



## مطالعات سینتیکی و بررسی تغییرات ضریب نفوذ رهایش داروهای دوکسوروبیسین - کرایسین پوشش داده شده با نانوذرات مغناطیسی و کوپلیمرهای پلی کاپرولاکتون - پلی اتیلن گلیکول

سحر جهانگیری

گروه مهندسی شیمی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران

لیلا امیرخانی\*

گروه مهندسی شیمی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران

Email: l-amirkhani@iau-ahar.ac.ir

ابوالفضل اکبرزاده

گروه نانوتکنولوژی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی پیشرفته، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

رضا حاجی محمدی

گروه مهندسی شیمی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران

### چکیده

در سال‌های اخیر توسعه نانوذرات در زمینه رهایش دارو بسیار مورد توجه قرار گرفته است. هدف این تحقیق توسعه روش‌های جدید برای اصلاح فیزیکی نانوذرات سوپرا پارامغناطیسی  $Fe_3O_4$  با پلیمرها از طریق احتباس فیزیکی می‌باشد. در این تحقیق، پس از سنتز کوپلیمر زیست تخریب پذیر پلی کاپرولاکتون- پلی اتیلن گلیکول مغناطیسی، داروهای ضد سرطان دوکسوروبیسین و کرایسین در این پلیمرها، به روش امولسیون دو گانه (w/o/w) انکپسوله شدند. تاثیر دما و pH در رهایش داروها مورد بررسی قرار گرفت. بعد از انجام مطالعات سینتیکی، ضریب نفوذ رهایش دارو نیز مورد مطالعه قرار گرفت. توزیع دارو یکنواخت در نظر گرفته شد و سیستم در مختصات کارترین فرض شد. نتایج نشان دادند ضریب نفوذ رهایش داروها از قانون فیک تبعیت کرد. ابتدا به دلیل اختلاف غلظت زیاد داروها در زمان‌های اولیه ضریب نفوذ بیش تر بود ولی بعد با گذشت زمان و با کاهش اختلاف غلظت ضریب نفوذ کاهش پیدا کرد و ثابت ماند.

**کلید واژه:** نانوذرات مغناطیسی - دوکسوروبیسین - کرایسین - ضریب نفوذ - رهایش دارو.

**مقدمه**

توسعه نانو فناوری در علوم زیستی منجر به ایجاد شاخه‌ی جدیدی به نام نانوپزشکی شده است که با تحولی شگرف در زمینه‌های مختلف این علوم همراه بوده است. پیدایش ابزارهایی در مقیاس نانو افق وسیعی را در درمان و تشخیص بیماری‌ها به ویژه تشخیص سرطان و جلوگیری از پیشرفت آن، تهیه حامل‌های دارویی، تصویر برداری و زیست حسگرها... گشوده است. این سیستم‌ها می‌توانند به سهولت با مولکول‌های زیستی (بیولوژیک) هم در سطح سلول‌ها و هم در داخل آن‌ها ارتباط متقابل برقرار کنند و در اثر دسترسی به نقاطی از نواحی بدن که قبلاً تصور آن امکان‌پذیر نبود، بسیاری از فرآیندهای زیستی را که منجر به پیدایش برخی بیماری‌ها از جمله سرطان می‌گردد، به موقع تشخیص دهند [۱].

هنوز هم سرطان یکی از چالش برانگیزترین بیماری محسوب می‌شود. با گسترش دانش پیرامون این بیماری پیشرفت‌های زیادی نیز برای درمان آن صورت پذیرفته است. با وجود این، اثرات سمی داروهای شیمی درمانی همچنان یکی از معضلات درمان به شمار می‌آید، زیرا این داروها غالباً به طور غیراختصاصی عمل می‌کنند. در طول دو دهه‌ی گذشته سیستم‌های دارورسانی نوینی ابداع شده‌اند که تا حدودی توانسته‌اند مشکلات مربوط به شیمی درمانی را مرتفع نمایند. از جمله این سیستم‌ها نانوذرات حاوی ترکیبات آلی و معدنی هستند. برخی از این سیستم‌ها هم اکنون راه خود را به بازار دارویی باز نموده‌اند و بسیاری دیگر مراحل پیش بالینی خود را می‌گذرانند. بسیاری از نانوذرات جدید معضل مقاومت سلولی به دارو را نیز برطرف نموده‌اند و عرصه‌ی جدیدی را در درمان سرطان فراهم کرده‌اند [۲-۳].

در ۲۵ سال اخیر روش‌های پیش تری برای درمان سرطان مورد استفاده قرار گرفته است. هدف‌های جدید درمانی از جمله گلبول‌های قرمز خون که سبب سوخت رسانی به سلول‌های سرطانی می‌شوند و استفاده از ترکیب‌های درمانی هدفمند که در عملکرد خود بسیار دقیق هستند از آن جمله‌اند [۴-۵].

هدف از تهیه این معرف‌های جدید افزایش طول عمر و کیفیت زندگی بیماران سرطانی است. میزان تغییر در کیفیت زندگی و در نتیجه توقع زندگی مستقیماً به قابلیت عملکرد هدفمند این نوع درمان‌ها بستگی دارد [۶-۷].

پلیمرهای طبیعی، سنتزی و نیمه‌سنتزی مهم‌ترین مواد در تهیه ترکیب‌های سازگار با محیط زیستی هستند و از بین آن‌ها کوپلیمرهای سنتزی با ساختمان‌های کاملاً کنترل شده و خواص فیزیکی و شیمیایی قابل تنظیم بیش از بقیه پلیمرها به ویژه در حیطه نانو فناوری دارویی مورد توجه و تحقیق قرار گرفته‌اند. هدف اصلی از طراحی هر سیستم دارو رسانی موثر، هدفمند کردن دارو به سلول‌ها یا بافت‌های خاص در بدن است که منجر به افزایش اثرات درمانی دارو، کاهش عوارض جانبی دارو و کاهش دوز درمانی دارو و در نهایت اصلاح خواص فیزیکی شیمیایی دارو می‌شود. نانو ذرات مغناطیسی و کوپلیمرهای سنتزی به طور قابل ملاحظه‌ای توانسته‌اند به این اهداف دست یابند و محدودیت‌هایی از قبیل جذب پائین، محلولیت کم، پایداری پائین، رهش انفجاری و یا انکپسولاسیون ناقص داروها را مرتفع سازند [۸-۹].

از سوی دیگر با اصلاح و توسعه ساختمان کوپلیمرهای دو گانه دوست که از مونومرهای آبدوست و آبگریز تشکیل شده‌اند مشکلات مربوط به محلولیت یا جذب ناکافی سیستم‌های دارو- پلیمر نیز تا حدود زیادی مرتفع شده است. با قرار گیری لیگاندهای خاص بر روی سطح نانوذرات می‌توان آن‌ها را برای اتصال به گیرنده‌های خاص سلولی و در نتیجه دارورسانی هدفمند به سلول مورد استفاده قرار داد. یک نمونه از دارورسانی هدفمند، قرار گیری آنتی بادی بر سطح نانوذرات برای اتصال به آنتی ژن خاص در سطح تومور است. در کل هدف از بهینه‌سازی سطحی نانوذرات و هدفمند سازی آن‌ها افزایش احتمال دارو رسانی به سلول‌های تومور و کاهش عوارض جانبی ناشی از داروها است [۱۰-۱۱].

رهايش دارو از نانو ذرات دارویی، تعیین کننده اصلی اثر بیولوژیکی آن است. در نتیجه، ارزیابی سینتیک رهايش دارو از اهمیت ویژه‌ای در این زمینه برخوردار است. استفاده از

به مدت ۷ روز و در فواصل زمانی معین ۳ میلی لیتر از بخش شفاف محلول نمونه برداری شده و همان موقع ۳ میلی لیتر محلول بافر فسفات به آن جایگزین شد و در پایان ۷ روز حدود ۲۰ نمونه تهیه شد و با استفاده از اسپکتروفتومتر UV و رسم منحنی کالیبراسیون مقدار کرایسین و دوکسوروبیسین در نمونه‌های جمع‌آوری شده اندازه‌گیری شدند. برای بررسی تاثیر pH در رهش دارو آزمایش رهش دارو در محلول بافر اسیدی استات در pH=۵/۸ و در دمای ۴۰°C تکرار شد [۱۲].

#### - مطالعات سینتیکی رهایش داروها

بررسی سینتیکی آزادسازی داروهای کپسوله شده، بر اساس چهار مدل درجه صفر، درجه اول، هیگوجی و کورسمیر- پیاس انجام پذیرفت.

مدل مرتبه صفر (Zero order model)

مدل مرتبه صفر ایده‌آل ترین نوع رهایش است و انتظار می‌رود که آن دسته از داروها که باید سطح آن‌ها در خون ثابت بماند، از این سینتیکی تبعیت کنند. بطور مثال داروهای قلبی و داروهای کنترل کننده فشار خون غالباً از مدل مرتبه صفر تبعیت می‌کنند.

در این مدل، مقدار داروی حل شده، مستقل از میزان داروی اولیه است:

$$Q_t = k_0 t + Q_0 \quad (1)$$

در این رابطه  $Q_t$  معادل مقدار داروی حل شده تا زمان  $t$ ،  $k_0$  ثابت سرعت دارو و  $Q_0$  مقدار اولیه دارو در محیط بافری است که اغلب مقدار آن برابر صفر است.

روش دیگر برای بیان مدل مرتبه صفر بر اساس کسر رهش دارو ( $M_t/M_\infty$ ) تا زمان  $t$ :

$$M_t/M_\infty = K_0 t \quad (2)$$

مدل‌های سینتیکی اغلب در توضیح مکانیسم انتشار، مفید است که به نوبه‌ی خود می‌تواند در کنترل رهایش دارو مورد استفاده قرار گیرد. یکی دیگر از مزایای سینتیکی، نشان دادن چندین اطلاعات رهایش با یک یا دو پارامتر می‌باشد. علاوه بر این یک پارامتر سینتیکی می‌تواند برای مطالعه اثرات فاکتورهای فرمولاسیون روی رهایش دارو برای بهینه سازی و همچنین کنترل رهایش استفاده شود.

در این تحقیق، نانوذرات مگنتیت پوشش داده شده با PCL-PEG-PCL به عنوان یک سیستم دارورسانی موفق گزارش شده است. به این منظور، مطالعات سینتیکی رهایش داروهای ضد سرطان دوکسوروبیسین - کرایسین کپسوله شده در کوپلیمر پلی کاپرولاکتون - پلی اتیلن گلیکول، که توسط نانوذرات مغناطیسی اصلاح شده بود، انجام گرفت و انتقال جرم و تغییرات ضریب نفوذ رهایش دارو نیز مورد بررسی قرار گرفت.

#### مواد و روش‌ها

- انکپسوله کردن داروها

در این تحقیق، برای بررسی رهش دارو و انجام مطالعات سینتیکی و بررسی ضریب نفوذ داروها، ابتدا کوپلیمر زیست تخریب پذیر پلی کاپرولاکتون - پلی اتیلن گلیکول سنتز گردید. نانوذرات مغناطیسی آهن نیز تهیه شدند و داروهای ضد سرطان دوکسوروبیسین و کرایسین با استفاده از کوپلیمر تهیه شده حاوی نانو ذرات مغناطیسی آهن به روش امولسیون دو گانه (w/o/w) تهیه شدند. بهره انکپسولاسیون دارو در حدود ۹۶٪ به دست آمد. جزئیات روش سنتز و تعیین خواص نمونه‌های سنتز شده در مطالعات قبلی آمده است [۱۲].

- آزمایشات رهش دارو

وزن مشخصی از نانوذرات لیوفیلیزه حاوی دوکسوروبیسین - کرایسین در ۳۰ میلی لیتر محلول بافر فسفات ۰/۵ مولار (۰/۳۵) مول دی سدیم هیدروژن فسفات با تنظیم pH در ۷/۴) سوسپانسه شد. محلول در انکوباتور شیکردار در ۳۷°C قرار گرفت.

جامع‌ترین معادله برای توصیف رهایش دارو، معادله نیمه تجربی شناخته شده بر اساس بیان قانون قدرت است که توسط کورسمیر و همکارانش در سال ۱۹۸۳ میلادی طراحی شد. برای تعیین مکانیسم انتشار دارو باید ۶۰٪ از داده‌های ابتدایی رهایش بر این مدل منطبق باشند. معادله کورسمیر-پپاس بصورت معادله ۷ بیان می‌شود [۱۴]:

$$\log(M_t/M_\infty) = \log k + n \log t \quad (۸)$$

- مطالعات ضریب نفوذ برای رهایش داروها -  
نفوذ را می‌توان به صورت یک جابجایی شبکه‌ای از مولکول-ها در اثر گرادیان غلظت تعریف نمود که برای مطالعه آن از قانون نفوذ فیک استفاده شد [۱۵].  
عبارت ریاضی حاکم بر نفوذ جسم بر اساس قانون دوم نفوذ فیک است:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} \right) \quad (۹)$$

که در آن c غلظت دارو، t نشان دهنده زمان، D ضریب نفوذ و x، y و z سه مختصات مکانی (کارترین) هستند [۹].

### یافته‌ها و بحث

- رهایش دارو -  
اندازه گیری pH مایعات خارج سلولی تومورهای جامد نشان داده است که pH های اسیدی برای رشد تومورهای جامد مناسب است. با توجه به این واقعیت اقدام به تهیه نانوپارسیکل-های حساس به pH حاوی داروهای ضدسرطان شده است. با توجه به اینکه رهش دوکسوروبیسین - کرایسین از PCL<sub>1000</sub>-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-PCL<sub>1000</sub>-PEG<sub>4000</sub>-DoX-Chr در pH=۵/۸ بیش تر از pH=۷/۴ انجام می‌گیرد. بنابراین می‌توان انتظار داشت که درصد رهش دارو در محیط اسیدی مایعات خارج سلولی تومور بهتر از سایر سلول‌ها انجام می‌گیرد. رهش داروی دوکسوروبیسین بعد از ۱۴۴ ساعت در pH معادل ۷/۴ برابر ۲۶/۵ درصد و در pH معادل ۵/۸ برابر ۳۰/۶۱ درصد بدست آمد. در مورد داروی کرایسین میزان رهش دارو بعد از ۱۴۴

مدل مرتبه اول (First order model)

مدل مرتبه اول برای توصیف سینتیک جذب یا دفع برخی از داروها بکار می‌رود. رهایش دارویی که از سینتیک مرتبه اول تبعیت می‌کند، در ادامه بیان می‌شود:

$$dC/dt = -kC \quad (۳)$$

در رابطه k ثابت سرعت مرتبه اول است که در واحد زمان بیان می‌شود. این رابطه را می‌توان بصورت زیر بیان کرد که در آن C<sub>0</sub> نشان دهنده غلظت اولیه دارو است.

$$\log C = \log C_0 - kt/2.30 \quad (۴)$$

روش دیگر برای بیان مدل مرتبه اول بر اساس کسر رهش دارو (M<sub>t</sub>/M<sub>∞</sub>) تا زمان t:

$$M_t/M_\infty = 1 - \exp(-K_1 t) \quad (۵)$$

مدل هیگوچی (Higuchi model)

مدل هیگوچی در بیان رهایش دارو از ماتریکس‌های همگن بکار می‌رود. در این حالت رهایش دارو به وسیله نفوذ مواد محلول در ماتریکس کنترل و محدود می‌شود و مکانیسم آزاد سازی از دیفوزیون پیروی می‌کند. در این مدل مقدار داروی حل شده با ریشه دوم زمان در ارتباط است که در آن Q<sub>t</sub> مقدار داروی آزاد شده در لحظه t و k ثابت سرعت هیگوچی می‌باشد. در این مدل مقدار داروی حل شده با ریشه دوم زمان در ارتباط است [۱۳]:

$$Q_t = kt^{0.5} \quad (۶)$$

روش دیگر برای بیان مدل هیگوچی بر اساس کسر رهش دارو (M<sub>t</sub>/M<sub>∞</sub>) تا زمان t:

$$M_t/M_\infty = K_H \sqrt{t} \quad (۷)$$

مدل کورسمیر-پپاس (Korsmeyer-Peppas model)

است و به یک نزدیک تر می باشد. هر چقدر میزان  $R^2$  بالاتر باشد داده ها تطابق بهتری با مدل دارند. پس می توان نتیجه گرفت که رهایش داروی دوکسوروبیسین از این مدل پیروی می کند. در این تحقیق با توجه به ضریب همبستگی، رهایش داروی کرایسین از نانو ذرات مغناطیسی- پلیمری، از مدل کورسیمیر-پپاس تبعیت کرد. برای تعیین مکانیسم انتشار دارو باید  $0.60$ ٪ از داده های ابتدایی رهایش بر این مدل منطبق باشند که این تطابق وجود دارد. در مورد این مدل مقادیر  $n$  کم تر از  $0.45$ ، ناشی از رهایش دارو به صورت پدیده واپخش یا قانون انتشار فیکه بوده است. با توجه به مقدار  $n$  می توان نتیجه گرفت که در این سامانه نفوذ از نوع نفوذ فیکه است.

ساعت در pH معادل  $7/4$  برابر  $45$  درصد و در pH معادل  $5/8$  برابر  $49$  درصد بود.

- مطالعات سینتیکی رهایش داروها

بررسی سینتیکی آزادسازی داروهای کیسوله شده، بر اساس چهار مدل درجه صفر، درجه اول، هیگوجی و کورسیمیر- پپاس در pH معادل  $5/8$  انجام پذیرفت. داده های حاصل از مدل های مذکور برازش شده و بر اساس ضریب همبستگی  $R^2$  در جدول ۱ مورد ارزیابی قرار گرفتند. در مورد داروی دوکسوروبیسین، در مدل هیگوجی  $R^2 = 0.9017$  محاسبه شد که با توجه به مدل مرتبه صفر، مدل مرتبه اول و مدل کورسیمیر- پپاس عدد ضریب همبستگی در این مدل بیش تر

نوع مدل دارو	مدل مرتبه صفر		مدل مرتبه اول		مدل هیگوجی		مدل کورسیمیر-پپاس		
	K	$R^2$	K	$R^2$	$K_H$	$R^2$	N	K	$R^2$
دوکسوروبیسین	0/0015	0/7982	0/0008	0/8252	0/0204	0/9017	0/2794	0/0617	0/8353
کرایسین	0/0025	0/7754	0/0016	0/8575	0/036	0/9381	0/2684	0/12	0/9639

که در آن  $M_t/M_\infty$  کسر رهش دارو،  $D$  ضریب نفوذ دارو در داخل سیستم و  $L$  نشان دهنده ضخامت کل است. نمودارهای تغییرات ضریب نفوذ بر حسب زمان برای داروی دوکسوروبیسین و کرایسین به ترتیب در شکل ۱ و شکل ۲ نشان داده شدند.

همواره جریان از یک منطقه با غلظت بالاتر با یک شیب متناسب به یک منطقه با غلظت پایین تر حرکت می کند که در اینجا ابتدا به دلیل اختلاف غلظت زیاد داروها در زمان های اولیه ضریب نفوذ بیش تر است ولی بعد با گذشت زمان و با کاهش اختلاف غلظت ضریب نفوذ کاهش پیدا می کند و ثابت می ماند [۱۶].

- محاسبه ضریب نفوذ برای رهایش داروها در سیستم کارترین

در این بخش توزیع دارو یکنواخت در نظر گرفته شد و سیستم در مختصات کارترین فرض شد.

حل دقیق معادله قانون دوم فیکه به صورت معادله ۱۰ و حل تقریبی برای کسر رهش کم تر از  $0.6$  به صورت رابطه ۱۱ بود که با قرار دادن کسر رهش دارو در رابطه ۱۱ در ضخامت های مختلف  $150$ ،  $100$ ،  $70$ ، ضریب نفوذ بدست آمد.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \exp\left(\frac{-D(2n+1)^2\pi^2 t/L^2}{(2n+1)^2}\right) \quad (10)$$

$$\frac{M_t}{M_\infty} \leq 0.6 \quad (11)$$

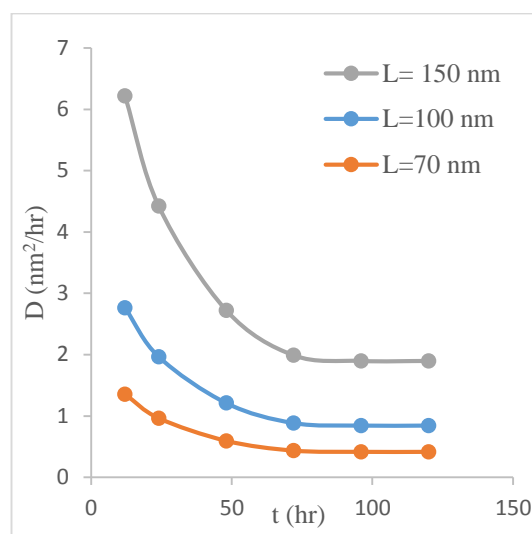
$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{Dt}{\pi L^2}\right)^{\frac{1}{2}}$$

نتایج حاصل از آزمون‌های مختلف و تأیید ساختار کوپلیمرهای سنتز شده، نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن که از قبل تهیه شده بودند به همراه داروی ضدسرطان دوکسوروبیسین به روش امولسیون دوگانه (W/O/W) در داخل نانوذرات کوپلیمری سنتز شده انکپسوله شدند و درصد انکپسولاسیون دارو برای این کوپلیمر مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت.

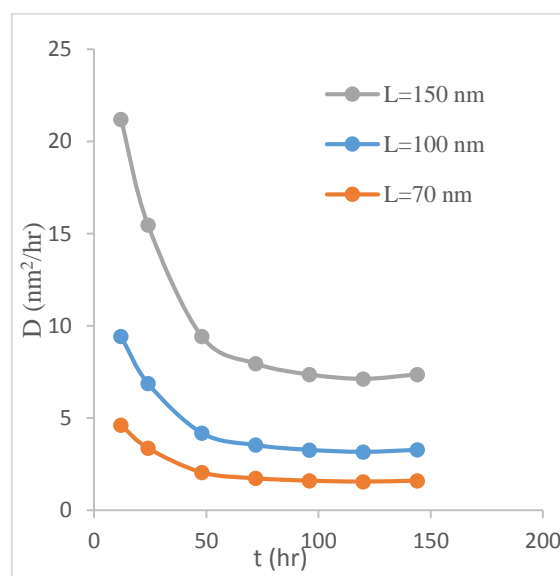
نمونه‌ها به منظور آزمایش‌های *in-vitro* (رهش دارو) لیوفلیزه شده و در فریز درایر نگهداری شدند. میزان رهش دارو در pH های مختلف بررسی شد. در pH اسیدی میزان رهش دارو بیش تر از محیط خنثی و محیط بازی است که دلیل اصلی آن راحت تر دگرده شدن این نانوذرات در محیط اسیدی می‌باشد در ضمن چون مایع خارج سلولی تومور دارای محیط اسیدی می‌باشد، پس رهش دارو در این محیط بسیار خوب انجام می‌گیرد.

همچنین مطالعاتی در مورد سینتیک رهش دارو و محاسبه ضریب نفوذ برای رهش دارو انجام گرفت. توزیع دارو یکنواخت در نظر گرفته شد و سیستم در مختصات کارترین فرض شد. نفوذ را می‌توان به صورت یک جابجایی شبکه‌ای از مولکول‌ها در اثر گرادیان غلظت تعریف نمود که برای مطالعه آن از قانون نفوذ فیک استفاده شد. ابتدا به دلیل اختلاف غلظت زیاد داروها در زمان‌های اولیه ضریب نفوذ برای هر دو دارو بیش تر بود ولی بعد با گذشت زمان ضریب نفوذ کاهش پیدا کرد و ثابت ماند و اندازه داروی بارگذاری شده با گذشت زمان تغییر پیدا کرد.

استفاده از نانو داروها به ویژه نانوذرات مغناطیسی پوشش داده شده با پلیمرهای زیست سازگار و زیست فرسایش، به جای روش‌های سنتی و مرسوم شیمی درمانی، روشی مطمئن و بسیار مناسب و کم هزینه می‌تواند باشد. تمایل به سمت میدان مغناطیسی توسط نانوذرات مغناطیسی، ویژگی‌ای است که منجر به هدفمند شدن داروهای متصل شده به این ذرات در بدن می‌شود. لذا نانوذرات مغناطیسی راه حلی برای حمل دارو به نواحی مد نظر در بدن هستند. اعمال میدان مغناطیسی



شکل ۱: تغییرات ضریب نفوذ بر حسب زمان برای داروی دوکسوروبیسین



شکل ۲: تغییرات ضریب نفوذ بر حسب زمان برای داروی کرایسین

## نتیجه‌گیری

به منظور کاربردهای تحویل دارو، نانوذرات با اندازه‌ی کم تر از ۱۰۰ نانومتر بسیار مطلوب می‌باشند. قدم اول برای دسترسی به این هدف، تهیه هسته‌ی مرکزی نانوذرات هیبریدی یعنی نانوذرات سوپراپارامغناطیسی آهن ( $Fe_3O_4$ ) با اندازه‌ی کم تر از ۵۰ نانومتر بوده است. این نانوذرات به روش هم‌رسوبی تهیه شد. نانوذرات کوپلیمری PCL-PEG-PCL با  $PEG_{4000}$  با روش پلیمریزاسیون حلقه گشا سنتز شدند و پس از بررسی

خارجی باعث هدایت نانو پارتيكل‌های مغناطیسی به بافت توموری می‌شود و به درمان موثر تومورهای سرطانی کمک می‌کند.

## منابع

- [1] Kopecek, J., 2003, Smart and genetically engineered biomaterials and drug delivery systems, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 20:1-16.
- [2] Fana, Q.L., Neohb, K.G., Kangb, E.T., Shuter, B., Wang, S.C., 2007, Solvent-free atom transfers radical polymerization for the preparation of poly(poly(ethylene glycol) monomethacrylate)-grafted Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles: Synthesis, characterization and cellular uptake, *Biomaterials* 28:5426-5436.
- [3] Lombardo, D., Kiselev, M.A., Caccamo, M.T., 2018, Smart Nanoparticles for Drug Delivery Application: Development of Versatile Nanocarrier Platforms in Biotechnology and Nanomedicine, *J Nanomater*: 1-26.
- [4] Byrnea, J.D., Betancourt, T., Brannon-Peppas, L., 2008, Active targeting schemes for nanoparticle systems in cancer therapeutics, *Advanced Drug Delivery Reviews* 60, 15, 14:1615-1626.
- [5] Kumari, P., Ghosh, B., Biswas, S., 2016, Nanocarriers for cancer-targeted drug delivery, *J Drug Target*. 24(3):179-91.
- [6] Peppas, L.B., Blanchette, J.O., 2004, Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy, *Advanced Drug Delivery Reviews* 56:1649-1659.
- [7] Batrakova, E.V., Gendelman, H.E., Kabanov, A.V., 2011, Cell-mediated drug delivery, *Expert Opin Drug Deliv*. 8(4):415-33.
- [8] Kathleen, M., McNeeley, Efstathios Karathanasis, Ananth, V., Annapragada, Ravi, V., Bellamkonda., 2009, Masking and triggered unmasking of targeting ligands on nanocarriers to improve drug delivery to brain tumors, *Biomaterials* 30: 3986-3995.
- [9] Ramesh, B.N.G., Anitha, N., Rani, H.K.R., 2010, Recent trends in biodegradable products from biopolymers, *Adv Biotechnol*. 9:30-4.
- [10] Banerjee, D., Sengupta, S., 2011, *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. USA Elsevier Inc 104:489-507.
- [11] Veiseh, O., Gunn, J.W., Zhang, M., 2010, Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging, *Advanced drug delivery reviews*. 62(3): 284-304.
- [12] Jahangiri, S., Amirkhani, L., Akbarzadeh, A., Hajimohammadi, R., 2021, Encapsulation of Doxorubicin and Chrysin on magnetic PCLPEG-PCL nanoparticles: Optimization of parameters and drug delivery evaluation, *Int. J. Nano Dimens.*, 12 (4), 380-392.
- [13] Dash, S., Murthy, P.N., Nath, L., Chowdhury, P., 2016, Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems, *Acta Pol Pharm*. 67: 217-223.
- [14] Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., 1983, Peppas, N.A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers, *Int. J. Pharm.* 15: 25-35
- [15] Baker, R., Wiley, J., 1987, *Controlled Release of Biologically Active Agents*, *J. Pharm. Sci.*, 77.
- [16] Siepmann, J., Siepmann, F., 2012, Modeling of diffusion controlled drug delivery, *J. Controlled Release.*, 161, 351-362.