

Synthesis and evaluation of magnetic nanoparticles (Fe_3O_4) to provide the best synthesis method for drug delivery in a controlled manner in the treatment of various types of cancer¹

Sayed Esmaeil Mohammadi mehr | PhD. Student, Department of Chemical Engineering, Yasooj Branch, Islamic Azad University, Yasooj, Iran. e.mohammadimehr@bupc.ir
Mehdi Faramarzi^{2,3} | Assistant Professor, Department of Chemical Engineering, Gachsaran Branch, Islamic Azad University, Gachsaran, Iran (Corresponding Author). faramarzi.iauy@gmail.com
Sayed Abotaleb Mousaviparsa | Assistant Professor, Chemical Engineering, Department of Chemical, Yasooj Branch, Islamic Azad University, Yasooj, Iran. A.ghadami80@gmail.com

Abstract

Introduction: In this research, nanoparticles were synthesized by two methods of hemolipitation and precipitation-reduction under optimal conditions. Using X-Ray Diffraction and Fourier Infrared Spectroscopy (FTIR) tests, the optimal conditions for nanoparticle synthesis were determined by sediment-reduction method. Finally, by analyzing the images taken by electron microscopy from two samples, the average size of magnetite nanoparticles synthesized by co-precipitation method was measured at 39nm and by sediment-reduction method at 4/5nm. By plotting the particle size distribution, in the co-precipitation method, the particle size distribution of nanoparticles was relatively wide and in the sediment-reduction method, the relatively narrow particle size distribution was obtained. Finally, by comparing the average size, distribution, particle size and morphology of nanoparticles synthesized by the two methods mentioned, magnetite nanoparticles synthesized by sediment-reduction method are proposed for drug delivery applications.

Material and methods: This is a research study involving experiments and reviewing library studies on controlled drug delivery systems. After conducting library studies and obtaining sufficient information, laboratory tests of this study were performed.

Results: With the creation of particle systems, new properties were introduced into drugs that did not exist before. The use of nanoparticles has led to its optimization and has created features such as therapeutic target, improved cell permeability, longer life, etc. that were not previously available in conventional drugs. Nanoparticles synthesized by the deposition-reduction method, which are more synthetic than the co-precipitation method, have a higher purity, a much smaller particle size, and a narrower particle size distribution. Due to the fact that magnetite nanoparticles in sizes below 15 nm show the properties of paramagnetic cloud and also nanoparticles suitable for pharmaceutical applications should have a uniform distribution of particle size, nanoparticles synthesized by sediment-reduction method are recommended for drug delivery applications.

Conclusion: Due to the fact that magnetite nanoparticles in sizes below 15 nm show superparamagnetic properties and also nanoparticles suitable for pharmaceutical applications should have a uniform distribution of particle size, nanoparticles synthesized by sedimentary-reduction method for drug delivery applications are recommended.

Keywords: Magnetic nanoparticles, Magnetite, Drug release, Cancer.

1. **The present study is taken from:** the PhD thesis in Chemical-Biochemical Engineering and Biotechnology entitled **Synthesis of dendrimeric magnetic smart nanoparticles as a new carrier for cyclophosphamide delivery in cancer treatment**, by Seyed Esmaeil Mohammadi Mehr, Supervisor: Dr. Mehdi Faramarzi and Seyed Advisor Aboutaleb Mousavi Parsa was presented at the Islamic Azad University, Yasooj Branch in 1399.

Received: 2020/04/03 ; Accepted: 2020/06/17

**Copyright © the authors

سنتر و بررسی نانوذرات مغناطیسی مگنتیت (Fe_3O_4) به منظور ارائه بهترین روش سنتر برای رهایش دارو به صورت کنترل شده در درمان انواع سرطان^۱

سید اسماعیل محمدی مهر^{۱*} | دانشجوی دکتری، گروه مهندسی شیمی، واحد یاسوج، دانشگاه آزاد اسلامی، یاسوج، ایران. e.mohammadmehri@bupc.ir
مهدی فرامرزی^{۲*} | استادیار، گروه مهندسی شیمی، واحد کچساران، دانشگاه آزاد اسلامی، کچساران، ایران (نویسنده مسئول). faramarzi.iauy@gmail.com
سیدابوطالب موسوی پارسا | استادیار، گروه مهندسی شیمی، واحد یاسوج، دانشگاه آزاد اسلامی، یاسوج، ایران. A.ghadami80@gmail.com

چکیده

هدف: در این تحقیق نانو ذرات با دو روش هم رسوبی و رسوبی - کاهشی در شرایط بهینه سنتر شدند. با استفاده از آزمون‌های X-Ray Diffraction و طیف‌سنجی مادون قرمز فوری (FTIR) شرایط بهینه سنتر نانوذرات به روش رسوبی - کاهشی تعیین شد. در نهایت با آنالیز تصاویر گرفته شده به وسیله میکروسکوپ عبوری الکترونی از دو نمونه، متوسط اندازه نانوذرات مگنتیت سنتر شده به روش هم رسوبی 39nm و به روش رسوبی - کاهشی 4/5nm اندازه‌گیری شد. با رسم نمودار توزیع اندازه ذره‌ای، در روش هم رسوبی توزیع اندازه ذره‌ای نانو ذرات نسبتاً پهن و در روش رسوبی-کاهشی توزیع اندازه ذره‌ای نسبتاً باریک بدست آمد. در نهایت با مقایسه متوسط اندازه، توزیع اندازه ذره‌ای و مورفولوژی نانوذرات سنتر شده به دو روش ذکر شده، نانوذرات مگنتیت سنتر شده به روش رسوبی-کاهشی جهت کاربردهای دارورسانی پیشنهاد می‌شوند.

روش‌شناسی: این مطالعه از نوع پژوهشی شامل آزمایشات و بررسی مطالعات کتابخانه‌ای در مورد سیستم‌های رهایش دارو به صورت کنترل شده است. پس از انجام مطالعات کتابخانه‌ای و به دست آوردن اطلاعات کافی، تست‌های آزمایشگاهی این مطالعه انجام شد.

نتایج: با ایجاد سیستم‌های ذره‌ای، ویژگی‌های جدیدی به داروها وارد شد که قبلاً وجود نداشت. استفاده از نانوذرات منجر به بهینه‌سازی آن شده است و ویژگی‌هایی مانند هدف درمانی، بهبود نفوذپذیری سلولی، عمر طولانی‌تر زندگی و غیره که قبلاً در زمینه داروهای معمولی در دسترس نبودند را ایجاد کرده‌اند. نانوذرات سنتر شده به روش رسوبی-کاهشی که در مقایسه با روش هم رسوبی دارای خلوص بالاتر، اندازه ذرات بسیار کوچک‌تر و همچنین توزیع اندازه ذره‌ای باریک‌تر هستند، با موفقیت سنتر شدند. با توجه به این که نانوذرات مگنتیت در اندازه‌های زیر 15nm خاصیت ابر پارامغناطیس از خود نشان می‌دهند و نیز نانوذرات مناسب جهت کاربردهای دارویی باید توزیع اندازه ذره‌ای یکنواختی داشته باشند، نانوذرات سنتر شده به روش رسوبی - کاهشی جهت کاربردهای دارورسانی پیشنهاد می‌شوند.

نتیجه‌گیری: با توجه به این که نانوذرات مگنتیت در اندازه‌های زیر 15nm خاصیت ابر پارامغناطیس از خود نشان می‌دهند و نیز نانوذرات مناسب جهت کاربردهای دارویی باید توزیع اندازه ذره‌ای یکنواختی داشته باشند، نانوذرات سنتر شده به روش رسوبی - کاهشی جهت کاربردهای دارورسانی پیشنهاد می‌شوند.

کلیدواژه‌ها: نانوذرات مغناطیسی، مگنتیت، رهایش دارو، سرطان.

۱. **پژوهش حاضر برگرفته از:** رساله دکتری تخصصی رشته مهندسی شیمی - بیوشیمی و بیوتکنولوژی، سید اسماعیل محمدی مهر با عنوان: **سنتر نانو ذرات هوشمند مغناطیسی دندریمری به عنوان حامل جدید جهت تحویل سیکلوسفامید در درمان سرطان**، استاد راهنما: مهدی فرامرزی و استاد مشاور سید ابوطالب موسوی پارسا، ارائه شده در دانشگاه آزاد اسلامی واحد یاسوج در سال ۱۳۹۹-۱۳۹۸ است.
تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۱/۱۵ ؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۳/۲۸

۱. مقدمه

نانوذرات ابرپارامغناطیس مگنتیت (Fe_3O_4) به علت زیست سازگاری بالا (1)، عدم سمیت (2) خواص مغناطیسی مناسب (3) در زمینه‌های زیستی به ویژه در زمینه‌های دارورسانی هدفمند بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند.

از جمله کاربردهای زیستی این نانوذرات می‌توان به تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI)، جداسازی سلول، درمان تومور به روش هیپرترمی^۲، ترمیم بافت، سم‌زدایی از سیالات زیستی، دارورسانی هدفمند و... اشاره کرد (4-6). ذرات در سایز نانو، خواص منحصر به فردی دارند که با خواص توده ماده متفاوت است (7)، اثرات کوانتم اندازه و نسبت سطح به حجم بالای این ذرات خصوصیات مغناطیسی را تغییر می‌دهد. این نانوذرات به علت اندازه بسیار کوچکشان (زیر ۱۵ نانومتر) تحت میدان مغناطیسی به عنوان یک ذره منفرد عمل کرده و پدیده‌های ابرپارامغناطیس و تونل مغناطیسی کوانتوم را به وجود می‌آورند (8،9).

نانوذرات ابر پارامغناطیس بهبود سطح یافته مگنتیت به عنوان هسته‌های سیستم‌های دارورسانی عمل کرده و داروی بارگذاری شده بر روی سطح خود را به وسیله یک میدان مغناطیسی خارجی به بافت هدف رسانده و تا تکمیل درمان در محل نگه می‌دارند (10, 11).

روش‌های مختلفی مانند روش پیرولیز، روش چگالش بخار، روش سل-ژل، روش میکرومولسیون و روش شیمیایی برای تولید نانوذرات مغناطیسی وجود دارد (12،13). در روش شیمیایی عموماً از دو تکنیک هم رسوبی و رسوبی-کاهش استفاده می‌شود (14،15). روش شیمیایی روشی ساده است که در آن می‌توان شکل و اندازه ذرات را از طریق نوع و غلظت نمک، PH و دوره‌مزن کنترل نمود (16،17). برای اهداف دارورسانی نانوذرات مگنتیت باید ابر پارامغناطیس و کروی بوده و اندازه ذره‌ای کوچک و توزیع اندازه ذره‌ای یکنواختی داشته باشند (18).

لذا در این تحقیق نانوذرات با دو روش هم‌رسوبی و رسوبی - کاهش سنتز شده و با مقایسه محصولات سنتز شده روش رسوبی - کاهش جهت سنتز نانوذرات ابرپارامغناطیس مگنتیت به منظور کاربردهای دارورسانی پیشنهاد می‌شود.

1. Biocompatibility

2. Hyperthermia

۲. مواد و روش‌ها

۲-۱. سنتز نانوذرات مگنتیت به روش هم‌رسوبی

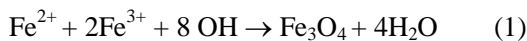
نانوذرات مگنتیت به روش جین^۱ و همکاران از رسوب‌دهی مخلوط 2:1 $Fe^{+3}:Fe^{+2}$ توسط محلول بازی NH_4OH سنتز شد (14).

۲-۲. سنتز نانوذرات مگنتیت به روش رسوبی - کاهشی

۲ میلی لیتر محلول $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ تهیه و ۱ میلی لیتر HCl با غلظت ۰/۵ مولار به آن اضافه شد. محلول به یک بشر که تحت هم‌زدن با سرعت ۵۰۰ rpm و گاز بی‌اثر نیتروژن است، منتقل شد. سپس ۲۰ میلی لیتر Na_2SO_3 ۰/۵ مولار به محلول اضافه شد. در این حالت محلول از زرد کم‌رنگ به قرمز تغییر یافت که نشان‌دهنده تشکیل کمپلکس است. به محض تغییر رنگ دوباره محلول از قرمز به زرد کم‌رنگ محلول به ظرف اصلی واکنش حاوی ۴۰۰ میلی لیتر محلول آمونیاک ۲ مولار اضافه شد و به مدت نیم ساعت تحت هم‌زدن در محیط خنثی ناشی از حضور گاز نیتروژن قرار گرفت. در این حالت رسوبی کاملاً سیاه رنگ که ناشی از تشکیل ذرات Fe_3O_4 است، تشکیل گردید. مشاهده شد که رسوب تحت اثر میدان مغناطیسی سریعاً ته‌نشین می‌شود. برای خارج کردن مواد واکنش نداده، رسوب ۵ بار با محلولی به حجم مساوی از اتانول مطلق و آب دیونیزه شستشو داده شد و ۲۴ ساعت در آن خشک گردید. این روش سنتز با $R_0=Fe^{3+}/SO_3^{2+}$ برابر ۱ و ۲ و ۴ و ۶ تکرار شد تا بهترین نسبت بدست آید.

۳. نتیجه‌گیری

به‌طور متداول مگنتیت از اضافه کردن باز به یک محلول از مخلوط کلرید Fe^{2+} و Fe^{3+} با نسبت مولی 1:2 در محدوده PH بین ۹ تا ۱۴ تشکیل گردیده و طبق واکنش زیر تهیه می‌شود.



در روش رسوبی - کاهشی به جای استفاده مستقیم از یون‌های Fe^{2+} و Fe^{3+} ، یون‌های Fe^{3+} با استفاده از عامل کاهنده SO_3^{2-} به یون‌های Fe^{2+} کاهیده می‌شود. طبق استوکیومتری واکنش هر مول SO_3^{2-} می‌تواند ۲ مول Fe^{3+} را به Fe^{2+} کاهش دهد. بنابراین، براساس تئوری نسبت اولیه

$R_0 = Fe^{3+}/SO_3^{2-}$ باید برابر ۶ باشد تا بتوان نسبت ۱:۲ را برای Fe^{+3}/Fe^{+2} بدست آورد. لیکن واکنش کاهش به دلیل تعادلی بودن می‌تواند تحت تاثیر عوامل مختلفی از جمله PH نهایی واکنش (در $R_0=3$ برابر 10/5 است) غلظت HCl، $FeCl_3$ و Na_2SO_3 قرار گیرد. بنابراین، نسبت اولیه $R_0=6$ ممکن است نسبت ایده‌آلی نباشد. در هنگام اضافه کردن محلول Na_2SO_3 به محلول $FeCl_3$ مخلوطی از یون‌های Fe^{3+} و SO_3^{2-} به وجود می‌آید. محلول قرمز میانی کمپلکس بین Fe^{3+} و SO_3^{2-} بوده و نشان‌دهنده آن است که هنوز کاهشی صورت نگرفته است، زیرا اگر در این حالت محلول آمونیاک به این مخلوط اضافه شود، رسوب سیاه Fe_3O_4 تشکیل نمی‌شود. این نشان دهنده آن است که تا قبل از تغییر رنگ محلول از قرمز به زرد، کاهشی انجام نشده است. انتقال از یون‌ها از کمپلکس به یون Fe^{2+} یک فرآیند سریع می‌باشد، در حالی که اکسید شدن دوباره Fe^{2+} به وسیله اکسیژن حل شده در محیط واکنش یک فرآیند بسیار کند است. بنابراین، می‌توان به وسیله اضافه کردن یک باز در لحظه تغییر رنگ از اکسایش دوباره Fe^{2+} به Fe^{3+} جلوگیری کرد. در این تحقیق برای بدست آوردن نسبت ایده‌آل R_0 در غلظت ثابت $FeCl_3$ ۰/۳ مولار، این نسبت بین اعداد ۱ و ۶ تغییر داده شد. رنگ رسوب خود می‌تواند به عنوان یک عامل کیفی تشخیص خلوص نانوذرات مگنتیت باشد. مگنتیت خالص به رنگ سیاه رنگ است. سرعت ته‌نشینی نمونه‌ها تحت تاثیر یک آهن ربا با قدرت ۰/۵ تسلا مقایسه شد. در جدول ۱ رنگ سوسپانسیون حاصل و سرعت ته‌نشینی آن در R_0 های مختلف آمده است.

جدول ۱. خصوصیات سوسپانسیون‌های نانوذرات در R_0 های مختلف

R_0	رنگ	سرعت ته‌نشینی
6	آجری	تحت تاثیر میدان قرار نگرفت
5	قهوه‌ای کم‌رنگ	بسیار کند
3	کاملاً سیاه	بسیار سریع
2	قهوه‌ای بسیار پررنگ	نسبتاً سریع
1	قهوه‌ای	کند

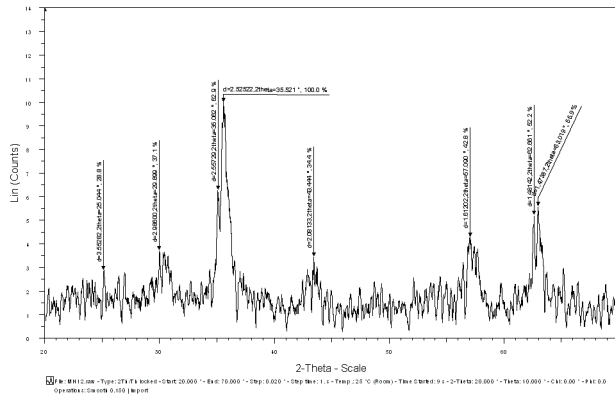
بررسی ماهیت نانوذرات سنتز شده به روش رسوبی-کاهشی در نسبت ($R_0=3$) توسط تست

XRD و طیف سنجی مادون قرمز (FTIR)

شکل ۱ آنالیز X-Ray Diffraction (XRD) نمونه توسط دستگاه rA Rigaku D/max را

نشان می‌دهد. تمامی پیک‌ها منطبق بر پیک‌های استاندارد Fe_3O_4 هستند. تنها دو پیک در کنار پیک‌های شاخص ۳۵/۵۲ و ۶۲/۶۶ درجه وجود دارد. این پیک‌ها نشان دهنده اکسیدهای مگنتیت

میانی مانند Fe_3O_4 است. X مقداری بسیار نزدیک به ۳ دارد که با مقایسه نمودارهای مربوط به اکسیدهای ناکامل مگنتیت می توان گفت که در این کار X بسیار ناچیز و برابر با ۲/۹۴ می باشد.



شکل ۱. نمودار XRD بدست آمده از نانو ذرات سنتز شده به روش رسوبی کاهشی در $R_0=3$



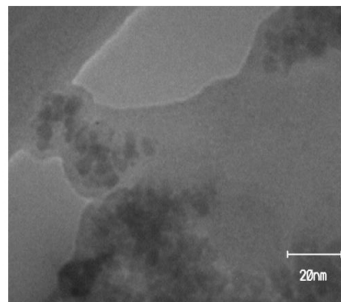
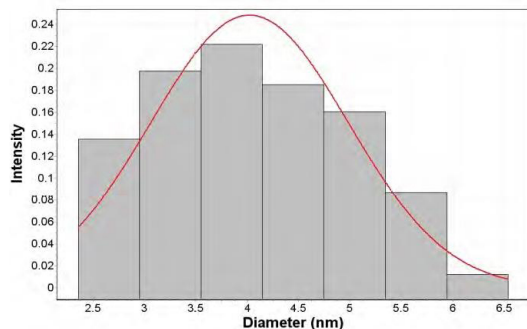
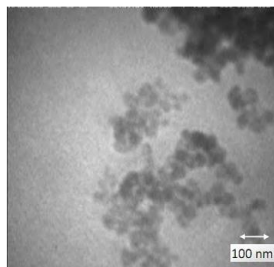
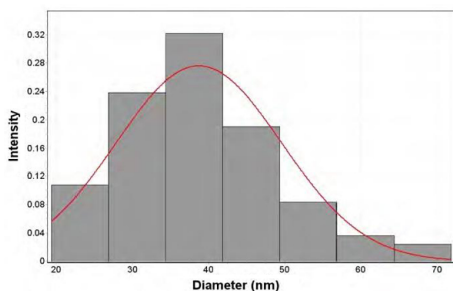
شکل ۲. طیف عبوری FTIR از نمونه سنتز شده به روش رسوبی کاهشی در $R_0=3$

پیک عبوری در 588 cm^{-1} و 443 cm^{-1} مربوط به ارتعاش کششی و ارتعاش خمشی پیوند Fe-O در موقعیت های تتراهدرال و اکتاهدرال می شود. این دو پیک IR در نمونه نسبت به سایر مقالات به طول موج های بالاتری شیفیت پیدا کرده است که این امر می تواند مربوط به اندازه بسیار ریز ذرات باشد. زمانی که سایز ذرات Fe_3O_4 به ابعاد نانو کاهش می یابد، ثابت نیروی پیوند افزایش خواهد یافت، زیرا تعداد زیادی از پیوندهای اتم های سطحی در نتیجه بازآرایی الکترون های غیرمستقر موجود در سطح ذرات شکسته می شوند. در نتیجه طیف FTIR نانو ذرات

Fe_3O_4 یک جابجایی آبی^۱ (جابجایی به سمت طول موج‌های بلندتر) را نشان می‌دهد و باند جذبی مشخصه پیوند Fe-O به سمت طول موج‌های بلندتر حدود 588 cm^{-1} منتقل می‌شود. همچنین پیک عبوری در 629 cm^{-1} در محدوده مگنتیت قرار دارد.

مقایسه توزیع اندازه ذره‌ای نمونه‌های سنتز شده به دوروش هم‌رسوبی و رسوبی - کاهشی

شکل ۳ تصویر TEM دو نمونه سنتز شده به ترتیب به دوروش هم‌رسوبی و رسوبی - کاهشی به وسیله دستگاه میکروسکوپ عبوری الکترونیکی ساخت کارخانه Zeiss مدل CEM902A، را نشان می‌دهد. همانطور که در شکل a و b دیده می‌شود، ذرات دارای حداقل اندازه ۲۰ و حداکثر ۷۰ نانومتر می‌باشند، و توزیع اندازه ذرات از توزیع نرمال تبعیت می‌کند. این توزیع دارای متوسط اندازه ذره ۳۹ نانومتر و واریانس ۱۱ نانومتر می‌باشد. در شکل c و d توزیع اندازه ذرات سنتز شده به روش رسوبی - کاهشی نشان داده شده است. منحنی توزیع نرمال بر روی این نمودار برازش شده و اندازه متوسط ذره ۴/۵ نانومتر و واریانس ۰/۹۶ نانومتر بدست آمد.



شکل ۳. تصویر TEM و نمودار توزیع اندازه ذره نمونه‌های سنتزی به دوروش هم‌رسوبی و رسوبی - کاهشی

در این تحقیق نانوذرات سنتز شده به روش رسوبی - کاهشی که در مقایسه با روش هم رسوبی دارای خلوص بالاتر، اندازه ذرات بسیار کوچک تر و همچنین توزیع اندازه ذره ای باریک تر هستند، با موفقیت سنتز شدند. با توجه به اینکه نانوذرات مگنتیت در اندازه های زیر 15 nm خاصیت ابر پارامغناطیس از خود نشان می دهند و نیز نانوذرات مناسب جهت کاربردهای دارویی باید توزیع اندازه ذره ای یکنواختی داشته باشند، نانوذرات سنتز شده به روش رسوبی - کاهشی جهت کاربردهای دارورسانی پیشنهاد می شوند.

۴. تقدیر و تشکر

محققان این پژوهش بر خود فرض می داند تشکر صمیمانه خود را از کارکنان و مسئولان محترم دانشگاه آزاد اسلامی واحد یاسوج که ما را در انجام و ارتقاء کیفی این پژوهش یاری دادند، اعلام نمایند.

References

1. Moghimi SH, Hunter AC, Murray JC. Long-Circulating and target-specific nanoparticles. *Pharma Rev.* 2001; 53: 283-318.
2. Bulte JWM, Kraitchman DL. Iron oxide MR contrastagent for molecular and cellular imaging. *NMR Biomed.* 2004; 17:484-99.
3. Yoo HS, Park TG. Folate-receptor-targeted delivery of Doxorubicin nano-aggregates stabilized by Doxorubicin-PEG-folate conjugate. *Journal of Controlled Release*, 2004; 100: 247-256.
4. Sun C, Lee JSH, Zhang M. Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2008; 60: 1252-1265.
5. Rana S, Gallo A, Srivastava RS, Misra RDK. On the suitability of nano ferrites as a magnetic carrier for drug delivery: Functionalization, conjugation and drug release kinetics. *Acta Biomaterialia.* 2007; 3: 233-242.
6. Gupta Ak, gupta M. Synthesis and surface engineering of Iron oxide nanoparticles for biomedical. Applications. *Biomaterials.* 2005; 26: 3995-4021.
7. Choi H, Choi SR, Zhou R, Kung HF, Weichen I. Iron oxide nanoparticles as magnetic resonance contrast agent for tumor imaging via folate receptor-targeted delivery. *Acad Radiol.* 2004; 11: 996-1004.
8. Arbab AS, Bashaw LA, Miller BR, Jordan EK, Lewis BK, Kalish H, Frank JA. Characterization of biophysical and metabolic properties of cells labeled with superparamagnetic iron oxide nanoparticles and transfection agent for cellular MR imaging. *Radiology.* 2003; 229(3): 838-846.
9. Pankhurst QA, Connolly J, Jones SK, Dobson J. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *J Phys D Appl Phys.* 2003; 36: 167-181.
10. Guo Sh, Li D, Zhang L, Li J, Wang E. Monodisperse mesoporous supermagnetic single-crystal magnetite nanoparticles for drug delivery. *Biomaterials.* 2009; 30: 1881-1889.
11. Zhang Y, Kohler N, Zhang M. Surface modification of superparamagnetic magnetite nanoparticles and their intracellular uptake. *Biomaterials.* 2002; 23: 1553-1561.
12. Meng JH, Yang GQ, Yan LM, Wang XU. Synthesis and characterization of magnetic. nanometer pigment Fe₃O₄. *Dyes and Pigment.* 2005; 66: 109-113.
13. Lu AH, Salabas EL, Schüth F. Magnetic Nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application. *Angew Chem Int Ed.* 2007; 46: 1222-1244.
14. Jain TK, Morales MA, Sahoo SK, Leslie-Pelecky L, Labhasetwar V. Iron oxide nanoparticles for sustained delivery of anti cancer agent. *Mol Pharm.* 2005; 2: 194-205.
15. Shengchun Qu, Yang H, Ren D, Kan S, Zou G, Li D, Li M. Magnetite nanoparticles prepared by precipitation from partially reduced ferric chloride aqueous solutions. *Journal of Colloid and Interface Science.* 1999; 215: 190-192.
16. Forge D, Roch A, Laurent S, Tellez H, Gossuin Y, Renaux F, Elst LV, Muller RN. Optimization of the synthesis of superparamagnetic contrast agents by the design of experiments method. *J.Phys.Chem.* 2008; 112: 19178-19185.

17. Andrade AL, Souza DM, Ppereira MC, Fabris JD, Domingues RZ. PH efect on the synthesis of magnetite nanoparticles by the chemical reduction-precipitation method. *Quim Nova*, 2010; 33: 524-527.
18. Das M, Mishra D, Maiti TK, Basak A, Pramanik P. Bio-functionalization of magnetite nanoparticles using an aminophosphonic acid coupling agent, new Ultradispersed, iron-oxide Folate nanoconjugates for cancer-specific targeting. *Nanotechnology*. 2008; 19: 5101-5115
19. Domracheva NE, et al. Iron-containing poly(propylene imine) dendromesogens with photoactive properties. *Macromol. Chem. Phys.* 2010; 211: 791–800.
20. Fahmi A, et al. Water-soluble CdSe nanoparticles stabilised by dense-shell glycodendrimers. *New J. Chem.* 2009; 33: 703–706.
21. Oerlemans, C, Deckers R, Storm G, Hennink WE, Nijssen JFW. Evidence for a new mechanism behind HIFU-triggered release from liposomes. *Journal of Controlled Release*. 2013; 168(3): 327-333.
22. Mura S, Nicolas J, Couvreur P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. *Nature materials*. 2013; 12(11): 991-1003.
23. Hirsjarvi S, Passirani C, Benoit JP. Passive and active tumour targeting with nanocarriers. *Current drug discovery technologies*. 2011; 8(3): 188-196.
24. Gu FX, et al. Targeted nanoparticles for cancer therapy. *Nano today*. 2007; 2(3): 14-21.
25. Abou-Jawde R, Choueiri T, Alemany C, Mekhail T. An overview of targeted treatments in cancer. *Clinical therapeutics*. 2003; 25(8): 2121-2137.
26. Vogel CL, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2002; 20(3): 719-726.
27. Moghimipour E, Aghel N, Mahmoudabadi AZ, Ramezani Z, Handali S. Preparation and characterization of liposomes containing essential oil of Eucalyptus camaldulensis leaf. *Jundishapur journal of natural pharmaceutical products*. 2012; 7(3): 117-122.
28. Faraji AH, Wipf P. Nanoparticles in cellular drug delivery. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2009; 17(8): 2950-2962.
29. Cho K, Wang X, Nie S, Shin DM. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. *Clinical cancer research*. 2008; 14(5): 1310-1316.
30. Schwartzberg LS, Arena FP, Mintzer DM, Epperson AL, Walker MS. Phase II multicenter trial of albumin-bound paclitaxel and capecitabine in first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2012; 12(2): 87-93.

استناد به این مقاله:

محمدی مهر، سیداسماعیل؛ فرامرزی، مهدی؛ موسوی پارسا، سیدابوطالب (۱۳۹۹). سنتز و بررسی نانوذرات مغناطیسی مگنتیت (Fe_3O_4) به منظور ارائه بهترین روش سنتز برای رهایش دارو به صورت کنترل شده در درمان انواع سرطان. *بیولوژی کاربردی*، دوره ۱۰، شماره ۳۸، ص ۲۵-۳۴.