

## سنتز و شناسایی نانو ساختارهای حامل داروی دوکسوروبیسین

### و بررسی رهش آن

حسین سفردوست<sup>۱</sup>، اکبر حسن پور اقدم<sup>۲</sup>، مهدیه سلطانی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> هیئت علمی دانشگاه آزاد اسلامی

<sup>۲</sup> هیئت علمی دانشگاه آزاد اسلامی

<sup>۳</sup> کارشناسی ارشد رشته شیمی دارویی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرند

#### چکیده

سرطان دومین علت اصلی مرگ و میر در دنیا است و با توجه به شیوع بالا از معضلات اصلی بهداشتی در سراسر دنیا به شمار می‌رود. امروزه راهکارهای درمانی زیادی از جمله شیمی‌درمانی برای درمان سرطان در بیماران وجود دارد. شیمی‌درمانی در واقع به کارگیری داروهای آنتی‌نئوپلاستیک به تنهایی و یا به صورت ترکیبی با سایر داروها می‌باشد. البته، این داروها می‌توانند به عملکرد سلول‌های سالم نیز آسیب برسانند و عوارض جانبی فراوانی ایجاد کنند. از داروهای پرکاربرد در شیمی‌درمانی، خانواده دارویی آنتراسایکلین‌ها هستند و از گروه دارویی آنتراسایکلین‌ها می‌توان به دوکسوروبیسین، دانوروبیسین و اپیروبیسیین اشاره کرد که پرکاربردترین آن‌ها دوکسوروبیسین است. دوکسوروبیسین مکانیسم‌های درمانی و آسیب‌ساز سلولی متعددی دارد و سمیت قلبی ناشی از آن در بیماران تحت شیمی‌درمانی بسیار شایع است که متأسفانه درمان قطعی و مطمئنی برای آن وجود ندارد. یکی از روش‌های مهم در رساندن هدفمند داروهای ضد سرطان استفاده از نانو حامل‌ها است. امروزه شیوه‌های نوین دارورسانی مبتنی بر نانو مواد توجهات پژوهشگران زیادی را به خود جلب نموده است. تاکنون نانوحامل‌های گوناگونی از جمله میسل‌ها، پلیمرها، لیپوزوم‌ها برای دوکسوروبیسین مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در این پروژه نانو ذرات مغناطیسی جدید با روش‌های هیدروترمال و هم‌رسوبی سنتز شد. سپس، خواص مغناطیسی، مورفولوژیکی و نوری نانو ساختارهای سنتز شده به وسیله‌ی آنالیزها XRD, EDS, FTIR, SEM و VIS-UV بررسی شد. همچنین میزان رهایش دارو از نانو ذرات مغناطیسی تهیه شده مورد ارزیابی قرار گرفت.

**واژگان کلیدی:** سرطان، دوکسوروبیسین، نانو ذرات مغناطیسی، دارورسانی

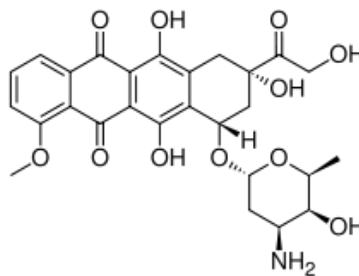
## مقدمه

سرطان بعد از بیماری های قلبی و عروقی، دومین علت اصلی مرگ و میر در جهان می باشد. سرطان را می توان یک بیماری ژنتیکی و محیطی یا توام در نظر گرفت که در نهایت تحت شرایط بد محیطی بروز می یابد. اگر سرطان ها در مراحل اول تشخیص داده شوند، تقریباً با قطعیت بالای نود و نه درصد قابل معالجه خواهند بود. بار سرطان بر سلامت و اقتصاد اجتماعی بسیار بالا است و بیش از ده میلیون مورد جدید در سراسر جهان در سال ۲۰۱۸ گزارش شده است. طراحی نانوحامل هایی که امکان تحویل مؤثر ترکیبات درمانی به مکان های هدف را فراهم می کند، یکی از حوزه های اصلی تحقیقات در زمینه دارورسانی هدفمند است. کاربرد تحلیلی نانوذرات به عنوان حامل دوکسوروبیسین نیز با اندازه گیری ویژگی های بارگذاری دارو و رفتار آزادسازی آن ها مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت.

## مبانی نظری

## دوکسوروبیسین (Dox)

دوکسوروبیسین که ساختار آن در شکل (۱) نشان داده شده است، با نام تجاری آدریامایسین یک داروی ضد سرطان است که با رشد و گسترش سلول های سرطانی مبارزه می کند. دوکسوروبیسین برای درمان انواع مختلف سرطان مانند سرطان پستان، مثانه، تخمدان، تیروئید، معده، ریه، استخوان، بافت های عصبی، عضلات، مفاصل و بافت نرم مورد استفاده قرار می گیرد [۸،۷].



شکل ۱- ساختار شیمیایی دوکسوروبیسین

## خواص فیزیکی و شیمیایی دوکسوروبیسین

پودر جامد دوکسوروبیسین با وزن ملکولی ۵۴۳/۵۲۵ گرم بر مول، به رنگ سرخ می باشد، که محلول مایی آن دارای رنگ نارنجی در اسیدیته ۵، نارنجی-سرخ در اسیدیته خنثی و آبی در اسیدیته ۹ متغیر می باشد. نقطه ذوب داروی دوکسوروبیسین ۲۲۹-۲۳۱ درجه سانتی گراد بوده و دارای محلولیت بسیار بالایی در آب و الکل و غیر محلول در حلال های غیر آلی می باشد. همچنین، داروی دوکسوروبیسین پایداری مناسبی در درجه حرارت معمول دارد.

## مکانیسم فعالیت دوکسوروبیسین

دوکسوروبیسین به نظر می رسد با اتصال به DNA از طریق اختلال در ساختار فضایی و ملکولی به مهار ساخت دی ان ا و آر ان آ مبادرت می ورزند. این اختلال سبب کاهش فعالیت توپایزومراز ۲، آنزیمی است که در رونویسی استفاده می گردد، می شود. دوکسوروبیسین پس از اختلال فضایی از بازسازی مجدد رشته های دوتایی دی ان آ جلوگیری و در نتیجه روند تکثیر را متوقف می کند. از سوی دیگر، ممکن است رادیکال آزاد از نوع کوئینون را افزایش داده و سمیت سلولی رقم زند.

## علم نانو

نانو فناوری<sup>۱</sup> در برگیرنده پژوهش و فناوری هایی است که در گستره ۱ تا ۱۰۰ نانو متر یعنی مقیاس اتمی، مولکولی و ابر مولکولی انجام می شود. این فعالیت ها مشتمل بر شناسایی و کشف خواص بدیع و انحصاری این مواد به دلیل ابعاد کوچک آن ها و نیز ساخت ابزار و دستگاه هایی است که قابل بکارگیری در این محدوده باشند. بنابراین دست کاری هوشمندانه و کنترل هدفمند مواد در مقیاس اتمی هدف عمده نانو فناوری تلقی می شود. اهمیت ویژه نانو فناوری به دلیل نقش آفرینی. اثر گذاری

<sup>1</sup> Nanotechnology

گسترده آن در پهنه وسیعی از زندگی بشر است که شامل پزشکی، دارو سازی، محیط زیست، کشاورزی، صنعت، حمل و نقل، علوم فضایی و بسیاری زمینه های دیگر می شود.

### روش های تهیه نانوذرات مغناطیسی

در سال های اخیر روش های زیادی برای تولید نانوذرات مغناطیسی طراحی و معرفی شده است و در اکثر آن ها، تمرکز بر روی دست یابی به شکل کنترل شده، پایداری بالا و اندازه نانوذرات می باشد. روش مورد استفاده برای سنتز نانوذرات مغناطیسی، بستگی به نوع خواص ماده مورد نظر دارد، که می توان پس از تعیین خصوصیات محصول مورد نظر با توجه به شکل، توزیع و جنبه های اقتصادی مناسب ترین روش انتخاب نمود. از جمله این روش ها، روش شیمیایی مرطوب، همرسوبی، میکرومولسیون، مایسل معکوس، رسوب دهی شیمیایی بخار، تجزیه گرمایی، کاهش فاز مایع، سل ژل و هیدروترمال وجود دارد. از میان این روش ها روش همرسوبی<sup>۲</sup> برای ساخت نانوذرات مگنتیت کاربرد بیشتری دارد [۲۳].

### روش همرسوبی

روش همرسوبی یکی از قدیمی ترین و پرکاربردترین روش های ساخت نانوذرات است که اولین بار جهت سنتز نانوذرات مگنتیت<sup>۳</sup> استفاده شد. مزیت این روش ارزان بودن و وقت گیر نبودن آن است و همچنین می توان در حجم کم واکنش مقدار زیادی نانوذره ساخت [۲۴].

### پیشینه تحقیق

در سال ۲۰۱۶ ژانگ و همکاران نشان دادند ترکیب کورکومین<sup>۴</sup>-دوکسوروبیسین در داخل یک میسل، به عنوان حامل، فعالیت ضدسرطانی می کنند. میسل ها با دوکسوروبیسین پگیله شده، پوشیده شده بودند و کورکومین را از طریق نیروی آبگریز در آن بارگذاری کردند. میسل های کروی شکل در ابعاد ۱۸۰ نانومتر به مدل موشی آلوده به تومور HepG2 تزریق شده و نتیجه ی این بررسی نشان داد اثر ضد سرطانی این ترکیب ۷۰ درصد است. اما هنگامیکه دوکسوروبیسین -کورکومین را بدون میسل به موش ها تزریق کردند، تنها ۴۰ درصد اثر ضد سرطانی برجای می گذاشت [۲۸].

در سال ۲۰۱۶ سینار و همکاران با اعمال شارژ منفی به پپتیدها باعث خود جمع شوندگی دم های آلیفاتیک آلکیل در داخل ژل شدند. ابتدا دوکسوروبیسین به وسیله یک شارژ منفی با پپتید Lauryl-VVAGEEE ترکیب شده و سپس در pH=7.4 با استفاده از یک شارژ مثبت، پپتید مربوطه افزوده شد. نتایج این تحقیق نشان داد در شرایط این-ویترو، رهایش دوکسوروبیسین در ژل بطور ۱۰۰ درصد در ۷ روز به خوبی و کامل انجام گرفت. همچنین دریافتند دوکسوروبیسین کپسوله شده در ژل، در مجاورت تومور، ۳۳ درصد بیشتر از دوکسوروبیسین آزاد موجب کاهش سایز تومور و آپوپتوز سلول های سرطانی در موش شده است [۲۹].

در سال ۲۰۱۸ متیزسکا و همکاران به سنتز و توصیف مشخصات و برهمکنش های نانولوله های کربنی تک لایه با دوکسوروبیسین با غشای بیومیمتیک Langmuir-Blodgett پرداختند. مطالعات لانگمویر تک لایه با اندازه گیری الکتروشیمیایی برای توصیف لایه های مختلف DDPTE<sup>۵</sup> و نانولوله های تک دیواره اصلاح شده انجام گرفت و نیز به مقایسه ی دو نوع اصلاح نانولوله که بر اساس فرارگیری دوکسوروبیسین در طرفین و یا انتهای نانولوله پرداخته شد. نانولوله های با قطر ۱ تا ۲ نانومتر و طول ۵ تا ۳۰ میکرومتر با گروه کربوکسیل اکسیده شدند. از DDPTE به عنوان مدل غشا استفاده شد تا تاثیر تعاملات الکترواستاتیک بین سرهای قطبی لیپید و کربن نانولوله ها مشخص شود. دارو به طور مستقیم به SWCNT-CONHNH<sub>2</sub> متصل شد. نتایج این مطالعات حاکی بر آن بود که در مقایسه دو فرم نانولوله ی متصل به دارو (جانبی-انتهایی) تفاوت زیادی مشاهده نگردید اما جایگزینی در فرم جانبی مناسب تر بوده و در کل فرم جانبی غلظت بیشتری از دارو را منتقل

<sup>2</sup> Co-precipitation

<sup>3</sup> Magnetite

<sup>4</sup> Curcumin

<sup>5</sup> 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphothioethanol

کرده است. همچنین افزایش مقدار وزنی نانولوله باعث اتصال بهتر به غشا بوده و حضور نانولوله ها باعث چگالتر شدن غشا در DDPTE/SWCNT-DOX شده است. رهایش دارو در  $pH=5.7$  صورت گرفت [۳۰].

## مواد و روش ها

### مواد مصرفی

مواد اولیه مورد نظر از کمپانی مرک تهیه شدند. لیست مواد مورد استفاده در جدول (۱) آمده است.

جدول ۱- لیست مواد استفاده شده

نام ماده	فرمول شیمیایی	شرکت
پلی وینیل پیرولیدون (PVP)	$(C_6H_9NO)_n$	Merck
روی استات دو آبه	$Zn(CH_3CO_2)_2 \cdot 2H_2O$	Merck
کلرید آهن (III) شش آبه	$FeCl_3 \cdot 6H_2O$	Merck
دی سدیم هیدروژن فسفات	$Na_2HPO_4$	Merck
پتاسیم دی هیدروژن هیدروژن فسفات	$KH_2PO_4$	Merck
نیکل (II) هگزا هیدرات	$Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	Merck
سدیم هیدروکسید	$NaOH$	Merck
اتانول	$C_2H_6O$	Merck
عصاره هل		
عصاره نعناع		
سیتریک اسید	$C_6H_8O_7$	Merck
آمونیاک	$NH_3$	Merck
دوکسورابیسین	$C_{27}H_{29}NO_{11}$	Merck

### روش تهیه نانوذرات

#### تهیه نانوذرات NiFe2O4 تهیه شده به روش همرسوبی

مقدار ۰/۵ گرم از پیش ماده نیکل (II) هگزا هیدرات و مقدار ۱/۱۳۵ گرم از پیش ماده کلرید آهن (III) شش آبه را با ترازو وزن کرده و هر دو پیش ماده را داخل یک بشر ریخته و مقدار ۵۰ میلی لیتر آب مقطر با استوانه مدرج اندازه گرفته و داخل همان بشر اضافه شد. محلول حاصل روی استیرر قرار داده شد تا کاملاً حل شود. سپس مقدار ۰/۵ گرم پلیمر یا پلی وینیل پیرولیدون (عامل پوشاننده) به محلول فوق اضافه شد و دوباره روی استیرر همراه با مگنت قرار داده شد تا کامل حل شود. مقدار ۴ گرم NaOH را وزن کرده و همراه با ۵۰ میلی لیتر آب مقطر مخلوط شد تا کامل حل شود. ابتدا pH اولیه محلول را اندازه گرفته شد که برابر با ۳ بود. محلول سود تهیه شده با قطره چکان قطره قطره به بشر اضافه شد تا pH به ۱۰ برسد و رنگ کاغذ تورنوسل از زرد به آبی تغییر کرد و رسوب تشکیل شد. سپس محلول حاصل به مدت ۱ ساعت تا حل شدن کامل روی استیرر قرار داده شد. پس از ۱ ساعت بشر کنار گذاشته و رسوب ته نشین شد. با استفاده از پایه و کاغذ صافی محلول صاف شد و رسوب روی کاغذ صافی با استفاده از اسپاتول جمع آوری و به بشر کوچکتر انتقال داده شد. سپس رسوب حاصله داخل آون به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد به مدت یک روز خشک شد. سپس روز رسوب خشک شده به مدت ۲

ساعت در کوره در دمای ۵۵۰-۵۰۰ درجه سانتی گراد قرار داده شد و پس از خارج کردن از کوره اجازه داده شد تا رسوب خشک شود. در مرحله ی آخر رسوب جمع آوری شده و به میکروتیوپ انتقال داده شد.

### روش تهیه نانوکامپوزیت

**روش تهیه نانوکامپوزیت با NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> تهیه شده به روش هم رسوبی با عصاره ی نعناع به عنوان عامل پوشاننده**  
۲۵ میلی لیتر آب را با نصف محلول گرافن کوانتوم دات مخلوط کرده سپس ۰/۱ از گرم از NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> تهیه شده به روش هم رسوبی با عصاره ی نعناع به عنوان عامل پوشاننده به محلول فوق اضافه شد و به مدت ۲۴ ساعت تحت همزدن روی استیرر قرار داده شد. محلول با کاغذ صافی به مدت ۲۴ ساعت صاف شد و محلول روی صافی در دمای ۶۰ سانتی گراد درجه خشک شد. رسوب خشک شده جمع آوری شده و به به میکروتیوپ انتقال داده شد.

### روش تهیه نانوکامپوزیت با ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> تهیه شده به روش هیدروترمال با حلال آب

۲۵ میلی لیتر آب را با نصف محلول گرافن کوانتوم دات مخلوط کرده سپس ۰/۱ از گرم از ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> تهیه شده به روش هیدروترمال با حلال آب به محلول فوق اضافه شد و به مدت ۲۴ ساعت تحت همزدن روی استیرر قرار داده شد. محلول با کاغذ صافی به مدت ۲۴ ساعت صاف شد و محلول روی صافی در دمای ۶۰ سانتی گراد درجه خشک شد. رسوب خشک شده جمع آوری شده و به به میکروتیوپ انتقال داده شد.

### روش تهیه نانوکامپوزیت با ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> تهیه شده به روش هم رسوبی با حلال آب

۲۵ میلی لیتر آب را با نصف محلول گرافن کوانتوم دات مخلوط کرده سپس ۰/۱ از گرم از ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> تهیه شده به روش هیدروترمال با حلال آب به محلول فوق اضافه شد و به مدت ۲۴ ساعت تحت همزدن روی استیرر قرار داده شد. محلول با کاغذ صافی به مدت ۲۴ ساعت صاف شد و محلول روی صافی در دمای ۶۰ سانتی گراد درجه خشک شد. رسوب خشک شده جمع آوری شده و به به میکروتیوپ انتقال داده شد.

### روش تهیه نانوکامپوزیت با ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> تهیه شده به روش هیدروترمال با حلال اتانول

۲۵ میلی لیتر آب را با نصف محلول گرافن کوانتوم دات مخلوط کرده سپس ۰/۱ از گرم از ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> تهیه شده به روش هیدروترمال با حلال اتانول به محلول فوق اضافه شد و به مدت ۲۴ ساعت تحت همزدن روی استیرر قرار داده شد. محلول با کاغذ صافی به مدت ۲۴ ساعت صاف شد و محلول روی صافی در دمای ۶۰ سانتی گراد درجه خشک شد. رسوب خشک شده جمع آوری شده و به به میکروتیوپ انتقال داده شد.

### روش تهیه محلول دارو

ابتدا ۵۰ عدد قرص دیکلوفناک ۱۰۰ در هاون پودر شد و در ۱۰۰ میلی لیتر اتانول ۹۹٪ حل شد. پس از همزدن محلول به مدت ۲ ساعت بر روی استیرر با استفاده از کاغذ صافی صاف شد. حلال و داروی خالص شده شفاف زیر قیف برای آزمایش تست دارویی مورد استفاده قرار گرفت. محلول فوق در درون بالن ریخته شد و پس از گذشت ۱۵ دقیقه درون بالن رسوبی از دارو تشکیل شد. سپس ۱۰ سی سی از حلال اتانول (۹۹٪) بر روی رسوب اضافه شد (رسوب به راحتی از درون بالن خارج نمی شود). با تکان دادن رسوب جدا شده و در درون ظرفی شبیه به کریستالیزور ریخته شد و با پشت اسپاتول کاملاً یکنواخت شد. برای اطمینان از خالص بودن دارو از TLC استفاده شد. برای این منظور حلال کلروفرم را داخل تانک ریخته و با استفاده از لوله موئینان از خالص بودن دارو از TLC استفاده شد. برای این منظور حلال کلروفرم را داخل تانک ریخته و با استفاده از لوله موئینان از خالص بودن دارو از TLC استفاده شد. پس از گذشت چند ساعت کاغذ TLC را از تانک خارج کرده و برای دیدن حرکت داروی خالص شده از دستگاه UV استفاده شد. زیر لامپ UV به خوبی میزان حرکت داروی خالص شده قابل مشاهده بود.

<sup>6</sup> Thin-layer chromatography

### روش بارگذاری دارو بر روی نانوذره

ابتدا مقدار ۰/۰۵ گرم از داروی خالص شده را با ۲۰ میلی لیتر آب مقطر به یک بشر اضافه شد سپس مقدار ۰/۳۰۵ گرم از نانوذره ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> تهیه شده به روش هم رسوبی با حلال اتانول و با عامل پوشاننده عصاره نعناع را وزن کرده، داخل بشر ریخته و با پارافیلیم روی بشر را پوشانده و به مدت ۲۴ ساعت روی شیکر با دور ۱۲۰ قرار داده شد. پس از گذشت ۲۴ ساعت رسوب نانو ذره داخل بشر (برای این آزمایش رسوب ته نشین شده لازم است) را به لوله آزمایش انتقال داده و در دستگاه سانتریفوژ با دور ۳۰۰ و مدت ۲۰ دقیقه سانتریفوژ شد. سپس آب مقطر داخل لوله آزمایش را دور ریخته و رسوب را روی شیشه ساعت ریخته و در آن به مدت ۱۲ ساعت و دمای ۵۱ سانتی گراد قرار داده شد. روز بعد با استفاده از اسپاتول رسوب خشک را از شیشه ساعت برداشته و به میکروتیوپ انتقال داده شد.

### روش بررسی رهش دارو (با تکنیک انتشار غشایی)

۰/۰۵ گرم از داروی بارگذاری شده روی نانو ذره را در کیسه دیالیز حاوی ۰/۰۲۵ میلی لیتر محلول بافر (pH=۷/۴) ریخته و درون بشر ۵۰ میلی لیتری حاوی همان بافر بصورت معلق قرار داده شد، محتوی بشر با استفاده از همزن مغناطیسی تا انتهای عمل رهش هم زده شد. با گذشت زمان بافر درون کیسه به نانو ذره نفوذ کرده و موجب رهش تدریجی دارو از نانوذرات و به دنبال آن افزایش غلظت آن در محلول بافر گردید. در فواصل زمانی یک ساعت مقدار ۲ میلی لیتر از محلول حاصل جهت اندازه گیری جذب در دستگاه UV-Vis برداشته شد. بدین ترتیب حجم بافر در طول نمونه گیری ثابت باقی ماند (حجم کسر شده از محتویات بشر با افزودن بافر تازه جبران شد). در ادامه، با استفاده از منحنی کالیبراسیون که از قبل رسم شده بود، غلظت داروی آزاد شده در هر زمان محاسبه شد و نمودار رهش دارو بر حسب زمان رسم شد.

### روش تهیه بافر

محلول بافر با استفاده از دی سدیم هیدروژن فسفات (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) و سدیم دی هیدروژن فسفات (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) تهیه شد. ابتدا ۵/۹ گرم دی سدیم هیدروژن فسفات و ۱۱/۱۷ گرم سدیم دی هیدروژن فسفات در یک بشر در ۵۰ میلی لیتر آب مقطر حل شد. الکتروود pH متر و یک مگنت در بشر گذاشته شد و روی همزن مغناطیسی و با محلول های یک مولار سود و اسید کلریدیک، pH محلول در عدد ۹ تنظیم شد. سپس حجم کل با آب مقطر به ۱۰۰ میلی لیتر رسانده شد. این روش برای تهیه ی سایر بافرها با pH های ۳ تا ۸ مورد استفاده قرار گرفت.

### روش تهیه محلول استوک

مقدار ۰/۰۲۵ گرم داروی خالص شده همراه با حلال دارو (اتانول ۹۹٪) در داخل بشر ریخته و همزده شد. هنگامی که دارو خالص شده حل شد آن را به بالن ۵۰۰ اضافه کرده و داخل بالن مجدد مگنت انداخته و روی استیرر گذاشته شد. سپس آرام آرام بالن ۵۰۰ به حجم رسانده شد و وقتی تکه های ریز دارو خالص شده در بالن حل شد بالن را از روی استیرر برداشته و کنار گذاشتیم. ۷ عدد ظرف دارویی شیشه ای کامل شسته و خشک شد و محلول هایی با ۷ غلظت متفاوت از دارو با استفاده از محلول استوک و آب مقطر تهیه و در یخچال نگه داری شد. باقی مانده محلول استوک در بالن ۵۰۰ در یخچال نگهداری شد.

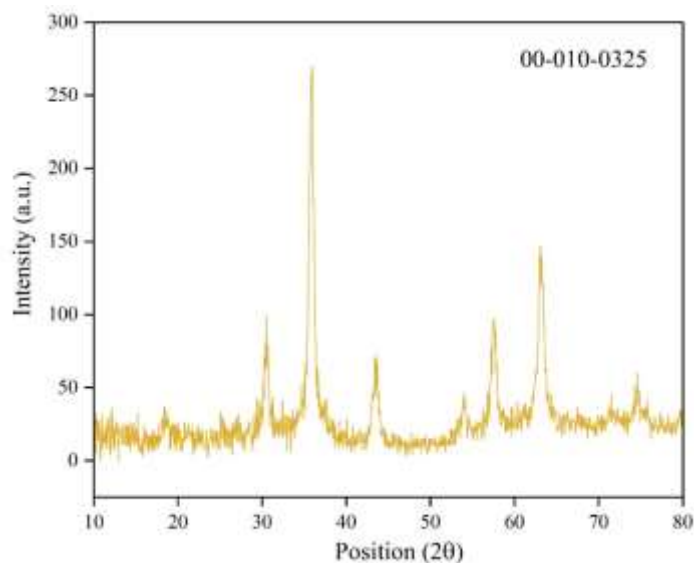
### بحث و نتیجه گیری

بررسی خصوصیات نانوذرات NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> سنتز شده به روش هم رسوبی با حلال آب

بررسی الگوی پراش اشعه X (XRD) نانوذرات NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> سنتز شده به روش هم رسوبی با حلال آب

نوع فاز، ساختار کریستالی و خلوص محصول به دست آمده به وسیله ی آنالیز XRD تعیین می شود. الگوی XRD در شکل (۲) نشان داده است. همان گونه که از الگوی XRD محصول مشخص است موقعیت پیک ها نشان دهنده ی فاز مکعبی NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (JCPDS: 01-010-0325) با ثابت های شبکه (a=b=c=8.3390) می باشد. از معادله ی شرر می توان اندازه بلورها را توسط الگوی XRD تعیین کرد. در این معادله  $D=0.9\lambda/\beta\cos\theta$ ،  $\beta$  پهنای پیک پراش در نصف ارتفاع و  $\lambda$ ، طول موج منبع

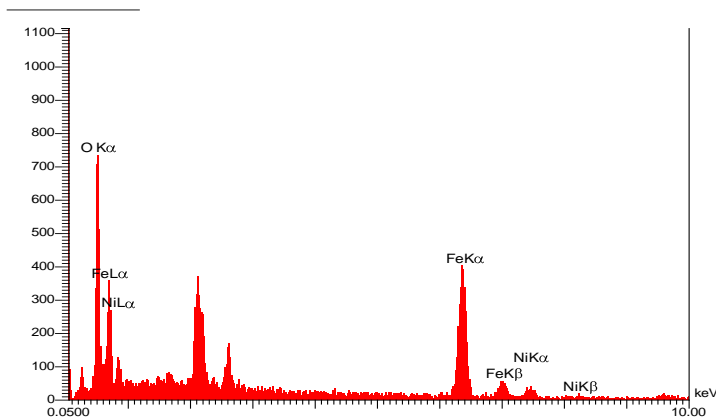
اشعه ایکس مورد استفاده در XRD می باشد؛ که در مورد منبع مس این مقدار  $1/5418 \text{ \AA}$  می باشد. طبق معادله ی شرر اندازه ی کریستال ها در حدود  $27/24$  نانومتر برای نانو ذرات  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  محاسبه شد.



شکل ۲- الگوی پراش XRD نانوذرات نیکل فریت سنتز شده به روش هم رسوبی با حلال آب.

#### طیف EDS مربوط به نانوذرات $\text{NiFe}_2\text{O}_4$ سنتز شده

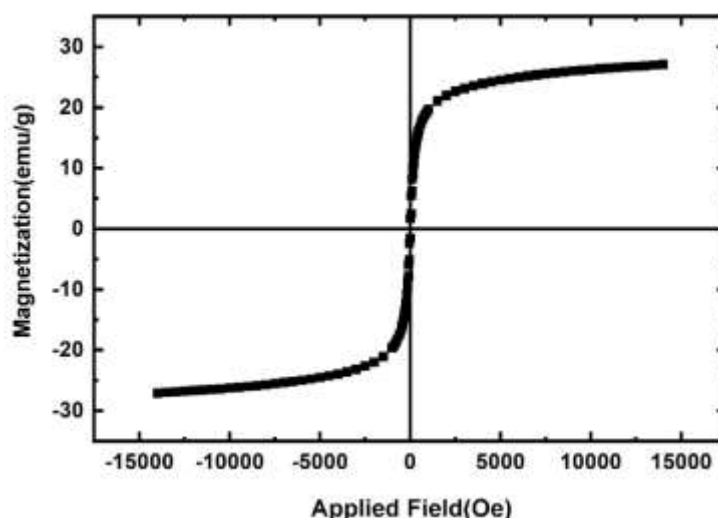
در شکل (۳) طیف EDS مربوط به نمونه تهیه شده به روش هم رسوبی با کمک حلال آب نشان داده شده است. طیف نشان دهنده وجود گونه های Fe و Ni و O در محصول است لذا طیف EDS نیز نشانگر تشکیل محصول با خلوص بالا می باشد.



شکل ۳- آنالیز EDS نانوذرات نیکل فریت تهیه شده به روش هم رسوبی با حلال آب.

#### نتیجه ی آنالیز VSM برای نانوذرات $\text{NiFe}_2\text{O}_4$ سنتز شده

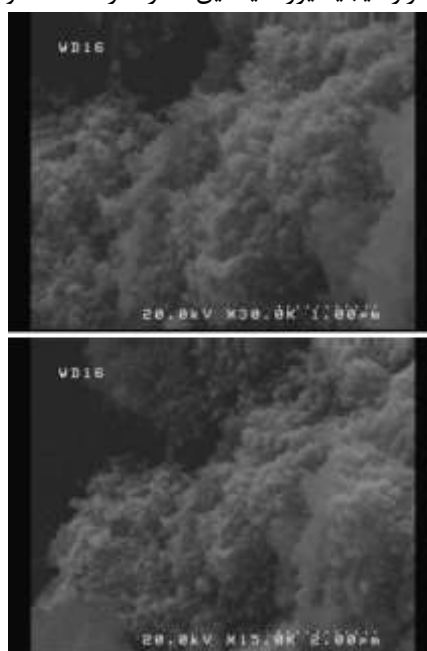
خواص مغناطیسی به اندازه، مورفولوژی و جهت گیری مغناطیسی بستگی دارد. برای نانوذرات  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  رفتار سوپر پارامغناطیسی با مغناطش اشباع  $30 \text{ emu/g}$  گزارش شد. مغناطش باقیمانده  $1 \text{ emu/g}$  به دست آمد. این خاصیت مغناطیسی به دلیل اندازه ی کوچک نانوذرات می باشد. با توجه به پایین بودن مقدار مغناطش باقیمانده رفتار نانو ذرات سنتز شده نزدیک به رفتار سوپر پارامغناطیس است که با توجه به کوچک شدن اندازه ی ذرات این انتظار می رود. نمودار M-H برای این نانوذره در شکل (۴) نشان داده شد.



شکل ۴- منحنی پسماند نانوذرات نیکل فریت به روش هم رسوبی با حلال آب در دمای ۱۷۰ درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت

#### تصاویر SEM نانوذرات NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> سنتز شده

شکل (۵) تصاویر SEM نانوذرات NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> تهیه شده به روش هم رسوبی با کمک حلال آب را نشان می دهد. همان گونه که مشخص می باشد به دلیل تشکیل ذرات بسیار ریز و افزایش واکنش پذیری در کنار رشد ذرات، برخی ذرات به صورت کلوخه ای درمی آیند و مورفولوژی نانو ذرات به سمت شکل کروی و اندازه ی ذرات بزرگ تر می رود. به دلیل کلوخه ای شدن سطح ویژه ی نانو ذرات کاهش می یابد. با استفاده از نرم افزار دیجیمایزر، میانگین اندازه ذرات ۴۳ نانومتر اندازه گیری شد.



شکل ۵- تصاویر SEM نانوذرات نیکل فریت تهیه شده به روش هم رسوبی با کمک حلال آب.

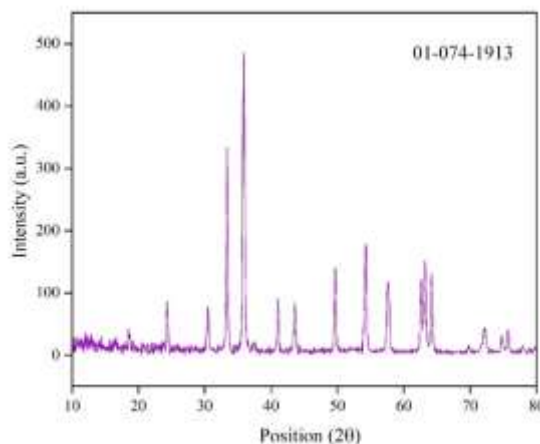
#### بررسی خصوصیات نانوذره NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> به روش هم رسوبی با حلال اتانول

#### بررسی الگوی پراش اشعه X (XRD) NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

الگوی پراش XRD نانوذرات NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> تهیه شده به روش هم رسوبی با کمک حلال اتانول در شکل (۶) نشان داده شده است. نتایج نشان دهنده انطباق پیک ها با فاز مکعبی و کد 01-074-1913 دارد. در مقایسه با نمونه ی سنتز شده در حلال



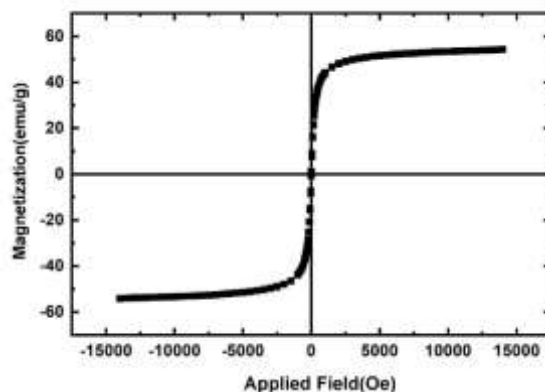
آب، پیک ها شارپ تر شده اند که نشان دهنده ی افزایش اندازه ی دانه می باشد. با استفاده از محاسبات انجام شده بوسیله معادله دبای شرر اندازه دانه برای نانوذرات  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  به روش هم رسوبی و حلال اتانول  $39/48$  نانومتر محاسبه شد. این افزایش اندازه ی دانه به دلیل تغییر حلال می باشد و نشان می دهد که تغییر حلال می تواند تاثیر به سزایی در تغییر اندازه ی نانوساختار نیکل فریت داشته باشد.



شکل ۶- الگوی پراش XRD نانوذرات نیکل فریت تهیه شده به روش هم رسوبی با کمک حلال اتانول.

نتیجه ی آنالیز VSM برای نانوذرات  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  سنتز شده

خواص مغناطیسی به اندازه، مورفولوژی و جهت گیری مغناطیسی بستگی دارد. برای نانوذرات  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  رفتار سوپر پارامغناطیسی با مغناطش اشباع  $60 \text{ emu/g}$  گزارش شد. این خاصیت مغناطیسی به دلیل اندازه ی کوچک نانوذرات می باشد. با توجه به پایین بودن مقدار مغناطش باقیمانده رفتار نانو ذرات سنتز شده نزدیک به رفتار سوپر پارامغناطیس است که با توجه به کوچک شدن اندازه ی ذرات این انتظار می رود. نمودار M-H برای این نانوذره در شکل (۷) نشان داده شد.

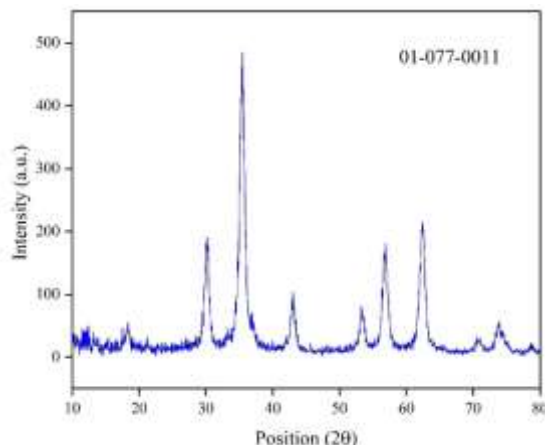


شکل ۷- منحنی پسماند نانوذرات نیکل فریت به روش هم رسوبی با عامل پوشاننده عصاره هل و حلال آب.

بررسی خصوصیات نانوذره  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4$  به روش هیدروترمال در دمای  $170^\circ\text{C}$  درجه سانتی گراد و زمان  $15$  ساعت

بررسی الگوی پراش اشعه X ( $\text{ZnFe}_2\text{O}_4$  XRD)

الگوی پراش XRD نانوذرات  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4$  تهیه شده به روش هیدروترمال در دمای  $170^\circ\text{C}$  درجه سانتی گراد و زمان  $15$  ساعت در شکل (۸) نشان داده شده است که با کد  $01-077-0011$  مطابقت دارد. با استفاده از محاسبات انجام شده بوسیله معادله دبای شرر اندازه نمونه برای XRD نانوذرات  $\text{ZnFe}_2\text{O}_4$  به روش هیدروترمال در دمای  $170^\circ\text{C}$  درجه سانتی گراد و زمان  $15$  ساعت  $36/48$  نانومتر محاسبه شد.



شکل ۸- الگوی پراش XRD نانوذرات روی فریت سنتز شده در دمای ۱۷۰ درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت. تصاویر SEM نانوذرات ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> سنتز شده

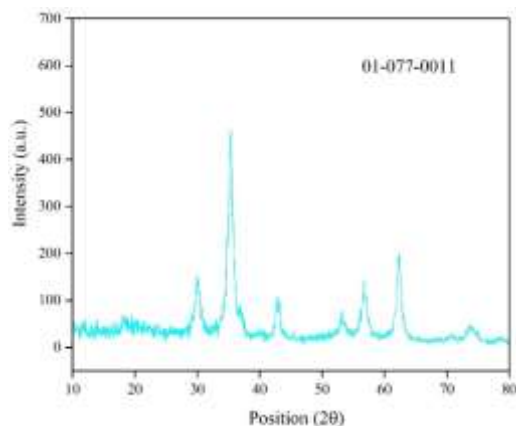
شکل (۹) تصاویر SEM نانوذرات ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> تهیه شده به روش هیدروترمال در دمای ۱۷۰ درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت را نشان می دهد. همان گونه که مشخص ذرات بزرگ در اندازه های میکرومتری تشکیل گردیده است که می تواند به دلیل دمای بالای فرایند باشد. با افزایش دما انرژی سطحی ذرات افزایش می یابد و فرایند کلوخه شدن تسریع می گردد.



شکل ۹- تصاویر SEM نانوذرات روی فریت سنتز شده در دمای ۱۷۰ درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت. بررسی خصوصیات نانوذره ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> سنتز شده به روش هیدروترمال در دمای ۱۳۰ درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت

#### بررسی الگوی پراش اشعه X (XRD) ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

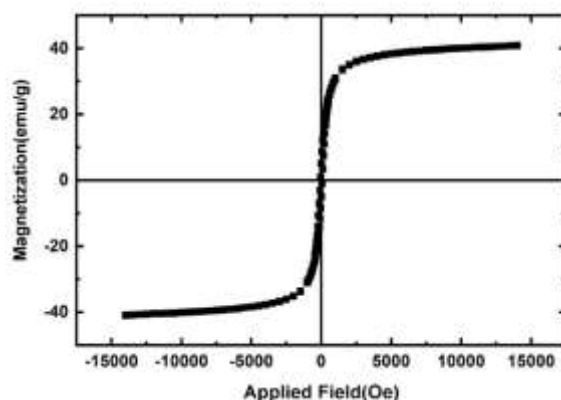
الگوی پراش XRD نانوذرات ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> تهیه شده به روش هیدروترمال در دمای ۱۳۰ درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت در شکل (۱۰) نشان داده شده است. همان گونه که از الگوی XRD محصول مشخص است موقعیت پیکها نشان دهنده ی فاز مکعبی (ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (JCPDS: 01-077-0011) با ثابت های شبکه (a=b=c=8.4160) می باشد. با استفاده از معادله دبای شرر اندازه نانوذرات محاسبه شد. با استفاده از محاسبات انجام شده بوسیله معادله دبای شرر اندازه نمونه برای XRD نانوذرات ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> به روش هیدروترمال در دمای ۱۳۰ درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت ۲۳/۲۵ نانومتر محاسبه شد.



شکل ۱۰- الگوی پراش XRD نانوذرات روی فریت سنتز شده به روش هیدروترمال در دمای ۱۳۰ درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت.

نتیجه‌ی آنالیز VSM برای نانوذرات روی فریت سنتز شده

برای نانوذرات  $ZnFe_2O_4$  رفتار سوپر پارامغناطیسی با مغناطش اشباع ۴۰ emu/g گزارش شد. مغناطش باقیمانده ۲/۳۰ به دست آمد. این خاصیت مغناطیسی به دلیل اندازه‌ی کوچک نانوذرات می‌باشد. با توجه به پایین بودن مقدار مغناطش باقیمانده رفتار نانو ذرات سنتز شده نزدیک به رفتار سوپر پارامغناطیس است که با توجه به کوچک شدن اندازه‌ی ذرات این انتظار می‌رود. نمودار M-H برای این نانو ذره در شکل (۱۱) نشان داده شد.

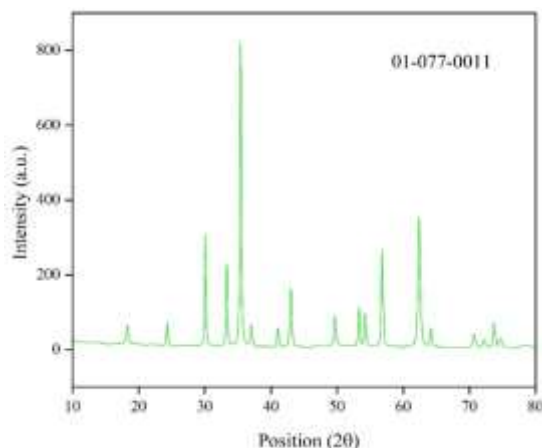


شکل ۱۱- منحنی پسماند نانوذرات روی فریت سنتز شده به روش هیدروترمال در دمای ۱۳۰ درجه سانتی گراد و زمان ۱۵ ساعت

بررسی خصوصیات نانوذره  $ZnFe_2O_4$  به روش هم‌رسوبی با حلال اتانول

بررسی الگوی پراش اشعه X (XRD)  $ZnFe_2O_4$

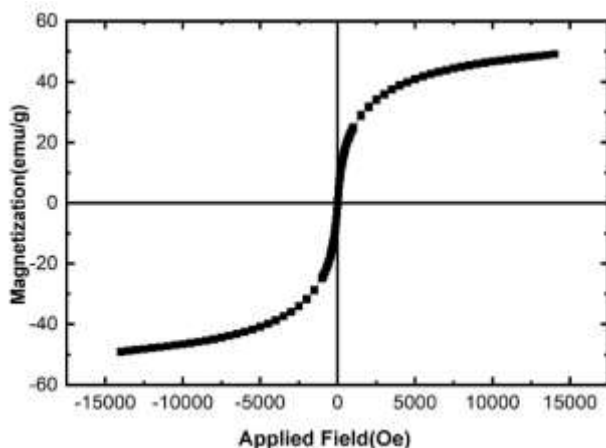
الگوی پراش XRD نانوذرات  $ZnFe_2O_4$  تهیه شده به روش هم‌رسوبی با حلال اتانول در شکل (۱۲) نشان داده شده است. همان‌گونه که از الگوی XRD محصول مشخص است موقعیت پیک‌ها نشان‌دهنده‌ی فاز مکعبی  $ZnFe_2O_4$  (JCPDS: 01-077-0011) با ثابت‌های شبکه  $(a=b=c=8.4160)$  می‌باشد. با استفاده از معادله دبابی شرر اندازه نانوذرات محاسبه شد. با استفاده از محاسبات انجام شده بوسیله معادله دبابی شرر اندازه نمونه برای XRD نانوذرات  $ZnFe_2O_4$  به روش هم رسوبی با عامل پوشاننده PVP و حلال اتانول ۴۱/۵۴ نانومتر محاسبه شد.



شکل ۱۲- الگوی پراش XRD نانوذرات روی فریت سنتز شده به روش هم رسوبی با حلال اتانول.

نتیجه‌ی آنالیز VSM برای نانوذرات روی فریت سنتز شده

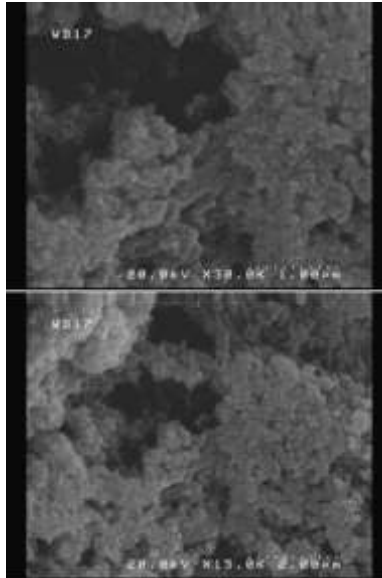
برای نانوذرات  $ZnFe_2O_4$  رفتار سوپر پارامغناطیسی با مغناطش اشباع ۴۹ emu/g گزارش شد. مغناطش باقیمانده emu/g ۰/۶۴ به دست آمد. با توجه به پایین بودن مقدار مغناطش باقیمانده رفتار نانو ذرات سنتز شده نزدیک به رفتار سوپر پارامغناطیس است. نمودار M-H برای این نانوذره در شکل (۱۳) نشان داده شد.



شکل ۱۳- منحنی پسماند نانوذرات روی فریت به روش هم رسوبی با حلال اتانول.

تصاویر SEM نانوذرات روی فریت سنتز شده

شکل (۱۴) تصاویر SEM نانوذرات  $ZnFe_2O_4$  تهیه شده به روش هم رسوبی با حلال اتانول را با دو بزرگ‌نمایی مختلف نشان می‌دهد. همان‌گونه که مشخص می‌باشد روش هم رسوبی نسبت به روش هیدروترمال ذرات ریزتری را تشکیل داده است. با استفاده از نرم‌افزار دیجیمایزر، میانگین اندازه ذرات  $ZnFe_2O_4$  تهیه شده به روش هم رسوبی با حلال اتانول ۴۶ نانومتر اندازه‌گیری شد.

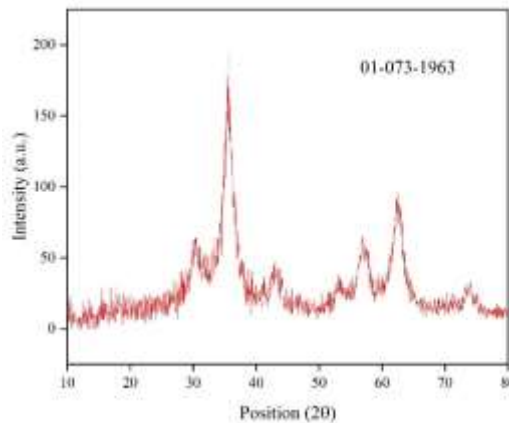


شکل ۱۴- تصاویر SEM نانوذرات روی فریت تهیه شده به روش هم‌رسوبی با حلال اتانول.

بررسی خصوصیات نانوذره ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> به روش هم‌رسوبی با کمک عصاره نعناع به عنوان عامل پوشاننده

#### بررسی الگوی پراش اشعه X (XRD) ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

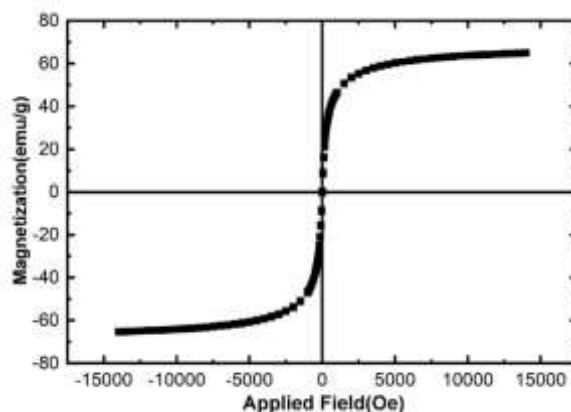
الگوی پراش XRD نانوذرات ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> تهیه شده به روش هم‌رسوبی با حلال آب و عصاره نعناع در شکل (۱۵) نشان داده شده است. همان‌گونه که از الگوی XRD محصول مشخص است موقعیت پیک‌ها نشان‌دهنده‌ی فاز مکعبی ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (JCPDS: 01-077-0011) با ثابت‌های شبکه (a=b=c=8.4160) می‌باشد. با استفاده از معادله دبای شرر اندازه نانوذرات محاسبه شد. با استفاده از محاسبات انجام شده بوسیله معادله دبای شرر اندازه نمونه برای XRD نانوذرات ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> به روش هم‌رسوبی با عامل پوشاننده PVP و حلال اتانول ۴۱/۵۴ نانومتر محاسبه شد.



شکل ۱۵- الگوی پراش XRD نانوذرات روی فریت سنتز شده به روش هم‌رسوبی با عصاره نعناع.

#### نتیجه‌ی آنالیز VSM برای نانوذرات روی فریت سنتز شده

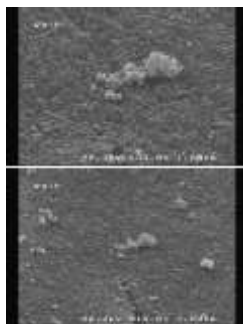
برای نانوذرات ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> تهیه شده به روش هم‌رسوبی با کمک عصاره نعناع رفتار سوپر پارامغناطیسی با مغناطش اشباع ۶۵/۰ emu/g گزارش شد. مغناطش باقیمانده ۰/۱۲۷ emu/g به دست آمد. این خاصیت مغناطیسی به دلیل اندازه‌ی کوچک نانوذرات می‌باشد. با توجه به پایین بودن مقدار مغناطش باقیمانده رفتار نانو ذرات سنتز شده نزدیک به رفتار سوپر پارامغناطیس است که با توجه به کوچک شدن اندازه‌ی ذرات این انتظار می‌رود. نمودار M-H برای این نانوذره در شکل (۱۶) نشان داده شد.



شکل ۱۶- منحنی پسماند نانوذرات روی فریت سنتز شده به روش هم رسوبی با عصاره نعناع.

#### تصاویر SEM نانوذرات روی فریت سنتز شده

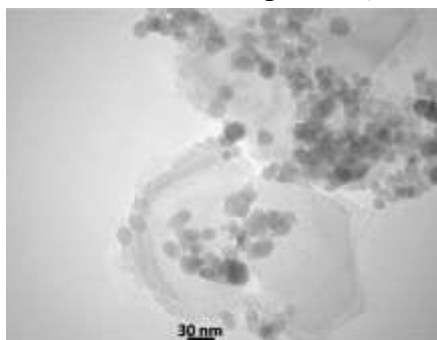
شکل (۱۷) تصاویر SEM نانوذرات ZnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> تهیه شده به روش هم رسوبی با حلال اتانول را با دو بزرگ‌نمایی مختلف نشان می‌دهد. همان‌گونه که مشخص می‌باشد استفاده از عصاره نعناع اندازه ذرات بسیار ریزی تشکیل می‌دهد. این نتیجه نشان می‌دهد که عصاره نعناع به خوبی توانسته است نقش عامل پوشاننده را ایفا کند.



شکل ۱۷- تصاویر SEM نانوذرات روی فریت سنتز شده به روش هم رسوبی با عصاره نعناع.

#### تصاویر TEM نانوذرات روی فریت سنتز شده

آنالیز TEM برای بررسی دقیق‌تر شکل و اندازه‌ی ذرات روی فریت سنتز شده با کمک عصاره نعناع به کار گرفته شد. شکل (۱۸) تصویر TEM نانوذرات سنتز شده را نشان می‌دهد. همان‌گونه که مشخص می‌باشد مورفولوژی‌های کروی با اندازه قطر ۲۳ نانومتر تشکیل شده است. تصویر TEM همچنین توزیع اندازه باریک اندازه‌ی نانوذرات را تأیید می‌کند.



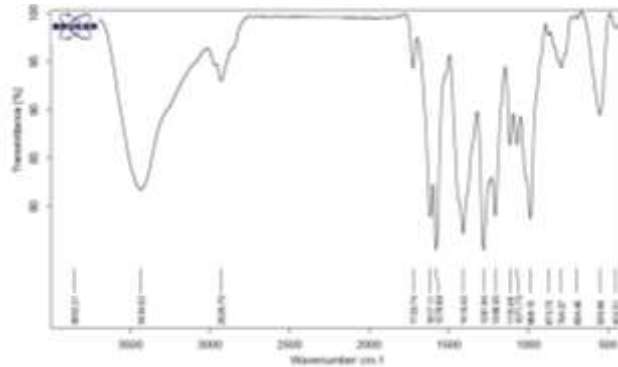
شکل ۱۸- تصویر TEM نانوذرات روی فریت سنتز شده به روش هم رسوبی با کمک عصاره نعناع.

#### بررسی طیف FT-IR مربوط به نانوذرات NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> به روش هم رسوبی و با حلال اتانول همراه به همراه

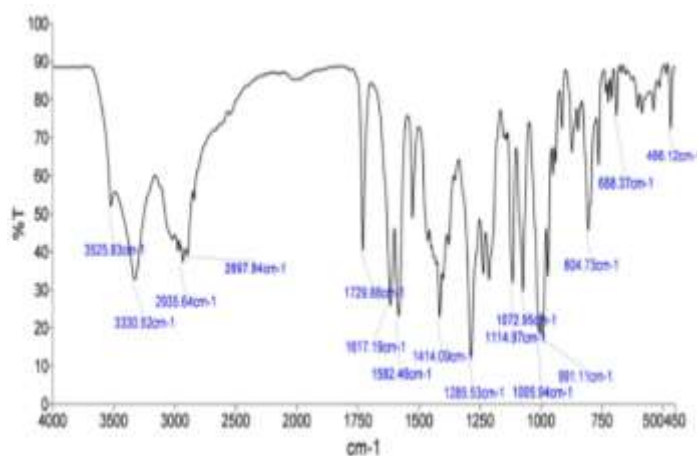
#### دوکسوروبیسین

طیف مادون قرمز نانو ذرات NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> تهیه شده به روش هم رسوبی و با حلال اتانول به همراه داروی دوکسوروبیسین به منظور بررسی گروه‌های عاملی موجود در سطح مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۱۹). همانطور که در شکل مشاهده می‌شود

پیک موجود در  $3434 \text{ cm}^{-1}$  مربوط به گروه های هیدروکسیل است. پیک موجود در ناحیه  $2929 \text{ cm}^{-1}$  مربوط به ارتعاشات کششی گروه کربوکسیلیک اسید می باشد. نوار موجود در ناحیه  $1723 \text{ cm}^{-1}$  مربوط به فرکانس کششی پیوند  $\text{C}=\text{O}$  داروی دوکسوروبیسین است. همچنین پیک های موجود در ناحیه  $1617 \text{ cm}^{-1}$  و  $1578 \text{ cm}^{-1}$  به ترتیب مربوط به ارتعاشات کششی  $\text{N-H/C}=\text{C}$  و  $\text{C}=\text{C/N-H}$  دوکسوروبیسین می باشند. ارتعاشات مربوط به پیوند  $\text{C}=\text{C}$  در  $1410 \text{ cm}^{-1}$  ظاهر شده است. پیک مربوط به ارتعاشات کششی  $\text{C-O}$  مربوط به دوکسوروبیسین در ناحیه  $1281 \text{ cm}^{-1}$  و  $1071 \text{ cm}^{-1}$  است. همانطور که در شکل مشاهده می شود، نوار موجود در ناحیه  $550 \text{ cm}^{-1}$  مربوط به فرکانس کششی پیوند  $\text{Fe-O}$  است [۳۱، ۳۲]. طیف FT-IR داروی دوکسوروبیسین خالص در شکل (۲۰) نشان داده شده است. با توجه به طیف FT-IR نتایج نشان داد که نانوذره فریت سنتز شده و داروی دوکسوروبیسین به خوبی در روی نانوذره بارگزاری شده است.



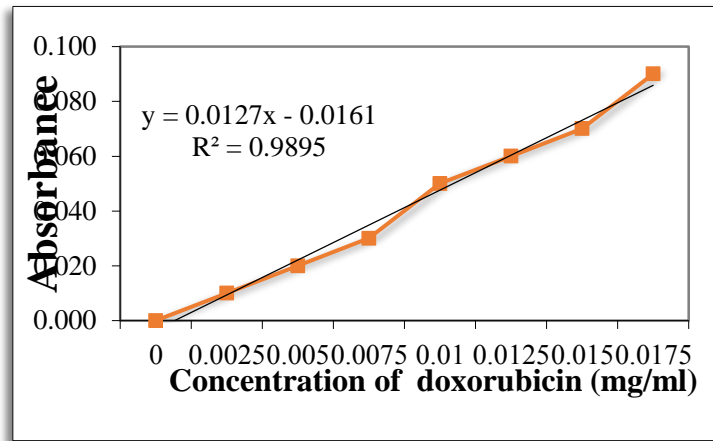
شکل ۱۹- طیف FT-IR مربوط به نانوذرات  $\text{NiFe}_2\text{O}_4$  به روش همرسوبی و با حلال اتانول همراه با دوکسوروبیسین



شکل ۲۰- طیف FT-IR مربوط به دوکسوروبیسین [۳۳].

#### منحنی غلظت استاندارد داروی دوکسوروبیسین

به منظور تعیین میزان جذب و همچنین رهایش دوکسوروبیسین در نانوذره تهیه شده، از دستگاه طیف سنج نوری UV-Vis استفاده گردید. به دلیل اینکه غلظت داروی بارگزاری شده توسط این دستگاه مشخص نمی شود، ابتدا منحنی جذب بر حسب غلظت استاندارد داروی دوکسوروبیسین در طول موج  $500 \text{ nm}$  رسم شد. برای این منظور غلظت های متفاوتی از استاندارد داروی دوکسوروبیسین ( $0.025$  تا  $0.175$  میلی گرم بر میلی لیتر) تهیه و میزان جذب هرکدام از غلظت ها توسط دستگاه ثبت و منحنی کالیبراسیون مربوطه بدست آمد شکل (۲۱). منحنی کالیبراسیون با معادله  $Y=0.127X-0.0161$  و ضریب همبستگی  $R^2=0.989$  گزارش شده است. به وسیله ی این منحنی، میزان داروی رها شده ی نمونه های مجهول در مرحله بدست آمد.



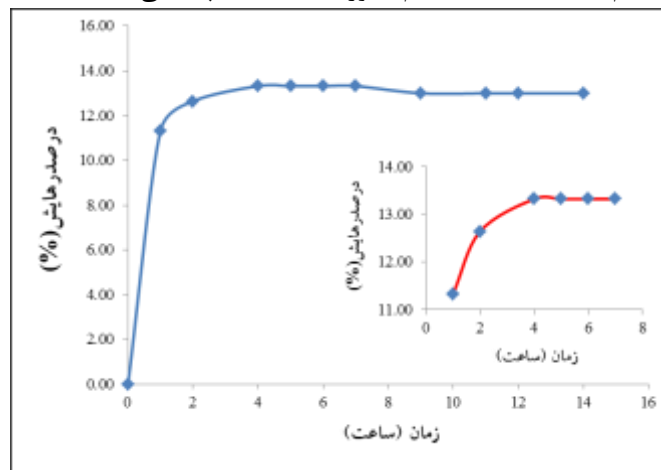
شکل ۲۱- منحنی کالیبراسیون جذب بر حسب غلظت های مختلف داروی دوکسوروبیسین

### بررسی رهایش دارو

آزادسازی دوکسوروبیسین در محیط بافر فسفات pH=7/4 مورد بررسی قرار گرفت. برای این منظور ۰/۳ گرم از نانو حامل داروسان بارگذاری شده با داروی دوکسوروبیسین درون محیط بافری هم زده شد. سپس در فواصل در فواصل زمانی مشخص ۰، ۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴ ساعت نمونه برداری انجام شد. نمونه برداری بدین صورت بود که هر بار ۲ میلی لیتر از محلول را جهت اندازه گیری میزان جذب برداشته شد. لازم به ذکر است ۲ میلی لیتر بافر تازه جایگزین شد تا رهایش دارو از نانوذرات در حجم یکسانی از محلول صورت پذیرد. جذب فراینفش نمونه ها با دستگاه اسپکتروفوتومتر امواج فراینفش- مرئی خوانده و درصد رهایش دارو مشخص شد. نمودار رهایش دارو به صورت شکل (۲۲) رسم گردید.

$$\text{درصد رهایش} = \frac{\text{مقدار گرم داروی آزاد شده}}{\text{مقدار گرم کل نانوکامپوزیت حاوی دارو}} \times 100$$

با توجه به شکل، نمودار دارای دو ناحیه با شیب متفاوت می باشد. رهایش دارو در ساعت اول با سرعت بیشتری انجام گرفته به طوری که حدود ۱۱ درصد از دارو در یک ساعت اول آزاد می شود. میزان آزاد سازی دارو تا ساعت ۴ ام روند صعودی خود را ادامه می دهد ولی از ساعت ۵ ام به بعد تا ساعت ۱۴ ام بصورت ثابت ادامه پیدا می کند.



شکل ۲۲- نمودار رهایش داروی دوکسوروبیسین بر حسب زمان

### پیشنهادات

- ۱- سنتز نانوساختارهای مغناطیسی جدید با روش های شیمیایی و پیش ماده های شیمیایی مختلف
- ۴- سنتز نانوذرات با عصاره های گیاهی مختلف و بررسی میزان رهایش دارو
- ۵- استفاده از روش های سریع سنتز نانوذرات مغناطیسی



- ۶- بررسی رهایش داروهای مختلف به غیر از دوکسوروبیسین با نانوذرات تهیه شده  
۷- بررسی تاثیر عوامل مختلف در میزان رهایش داروها

#### منابع

- [1] T. Lammers, F. Kiessling, W. E. Hennink, and G. Storm, "Drug targeting to tumors: Principles, pitfalls and (pre-) clinical progress," *J. Control. Release*, vol. 161, no. 2, pp. 175–187, 2012, doi: 10.1016/j.jconrel.2011.09.063.
- [2] S. McGuire, "World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015," *Adv. Nutr.*, vol. 7, no. 2, pp. 418–419, 2016, doi: 10.3945/an.116.012211.
- [3] Weiderpass E. Lifestyle and cancer risk. *Journal of preventive medicine and public health*. 2010;43(6):.71-459
- [4] T. Borza and A. S. Kibel, "Local treatment of high risk prostate cancer: Role of surgery and radiation therapy," *Cancer*, vol. 120, no. 11, pp. 1608–1610, 2014.
- [5] Tohme S, Simmons RL, Tsung A. Surgery for cancer: a trigger for metastases. *Cancer research*. 2017;77(7):.52-1548
- [6] Wang Y, Deng W, Li N, Neri S, Sharma A, Jiang W, et al. Combining immunotherapy and radiotherapy for cancer treatment: current challenges and future directions. *Frontiers in pharmacology*. 2018;.9:185
- [7] Arcamone, F. **1976**. Synthesis of a configuration analogue of daunorubicin, *Carbohydr. Res*, Vol. 46:C3-C5.
- [8] Minotti, G., Menna, P., Salvatorelli, P, E, Cairo, G. Gianni, L. **2004**. Anthracyclines: Molecular advance and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity, *Pharmacol. Rev.*, Vol. 56:185-229.
- [9] Carvalho C, Santos RX, Cardoso S, Correia S, Oliveira PJ, Santos MS, et al. Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. *Current medicinal chemistry*. 2009;16(25): 85-3267.
- [10] Hilmer SN, Cogger VC, Muller M, Le Couteur DG. The hepatic pharmacokinetics of doxorubicin and liposomal doxorubicin. *Drug metabolism and disposition*. 2004; 32(8): 9-794.
- [11] Goldstien, A. N.; Echer, C. M. "Melting in Semiconductor Nanocrystals". *Science*, New Series, Volume, 256, (**Jun. 5, 1992**), No. 5062, pp. 1425-1427.
- [12] Park K. Controlled drug delivery systems: past forward and future back. *Journal of Controlled Release*. 2014;.8-190:3
- [13] Hossen S, Hossain MK, Basher M, Mia M, Rahman M, Uddin MJ. Smart nanocarrierbased drug delivery systems for cancer therapy and toxicity studies: A review. *Journal of advanced research*. 2019;.18-15:1
- [14] Lombardo D, Kiselev MA, Caccamo MT. Smart nanoparticles for drug delivery application: development of versatile nanocarrier platforms in biotechnology and nanomedicine. *Journal of Nanomaterials*. 2019;.2019.
- [15] Sun, C., Lee, J.S.H. Zhang, M. **2008**. *Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery*, *ADV DRUG DELIVER REV.*, Vol. 60: 1252-1265. 28- Kayal, S., Ramanujan, R.V. **2010**. Doxorubicin loaded PVA coated iron oxide nanoparticles for target drug delivery, *MATERIALS SCIENCE & ENGINEERING*, Vol. 30: 484-490.

- [16] Saha, S.K., Maitib, S. **2012**. Controlling the thickness of polymeric shell on magnetic nanoparticles loaded with doxorubicin for targeted delivery and MRI contrast agent, *CARBOHYD POLYM*. Vol.87: 2593– 2604.
- [17] Veisheh, O., Gunn, J. W., Zhang, M. **2010** Design and Fabrication of magnetic nanoparticles for target drug delivery and imaging, *ADV DRUG DELIVER REV*, Vol.62: 284–304.
- [18] Gould, P. **2006**. Nano magnetism shows in vivo potential, *NANO TODAY*, Vol. 1:34-39.
- [19] Kim, J.H., Park, K., Nam, H.Y., Lee, S., Kim, K., Kwon, I.C. **2007**. Polymers for bioimaging, *ADV POLYM SCI*, Vol. 32:1031-1053.
- [20] محمد قنبری، علی قنبری، "درمان هدفمند سرطان با نانوذرات مغناطیسی"، ۱۳۹۳.
- [21] Yang Liu, Mingxi Li, Fang Yang and Ning Gu, "Magnetic drug delivery systems", 2017.
- [22] صدف بندار، سعید امینزاده، "استفاده از نانوسیالهای مغناطیسی در دارورسانی هدفمند در درمان سرطان"، ۱۳۹۴.
- [23] A-H. Lu, E.L. Salabas, F. Schuth, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46 (2007) 1222- 1244.
- [24] S. Laurent, D. Forge, M. Port, A. Roch, C. Robic, L.V. Elst, R.N. Muller, *Chem. Rev.*, 108 (2008) 2064-2110.
- [25] Mitra S, Gaur U, Ghosh P, Maitra A. Tumour targeted delivery of encapsulated dextran–doxorubicin conjugate using chitosan nanoparticles as carrier. *Journal of controlled release*. 2001;74(3-1):.23-317
- [26] Lee CC, Gillies ER, Fox ME, Guillaudeu SJ, Fréchet JM, Dy EE, et al. A single dose of doxorubicin-functionalized bow-tie dendrimer cures mice bearing C- 26 colon carcinomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. .54-16649:)45(103;2006
- [27] Wuang SC, Neoh KG, Kang ET, Leckband DE, Pack DW. Acid-sensitive magnetic nanoparticles as potential drug depots. *AIChE journal*. 2011;57(6):.45-1638.
- [28] Zhang Y, Yang C, Wang W, Liu J, Liu Q, Huang F, et al. Co-delivery of doxorubicin and curcumin by pH-sensitive prodrug nanoparticle for combination therapy of cancer. *Scientific reports*. 2016;6(1):.12-1
- [29] Cinar G, Ozdemir A, Hamsici S, Gunay G, Dana A, Tekinay AB, et al. Local delivery of doxorubicin through supramolecular peptide amphiphile nanofiber gels. *Biomaterials science*. ۶۷-۷۶:(۱)۵;۲۰۱۷ .
- [30] Matyszewska D, Naporá E, Żelechowska K, Biernat JF, Bilewicz R. Synthesis, characterization, and interactions of single-walled carbon nanotubes modified with doxorubicin with Langmuir–Blodgett biomimetic membranes. *Journal of Nanoparticle Research*. 2018;20(5):.16-1.
- [31] Lopez, J. A., González, F., Bonilla, F. A., Zambrano, G., & Gómez, M. E. (2010). Synthesis and characterization of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanofluid. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, 60-66.
- [32] Schweiger, C., Pietzonka, C., Heverhagen, J., & Kissel, T. (2011). Novel magnetic iron oxide nanoparticles coated with poly (ethylene imine)-g-poly (ethylene glycol) for potential biomedical application: synthesis, stability, cytotoxicity and MR imaging. *International journal of pharmaceutics*, 408(1), 130-137.
- [33] Ranju. B, Ranjit. S, Khushpal. K, Quantitative analysis of doxorubicin hydrochloride and arterolane maleate by mid IR spectroscopy using transmission and reflectance modes, *BMC Chemistry*, 27 (2021).