مقاله مروری

فناوری پلیمر ایران

فصلنامه علمی
سال ششم، شماره ۴، شماره پیاپی ۲۴، زمستان ۱۴۰۰
Vol. 6, No. 4, Issue No. 24
Winter 2021, Quarterly
صفحه ۲۴-۱۵

Iran Polymer Technology: Research and Development

نانوکامپوزیت‌های پلیمر/نقاط کوانتومی و کاربردهای پزشکی آن‌ها

زهرا احمدی، فاطمه رفیع منزلت*، غلامعلی کوهمره

اصفهان، دانشگاه اصفهان، دانشکده شیمی، گروه شیمی پلیمر

چکیده ...

تاکنون مطالعات زیادی در راستای توسعه نانوکامپوزیت‌های پلیمر/نقاط کوانتومی صورت گرفته است. پلیمرهای شفاف در بخش مرئی طیف الکترومغناطیسی می‌توانند با ساختارهای مختلف با هدف فراهم آوردن خواص مکانیکی خوب و حفظ پایداری نوری نقاط کوانتومی در این نانوکامپوزیت‌ها مورد استفاده قرار گیرند. نقاط کوانتومی با ابعاد نانومتری دارای ویژگی‌های قابل توجه نوری و الکترونیکی هستند که می‌توان به پایداری نوری، عمر طولانی درخشندگی آن‌ها، طیف جذبی پیوسته و پهن، طیف نشری باریک و بازده کوانتومی فلوئورسانسی بزرگ اشاره کرد. وقتی که ابعاد مواد در مقیاس اتمی کوچک می‌شود و به نقاط کوانتومی تبدیل می‌شوند، خواص آن‌ها بسیار متفاوت از حالت توده است که فرصت‌های جدیدی را برای کاربردهای متنوع در زمینه پزشکی، زیست‌محیطی، انرژی، کاتالیزورها، لیزر، انواع حسگرها و تحلیل‌گرها، دیودهای ناشر نور و ... فراهم کرده است. کاربردهایی مانند سامانه‌های رهایش دارو، تصویربرداری زیستی، حسگرها، نورگرما درمانی و فتودینامیک درمانی، غشاهای پلیمری در جداسازی و تصفیه، سلول‌های خورشیدی و ... جهش‌های نوینی را در علوم و صنایع کوانتومی ایجاد کرده‌اند. در این مقاله، پس از معرفی نقاط کوانتومی، ویژگی‌ها و روش سنتز آن‌ها، به نحوه طراحی انواع مختلف نانوکامپوزیت‌های پلیمر/نقاط کوانتومی می‌پردازیم، و سپس بر کاربردهای پزشکی آن‌ها تمرکز خواهیم داشت.

واژه‌های کلیدی:

نانوکامپوزیت‌های پلیمر/نقاط کوانتومی،
سامانه‌های رهایش دارو،
تصویربرداری زیستی،
نورگرمادرمانی،
فتودینامیک درمانی

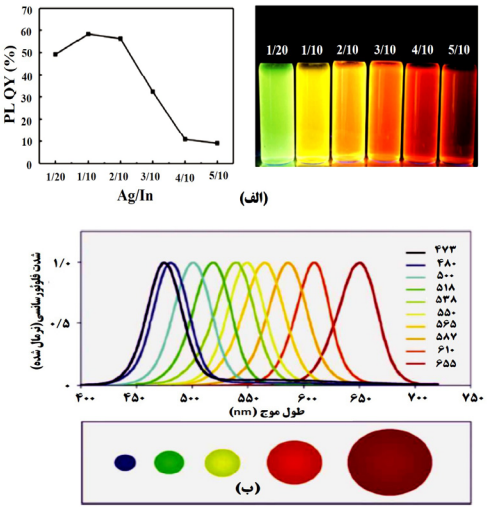
*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:
frafiemanzelat@chem.ui.ac.ir

۱ مقدمه

۱–۱ معرفی و ویژگی‌های نقاط کوانتومی ((Quantum Dots(QDs))

از زمان کشف نقاط کوانتومی و بررسی کاربرد آن‌ها در زمینه‌های مختلف حدوداً چهار دهه می‌گذرد. این نانوذرات بلوری اولین بار توسط آلکسی آکیموف در سال ۱۹۸۱ در یک ماتریس شیشه‌ای کشف شد. پس از آن، اولین محلول کلوئیدی این نانوذرات نیمه‌رسانا توسط لوئی بروس سنتز شد. مارک آرتور رید برای نخستین بار به دلیل ساختار نوری منحصربه‌فرد و حالت‌های انرژی کاملاً کوانتیده این نانوذرات، اصطلاح نقاط کوانتومی را برای توصیف آن‌ها به کار برد [۱]. نقاط کوانتومی که به اتم‌های مصنوعی نیز شهرت دارند، دارای ابعاد نانومتری در سه بعد در مقیاس ۲–۱۰ نانومتر هستند که اندازه آن‌ها در خواص الکترونیکی، نوری و همچنین ویژگی فلوئورسانسی آن‌ها مؤثر است، به طوری که خواصشان از حالت توده کاملاً متفاوت بوده، همین موجب جلب توجه بسیاری از محققان شده است. از ویژگی‌های قابل توجه آن‌ها می‌توان به پایداری نوری، عمر طولانی درخشندگی، طیف جذبی پیوسته و پهن، طیف نشری باریک، بازده کوانتومی فلوئورسانسی بزرگ و نمایش طیف وسیعی از رنگ‌ها که قابل تنظیم با پارامترهای مختلف است، اشاره کرد [۲].

برای درک محدودیت کوانتومی در رسانایی نقاط کوانتومی، بررسی اصول و منطق رسانایی مواد جامد اهمیت دارد. مواد جامد دارای نوارهای الکترونی هستند که سطوح انرژی متفاوتی دارند. یک نوار، نوار ظرفیت است که به عنوان بالاترین سطح انرژی اشغال‌شده توسط الکترون (HOMO) تعریف می‌شود و نوار دیگر، نوار رسانش است که پایین‌ترین سطح انرژی اشغال‌نشده توسط الکترون‌ها (LUMO) است. بین این دو نوار اختلاف انرژی وجود دارد که گاف انرژی (Band Gap) نامیده می‌شود و پارامتر مهمی در میزان رسانایی مواد است. الکترون موجود در نوار ظرفیت در صورت جذب انرژی، به نوار رسانش انتقال یافته، حفره‌ای از خود به جای می‌گذارد. در این صورت یک جفت الکترون/حفره که الکترون در نوار رسانش و حفره در نوار ظرفیت است، تشکیل می‌شود که اکسایتون (Exciton) نام دارد. به فاصله بین الکترون و حفره شعاع بور اکسایتون گفته می‌شود. وقتی که اندازه ماده نیمه‌رسانا کوچک شده و به اندازه شعاع بور می‌رسد، به نقطه کوانتومی تبدیل می‌شود و محدودیت کوانتومی که حرکت تصادفی الکترون در آن محدود شده است، را تجربه می‌کند. هنگامی که اندازه ماده



شکل ۱ الف) تأثیر نسبت عناصر Ag/In نقاط کوانتومی در شدت طیف فوتولومینسانسی و رنگ نور نشر شده آن‌ها [۵] و ب) تأثیر اندازه نقاط کوانتومی بر طیف فلوئورسانسی [۴].

نیمه‌رسانا کاهش می‌یابد، این سطوح انرژی بیشتر از هم گسسته می‌شوند و گاف انرژی افزایش می‌یابد که بر روی فوتون‌ها و رنگ نور نشر شده اثرگذار است [۳]. نقاط کوانتومی بسته به سطوح انرژی و اندازه‌شان می‌توانند رنگ‌های مختلفی چون قرمز، نارنجی، سبز، آبی، بنفش و غیره منتشر کنند. آن‌هایی که اندازه کوچک‌تری دارند، رنگ آبی و هرچه اندازه بزرگ‌تر باشد، رنگ آن‌ها به قرمز تمایل دارد. علاوه بر اندازه، نوع و نسبت عناصر نیز از عوامل تأثیرگذار در خواص نقاط کوانتومی هستند. نشر نور کادمیم‌سولفید (CdS) در ناحیه آبی است، در حالی که کادمیم‌تلورید (CdTe) به ناحیه قرمز و مادون قرمز نزدیک است؛ و همینطور در نقاط کوانتومی AgIn، با تغییر نسبت نقره به ایندیم، بازده کوانتومی و رنگ نور منتشر شده تغییر می‌کند [۴،۵]. شکل ۱ تأثیر اندازه نقاط کوانتومی و نسبت عناصر در رنگ نور نشرشده را نشان می‌دهد.

۱–۲ دسته‌بندی نقاط کوانتومی

نقاط کوانتومی به روش‌های مختلفی می‌توانند تقسیم‌بندی شوند. یک نوع روش طبقه‌بندی بر اساس نوع اتم‌های به کار رفته در آن‌ها است که می‌توانند به دو دسته معدنی و آلی شامل عناصر گروه‌های III-VI، II-VI و IV-VI تقسیم شوند. با توجه به این نکته که با اتصال عناصری مانند سولفور، تلوریم و سلنیوم به فلزات واسطه، موادی با خاصیت نیمه‌رسانایی تشکیل می‌شود، نقاط کوانتومی معدنی زیادی سنتز شده است که می‌توان به روی–سولفید (ZnS)، روی‌سلنید (ZnSe)، کادمیم‌سولفید

(CdS)، کادمیم‌سلنید (CdSe)، سرب‌سولفید (PbS)، سرب-سلنید (PbSe) و کادمیم‌تلورید (CdTe) اشاره کرد [۲،۳]. این نانومواد به خاطره تحرک بار زیاد، گاف انرژی پهن و خواص فتوولتائیک خوب به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته‌اند؛ ولی به خاطر سمیت بالای فلزات واسطه، کاربرد آن‌ها در محصولات زیستی محدود شده است. به جای این نقاط کوانتومی معدنی، انواع دیگری با سمیت کمترکه شامل فلزات سنگین نباشد، سنتز شده‌اند که می‌توان به $CuInSe_2$(CISe) اشاره کرد [۶].

نوع دیگر نقاط کوانتومی معدنی، نقاط کوانتومی پروسکایتی با فرمول $APbX_3$ مانند $CsPbBr_3$ هستند که توجه زیادی را در زمینه اپتوالکترونیک به خود جذب کرده‌اند [۷].

کربن که عضوی از گروه IV است، نقاط کوانتومی آلی را می‌سازد که می‌توان به نقاط کوانتومی کربن (CQDs) و نقاط کوانتومی گرافن (GQDs) اشاره کرد. نقاط کوانتومی کربن نوع جدیدی از نانومواد کربنی است که تمایل فلوئورسانسی بالا و قابلیت تولید چندین اکسایتون را دارد. به علاوه حلالیت خوبی در آب و تعدادی از حلال‌های آلی دارند که این حلالیت به گروه‌های عاملی روی سطوح آن‌ها بستگی دارد. نمونه‌های آب‌دوست دارای گروه‌های عاملی هیدروکسیل و اپوکسی و نمونه‌های آب‌گریز شامل گروه‌های کربوکسیل و کربونیل روی سطح هستند. این نانوذرات نسبت به فلزات سنگین دارای سمیت کمتری بوده، می‌توانند در زمینه‌های رهایش دارو و تصویربرداری زیستی مناسب باشند. نقاط کوانتومی گرافن که یک یا چند لایه از گرافن را شامل می‌شوند، نیز به‌طور گسترده به خاطر ویژگی‌های مناسب و منحصربه‌فرد مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۸،۹].

از نظر ساختاری می‌توان نقاط کوانتومی را به دو دسته نوع هسته (Core Type) و نوع هسته–پوسته (Core-Shell Type) تقسیم کرد. نقاط کوانتومی نوع هسته در واقع بدون پوشش می‌باشند، مانند CdSe یا PbS که اغلب به دلیل وجود یون‌های سمی در ساختارشان از لحاظ زیستی محدود شده‌اند. بنابراین وجود پوشش برای کاهش سمیت آن‌ها ضروری است؛ برای همین دسته دوم یعنی نوع هسته–پوسته طراحی شده‌اند که می‌توان به CdSe/ZnS اشاره کرد. هسته به عنوان مرکز نیمه‌رسانا و دارای خواص نوری و فلوئورسانسی است؛ پوسته به‌عنوان عامل پایدارکننده عمل می‌کند که با پوشاندن نقایص هسته، موجب بهبود خواص نوری، بازده کوانتومی و پایداری نوری می‌شود. معمولاً بر روی پوشش، مجموعه‌ای از لیگاندها وجود دارند که برای تنظیم حلالیت و خواص آب‌دوستی و آب‌گریزی آن‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. سطوح انرژی و گاف انرژی موادی که در هسته و پوسته مورد استفاده قرار می‌گیرند از اهمیت بسزایی برخوردار هستند که موجب می‌شود نقاط کوانتومی مختلف با ویژگی‌های منحصربه‌فرد ایجاد شود [۱،۳،۸].

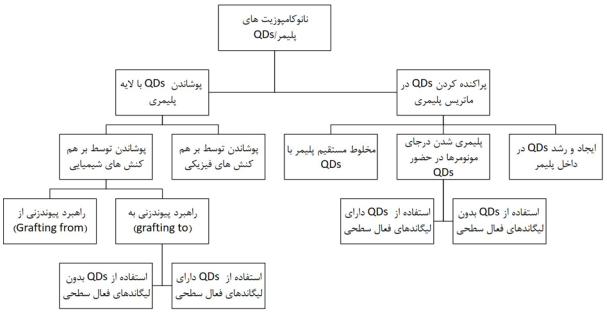
۱–۳ سنتز نقاط کوانتومی

برای سنتز نقاط کوانتومی از دو روش بالا به پایین (Top-down) و پایین به بالا (Bottom-up) استفاده می‌شود. در روش بالا به پایین، ماده نیمه‌رسانای توده با استفاده از لیتوگرافی پرتو الکترونی، لیتوگرافی اشعه ایکس، تخلیه قوس، اکسایش شیمیایی، سونش شیمیایی مرطوب، آسیاب مکانیکی و ... به ابعاد کوچک‌تر شکسته می‌شود [۱]. نمونه‌ای از این روش، سنتز نقاط کوانتومی کربنی از منابع کربنی مانند خاکستر کربن، میله‌های گرافیت، الیاف کربن و نانولوله‌های کربنی است [۱۰]. متضاد با روش بالا به پایین، روش پایین به بالاست، که به سنتز مولکول‌های بزرگ‌تر از ساختارهای کوچک، به کمک برهم‌کنش‌های ضعیف و خودآرایی مولکول‌ها اشاره دارد که نقاط کوانتومی با قابلیت کنترل اندازه به دست می‌آید [۱،۲].

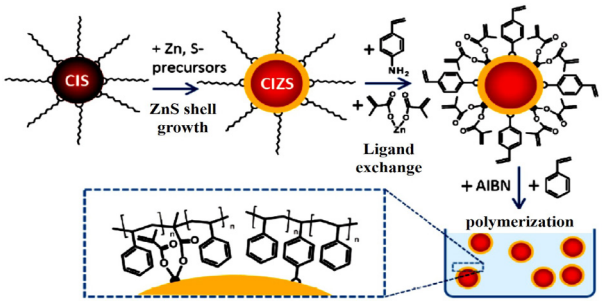
۲ نانوکامپوزیت‌های پلیمر/نقاط کوانتومی

در سال‌های اخیر مطالعات زیادی در راستای توسعه نانوکامپوزیت‌های آلی/معدنی به صورت صنعتی و آزمایشگاهی به‌ویژه در راستای گسترش نانوکامپوزیت‌های پلیمر/نقاط کوانتومی صورت گرفته است. پلیمرهای سنتزی شفاف در بخش مرئی طیف الکترومغناطیسی می‌توانند به صورت‌های مختلف همچون هموپلیمرها، کوپلیمرها، پلیمرهای فوق‌شاخه‌ای و ژل‌های پلیمری با هدف فراهم آوردن خواص مکانیکی خوب و حفظ پایداری نوری و فلوئورسانسی نقاط کوانتومی در نانوکامپوزیت‌ها مورد استفاده قرار گیرند [۱۱]. برای تهیه نانوکامپوزیت‌های پلیمر/نقاط کوانتومی، رویکردها و راهبردهای مختلفی وجود دارد که بسته به کاربرد مورد نظر، مورد استفاده قرار می‌گیرند (شکل ۲).

در رویکردهای تهیه این نانومواد، نقاط کوانتومی می‌توانند در فاز پیوسته پلیمری تعبیه و پراکنده شوند یا این‌که پلیمرها مانند پوسته‌ای بر روی سطوح نقاط کوانتومی مجزا با اتصالات فیزیکی یا شیمیایی قرار گیرند که هر رویکرد به روش‌های مختلفی قابل اجرا است. در رویکرد اول، پلیمرها علاوه بر ایفای نقش فاز پیوسته، می‌توانند باعث افزایش پایداری مکانیکی و شیمیایی، پراکندگی بهتر نقاط کوانتومی در فاز پیوسته و شکل‌دهی آسان‌تر نانوکامپوزیت شوند. در مسیر این رویکرد، راهبردهای



شکل ۲ رویکردها و راهبردهای مختلف برای تهیه نانوکامپوزیت‌های پلیمر/ نقاط کوانتومی.



شکل ۳ پلیمرشدن رادیکالی مونومرهای استیرن درحضور نقاط کوانتومی CIZS/ZnS عامل‌دارشده سطحی با پیوندهای دوگانه [۱۵].

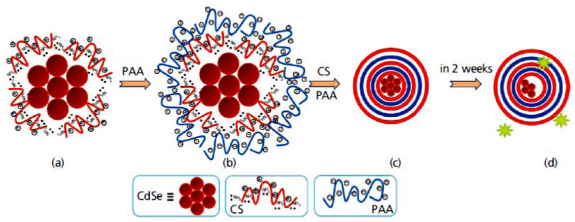
مختلفی برای ترکیب نقاط کوانتومی در فاز پلیمری بدون تغییر قابل توجه خواص نوری آن‌ها وجود دارد. از ساده‌ترین ترفندها می‌توان به مخلوط کردن مستقیم محلول پلیمری و محلول نقاط کوانتومی و سپس تبخیر حلال آن‌ها برای ایجاد نانوکامپوزیت جامد اشاره کرد [۱۲،۱۳]. با اینکه این روش ساده و پرکاربرد است، ولی معمولاً با توزیع ناهمگن ذرات در فاز پیوسته و کلوخه شدن آن‌ها موجب کاهش کیفیت ظاهری و تغییر شدت لومینسانس می‌شود. با اصلاح سطوح نقاط کوانتومی و قرار دادن گروه‌های عاملی خاص بر روی آن‌ها، به‌طوری که بتوانند با فاز پلیمری برهم‌کنش‌های فیزیکی داشته باشند، می‌توان سازگاری آن‌ها را با پلیمر افزایش داد؛ در کاری که توسط ابوزید و همکارانش برای بهبود سازگاری نقاط کوانتومی CdSe/ZnS در پلی‌متیل متاآکریلات با اصلاح سطح آن‌ها توسط مولکولی که دارای گروه‌های عاملی S-H است، انجام شد، برهم‌کنش‌های دوقطبی–دوقطبی S-H با گروه کربونیل پلیمر به پراکندگی بهتر نقاط کوانتومی کمک کرد [۱۴].

راهبرد بعدی شامل پلیمری شدن درجای مونومرها یا الیگومرها (In Situ Polymerization) در حضور نقاط کوانتومی است که دو حالت امکان‌پذیراست؛ یا این‌که هیچ لیگاندی با قابلیت اتصال به پلیمر بر روی سطوح نقاط کوانتومی وجود نداشته باشد و پلیمری شدن تنها در حضور آن‌ها صورت پذیرد یا مجموعه‌ای از لیگاندها بر روی آن‌ها حضور داشته باشند که در واکنش پلیمری شدن شرکت کنند [۵،۱۵]. لسیوک و همکارانش، از این راهبرد برای طراحی کامپوزیتی از نقاط کوانتومی CIZS/ZnS عامل‌دار شده با گروه‌های دارای پیوند دوگانه، مونومر استیرن و فرایند پلیمری شدن رادیکال آزاد استفاده کردند که علاوه بر بازده کوانتومی بالای نانوذرات، پایداری نوری آن‌ها به‌دلیل سازگاری و توزیع همگن در فاز پلیمری افزایش یافت (شکل ۳) [۱۵].

نانوذرات همچنین می‌توانند در یک فاز پلیمری با برهم‌کنش یونی توسط واکنش کاتیون فلز با یک آنیون تهیه شوند و نقاط کوانتومی را در فاز پلیمری با توزیع خوب ایجاد کنند. برای نمونه می‌توان به کاری که توسط عبدالحمید و همکارانش برای تهیه کیتوسان/کادمیم‌سولفید (CdS-CTS) صورت گرفت، اشاره کرد. در این مطالعه، محلول $Cd(NO_3)_2$ پس از اضافه شدن به محلول کیتوسان، به مدت ۲۴ ساعت هم زده شد و سپس با افزودن محلول $Na_2S{\cdot}9H_2O$، نقاط کوانتومی CdS به‌دست آمد [۱۶].

در مسیر رویکرد دوم، پلیمرها می‌توانند سطوح نقاط کوانتومی را به‌صورت فیزیکی یا شیمیایی پوشش دهند. پوشاندن نقاط کوانتومی توسط پلیمرها با کمک نیروهای فیزیکی را می‌توان در کار تحقیقاتی گاینانووا و همکارانش برای طراحی کپسول‌های پلی‌الکترولیت پنج لایه بر پایه نقاط کوانتومی CdSe مشاهده کرد که کیتوسان به‌عنوان پلی‌کاتیون و پلی‌آکریلیک اسید به عنوان پلی‌آنیون برای کاهش سمیت کادمیم و پایداری نانوذرات به کار برده شده است (شکل ۴) [۱۷].

در روش شیمیایی، دو راهبرد پیوندزنی به (Grafting to) و پیوندزنی از (Grafting from) تعریف می‌شود. در روش پیوندزنی به، پلیمرها می‌توانند به‌طور مستقیم به سطوح نانوذرات اضافه شوند یا این‌که تبادل لیگاند صورت پذیرد.



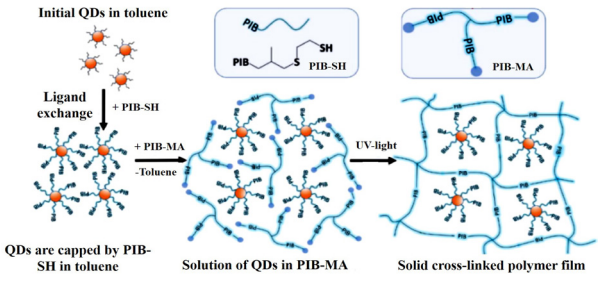
شکل ۴ طراحی کپسول‌های پلی‌الکترولیت بر پایه نقاط کوانتومی CdSe، کیتوسان و پلی‌آکریلیک اسید [۱۷].

در روش پیوندزنی از، زنجیره‌های پلیمری می‌توانند توسط روش‌هایی چون پلیمری شدن رادیکالی با واسطه نیتروکسید (Nitroxide Mediated Radical Polymerization)، پلیمری شدن رادیکالی انتقال اتم (Atom Transfer Radical Polymerization)، پلیمری شدن انتقال زنجیر افزایشی-جدایشی بازگشت‌پذیر (Reversible Addition Fragmentation Transfer Polymerization)، و... بر روی سطوح نقاط کوانتومی قرار گیرند [۱۱].

این دو رویکرد به صورت همزمان نیز می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند. به عنوان مثال در پژوهشی از هر دو رویکرد پوشش‌دهی نقاط کوانتومی با پلیمر و تعبیه کردن آن‌ها در فاز پلیمری استفاده شده است. در این تحقیق، ابتدا نقاط کوانتومی Cu-Zn-In-S (CZIS) توسط زنجیره‌های پلی‌ایزوبوتیلن (PIB-SH) به منظور افزایش سازگاری با پلیمر، اصلاح سطحی شده، سپس در پلی‌ایزوبوتیلن با ساختار ستاره‌ای و دارای گروه انتهایی متاکریلات (PIB-MA) پراکنده شدند. در ادامه با تابش نور فرابنفش، شبکه سه‌بعدی منعطف از فاز پیوسته پلیمری با نفوذپذیری گازی کم و مقاومت شیمیایی بالا ایجاد شد (شکل ۵) [۱۸].

۳ کاربردهای نانوکامپوزیت پلیمر/نقاط کوانتومی

خواص نقاط کوانتومی به دلیل ابعاد نانومتری بسیار متفاوت از حالت توده آن‌ها است و فرصت‌های جدیدی را برای کاربردشان در زمینه‌های مختلف همچون پزشکی، زیست‌محیطی، انرژی، کاتالیزورها، لیزر، انواع حسگرها و تحلیل گرها، دیودهای ناشر نور و ... فراهم می‌آورد. خاصیت فلوئورسانسی نقاط کوانتومی، عبور آسان از محیط‌های مختلف به‌دلیل اندازه کوچکشان و توانایی آن‌ها در جذب تابش نوری و تبدیل آن به حرارت و همچنین تولید گونه‌های اکسیژن فعال موجب گسترش آن‌ها در زمینه‌های مختلف



شکل ۵ پوشش‌دهی نقاط کوانتومی CZIS با پلی‌ایزوبوتیلن و پراکنده کردن آن‌ها در فاز پیوسته پلیمری PIB-MA [۱۸].

پزشکی مانند سامانه‌های رهایش دارو، تصویربرداری زیستی، حسگرهای زیستی، نورگرمادرمانی (Photo-thermal Therapy) و فتودینامیک درمانی (Photo-dynamic Therapy) و ... شده است که در ادامه مروری کوتاه بر آن‌ها خواهیم داشت.

۳-۱ رهایش دارو

در فرایند رهایش دارو، ماده مورد نظر پس از وارد شدن در بدن، از طریق غشاهای زیستی به محل مورد نظر انتقال داده می‌شود. بازده سامانه‌های رهایش دارو می‌تواند با کنترل زمان، میزان و مکان آزاد شدن آن در بدن بهبود یابد. استفاده از موادی با مقیاس و اندازه بزرگ در تحویل دارو دارای معایبی چون ناپایداری، حلالیت ضعیف، جذب ضعیف و عوارض جانبی احتمالی است. استفاده از نانوذرات کوانتومی در سامانه دارورسانی، رویکردی امیدوارکننده است که مزایای آن‌ها در تحویل دارو ناشی از مساحت سطح ویژه بالای آن‌ها و توانایی‌شان در عبور آسان از غشای سلولی به‌دلیل ابعاد کوچک است [۱۹]. این سامانه‌ها به عوامل تحریک مختلفی چون pH، نور، آنزیم و دما پاسخ می‌دهند. به عنوان مثال در پژوهشی، نقاط کوانتومی Ag_2S پوشیده شده توسط پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر و حساس به pH کیتوسان به عنوان حامل داروی ضدسرطان دوکسوروبیسین با ساختار هسته-پوسته طراحی شده است. در محیط بازی، این دارو توسط برهم‌کنش‌های آب‌گریزی به دام افتاده است؛ ولی با اسیدی شدن محیط به دلیل هیدروژنه شدن گروه‌های آمین کیتوسان و انبساط و دور شدن زنجیره‌های پلیمری، آزاد می‌شود. به علاوه، این نقاط کوانتومی مانند ردیاب‌های فلوئورسانسی عمل کرده و می‌توانند برای تصویربرداری و دنبال کردن دارو استفاده شوند [۲۰].

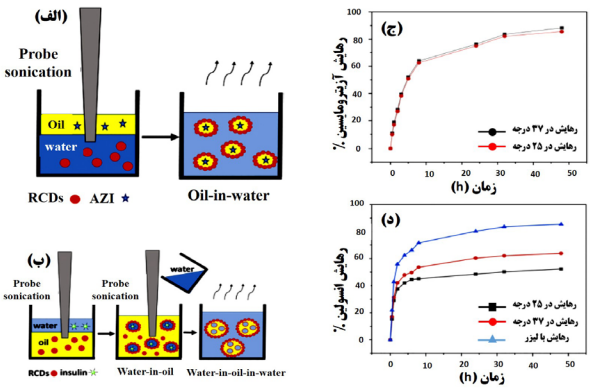
دما به عنوان محرک در سامانه‌های رهایش دارو پرکاربرد است، به خصوص زمانی که از پلیمرهای حساس به دما و دارای قابلیت انتقال فاز حجمی به دلیل دمای بحرانی بالا یا پایین، استفاده شود. یو و همکارانش برای سامانه رهایش داروی بوپرنورفین برای توقف درد از کامپوزیتی ساخته شده از کوپلیمر پلی(N-ایزوپروپیل‌آکریل‌آمید)/دکستران و نقاط کوانتومی گرافن استفاده کردند که به دلیل ساختار نامتقارن و متخلخل برای رهایش دارو مناسب بود. این کامپوزیت زیست‌سازگار و بدون اثرات جانبی بر روی بافت‌های اطراف است و پاسخ آن به دما بررسی شده است؛ به طوری که در دمای پایین‌تر از ۳۲ °C، رهایش دارو آهسته است، ولی با افزایش دما به ۳۹ °C، رهایش دارو توسط پلیمر سرعت می‌گیرد [۲۱].

سامانه‌های رهایش داروی پاسخ‌دهنده به عوامل تحریک

خارجی مانند نور در مقایسه با عوامل تحریک داخلی (دما، آنزیم، pH)، از لحاظ زمان و مکان رهایش دارو به‌طور دقیق‌تر قابل کنترل هستند و کار کردن با آن‌ها راحت‌تر است. در پژوهشی، نقاط کوانتومی کربن قرمز (RCDs) با هر دو خواص آب‌دوستی و آب‌گریزی با اندازه ۱۰ نانومتر سنتز شدند و به‌عنوان پایدارکننده برای تهیه سامانه رهایش داروی حساس به نور فروسرخ بر پایه پلی-لاکتیک گلیکولیک اسید با کمک روش امولسیون به کار گرفته شدند که خواص نور گرمایی این نقاط کوانتومی به آزاد شدن دارو توسط نور فروسرخ کمک می‌کند، به طوری که با تابش لیزر با طول موج ۸۰۸ نانومتر، افزایش دما در نانوحامل‌ها مشاهده می‌شود. خواص سطحی نقاط کوانتومی کربن قرمز نیز در جهت پایداری قطرات امولسیون بسیار اهمیت دارد؛ چون از پارافنیلن دی‌آمین به عنوان مواد اولیه برای تهیه این نقاط کوانتومی استفاده شده است، سطح آن‌ها با گروه‌های N-پیریدین و N-پیرول و گروه‌های آمین پوشیده شده که به پراکنده شدن خوب آن‌ها هم در محیط آبی و هم در فاز روغنی کمک می‌کنند. با کمک نقاط کوانتومی کربن قرمز، قطرات امولسیون دوتایی روغن در آب (O/W) برای کپسوله کردن داروی آب‌گریز آزیترومایسین و امولسیون سه‌تایی آب/روغن/آب (W/O/W) برای کپسوله کردن داروی آب‌دوست انسولین سنتز شدند [۲۲]. در شکل ۶، نحوه تهیه این قطرات امولسیونی و میزان رهایش دارو در دماهای مختلف نشان داده شده است.

۳-۲ تصویربرداری زیستی

انواع روش‌های تصویربرداری مانند تصویربرداری رزونانس مغناطیسی و تصویربرداری هسته‌ای در سامانه‌های زیستی مورد استفاده قرار گرفته‌اند که علاوه بر قیمت بالا، به زمان زیادی



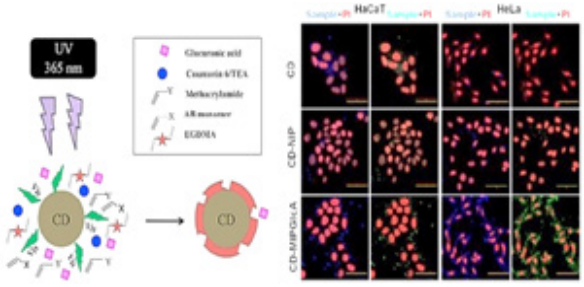
شکل ۶ طراحی سامانه رهایش داروی حساس به نور فروسرخ بر پایه پلی لاکتیک گلیکولیک اسید و نقاط کوانتومی کربن قرمز [۲۲].

برای تصویربرداری نیاز دارند. تصویربرداری فلوئورسانسی توسط نقاط کوانتومی که نوعی تصویربرداری غیرمخرب است، جایگزینی مناسب برای تصویربرداری است. نقاط کوانتومی دارای طیف جذبی مناسب از ناحیه فرابنفش تا مادون قرمز در طیف الکترومغناطیس هستند و روشنایی فلوئورسانسی بالایی دارند. همچنین هم‌پوشانی طیفی بسیار کمی با مولکول‌های زیستی دارند که آن‌ها را برای تصویربرداری زیستی برای چند هدف با شدت فلوئورسانس بالا مناسب می‌سازد و مطالعات زیادی در این زمینه انجام شده است که هم از نقاط کوانتومی معدنی و هم از نقاط کوانتومی آلی اصلاح شده با پلیمرها در این راستا استفاده شده است [۳]. به عنوان مثال در کار ژائو و همکارانش، از نقاط کوانتومی معدنی CdSeS/ZnS پوشیده شده با پلیمر آب‌دوست کیتوسان استفاده شده است که علاوه بر حلالیت بالا در آب، پایداری کلوییدی و جذب غیراختصاصی کم توسط سلول‌های نامرتبط، بازده کوانتومی نقاط کوانتومی نیز افزایش یافته است. نقاط کوانتومی با مولکول‌های آمین‌دار مانند فولیک اسید، D-گالاکتوزآمین، و یک نوع پپتید مزدوج شده‌اند که به شناسایی و اتصال به سلول‌های هدف در تصویربرداری فلوئورسانسی کمک می‌کنند [۲۳].

یافته‌های علمی نشان می‌دهد که سلول‌های سرطانی حاوی مقدار زیادی هیالورونیک اسید هستند که مقدار تجمع آن با میزان پیشرفت تومور رابطه مستقیم دارد. در تحقیقی از پلیمرهای قالب مولکولی (Molecular Imprinting Polymers (MIP)) آلی که از مولکول گلوکورونیک اسید که بخشی از ساختار هیالورونیک اسید را تشکیل می‌دهد، به عنوان الگو و نقاط کوانتومی کربن با اندازه ۳/۲ نانومتر به عنوان ردیاب فلوئورسانسی در تصویربرداری سلول‌های هلا (HeLa) به‌عنوان سلول تومور و سلول‌های هاکت (HaCaT) به‌عنوان سلول‌های سالم استفاده شده است. نتایج نشان داده است که در فرایند ردیابی، مقدار زیادی از ذرات قالب‌مولکولی بر روی سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های سالم قرار گرفته است که توانایی بالای آن‌ها در تشخیص سلول‌های تومور از سلول‌های سالم را نشان می‌دهد [۲۴]. شکل ۷ نحوه ساخت این ردیاب و تصویرهای فلوئورسانسی به‌دست آمده را نشان می‌دهد.

۳-۳ حسگرهای زیستی

تاکنون روش‌های زیادی برای تشخیص انواع مولکول‌ها در غلظت‌های بسیار کم مورد استفاده قرار گرفته است که می‌توان به روش سوانگاری مایع با کارایی بالا و سوانگاری گازی متصل شده به طیف‌سنجی جرمی اشاره کرد که حساسیت و قدرت



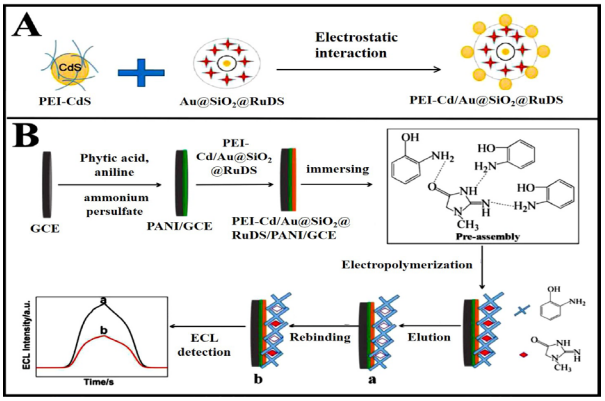
شکل ۷ نحوه ساخت ردیاب فلوئورسانسی بر پایه نقاط کوانتومی کربن و تصویرهای فلوئورسانسی به‌دست آمده از آن [۲۴].

تشخیص بالایی دارند، ولی دارای معایبی چون زمان زیاد برای بررسی، قیمت بالا، مراحل پیش آماده‌سازی طولانی به‌منظور انجام آزمون و مصرف زیاد نمونه هستند. لذا توسعه روش جدیدی که سریع و آسان و دارای قدرت انتخاب‌پذیری بالا باشد، ضروری به نظر می‌رسد. حسگرهای فلوئورسانسی بر پایه نقاط کوانتومی، یکی از روش‌های نوری مهم در راستای جایگزینی روش‌های گفته شده با حد تشخیص پایین هستند که می‌توانند بر اساس سازوکارهای متفاوت نقش خود را به طور موثر در فرایند تشخیص مولکول‌های هدف ایفا کنند [۲۵]. یک دسته از حسگرهای فلوئورسانسی به صورت فوتولومینسانس هستند که پس از جذب نور با طول موج مشخص، نوری با طول موج بلندتر منتشر می‌کنند. آن‌ها پس از در معرض قرار گرفتن با مولکول‌های هدف، اثر فرونشانی فلوئورسانسی و کاهش شدت نور نشر شده را نشان می‌دهند. از مهمترین حسگرهای فوتولومینسانسی می‌توان به حسگرهای فلوئورسانسی بر پایه نقاط کوانتومی/پلیمرهای قالب مولکولی (MIP-QDs) اشاره کرد که اثر فرونشانی فلوئورسانسی بر اساس سازوکارهای مختلف در آن‌ها صورت می‌گیرد. این حسگرها بر اساس اصل پادتن و آنتی‌ژن یا آنزیم و پیش ماده عمل می‌کنند که پلیمر قالب مولکولی به عنوان واحد تشخیص‌دهنده و نقاط کوانتومی به عنوان تولیدکننده علائم خروجی نقش خود را ایفا می‌کنند. در این حسگرهای فلوئورسانسی پس از تشخیص مولکول هدف، شدت فلوئورسانسی نقاط کوانتومی تغییر می‌کند و با نظارت بر شدت فلوئورسانس، غلظت مولکول هدف نیز تشخیص داده می‌شود [۲۶].

نقاط کوانتومی همچنین می‌توانند در حسگرهای کمی‌لومینسانس و الکتروکمی‌لومینسانس مورد استفاده قرار گیرند. به‌عنوان مثال در کاری که توسط کائو و همکارانش صورت گرفته است، حسگر الکتروکمی‌لومینسانس ساخته شده از نقاط کوانتومی CdS پوشیده‌شده با پلی‌اتیلن‌ایمین به عنوان کمک واکنشگر و سیلیکای دوپه‌شده با $Au@SiO_2@Ru(bpy)_3^{2+}$ برای تشخیص کراتینین به کار رفته است. شکل ۸ نحوه ساخت آن را نشان می‌دهد که هر بخش نقش مهمی در این حسگر ایفا می‌کند. استفاده از نقاط کوانتومی موجب بهبود الکتروکمی‌-لومینسانس و استفاده از فناوری قالب‌گیری مولکولی موجب افزایش انتخاب‌پذیری این حسگر شده است. پلی‌آنیلین هم در راستای بهبود انتقال الکترون و غیرمتحرک‌سازی $PEI\text{-}CdS/Au@SiO_2@RuDS$ عمل می‌کند. کراتینین و پلی‌اورتوآمینوفنول لایه‌ای را به عنوان پلیمر قالب مولکولی در سطح خارجی آن ایجاد می‌کنند که در اثر شست‌وشو، کراتینین حذف شده و از خود بر روی قالب الگویی بر جا می‌گذارد که به انتخاب‌پذیری حسگر کمک شایانی می‌کند [۲۷].

۳-۴ فتودینامیک درمانی و نورگرمادرمانی

استفاده از نقاط کوانتومی در روش‌های فتودینامیک درمانی و نورگرمادرمانی برای از بین بردن سلول‌های سرطانی، عوامل بیماری‌زا و باکتری‌ها توجه بسیاری از محققان را به خود جلب کرده است. در روش فتودینامیک درمانی پس از تابش لیزر به مواد حساس به نور، انرژی جذب شده به مولکول‌های اکسیژن منتقل شده، گونه‌های اکسیژن فعال (Reactive Oxygen Species (ROS)) مانند $^1O_2$، $^{\bullet}OH$ و $O_2^{-\bullet}$ تولید می‌شود. نقاط کوانتومی در مواردی خود موجب تولید گونه‌های فعال اکسیژن می‌شوند و گاهی نیز با انتقال انرژی به ترکیب حساس به نور دیگری، در تولید گونه‌های فعال اکسیژن نقش دارند [۸،۲۸]. نورگرمادرمانی نیز روشی است که ماده حساس به نور پس از جذب انرژی، آن را به گرما تبدیل



شکل ۸ طراحی حسگر الکتروکمی‌لومینسانس بر پایه PEI-CdS QDs و $(Au@SiO_2@RuDS)$ برای تشخیص کراتینین [۲۷].

می‌کند که گرمای تولید شده به کشته شدن سلول‌های سرطانی و باکتری‌ها کمک می‌کند [۲۹]. نقاط کوانتومی کربن به دلیل دارا بودن خاصیت ضدباکتری پس از تابش نور و تولید اکسیژن فعال، برای درمان بیماری‌های پوستی به کار می‌روند که این خاصیت توسط مدت زمان تابش نور و غلظت نانوذرات قابل کنترل است. در پژوهشی از پلی‌لاکتیک گلیکولیک اسید و نقاط کوانتومی کربن استفاده شده است که علاوه بر توانایی بالای آن در جای دادن مقدار زیاد آنتی‌بیوتیک در خود، دارای خاصیت نور گرمایی برای افزایش دما از ۳۷ °C به ۴۱ °C است که به افزایش نفوذپذیری در غشای باکتری‌ها و از بین بردن آن‌ها کمک می‌کند [۸،۲۹].

نانوذرات ZnO به عنوان ماده زیست‌سازگار به‌دلیل توانایی در تبدیل‌شدن به یون Zn^{2+} در pH<۵,۵ و تولید گونه‌های اکسیژن فعال، دارای خاصیت ضد قارچ و ضد باکتری هستند که برای بهبود زخم مورد استفاده قرار می‌گیرند. در کاری که توسط شیانگ و همکارانش صورت گرفته است، هیدروژلی قابل تزریق و دارای فعالیت ضدباکتری قابل کنترل، از دوپامین و فولیک اسید کوئوردینه‌شده توسط Zn^{2+} سنتز شده است. علاوه بر اثر نورگرمایی، هیدروژل ساخته شده از پلی‌دوپامین، اطراف نانوذرات کربن تزیین شده با ZnO را پوشانده تا این‌که گونه‌های اکسیژن فعال مثل $^1O_2$، $^{\cdot}OH$, و $O_2^{-\cdot}$ تحت تابش ۶۶۰ و ۸۰۸ نانومتر تولید شود که به اکسید کردن پروتئین‌ها و فسفولیپیدها کمک می‌کند و موجب مرگ باکتری‌ها در زمان کوتاهی می‌شود [۲۸].

۴ نتیجه‌گیری

نقاط کوانتومی به‌دلیل دارا بودن ابعاد نانو، ویژگی‌های منحصربه‌فردی دارند که استفاده از آن‌ها در کامپوزیت‌های پلیمری، موجب توسعه نانومواد‌ی با خواص جالب‌توجه در زمینه‌های مختلف شده است. این نانوذرات می‌توانند در فاز پلیمری پراکنده شوند یا این‌که یک لایه پلیمر آن‌ها را پوشش دهد که در هر دو صورت، از ویژگی‌های پلیمر و نقاط کوانتومی به طور هم‌زمان استفاده می‌شود. خاصیت فلوئورسانسی این نانوکامپوزیت‌ها زمینه را برای کاربرد در حسگرها و ردیاب‌های زیستی و عبور آسان این نانوذرات از محیط‌های مختلف به‌دلیل اندازه کوچکشان، استفاده آن‌ها را در سامانه‌های رهایش دارو امکان‌پذیر کرده است. علاوه بر این، توانایی آن‌ها در جذب تابش نوری و تبدیل آن به حرارت و تولید گونه‌های اکسیژن فعال، به درمان سرطان و ایجاد خواص ضدباکتری در فرایند نورگرمادرمانی و فتودینامیک درمانی کمک می‌کند. فرصت‌های زیادی برای مطالعه، توسعه و طراحی انواع مختلف نانومواد بر پایه پلیمر/ نقاط کوانتومی با خواص ویژه فراهم است که موجب جلب توجه محققان زیادی در حیطه‌های مختلف شده است.

مراجع

1. Farzin M. A., & Abdoos H., A Critical Review on Quantum Dots: from Synthesis Toward Applications in Electrochemical Biosensors for Determination of Disease-Related Biomolecules, *Talanta,* **2020**. DOI: 10.1016/j.talanta.2020.121828

2. Valizadeh A., Mikaeili H., Samiei M., Farkhani S.M., Zarghami N., Akbarzadeh A., Davaran S., Quantum Dots :Synthesis, Bioapplications ,and Toxicity, ,*Nanoscale Research Letters,* 7, 1-14, **2012.**

3. Singh S., Dhawan A., Karhana S., Bhat M., & Dinda A. K., Quantum Dots: An Emerging Tool for Point-of-Care Testing, *Micromachines,* 11, 1058, **2020.**

4. Girma W. M., Fahmi M. Z., Permadi A., Abate M. A., & Chang J. Y., Synthetic Strategies and Biomedical Applications of I–III–VI Ternary Quantum Dots, *Journal of Materials Chemistry B,* 5, 6193-6216, **2017.**

5. Su D., Wang L., Li M., Mei S., Wei X., Dai H., & GuoR., Highly Luminescent Water-Soluble $AgInS_2$/ZnS Quantum Dots-Hydrogel Composites for Warm White LEDs, *Journal of Alloys and Compounds,* 824, 153896, **2020.**

6. Yu Y., Zhang Y., Jin L., Chen Z., Li Y., Li Q., & Yao J., Self-Powered Lead-Free Quantum Dot Plasmonic Phototransistor with Multi-Wavelength Response, *Photonics Research,* 7, 149-154, **2019.**

7. Li Y., Shi Z. F., Li S., Lei L. Z., Ji H. F., Wu D., & Li X. J., High-Performance Perovskite Photodetectors Based on Solution-Processed All-Inorganic $CsPbBr_3$ Thin Films, *Journal of Materials Chemistry C,* 5, 8355-8360, **2017.**

8. Kovačova M., Špitalská E., Markovic Z., & Špitálský Z., Carbon Quantum Dots as Antibacterial Photosensitizers and Their Polymer Nanocomposite Applications, *Particle & Particle Systems Characterization,* 37, 1900348, **2020.**

9. Habiba K., Bracho-Rincon D. P., Gonzalez-Feliciano J. A., Villalobos-Santos J. C., Makarov V. I., Ortiz D., & MorellG., Synergistic Antibacterial Activity of PEGylated Silver–Graphene Quantum Dots Nanocomposites, *Applied Materials Today,* 1, 80-87, **2015.**

10. Xu Y., Li P., Cheng D., Wu C., Lu Q., Yang W., & Zhang, Y., Group IV Nanodots: Synthesis, Surface Engineering and Application in Bioimaging and Biotherapy, *Journal of Materials Chemistry B,* 8, 10290-10308, **2020.**

11. Shen L., Biocompatible Polymer/Quantum Dots Hybrid Materials: Current Status and Future Developments, *Journal of Functional Biomaterials,* 2, 355-372, **2011.**

12. Koekoekx R., Zawacka N. C., Van Den Mooter G., Hens Z., & Clasen C., Electrospraying the Triblock Copolymer SEBS: The Effect of Solvent System and the Embedding of Quantum Dots, *Macromolecular Materials and Engineering,* 305, 1900658, **2020.**

13. Tomczak N., Jańczewski D., Han M., & Vancso G. J., Designer Polymer–Quantum Dot Architectures, *Progress in Polymer Science,* 34, 393-430, **2009.**

14. Abozaid R. M., Lazarević Z. Ž., Radović I., Gilić M., Šević D., Rabasović M. S., & Radojević V., Optical Properties and Fluorescence of Quantum Dots CdSe/ZnS-PMMA Composite Films with Interface Modifications, *Optical Materials,* 92, 405-410, **2019.**

15. Lesyuk R., Cai, B., Reuter U., Gaponik N., Popovych, D., & Lesnyak V., Quantum-Dot-in-Polymer Composites via Advanced Surface Engineering, *Small Methods,* 1, 1700189, **2017.**

16. Abdelhamid H. N., El-Bery H. M., Metwally A. A., Elshazly M., & Hathout R. M., Synthesis of CdS-Modified Chitosan Quantum Dots for the Drug Delivery of Sesamol, *Carbohydrate Polymers,* 214, 90-99, **2019.**

17. Gaynanova G. A., Bekmukhametova A. M., Kashapov R. R., Pavlov R. V., Vasilieva E. A., Lenina O. A., & Zakharova L. Y., The Synthesis of CdSe Quantum Dots Stabilized by Polymers and Polyelectrolyte Capsules, *Surface Innovations,* 8, 38-45, **2019.**

18. Prudnikau A., Shiman D. I., Ksendzov E., Harwell J., Bolotina E. A., Nikishau P. A., & Lesnyak V., Design of Cross-Linked Polyisobutylene Matrix for Efficient Encapsulation of Quantum Dots, *Nanoscale Advances,* 3, 1443-1454, **2021.**

19. Badıllı U., Mollarasouli F., Bakirhan N. K., Ozkan Y., & Ozkan S. A., Role of Quantum Dots in Pharmaceutical and Biomedical Analysis, and its Application in Drug Delivery, *Trac Trends in Analytical Chemistry,* 116013, **2020.**

20. Tan L., Huang, R., Li X., Liu S., Shen Y. M., & Shao Z., Chitosan-Based Core-Shell Nanomaterials for pH-Triggered Release of Anticancer Drug and Near-Infrared Bioimaging, *Carbohydrate Polymers,* 157, 325-334, **2017.**

21. Yue J., He, L., Tang Y., Yang L., Wu B., & Ni J., Facile Design and Development of Photoluminescent Graphene Quantum Dots Grafted Dextran/Glycol-Polymeric Hydrogel for Thermoresponsive Triggered Delivery of Buprenorphine on Pain Management in Tissue Implantation, *Journal of Pho-*

tochemistry and Photobiology B: Biology, 197, 111530, **2019.**
22. Zhou T., Huang Z., Wan F., & Sun Y., Carbon Quantum Dots-Stabilized Pickering Emulsion to Prepare NIR Light-Responsive PLGA Drug Delivery System, *Materials Today Communications*, 23, 100951, **2020.**
23. Zhao M., Chen Y., Han R., Luo D., Du L., Zheng Q., & Sha Y., A Facile Synthesis of Biocompatible, Glycol Chitosan Shelled CdSeS/ZnS QDs for Live Cell Imaging, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces,* 172, 752-759, **2018.**
24. Demir B., Lemberger M. M., Panagiotopoulou M., Medina Rangel P. X., Timur S., Hirsch T., & Haupt K., Tracking Hyaluronan: Molecularly Imprinted Polymer Coated Carbon Dots for Cancer Cell Targeting and Imaging, *ACS Applied Materials & Interfaces,* 10, 3305-3313, **2018.**
25. Li X., Jiao H. F., Shi X. Z., Sun A., Wang X., Chai J., & Chen J., Development and Application of a Novel Fluorescent Nanosensor Based on FeSe Quantum Dots Embedded Silica Molecularly Imprinted Polymer for the Rapid Optosensing of Cyfluthrin, *Biosensors and Bioelectronics,* 99, 268-273, **2018.**
26. Liu G., Huang X., Li L., Xu X., Zhang Y., Lv J., & Xu D., Recent Advances and Perspectives of Molecularly Imprinted Polymer-Based Fluorescent Sensors in Food and Environment Analysis. *Nanomaterials,* 9, 1030, **2019.**
27. Cao N., Zhao F., & Zeng B., A Novel Self-Enhanced Electrochemiluminescence Sensor Based on PEI-CdS/Au@ SiO_2@ RuDS and Molecularly Imprinted Polymer for the Highly Sensitive Detection of Creatinine, *Sensors and Actuators B: Chemical,* 306, 127591, **2020.**
28. Xiang Y., Mao C., Liu X., Cui Z., Jing D., Yang X., & Wu S., Rapid and Superior Bacteria Killing of Carbon Quantum Dots/ZnO Decorated Injectable Folic Acid-Conjugated PDA Hydrogel Through Dual-Light Triggered ROS and Membrane Permeability, *Small,* 15, 1900322, **2019.**
29. Huang Z., Zhou T., Yuan Y., Kłodzińska S. N., Zheng T., Sternberg C., & Wan F., Synthesis of Carbon Quantum Dot-Poly Lactic-Co-Glycolic Acid Hybrid Nanoparticles for Chemo-Photothermal Therapy Against Bacterial Biofilms, *Journal of Colloid and Interface Science,* 577, 66-74, **2020.**