالای آن‌ها است. این خصلت، محل‌های اتصال چندگانه‌ای را در سامانه‌های هدفمند دارورسانی در اختیار قرار می‌دهد. پس از انتشار گزارش Dai و همکارانش در سال ۲۰۰۸ میلادی مبنی بر کاربرد اکسیدگرافن پلی اتیلن گلیکول دار شده برای رهایش SN38 (آنالوگ کمپوتوسین CPT)، این ماده به طور گسترده به عنوان حامل داروهای جدید در سامانه‌های دارورسانی مورد استفاده قرار گرفت [۱۶]. از آن پس سامانه‌های دارورسانی نوین پایه گرافنی برای رهایش کنترل شده داروهای ضدسرطان، داروهای با انحلال‌پذیری کم، آنتی‌بیوتیک‌ها، آنتی‌بادی‌ها، پپتیدها و ژن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفتند. در این بخش کاربرد گرافن و اکسیدگرافن در سامانه‌های هدفمند، کنترل شده و چندمنظوره بحث خواهد شد.

پس از اولین موفقیت گروه تحقیقاتی Dai در افزایش حلالیت کمپلکس تشکیل شده و بازده رهایش داروی

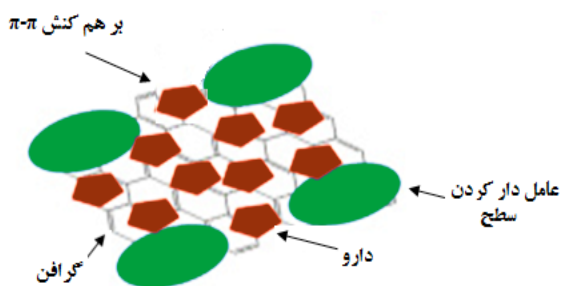
رویگرد از بالا به پایین (Top-down) و از پایین به بالا (Bottom-up) می‌توان تهیه کرد. در این روش، صفحات گرافنی به نقاط کوانتایی گرافنی خیلی کوچک برش داده می‌شود از روش‌های فیزیکی، شیمیایی یا الکتروشیمیایی برای این منظور استفاده شده است. نقاط کوانتومی گرافن به دلیل سمیت کم و زیست‌سازگاری مطلوب در زیست‌حسگرها، تصویربرداری سلولی، رهایش دارو و درمان فتودینامیک (Photodynamic) استفاده می‌شود [۹]. به‌طور کلی مشتقات گرافنی به دلیل حضور الکترون‌های در سطح و گروه‌های عاملی مثل COOH-COC-- و هیدروکسیل OH- می‌توانند با موادی چون پلیمرها، مواد معدنی و سلول‌ها از طریق برهم‌کنش کووالانسی یا غیرکووالانسی عامل‌دار شده، خواص فیزیکی شیمیایی و زیستی خود را ارتقا دهند. همچنین فرایند عامل‌دار کردن برای بهبود پایداری در آب و کاهش سمیت استفاده می‌شود. پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) از جمله موادی است که برای این منظور مورد توجه قرار گرفته است. از این‌رو، از $H_2N-PEG-NH_2$ ، ۱-اتیل-۳-دی‌متیل آمینو پروپیل کربودی‌ایمید (EDC) و N-هیدروکسی سوکسینیمید (NHS) برای پلی‌اتیلن گلیکول‌دار کردن استفاده می‌شود [۱۰-۱۱].

کامپوزیت‌های نانو اکسیدگرافن با دکستران نیز برای پایداری فیزیولوژیکی و بهبود فرایند رهایش دارو از طریق برهم‌کنش‌های $\pi-\pi$ تهیه می‌شوند. برای مثال Jin و همکارانش هیبریدهای اکسیدگرافن عامل‌دار شده با دکستران/هماتین حاوی دوکسورویسین را برای بین بردن سلول‌های سرطانی MCF-7/ADR مقاوم به دارو تهیه کردند. نتایج نشان داد که پایداری و ظرفیت بارگذاری هیبرید تهیه شده افزایش یافته است. همچنین رهایش دارو به اسیدیته محیط رهایش وابسته بوده به طوری که در محیط رهایش با pH کمتر، داروی بیشتری آزاد می‌شود [۱۲].

هیبریدهای معدنی-آلی پایه گرافنی نیز در فناوری زیست‌تصویر، زیست‌حسگر و رهایش کنترل شده دارو مورد توجه قرار گرفته‌اند. Solanki و همکارانش، اکسیدگرافن را بر روی سطح باردار ذرات سیلیکا از طریق برهم‌کنش الکترواستاتیک، کپسوله کردند. نانوذرات هیبرید GO-Si با استفاده از پوشش نانوصفحات اکسیدگرافن بر روی سطح نانوذرات سیلیکا با قطر ۳۰۰ نانومتر به دست آمدند [۱۳]. از مواد معدنی دیگری مانند

برهم‌کنش‌های غیرکووالانسی هستند (شکل ۴) [۲۳]. برهم‌کنش $\pi-\pi$ بین ساختار گرافنی و مولکول‌های دارای سامانه الکترونی π گسترده اتفاق می‌افتد. ایجاد این برهم‌کنش علاوه بر نیاز به حضور سامانه π به شکل هندسی، به گونه‌های برهم‌کنش دهنده نیز وابسته است. آرایش‌های صورت‌به‌صورت (Face-to-face) و لبه‌به‌صورت (Edge-to-face) (شکل ۵) می‌تواند به تشکیل برهم‌کنش $\pi-\pi$ منجر شود. این احتمال وجود دارد که برهم‌کنش $\text{CH}\dots\pi$ نیز در لبه صفحات گرافنی از اثر اتم هیدروژن با حلقه فیلی به حالت عمود بر صفحات گرافنی به وجود آید. ولی سهم قابل‌ملاحظه از برهم‌کنش $\pi-\pi$ در حالت مسطح بودن هر دو مولکول ایجاد می‌شود. حالت هندسی مسطح گرافن ناشی از آرایش الکترونی sp^2 کربن است. شایان‌گفتن است ساختار اکسیدگرافن به دلیل آرایش الکترونی sp^3 ، کربن‌هایی که با اکسیژن واکنش داده‌اند از حالت مسطح خارج شده‌اند و نواحی فقیرتری از پوشش‌های الکترونی π را در سطح خود دارد. به همین دلیل برهم‌کنش‌های واندروالسی، یونی و هیدروژنی به دلیل حضور تعداد زیادی گروه‌های اکسیژن‌دار در تثبیت دارو نقش بیشتری ایفا می‌کنند.

برهم‌کنش‌های $\pi-\pi$ تحت تأثیر مولفه‌هایی مانند توانایی در الکترون‌دهندگی یا پذیرندگی مولکول دارو، استخلاف‌های موجود در ساختار، اندازه و مسطح بودن آن‌ها قرار می‌گیرد. روش اتصال غیرکووالانسی به دلیل سهولت رهایش مولکول‌های دارو نسبت به روش کووالانسی برتری دارد [۲۴].



شکل ۴ طرحواره بارگذاری دارو بر مشتقات گرافنی [۲۴].

SN38، آن‌ها رهایش داروی ریتوکسان (Rituxan) را نیز از اکسیدگرافن پگیله شده مطالعه کردند. آن‌ها نشان دادند که انباشتگی $\pi-\pi$ در بارگذاری دارو نقش دارد [۱۷]. رهایش پاکلیتاکسل از نانوکامپوزیت اکسیدگرافن/PEG توسط Xu و همکارانش در سال ۲۰۱۴ میلادی مورد مطالعه قرار گرفت. دارو از طریق انباشتگی $\pi-\pi$ و برهم‌کنش‌های آب‌گریزی بر روی کامپوزیت بارگذاری شده است [۱۸]. در تحقیقی که توسط Angelopoulou و همکارانش انجام شد کopolymerهای PLA-PE برای افزایش پایداری اکسیدگرافن در محیط آبی استفاده شده است. این سامانه برای رهایش داروی پاکلیتاکسل طراحی شد. نتایج نشان داد که کامپوزیت تهیه شده ظرفیت بارگذاری و رهایش کنترل شده دارو را افزایش داده است و سمیت مناسب در مقابل سلول‌های سرطانی A 549 نشان می‌دهد [۱۹].

رهایش دوکسوروبیسین از نانوذرات بارگذاری شده با نقاط کوانتومی گرافن برای درمان تومورهای RG2 توسط Su و همکارانش مطالعه شده است. انتقال دوکسوروبیسین به کمک پرتو نزدیک فروسرخ دارای طول موج ۸۰۸ nm از طریق آزادسازی نقاط کوانتومی گرافن حاوی دارو در تومور اتفاق می‌افتد [۲۰]. همچنین Some و همکارانش از نقاط کوانتومی گرافن برای رهایش داروی ضدسرطان کورکومین استفاده کردند. در این تحقیق اثر هم‌افزایی کامپوزیت گرافن/کورکومین بر سلول‌های سرطانی HCT ۱۱۶ مطالعه شد [۲۱].

۴ بارگذاری دارو

به‌طور کلی سه روش برای بارگذاری دارو بر گرافن و مشتقات آن ارائه می‌شود:

- برهم‌کنش غیرکووالانسی با مولکول‌های دارو
- اتصال کووالانسی با داروها
- تشکیل هیبرید با دیگر نانوحامل‌ها [۲۲].

۴-۱ کمپلکس غیرکووالانسی

کمپلکس فیزیکی اکسیدگرافن با دارو از اختلاط ساده آن‌ها به دست می‌آید به طوری که خواص طبیعی هر کدام حفظ می‌شود. پیوند $\pi-\pi$ ، نیروی واندروالسی، برهم‌کنش آب‌گریزی، نیروی جاذبه الکترواستاتیک و پیوند هیدروژنی از جمله

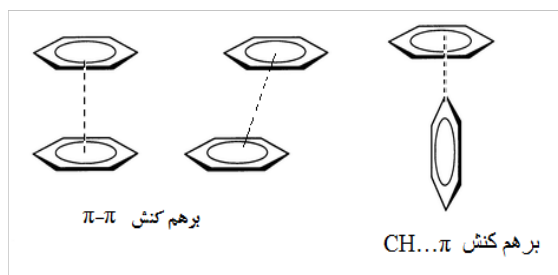
دارد. سامانه پاسخنگو به pH توسط Tan و همکارانش از اتصال اکسیدگرافن کربوکسیل دار شده به هیدروکسی پروپیل- β -سیکلودکسترین (HP- β -CD) برای رهایش هدفمند پاکلیتاکسل (PTX) طراحی شد. سامانه تهیه شده ظرفیت بارگذاری و پایداری خوبی نشان داد [۲۸]. نتایج مشابهی از جذب فیزیکی دوکسوروبیسین (DOX) بر روی نانوصفحات اکسیدگرافن کاهش یافته (rGO) که با کلستریل هیالورونیک اسید پوشش داده شده بود به دست آمد [۲۹].

۲-۴ اتصال کووالانسی

ایجاد پیوند کووالانسی بین گرافن و مولکول‌های دارو در سامانه‌های رهایش هدفمند، مورد توجه قرار گرفته است. برخلاف اختلاط غیرکووالانسی، اتصال کووالانسی به شرایط سخت‌تری برای آغاز واکنش شیمیایی و تولید ترکیب جدید نیاز دارد که می‌تواند به تغییرات قابل ملاحظه‌ای از لحاظ ساختاری و خواص فیزیکی شیمیایی مولکول‌های دارو منجر شود. رفتار رهایشی و سمیت سلولی مهم‌ترین چالش این تغییر است.

Wojtoniszak و همکارانش مستقیماً داروی ضدسرطان متوتروکسات (MTX) را از طریق پیوند آمیدی به اکسیدگرافن متصل کردند و اثر ضدسرطانی آن را مطالعه کردند [۳۰]. نتایج نشان داد رهایش MTX/GO در محیط بافر فسفات‌سالین (PBS) حاوی پلی سدیم ۴-استایرن سولفونات و پلی اتیلن گلیکول کندتر از محیط PBS است ولی با این حال MTX/GO در برابر سلول‌های MCF7 سمیت کمتری نسبت به MTX آزاد نشان می‌دهد.

Tia و همکارانش داروی سیس‌دی آمین دی کلروپلاتین II معروف به سیس‌پلاتین (CDDP) را بر روی نانواکسیدگرافن عامل‌دار شده با PEG متصل کردند [۳۱]. سامانه به دست آمده دارای رفتار رهایشی حساس به pH بوده، سمیت آن نسبت به سلول‌های سرطانی قابل ملاحظه بود. هرچند که در مقایسه با سیس، پلاتین آزاد اثر کمتری نشان داده است. در تحقیقی که توسط Silicka و همکارانش انجام شد هیدروکسیل کمپوتوسین را به طور کووالانسی و غیرکووالانسی بر روی اکسیدگرافن بارگذاری کردند [۳۲]. نتایج نشان داد که اثر سمیت GO-HCPT بر سلول‌های MCF-7 در سامانه، دارای پیوند کووالانسی کمتر از نمونه‌های پیوند شده به صورت غیرکووالانسی بود.



شکل ۵ نمایش برهم کنش‌های π - π و $\text{CH}\dots\pi$.

مقالات زیادی به بررسی رهایش دارو از سامانه‌های پایه گرافنی پرداخته‌اند که از اتصال غیرکووالانسی استفاده شده است. Rao و همکارانش کربوکسی متیل سلولوز (CMC) بهینه شده با اکسیدگرافن را برای رهایش کنترل شده دوکسوروبیسین HCl به کار بردند. در این تحقیق اکسیدگرافن آمین‌دار شده برای تشکیل کمپلکس GO-CMC مورد استفاده قرار گرفت. بررسی‌ها نشان داد که برهم کنش‌های π - π و پیوند هیدروژنی در بارگذاری دارو نقش دارند و رهایش دارو وابسته به اسیدیته محیط است به طوری که در محیط اسیدی با pH ۵، رهایش دارو به ۶۵/۲ درصد می‌رسد. همچنین آزمایش‌های سمیت سلولی MTT با استفاده از سلول‌های HeLa و NIH-3T3 نشان داد که سامانه، زیست‌سازگاری خوبی دارد و فاقد سمیت سلولی است [۲۵].

برای رهایش کنترل شده دگزامتازون سامانه‌ای از ترکیب هیدروکسیل پروپیل بتاسیکلودکسترین و نانومواد گرافنی کربوکسیله شده (GO-COOH) توسط Xiao و همکارانش طراحی شده است. در این تحقیق از گلو تارآلدئید به عنوان عامل شبکه‌ای کننده برای تهیه نانوکره GO-COOH-HP- β -CD استفاده شده است. نتیجه حاصل از آزمایش‌ها نشان داد که کمپلکس تشکیل شده با الزامات ایمنی مواد در محیط فیزیولوژی مطابقت دارد و عملکرد ضدالتهابی قابل ملاحظه‌ای از خود نشان می‌دهد [۲۶].

Kavitha و همکارانش اکسیدگرافن را با پلی (۲-دی) اتیل آمینو (اتیل متاکریلات) (PDEA) عامل‌دار کرده، به عنوان سامانه حساس به pH برای رهایش کمپوتوسین استفاده کردند [۲۷]. آن‌ها دریافتند سامانه از نظر بارگذاری و فعالیت زیستی دارو در وضعیت مناسبی قرار

برخلاف اکسیدگرافن، اکسیدگرافن کاهش یافته به دلیل کاهش گروه‌های فعال در ساختار خود، کمتر در سامانه‌های دارورسانی با پیوند کووالانسی، استفاده می‌شود.

۴-۳ هیبرید گرافن

ترکیب گرافن به ویژه اکسیدگرافن و مشتقات آن با دیگر نانومواد، توانایی آن‌ها را در دارورسانی و درمان سرطان بهبود می‌بخشد. نانوذرات سوپرمغناطیسی (MNPS) مانند Fe_3O_4 به دلیل پایداری شیمیایی، زیست‌سازگاری، دسترسی آسان و سهولت ترکیب با اکسیدگرافن، مورد توجه محققان قرار گرفته است.

Gupta و همکارانش نانوهیبرید سوپرمغناطیسی اکسید آهن-اکسیدگرافن کاهش یافته (Fe_3O_4 -rGO) را برای رهایش دوکسورویسین سنتز کردند [۳۳]. رهایش DOX از طریق محیط اسیدی سلول‌های سرطانی (pH ۴/۳) اتفاق می‌افتد. نتایج نشان داد که بازده درمانی DOX به وسیله Fe_3O_4 -rGO به دلیل خواص مغناطیسی برجسته و خواص حرارتی آن افزایش یافته است.

در تحقیقی دیگر، Yang و همکارانش نانوهیبرید GO- Fe_3O_4 را برای رهایش دوکسورویسین هیدروکلرید تهیه کردند. آن‌ها دریافتند که نانوهیبرید تهیه شده، پتانسیل زیادی برای رهایش دارو دارد به این دلیل که می‌تواند در محیط اسیدی کلوخه شود و با نیروی مغناطیسی خارجی به طور منظم حرکت کند. مطالعات نشان داد که بارگذاری دارو و منحنی رهایش هیبریدهای حاوی اکسیدگرافن، تحت تأثیر اندازه سامانه است [۳۴].

Siriviriyannun و همکارانش نانوهیبرید حاوی GO و دندریمر پلی (آمیدو آمین) را برای رهایش DOX سنتز کردند. آن‌ها دریافتند که بارگذاری دارو و رهایش، وابسته به اندازه هیبرید است. در جزئیات، ظرفیت بارگذاری دارو در سامانه هیبریدی کوچک‌تر، کم‌تر از نوع بزرگ‌تر بود در حالی که رهایش DOX از هیبرید کوچک‌تر، نسبت به نوع بزرگ‌تر، بیشتر بود [۳۵].

استفاده از این هیبریدها می‌تواند به دلیل خصلت ذاتی ضدسرطان آن‌ها باشد. هیبرید پایه اکسیدگرافنی به خاطر توانایی تولید گونه‌های اکسیژن واکنش پذیر (ROS) با جذب نور نزدیک فروسرخ (NIR) می‌توانند به عنوان عامل ضدسرطان استفاده شوند. در تحقیق دیگری، Hu و همکارانش نانوهیبرید GO/TiO_2 را سنتز کردند و سمیت آن بر سلول‌های سرطانی را به دلیل تولید گونه‌های اکسیژن

واکنش پذیر با پرتو نور مرئی تشریح کردند [۳۶]. Lerra و همکارانش از نانوذرات اکسیدگرافن و اکسید آهن مغناطیسی برای رهایش دوکسورویسین استفاده کردند. برای این منظور، سامانه‌ای از ترکیب نانوذرات اکسیدگرافن و اکسید آهن مغناطیسی به عنوان هسته و آلبومین سرم انسانی- کورکومین به عنوان پوشش طراحی شد. نتایج آزمون رهایش دارو نشان داد رهایش به اسیدیته محیط وابسته بوده، در ۵ pH بیشترین رهایش به دست آمد. به طوری که مقدار داروی آزاد شده حدود ۴۵٪ در محیط اسیدی در برابر ۲۸٪ در محیط خنثی بود. همچنین حضور نانوهیبرید در سیتوپلاسم سلول‌های SH-SY5Y ثابت شده است. آزمون زنده مانی سلولی (Viability Assays) نشان داد که بازده بالایی به واسطه همکاری عملکرد پوشش حاوی کورکومین و نانوذرات حاوی دوکسورویسین به دست می‌آید. در حالی که بخش کورکومین قادر است میزان سمیت سلولی دوکسورویسین را در سطح پایین نگه دارد. از طرفی دیگر تحریک نانوذرات اکسید آهن توسط میدان مغناطیسی منجر به رهایش هدفمند در محل مورد نظر می‌شود [۳۷].

۵ نتیجه گیری

گرافن، اکسیدگرافن، اکسیدگرافن کاهش یافته، نقطهات کوانتومی گرافن و کامپوزیت‌های آن می‌توانند دارو یا عوامل فعال زیستی را به دلیل وسعت مساحت سطح خود با ظرفیت بارگذاری بالا حمل کنند. گروه‌های اکسیژن دار موجود بر سطح گرافن و نوع کاهش یافته آن، اصلاح سطح را توسط گروه‌های عاملی مختلف از قبیل لیگاند‌های هدفمند، پلیمرها و دیگر نانومواد در جهت بهبود عملکرد دارورسانی امکان پذیر می‌سازد. برهم‌کنش π - π ، نیروی واندروالس، برهم‌کنش آب‌گریزی، نیروی جاذبه الکترواستاتیک و پیوند هیدروژنی و همچنین پیوندهای کووالانسی از جمله برهم‌کنش‌های شناخته شده بین دارو و این مواد هستند که بر رهایش دارو اثر می‌گذارند. با وجود همه مزایای ذکر شده سمیت و جذب پروتئین سرم از جمله مشکلات استفاده از این مواد هستند که باعث محدودیت در کاربرد آن‌ها می‌شود. اصلاح سطح، کوچک کردن اندازه و بهبود انحلال پذیری در آب، راهکاری برای کاهش سمیت است. علاوه بر این، مساله زیست تخریب پذیری و

جدول ۱ نمونه‌هایی از سامانه‌های دارورسانی تهیه شده از گرافن و مشتقات آن [۳۸-۵۳].

ردیف	نوع اتصال	داروی بارگذاری شده	اجزای سازنده سامانه	ردیف
۳۸	پیوند هیدروژنی و برهم‌کنش $\pi-\pi$	دوکسوروبیسین	گرافن اکسید عامل دار شده با آلزینات سدیم	۱
۳۹	پیوند هیدروژنی و برهم‌کنش $\pi-\pi$	کورکومین	نانوکامپوزیت پلی‌وینیل‌الکل و اکسیدگرافن شبکه شده با آزو	۲
۴۰	پیوند هیدروژنی و برهم‌کنش $\pi-\pi$	متوترکساید	اکسیدگرافن مزدوج شده با دوپامین	۳
۴۱	برهم‌کنش $\pi-\pi$	دوکسوروبیسین	اکسیدگرافن کاهش یافته مزدوج شده با اسیدفولیک	۴
۴۲	برهم‌کنش $\pi-\pi$	کمپوتستین	اکسیدگرافن اصلاح شده با اسیدفولیک/پلی‌اتیلن‌گلیکول	۵
۴۳	برهم‌کنش‌های آبگریزی و $\pi-\pi$	پاکلیتاکسل	اکسیدگرافن مغناطیسی مزدوج شده با aptamer	۶
۴۴	برهم‌کنش‌های آب-گریزی و $\pi-\pi$	SNX-2112	اکسیدگرافن عامل دار شده با کیتوسان و هیالورونیک‌اسید	۷
۴۵	پیوند غیر کووالانسی	SiRNA	اکسیدگرافن عامل دار شده با پلی‌اتیلن‌ایمین (PEI)	۸
۴۶	پیوند کووالانسی	متوترکساید	اکسیدگرافن حاوی نانوذرات نقره	۹
۴۷	پیوند آمیدی	میتوکسانترون	اکسیدگرافن کاهش یافته پوشش دار شده با نانوذرات طلا	۱۰
۴۸	پیوند هیدروژنی و برهم‌کنش $\pi-\pi$	لیدوکائین HCl	هیدروژل اکسیدگرافن کاهش یافته / پلی‌وینیل‌الکل	۱۱
۴۹	پیوند هیدروژنی و برهم‌کنش‌های $\pi-\pi$ و الکترواستاتیک	رودامین B	کامپوزیت نانوصفحات گرافن/اکسید آهن IV	۱۲
۵۰	پیوند هیدروژنی و برهم‌کنش $\pi-\pi$	فلورواوراسیل -۵	گرافن / نانو لوله کربنی/اکسید آهن IV	۱۳
۵۱	نامشخص	ویتامین B12	هیدروژل اکسیدگرافن / پلی-وینیل‌الکل	۱۴
۵۲	برهم‌کنش $\pi-\pi$	پاکلیتاکسل	اکسیدگرافن / آلبومین	۱۵
۵۳	برهم‌کنش‌های $\pi-\pi$ و آب‌گریزی، پیوند هیدروژنی	آدریاما پسین	اکسیدگرافن	۱۶

اهم سامانه‌های دارورسانی حاوی گرافن و مشتقات آن فهرست شده است.

حذف آن‌ها که در مقالات بسیاری بررسی شده است، از اهمیت بسیاری برخوردار است که باید قبل از استفاده کلینیکی، مورد توجه جدی قرار بگیرد. در جدول ۱

مراجع

1. Karthik P. S., Himaja A. L., Singh S.P., Carbon-Allotropes: Synthesis Methods, Applications and Future Perspectives, *Carbon Letters*, 15, 219-237, **2014**.
2. McCallion C., Burthem J., Rees-Unwin K., Golovanov A., Pluen A., Graphene in Therapeutics Delivery: Problems, Solutions and Future Opportunities, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 104, 235-250, **2016**.
3. Allen M.J., Tung V.C., Kaner R.B., Honeycomb Carbon: A Review of Graphene, *Chemical Reviews*, 110, 132-145, 2010.
4. Wallace P. R., The Band Theory of Graphite, *Physical Review*, 71, 622-634, **1947**.
5. Novoselov K.S., Geim A.K., Morozov S.V., Jiang D., Katsnelson M.I., Grigorieva I.V., Dubonos S.V., Firsov A.A., Two-Dimensional Gas of Massless Dirac Fermions in Graphene, *Nature*, 438, 197-200, **2005**.
6. Zuchowska A., Chudy M., Dybko A., Brzozka Z., Graphene as a New Material in Anticancer Therapy-In Vitro Studies, *Sensors and Actuators*, 243, 152-165, **2017**.
7. Fu C.L., Yang X.N., Molecular Simulation of Interfacial Mechanics for Solvent Exfoliation of Graphene from Graphite, *Carbon*, 55, 350-360, **2013**.
8. Dreyer D.R., Park S., Bielawski C.W., Ruoff R.S., The Chemistry of Graphene Oxide, *Chemical Society Reviews*, 39, 228-240, **2010**.
9. Zhao H., Ding R., Zhao X., Li Y., Qu L., Pei H., Yildirimer L., Wu Z. Zhang W., Graphene-based Nanomaterials for Drug and/or Gene Delivery Bioimaging and Tissue Engineering, *Drug Discovery Today*, 22, 1302-1317, **2017**.
10. Chen W., Wen X., Zhen G., Zheng X., Assembly of Fe₃O₄ Nanoparticles on PEG-Functionalized Graphene Oxide for Efficient Magnetic Imaging and Drug Delivery, *RSC Advances*, 5, 69307-69311, **2015**.
11. Sixiang Shi S., Feng Chen F., Emily B. Ehlerding E.B., and Weibo Cai W., Surface Engineering of Graphene-based Nanomaterials for Biomedical Applications, *Bioconjugate Chemistry*, 25, 1609-1619, **2014**.
12. Jin R., Ji X., Yang Y., Wang H., Cao A., Self-Assembled Graphene-Dextran Nanohybrid for Killing Drug-Resistant Cancer Cells, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 5, 7181-7189, **2013**.
13. Solanki A., Chueng S.D., Yin P.T., Kappera R., Chhowalla M., Lee K.B., Axonal Alignment and Enhanced Neuronal Differentiation of Neural Stem Cells on Graphene-Nanoparticle Hybrid Structures, *Advanced Materials*, 25, 5477-5482, **2013**.
14. Wang H., Xie G., Ying Z., Tong Y., Zeng Y., Enhanced Mechanical Properties of Multi-Layer Graphene Filled Poly(vinyl chloride) Composite Films, *Journal of Materials Science and Technology*, 31, 340-344, **2015**.
15. Das B., Prasad K.E., Ramamurty U., Rao C.N.R., Nano-Indentation Studies on Polymer Matrix Composites Reinforced by Few-Layer Graphene, *Nanotechnology*, 20, 125705 (5pp), **2009**.
16. Liu Z., Robinson J.T., Sun X., Dai H., PEGylated Nanographene Oxide for Delivery of Water-Insoluble Cancer Drugs, *Journal of the American Chemical Society*, 130, 10876-10877, **2008**.
17. Sun X., Liu Z., Welsher K., Robinson J.T., Goodwin A., Zaric S., Dai H., Nano-Graphene Oxide for Cellular Imaging and Drug Delivery, *Nano Research*, 1, 203-212, **2008**.
18. Xu Z., Wang S., Li Y., Wang M., Shi P., Huang X., Covalent Functionalization of Graphene Oxide with Biocompatible Poly(ethylene glycol) for Delivery of Paclitaxel, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 6, 17268-17276, **2014**.
19. Angelopoulou A., Voulgari E., Diamanti E.K., Gournis D., Avgoustakis K. Graphene Oxide Stabilized by PLA-PEG Copolymers for the Controlled Delivery of Paclitaxel, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 93, 18-26, **2015**.
20. Su Y.L., Yu T.W., Chiang W.H., Chiu H.C., Chang C.H., Chiang C.S., S. H. Hu, Hierarchically Targeted and Penetrated Delivery of Drugs to Tumors by Size-Changeable Graphene Quantum Dot Nanoaircrafts for Photolytic Therapy, *Advanced Functional Materials*, 27, 1700056, **2017**.
21. Some S., Gwon A.R., Hwang E., Bahn G.H., Yoon Y., Kim Y., Kim S.H., Bak S., Yang J., Jo D.G., Lee H., Cancer Therapy Using Ultrahigh Hydrophobic Drug Loaded Graphene Derivatives, *Scientific Reports*, 4, 6314, **2014**.
22. Liu J., Dong J., Zhang T., Peng Q., Graphene-Based Nanomaterials and Their Potentials in Advanced Drug Delivery and Cancer Therapy, *Journal of Controlled Release*, 286, 64-73, **2018**.
23. Lee X.J., Lim H.N., Abdul Rahman M.B., Abdullah C.A., Muthoosamy K., Synthesis, Technology and Applications of Carbon Nanomaterials: Chapter 7- Functionalization of Graphene for Nanodelivery of Drugs, *Micro and Nano Technologies*, 157-176, **2019**.
24. Georgakilas V., Tiwari J.N., Kemp K.C., Perman J.A., Bourlinos A.B., Kim K.S., Zboril R., Noncovalent Functional-

- ization of Graphene and Graphene Oxide for Energy Materials, Biosensing, Catalytic, and Biomedical Applications, *Chemical Reviews*, 116, 5464–5519, **2016**.
25. Rao Z., Ge H., Liu L., Zhu C., Min L., Liu M., Fan L., Li D., Carboxymethyl Cellulose Modified Graphene Oxide as pH-Sensitive Drug Delivery System, *International Journal of Biological Macromolecules*, 107, 1184-1192, **2018**.
26. Xiao Y., Zhang M., Fan Y., Zhang Q., Wang Y., Yuan W., Zhou N., Che J., Novel Controlled Drug Release System Engineered with Inclusion Complexes Based on Carboxylic Graphene, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 175, 18-25, **2019**.
27. Kavitha T., Abdi S.I., Park S.Y., pH-Sensitive Nanocar-gog Based on Smart Polymer Functionalized Graphene Oxide for Site-Specific Drug Delivery, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 15, 5176–5185, **2013**.
28. Tan J., Meng N., Fan Y., Su Y., Zhang M., Xiao Y., Zhou N., Hydroxypropyl-Betacyclodextrin- Graphene Oxide Conju-gates: Carriers for Anti-Cancer Drugs, *Materials Science and Engineering C*, 61, 681–687, **2016**.
29. Miao W., Shim G., Kang C.M., Lee S., Choe Y.S., Choi H.G., Oh Y.K., Cholesteryl Hyaluronic Acid-Coated, Reduced Graphene Oxide Nanosheets for Anti-Cancer Drug Delivery, *Biomaterials*, 34, 9638–9647, **2013**.
30. Wojtoniszak M., Urbas K., Peruzńska M., Kurzawski M., Drożdżik M., Mijowska E., Covalent Conjugation of Graphene Oxide With Methotrexate and Its Antitumor Activity, *Chemical Physics Letters*, 568-569, 151–156, **2013**.
31. Tian L., Pei X., Zeng Y., He R., Li Z., Wang J., Wan Q., Li X., Functionalized Nanoscale Graphene Oxide for High Ef-ficient Drug Delivery of Cisplatin, *Journal of Nanoparticle Research*, 16, 2709 (14 pp), **2014**.
32. Jdrzejczak-Silicka M., Urbas K., Mijowska E., Rakoczy R., The Covalent and Noncovalent Conjugation of Graphene Oxide with Hydroxy Camptothecin in Hyperthermia for Anti-cancer Activity, *Journal of Alloys and Compounds*, 709, 112–124, **2017**.
33. Gupta J., Prakash A., Jaiswal M.K., Agarrwal A., Bahadur D., Superparamagnetic Iron Oxide-Reduced Graphene Oxide Nanohybrid-a Vehicle for Targeted Drug Delivery and Hyper-thermia Treatment of Cancer, *Journal of Magnetism and Mag-netic Materials*, 448, 332–338, **2018**.
34. Yang X., Wang Y., Huang X., Ma Y., Huang Y., Yang R., Duan H., Chen Y., Multifunctionalized Graphene Oxide Based Anticancer Drug-Carrier With Dual-Targeting Function and pH-Sensitivity, *Journal of Materials Chemistry*, 21, 3448–3454, **2011**.
35. Siriviriyannun A., Popova M., Imae T., Kiew L.V., Looi C.Y., Wong W.F., Lee H.B., Chung L.Y., Preparation of Graphene Oxide/Dendrimer Hybrid Carriers for Delivery of Doxorubi-cin, *Chemical Engineering Journal*, 281, 771–781, **2015**.
36. Hu Z., Huang Y., Sun S., Guan W., Yao Y., Tang P., Li C., Visible Light Driven Photodynamic Anticancer Activity of Graphene Oxide/TiO₂ Hybrid, *Carbon*, 50, 994–1004, **2012**.
37. Lerra L., Farfalla A., Sanz B., Cirillo G., Vittorio O., Voli F., Grand M.L., Curcio M., Nicoletta F.P., Dubrovskaa A., Hampel S., Iemma F., Goya G.F., Graphene Oxide Functional Nanohybrids with Magnetic Nanoparticles for Improved Vec-torization of Doxorubicin to Neuroblastoma Cells, *Pharma-ceutics*, 11, 1-17, **2019**.
38. Fan L., Ge H., Zou S., Xiao Y., Wen H., Li Y., Feng H., Nie M., Sodium Alginate Conjugated Graphene Oxide as a New Carrier for Drug Delivery System, *International Journal of Bi-ological Macromolecules*, 93, 582–590, **2016**.
39. Hou L., Shi Y., Jiang G., Liu W., Han H., Feng Q., Ren J., Yuan Y., Wang Y., Shi J., Zhang Z., Smart Nanocomposite Hydrogels Based on Azo Crosslinked Graphene Oxide for Oral Colon-Specific Drug Delivery, *Nanotechnology*, 27, 315105 (13pp), **2016**.
40. Masoudipour E., Kashanian S., Maleki N., A Targeted Drug Delivery System Based on Dopamine Functionalized Nano Graphene Oxide, *Chemical Physics Letters*, 668, 56–63, **2017**.
41. Park Y.H., Park S.Y., In I., Direct Noncovalent Conjugation of Folic Acid on Reduced Graphene Oxide as Anticancer Drug Carrier, *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 30, 190–196, **2015**.
42. Deb A., Vimala R., Camptothecin Loaded Graphene Oxide Nanoparticle Functionalized with Polyethylene Glycol and Fo-lic Acid for Anticancer Drug Delivery, *Journal of Drug Deliv-ery Science and Technology*, 43, 333–342, **2018**.
43. Hussien N.A., Işıklan N., Türk M., Aptamer-Functiona-lized Magnetic Graphene Oxide Nanocarrier for Targeted Drug Delivery of Paclitaxel, *Materials Chemistry and Physics*, 211, 479–488, **2018**.
44. Liu X., Cheng X., Wang F., Feng L., Wang Y., Zheng Y., Guo R., Targeted Delivery of SNX-2112 by Polysaccha-ride-Modified Graphene Oxide Nanocomposites for Treatment of Lung Cancer, *Carbohydrate Polymer*, 185, 85–95, **2018**.
45. Huang Y.P., Hung C.M., Hsu Y.C., Zhong C.Y., Wang W.R., Chang C.C., Lee M.J., Suppression of Breast Cancer Cell Mi-gration by Small Interfering RNA Delivered by Polyethylen-imine-Functionalized Graphene Oxide, *Nanoscale Research*

Letters, 11, 247 (8 pp), **2016**.

46. Thapa R.K., Kim J.H., Jeong J.H., Shin B.S., Choi H.G., Yong C.S., Kim J.O., Silver Nanoparticle-Embedded Graphene Oxide-Methotrexate for Targeted Cancer Treatment, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 153, 95–103, **2017**.

47. Jafarizad A., Aghanejad A., Sevim M., Metin P.Ö., Barar J., Omidi Y., Ekinçi D., Gold Nanoparticles and Reduced Graphene Oxide-Gold Nanoparticle Composite Materials as Covalent Drug Delivery Systems for Breast Cancer Treatment, *Chemistry Select*, 2, 6663–6672, **2017**.

48. Liu H.W., Hu S.H., Chen Y.W., Chen S.Y., Characterization and Drug Release Behavior of Highly Responsive Chip-like Electrically Modulated Reduced Graphene Oxide–Poly(vinyl alcohol) Membranes, *Journal of Materials Chemistry*, 22, 17311–17320, **2012**.

49. Li X., Huang X., Liu D., Wang X., Song S., Zhou L., Zhang H., Synthesis of 3D Hierarchical Fe₃O₄/Graphene Composites

with High Lithium Storage Capacity and for Controlled Drug Delivery, *Journal of Physical Chemistry C*, 115, 21567–21573, **2011**.

50. Fan X., Jiao G., Gao L., Jin P., Li X., The Preparation and Drug Delivery of a Graphene–Carbon Nanotube–Fe₃O₄ Nanoparticle Hybrid, *Journal of Materials Chemistry B*, 1, 2658–2664, **2013**.

51. Bai H., Li C., Wang X., Shi G., A pH-Sensitive Graphene Oxide Composite Hydrogel, *Chemical Communications*, 46, 2376–2378, **2010**.

52. Jokar S., Pourjavadi A., Adeli M., Albumin–Graphene Oxide Conjugates, Carriers for Anticancer Drugs, *RSC Advances*, 4, 33001–33006, **2014**.

53. Wu J., Wang Y.-S., Yang X.-Y., Liu Y.-Y., Yang J.-R., Yang R., Zhang N., Graphene Oxide Used as a Carrier for Adriamycin Can Reverse Drug Resistance in Breast Cancer Cells, *Nanotechnology*, 23, 355101 (9 pp), **2012**.

