

کاربردهای پیشرفته نانوذرات فریت‌های اسپینلی در پزشکی: گرمادرمانی مغناطیسی، تصویربرداری تشدید مغناطیسی و دارو رسانی هدفمند

هاجر جلیلی، باقر اصلی‌بیکی و نونا اسکندرزاده

دانشکده فیزیک، دانشگاه تبریز، تبریز

پست الکترونیکی: b.aslibeiki@tabrizu.ac.ir

(دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۱۱/۲۷؛ دریافت نسخه نهایی: ۱۴۰۰/۰۱/۲۱)

چکیده

نانوذرات فریت‌های اسپینلی از مهم‌ترین مواد مغناطیسی به شمار می‌آیند که در دو دهه اخیر استفاده از آنها در حوزه‌های مختلف به طرز چشمگیری در حال افزایش است. با معرفی و ورود این نانومواد به حوزه پزشکی و مطرح شدن ایده استفاده از آنها در کاربردهای مختلف درمانی و بالینی، محققان زیادی در این زمینه شروع به پژوهش کرده و یافته‌های جدیدی را ارائه کرده‌اند. از جمله مهم‌ترین کاربردها و ایده‌های استفاده از نانوذرات فریت‌های اسپینلی در حوزه پزشکی می‌توان به افزایش وضوح تصاویر در تصویربرداری تشدید مغناطیسی اشاره کرد. نتایج تحقیقات تجربی روی موجودات زنده نشان می‌دهد که وارد کردن نانوذرات فریت‌های اسپینلی در نزدیکی غدد سرطانی باعث افزایش وضوح تصاویر می‌شود و تشخیص بیماری‌ها را آسان‌تر می‌کند. گرمادرمانی مغناطیسی یکی دیگر از کاربردهای نانوذرات فریت‌های اسپینلی است که در آن عوامل متعددی روی بازده فرایند تاثیر گذار است. این روش هنوز به صورت کاربردی روی انسان گسترش پیدا نکرده و بیشتر به صورت تحقیقاتی و آزمایشگاهی در حال مطالعه است. دارورسانی هدفمند، سومین کاربرد نانوذرات فریت‌های اسپینلی در حوزه پزشکی است و یکی از پیشرفته‌ترین روش‌های درمانی به شمار می‌آید. جهت حصول بهترین نتیجه، پارامترهای متعددی در این روش باید در نظر گرفته شود. با توجه به اهمیت موضوع سلامتی و درمان بیماری‌های صعب‌العلاج، هدف اصلی این مقاله مروری بر فعالیت‌های انجام یافته در استفاده از نانوذرات فریت‌های اسپینلی در این سه روش است.

واژه‌های کلیدی: نانوذرات مغناطیسی، فریت‌های اسپینلی، کاربردهای پزشکی

۱. مقدمه

ابزارهای دقیق و پیشرفته به حل این مسائل و مشکلات پردازند. در این راستا، فناوری نانو به عنوان یکی از پدیده‌های نوظهور از اواخر قرن بیستم شروع شده و در قرن بیست و یکم از مهم‌ترین و بارزترین حوزه‌های مطالعاتی محققان به شمار می‌آید. در واقع فناوری نانو در زمینه‌های مختلفی از علوم پایه گرفته تا کاربردهای مهندسی، پزشکی، کشاورزی و حتی

با گسترش جامعه انسانی و افزایش جمعیت کره زمین، نیاز روزافزون به کشف راهکارهای جدید برای حل مشکلات ناشی از صنعتی شدن جوامع اهمیت ویژه‌ای پیدا کرده است. از این‌رو، دانشمندان و محققان با مطالعات گسترده در حوزه‌های مختلف سعی دارند تا با ارائه روش‌های نوین و استفاده از

خواهیم پرداخت. بدین منظور، ابتدا روش گرمادرمانی مغناطیسی و سازوکارهایی که در این روش رخ می‌دهد را شرح می‌دهیم و سپس نتایج برخی از مطالعات انجام یافته در این زمینه را مرور خواهیم کرد. در ادامه اصول فیزیکی و روش تصویربرداری تشدید مغناطیسی شرح داده خواهد شد. در این بخش اثر استفاده از نانوذرات فریت‌های اسپینلی در افزایش وضوح تصاویر و نتایج به دست آمده از پژوهش‌های مختلف در این زمینه مورد بررسی قرار خواهد گرفت. در نهایت دارورسانی هدفمند با استفاده از نانوذرات فریت‌های اسپینلی را مطالعه خواهیم کرد. در هر بخش مزایای هر کدام از این روش‌ها ذکر می‌شود و همچنین به موانعی که در سر راه آنها قرار دارد اشاره خواهد شد.

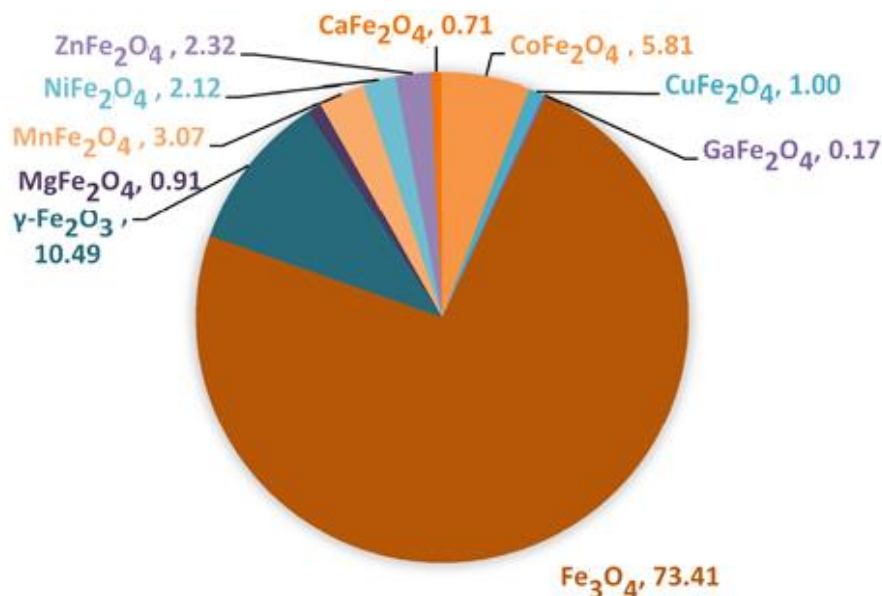
۲. معرفی چند نوع فریت اسپینلی مهم و پرکاربرد

همان طور که در قسمت‌های قبلی هم به آن اشاره شده است به کارگیری نانوذرات فریت‌های اسپینلی در زمینه زیست پزشکی توجه بسیاری از محققان را به خود جلب کرده است؛ به طوری که استفاده از آنها در زمینه کاربردهای پزشکی و به دنبال آن تعداد مقاله‌های منتشر شده در این زمینه در چند سال اخیر رشد چشمگیری داشته است. در حال حاضر پرسشی که می‌تواند در اینجا مطرح شود این است که چه نوع از فریت‌های اسپینلی برای کاربردهای مختلف پزشکی گزینه مناسب‌تری هستند و چرا؟ شکل ۱ نمودار دایره‌ای درصد مقالات منتشر شده مربوط به هر یک از نانوذرات و نانوکامپوزیت‌های فریت‌های اسپینلی به کارگرفته شده در زمینه‌های مختلف زیست پزشکی را نشان می‌دهد که توسط کفنی و همکارانش در سال ۲۰۱۹ از پایگاه داده اسکوپوس^۱ به دست آمده است [۱].

همان طور که ملاحظه می‌شود به ترتیب نانوذرات $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ، Fe_2O_3 و CoFe_2O_4 بیشترین درصد را به خود اختصاص داده‌اند و نسبت به سایر نانوذرات، بیشتر مورد توجه محققان قرار دارند. دلیل توجه ویژه به این مواد این است که نانوذرات Fe_2O_3 و $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ خاصیت زیست سازگاری و غیر سمی

حوزه‌های مربوط به انرژی، ورزش و نساجی نیز منجر به پیشرفت‌های چشمگیری شده است؛ به طوری که هر روز استفاده از این فناوری گسترش یافته و با تولید مواد جدید نانو ساختار، بشریت احساس رفاه بیشتری پیدا می‌کند. یکی از حوزه‌های بسیار مهم که مستقیماً با سلامتی انسان‌ها در ارتباط است، حوزه پزشکی و روش‌های درمانی در این حوزه به شمار می‌آید. فناوری نانو در زمینه پزشکی و درمانی نیز پیشرفت‌های مهمی داشته است. در یک دهه اخیر معرفی و تولید نانو ساختارهای زیست سازگار و ارائه روش‌های نوین، راهکارهای جدیدی در درمان و تشخیص بیماری‌ها پیش روی کادر درمانی قرار داده است. در این میان، نتایج پژوهش‌های مختلف نشان می‌دهد که نانو ساختارهای مغناطیسی آینده روشنی برای استفاده در روش‌های درمانی و همچنین تشخیص بیماری‌های صعب‌العلاجی مانند سرطان دارند. فریت‌های اسپینلی با فرمول شیمیایی AFe_2O_4 (A: Fe, Co, Ni, Zn, Mn, Cu, Mg, ...) از جمله مواد مغناطیسی به شمار می‌آیند که نانو ساختارهای آنها به عنوان یکی از مناسب‌ترین گزینه‌ها برای استفاده در حوزه پزشکی شناخته شده‌اند. نانو ساختارهای اغلب این نوع از فریت‌ها ویژگی‌های منحصر به فردی همچون پایداری شیمیایی، زیست سازگاری، مغناطش نسبتاً بالا و سمیت پایین دارند که استفاده از آنها را در زمینه‌های پزشکی امکان‌پذیر می‌سازد. تاکنون در نشریات بین‌المللی، چندین مقاله مروری در حوزه استفاده از نانوذرات فریت‌های اسپینلی در پزشکی به چاپ رسیده که بیانگر اهمیت این موضوع از دید محققان است. از این رو هدف از ارائه این مقاله، مروری بر جدیدترین نتایج به دست آمده از پژوهش در حوزه استفاده از نانوذرات فریت‌های اسپینلی در درمان و تشخیص بیماری‌هایی مانند سرطان است. بدین منظور، ابتدا به معرفی برخی از فریت‌های اسپینلی معروف و پرکاربرد می‌پردازیم. سپس روش‌های مختلف تهیه و ساخت نانوذرات فریت‌ها را شرح داده و مزایا و معایب هر روش را بیان خواهیم کرد. در ادامه، به بررسی روش‌های درمانی و تشخیصی با استفاده از نانوذرات فریت‌های اسپینلی و تحقیقات انجام یافته در این زمینه‌ها

۱. Scopus



شکل ۱. نمودار درصد مقالات منتشرشده مربوط به هریک نانوذرات و نانوکامپوزیت‌های فریت‌های اسپینلی [۱].

همچنین خاصیت ابرپارامغناطیسی در اندازه‌های زیر ۲۰ نانومتر دارای بیشترین کاربرد در مقایسه با فریت‌های دیگر به شمار می‌آید.

۲.۲. مگه‌مایت ($\gamma-Fe_2O_3$)

فریت مگه‌مایت ساختار اسپینلی با فرمول شیمیایی $[Fe^{3+}]_A[(\frac{5}{3}Fe^{3+}).1/3V]BO_4$ دارد که در آن ۷ نشان دهنده فضای خالی است و جایگاه چهاروجهی آن تقریباً ۱۶/۷ درصد فضای خالی دارد [۱]. خصوصیات زیست سازگاری و غیر سمی بودن و از همه مهم‌تر دارا بودن خاصیت ابرپارامغناطیسی، مغناطش اشباع و مقاومت بالا در دمای اتاق در اندازه‌های تقریباً زیر ۲۰ نانومتر، باعث می‌شود نانوذرات $\gamma-Fe_2O_3$ بعد از نانوذرات Fe_3O_4 در زمره پرکاربردترین نانوذرات در زمینه پزشکی به شمار آیند.

۳.۲. فریت کبالت ($CoFe_2O_4$)

فریت کبالت یک فری مغناطیس با دمای کوری ۷۸۹ کلوین، معمولاً در حالت حجمی ساختار اسپینلی معکوس دارد و یون‌های Co^{2+} به دلیل دارا بودن شعاع یونی بزرگ‌تر نسبت به

دارند که برای کاربردهای پزشکی امری ضروری است. ضمناً این نانوذرات در اندازه‌های زیر ۲۰ نانومتر خاصیت ابرپارامغناطیسی از خود نشان می‌دهند که برای کاربردهایی مانند هایپرترمیای مغناطیسی و MRI از اهمیت بالایی برخوردار است [۱]. به منظور پاسخ عمیق‌تر به پرسش مطرح شده در بالا و همچنین شناخت بیشتر نانوذرات فریت‌های پرکاربرد، توضیح مختصری در مورد ویژگی‌ها و ساختار هریک از آنها در زیر آورده شده است.

۱.۲. فریت آهن (Fe_3O_4)

فریت آهن یا مگنتیت با فرمول شیمیایی Fe_3O_4 یک فری مغناطیس از گروه فریت‌های اسپینلی مکعبی است که تاکنون مطالعات وسیعی روی آن انجام شده و جزء شناخته‌شده‌ترین فریت‌ها به شمار می‌آید. نمونه حجمی فریت آهن، فریتی با ساختار اسپینلی معکوس و ثابت شبکه $8/4 \text{ \AA}$ است [۲]. این فریت نرم به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد شامل زیست سازگاری بالا، وادارندگی کم، مغناطش اشباع و پایداری شیمیایی بالا در زمینه‌های مختلف صنعت و به ویژه حوزه پزشکی بسیار مورد توجه است و به دلیل ویژگی‌های فوق و

زیست پزشکی به ویژه در تصویربرداری تشدید مغناطیسی بسیار مناسب کرده است [۸].

۶.۲. فریت روی ($ZnFe_2O_4$)

با توجه به این که در حالت کلی شعاع یونی کاتیون‌های سه ظرفیتی کوچک‌تر از کاتیون‌های دو ظرفیتی است و همچنین جایگاه‌های هشت‌وجهی بزرگ‌تر از چهاروجهی هستند، بنابراین انتظار می‌رود که کاتیون‌های سه ظرفیتی از قبیل Fe^{3+} جایگاه چهاروجهی و کاتیون‌های دو ظرفیتی جایگاه هشت‌وجهی را اشغال کنند. اما در رابطه با فریت روی ($ZnFe_2O_4$) مسئله کمی متفاوت است و کاتیون‌های دو ظرفیتی Zn^{2+} ترجیح می‌دهند که جایگاه چهاروجهی را اشغال کنند [۹]. این ماده در گروه اسپینل‌هایی با ساختار عادی قرار دارد. فریت روی با دارا بودن کمترین میزان سمیت نسبت به بیشتر فریت‌های دیگر و همچنین دمای کوری کمتر در مقایسه با دمای کوری مگنتیت (۸۵۸ کلون) برای هایپرترمیای مغناطیسی با دمای کوری مورد نیاز تقریباً ۳۱۵ کلون، گزینه مناسبی به حساب می‌آید [۱۰].

نتایج تجربی نشان داده است که بهترین و مطلوب‌ترین - ویژگی‌های مغناطیسی در فریت‌های اسپینلی زمانی دیده می‌شود که دو یا چند کاتیون دو ظرفیتی در ساختار آن‌ها به کار برده شود. از این رو در سال‌های اخیر محققان زیادی تحقیقات خود را به رشد و توصیف ویژگی‌های مختلف فریت‌های آلایش یافته با عناصر مختلف اختصاص داده‌اند. گزارش‌های متعددی وجود دارند که نتایج مربوط به آنها نشان می‌دهد که با آلایش عناصر مختلف در ساختار یک فریت اسپینلی، به دلیل این که نوع و میزان یون‌ها در ساختار تغییر می‌کند و با توجه به این که یون‌های عناصر مختلف ویژگی‌های ذاتی متفاوتی دارند، در نتیجه ویژگی ساختاری و مغناطیسی هم دستخوش تغییر می‌شود. از طرفی دیگر، خاصیت زیست‌سازگاری، پایداری کلونیدی، خاصیت آب‌دوستی و ترکیب با گروه‌های عاملی فعال زیستی از الزامات اساسی نانو ذرات برای کاربردهای زیستی است. از این رو استفاده از پوشش‌های آلی در نانوذرات مانند پلیمرهای زیست‌سازگار به منظور بهبود ویژگی‌های

یون‌های Fe^{3+} ترجیح می‌دهند در جایگاه هشت‌وجهی قرار بگیرند که نسبت به جایگاه چهاروجهی بزرگ‌تر است [۳]. با این حال نتایج تجربی نشان می‌دهند که با گذار به ابعاد نانو و ظاهر شدن پدیده‌هایی مانند اثرات سطحی ممکن است توزیع کاتیون‌ها تغییر کند و ساختار آمیخته در این نوع از فریت به وجود آید. فریت کبالت به دلیل ویژگی‌هایی همچون مغناطش اشباع متوسط (80 emu/g)، پایداری شیمیایی خوب و ناهمسانگردی مغناطوبلوری ذاتی بسیار بالا در دمای اتاق، از نکته نظر کاربردی از جایگاه ویژه‌ای در بین فریت‌ها اسپینلی برخوردار است [۴ و ۵]. از نظر مغناطیسی، فریت کبالت جزء فریت‌های سخت به شمار می‌آید به طوری که ثابت ناهمسانگردی آن ($K = 2 \times 10^5 \text{ Jm}^{-3}$) از نظر اندازه تقریباً یک مرتبه بزرگ‌تر از Fe_2O_4 است.

۴.۲. فریت نیکل ($NiFe_2O_4$)

فریت نیکل با ساختار اسپینلی معکوس یکی از فریت‌های مهم و پرکاربردی است که به عنوان یکی از مهم‌ترین مواد مغناطیسی نرم شناخته می‌شود. این فریت با دارا بودن مقاومت الکتریکی بالا، سختی مکانیکی و خاصیت ضد خوردگی، و ادارندگی مغناطیسی پایین، پایداری شیمیایی خوب، مغناطش اشباع متوسط و همچنین به دلیل آسان بودن و کم هزینه بودن روش تهیه، به طور گسترده در هسته‌های ترانسفورماتورها، وسایل ارتباطی، تراشه‌های الکترونیکی و ژنراتورها و به طور خاص در زیست پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱ و ۶].

۵.۲. فریت منگنز ($MnFe_2O_4$)

فریت منگنز ($MnFe_2O_4$) یکی از شناخته‌شده‌ترین فریت‌ها با ساختار اسپینل آمیخته است به طوری که نه ساختار کاملاً معکوس و نه کاملاً عادی دارد. در این گروه از فریت‌ها، کاتیون‌های دو ظرفیتی در هردو جایگاه هشت‌وجهی و چهاروجهی قرار می‌گیرند [۷]. سازگاری زیستی و مغناطش اشباع بالای فریت منگنز در مقایسه با بیشتر فریت‌ها، آن را برای تحقیقات

جدول ۱. کاربردهای نانوذرات فریت‌های اسپینلی مختلف در زمینه‌های مختلف پزشکی.

مرجع	ساختار نانوذرات	اندازه (~nm)	کاربرد	نتایج
[۱۰]	نانوذرات فریت روی پوشش داده شده با اولئیک اسید ^۱	۵	هایپرترمیای مغناطیسی	استفاده از اولئیک اسید به عنوان پوشش، ساختار نانوذرات را تغییر نمی‌دهد ولی به طور قابل توجهی پایداری کلوئیدی و سمیت سلولی را بهبود می‌بخشد.
[۱۲]	نانوذرات فریت کبالت پوشش داده شده با لیوسین ^۳	۱۴	دارورسانی هدفمند	نانوذرات بارگذاری شده با DOX ^۲ سمیت سلولی ناچیز و اثرکشندگی قابل توجه سلول‌های سرطانی را دارند.
[۹]	نانوذرات Zn _x Mg _(۱-x) Fe _۲ O _۴ پوشش داده شده با پلی اتیلن گلیکول PEG ^۵	۴۰-۵۰	دارورسانی هدفمند	طیف نشری فوتولومینسانس (PL) ^۴ نانوذرات تهیه شده، یک طیف انتشار پهن را ارائه می‌دهد که برای کاربردهای دارویی نانوذرات امری ضروری است.
[۱۳]	نانوذرات فریت منگنز MnFe _۱ O _۴	۲۵	هایپرترمیای مغناطیسی	نانوذرات در اندازه ۲۵ نانومتر خاصیت ابرپارامغناطیسی از خود نشان می‌دهند و دارای میزان نرخ جذب ویژه ۲۱۷/۶۲ وات بر گرم هستند که بسیار قابل توجه است.
[۸]	نانوذرات MnFe _۲ O _۴ پوشش داده شده با پلی اتیلن گلیکول PEG	۵۰	MRI	نانوذرات تهیه شده، پایداری شیمیایی خوب و همچنین خاصیت ابرپارامغناطیسی جهت افزایش وضوح تصاویر MRI را دارند.
[۱۴]	نانوذرات اکسید آهن	۸ و ۱۸	MRI	نانوذرات اکسید آهن با اندازه تقریباً ۱۸ نانومتر از جمله گزینه‌های خوب در بین عوامل افزایش دهنده وضوح تصاویر MRI هستند.

۳. روش‌های سنتز نانوذرات فریت‌های اسپینلی

برای تهیه نانوذرات فریت‌های اسپینلی روش‌های متعددی وجود دارد که در جدول ۲ به برخی مزایا و معایب آنها اشاره شده است. علاوه بر روش‌های ذکر شده در جدول ۲، روش‌های متنوع دیگری مانند میکروامولوسیون [۳۲]، مایسل معکوس [۳۳]، روش الکتروشیمیایی [۳۴]، روش پلی ال [۳۵]، ترمولیز، فرسایش لیزری [۳۶] و روش‌های مبتنی بر استفاده از مواد اولیه زیستی (سنتز سبز) [۳۷] نیز برای تهیه نانوذرات فریت‌های اسپینلی به کار می‌روند.

زیستی و همچنین ویژگی‌های مغناطیسی از قبیل افزایش مغناطش، کاهش برهمکنش‌های بین ذره‌ای و از اینرو کاهش کلوخه‌گی و به هم چسبندگی ذرات (به دلیل جلوگیری از گرفتگی عروق توسط نانوذرات؛ این مسئله در کاربردهای پزشکی بسیار حائز اهمیت است) در سال‌های اخیر رشد چشمگیری داشته است [۱۱]. در جدول ۱ به بررسی چند مورد از کاربردهای نانوذرات فریت‌های اسپینلی مختلف در زمینه‌های مختلف پزشکی پرداخته شده است.

۱. Oleic acid

۲. Doxorubicin hydrochloride

۳. Leucine

۴. Photo-luminescence spectroscopy

۵. Polyethylene glycol

جدول ۲. معرفی برخی از روش‌های پرکاربرد در تهیه نانوذرات فریت‌های اسپینلی.

نام روش	شرح مختصر	مزایا	معایب	مرجع
سل-ژل	محلولی از آلوکساید‌ها یا نمک‌های فلزی تحت فرایندهای آبکافت و تراکم به ژل تبدیل شده و سپس با حرارت‌دهی یا ایجاد خلأ، محلول اضافی خارج شده و با تکلیس در دمای بالاتر نانوذرات تهیه می‌شوند.	توزیع اندازه نسبتاً باریک، ساده، دمای پایین سنتز، مقرون به صرفه و قابلیت کنترل شکل نانوذرات	ناخالصی‌های احتمالی در محصول، نیاز به تکلیس و زمان‌بر بودن	[۱۵ و ۱۶]
تجزیه حرارتی	با مخلوط نمک‌های فلزی و حرارت‌دهی در کوره در دمای مناسب، نمک‌ها تجزیه شده و محصول نهایی تهیه می‌شود.	نسبتاً سریع، امکان تهیه در حجم انبوه و ساده	نیاز به تکلیس، کلوخگی نانوذرات و گاهی نیاز به استفاده از اتمسفر خاص	[۱۷-۱۹]
هم‌رسوبی	در این روش نمک‌های فلزی در حلال آبکافت شده و با اضافه کردن یک باز به سیستم در دمای مشخص، رسوب دهی انجام می‌شود.	امکان تهیه در حجم انبوه، ساده و مقرون به صرفه، سریع و دمای سنتز پایین	بلورینگی پایین محصول، در برخی موارد نیاز به عملیات حرارتی و تکلیس و توزیع اندازه پهن	[۲۰ و ۲۱]
حلال گرمایی	مواد اولیه شامل نمک‌های فلزی داخل یک محفظه حاوی حلال غیر آب (معمولاً آلی) ریخته شده و در کوره حرارت داده می‌شود.	کیفیت مطلوب محصول، توزیع اندازه باریک و قابل کنترل و تهیه نانوذرات با شکل‌های مختلف	حضور پوشش آلی یا پلیمری در ماده	[۱۷، ۲۲]
هیدروترمال (آب گرمایی)	این روش مشابه روش حلال گرمایی است با این تفاوت که در آن از حلال آبی استفاده می‌شود و مواد اولیه در یک محفظه بسته قرار دارد تا تحت دما و فشار خاص نانوذرات سنتز شوند.	توزیع اندازه باریک و بلورینگی بالای نانوذرات	نیاز به دستگاه مخصوص راکتور اتوکلاو و حجم محدود محصول نهایی	[۲۳-۲۵]
فراصوت	در این روش با استفاده از یک میله مرتعش در محدوده فراسوت انرژی کافی به محلول حاوی یون‌های فلزی داده می‌شود تا با تشکیل پیوندهای فلز-اکسیژن و گسترش آن، نانوذرات فریت تهیه شود.	همگنی محصول با توجه به اعمال امواج فراسوت	نیاز به دستگاه فراسوت با توان بالا و تهیه محصول در حجم محدود	[۲۶ و ۲۷]
آسیاب کاری مکانیکی	مواد اولیه شامل فلزات یا اکسیدهای فلزی داخل یک محفظه به همراه تعداد مشخصی گلوله فلزی یا سرامیکی ریخته شده و نانوذرات مورد نظر تحت آسیاب کاری پرانرژی از طریق سازوکار شکست و جوش سرد تهیه می‌شوند.	سادگی روش، زمان متوسط، عدم نیاز به حلال‌ها و کاتالیزورها و در بسیاری موارد عدم نیاز به تکلیس	ورود ناخالصی‌هایی نظیر آهن و کروم از گلوله‌ها و محفظه، کرنش و بی‌نظمی اسپینلی بالا در سطح ذرات و توزیع پهن اندازه ذرات	[۲۸ و ۲۹]
میکروموج	با اعمال امواج میکروموج به محلولی حاوی یون‌های فلزی، انرژی الکترومغناطیسی با چرخش مولکول‌های قطبی در محلول به گرما تبدیل شده و نانوذرات فریت طی فرایند هیدروترمال یا هم‌رسوبی تشکیل می‌شوند.	سریع، مقرون به صرفه، نسبتاً ساده و محصول نهایی با کیفیت خوب	محصول نهایی به نسبت کم، گاهی حضور ناخالصی‌ها و نیاز به دستگاه میکروموج با توان مناسب	[۳۰ و ۳۱]

۴. گرمادرمانی مغناطیسی

سرطان بیماری شناخته شده و نام‌آشنایی است که سالانه میلیون‌ها نفر بر اثر ابتلا به انواع آن جان خود را از دست می‌دهند. با توجه به هزینه‌های بالا و همچنین عوارض جانبی فراوان، روش‌های درمانی متداول (جراحی و شیمی درمانی)، تلاش محققان برای دستیابی به روش‌های کم هزینه‌تر و عوارض جانبی کمتر را دو چندان کرده است. از این رو در سال‌های اخیر مطالعه روی گرمادرمانی سلول‌های سرطانی با استفاده از پاسخ ابراسپین نانوذرات به میدانهای متناوب خارجی نیز رشد چشمگیری داشته و توجه بسیاری از محققان را به سمت خود جلب کرده است. در بین روش‌های درمانی سلول‌های سرطانی که در دمای بالای ۴۰ درجه سلسیوس از بین می‌روند، استفاده از تعلیق نانوذرات مغناطیسی به عنوان محیط‌های تولید گرما، در حضور میدان مغناطیسی خارجی متناوب AC، به عنوان هایپرترمیای مغناطیسی شناخته می‌شود [۳۸]. پیشنهاد اولیه استفاده از نانوذرات مغناطیسی برای درمان تومورهای سرطانی به سال ۱۹۵۰ میلادی برمی‌گردد. بعدها در سال ۱۹۹۳ برای اولین بار جوردن و همکارانش نانوذرات فریت را برای هایپرترمیای مغناطیسی به کار گرفتند و ملاحظه کردند که نانوذرات تک‌حوزه (۱-۱۰ nm) در مقایسه با حالت چند حوزه (۳۰۰-۱ میکرومتر) کارایی بهتری از خود نشان می‌دهند [۳۹]. اگرچه مطالعات زیادی مبتنی بر امکان استفاده از مواد مغناطیسی جدید برای کاربرد در هایپرترمیای در حال انجام است اما در این میان نانوذرات فریت به دلیل زیست‌سازگاری بالا، تولید آسان و ویژگی‌های مغناطیسی منحصر به فرد توجه بسیاری از محققان را در این حوزه به سمت خود جلب کرده است. بدین ترتیب مطالعات بر روی نانوذرات تک‌حوزه گسترش پیدا کرد و مشخص شد که نانوذرات ابرپارامغناطیس به دلیل نداشتن پسماند بعد از حذف میدان خارجی، گزینه مناسبی برای هایپرترمیای مغناطیسی هستند.

۱.۴. سازوکار تولید گرما توسط نانوذرات در

هایپرترمیای مغناطیسی

وقتی سیستم نانوذرات مغناطیسی در معرض میدان مغناطیسی خارجی با بسامد f و دامنه میدان H_{max} قرار می‌گیرند، توان اتلاف گرمایی (P) در طول یک دوره تناوب را می‌توان به صورت حاصل ضرب بسامد (f) در مساحت حلقه پسماند (A) محاسبه کرد [۱۳ و ۴۰]:

$$P = Af, A = \int_{-H_{max}}^{H_{max}} \mu_0 M(H) dH, \quad (1)$$

به طور کلی حلقه پسماند به دست آمده برای سیستم نانوذرات مغناطیسی که در معرض یک میدان مغناطیسی متناوب قرار گرفته‌اند، انعکاس رفتار نانوذراتی است که برای تنظیم مجدد جهت خود با جهت میدان اعمالی به آسایش می‌رسند [۴۰]. در واقع، وقتی جهت میدان مغناطیس خارجی بر روی سیستم تغییر می‌کند، سیستم با انتقال انرژی گرمایی به محیط اطراف به آسایش می‌رسد. دو سازوکار اصلی مسئول این آسایش هستند که به آسایش براونی^۱ و آسایش نیل^۲ معروفند. سازوکار آسایش براونی به علت چرخش فیزیکی خود ذرات است و آسایش نیل به علت چرخش ممان مغناطیسی در داخل ذرات است. برای هر کدام از این آسایش‌ها، زمان واهلش نیل τ_N و براون τ_B تعریف می‌شود که منجر به یک زمان واهلش موثر (τ_{eff}) به صورت رابطه زیر می‌شوند [۴۰ و ۴۱]:

$$\frac{1}{\tau_R} = \frac{1}{\tau_N} + \frac{1}{\tau_B}, \quad (2)$$

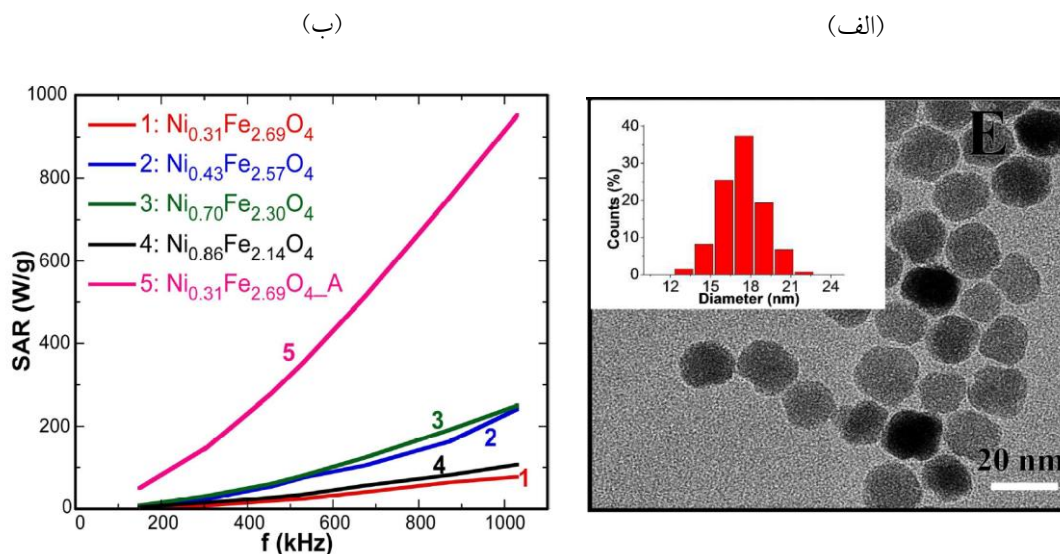
زمان واهلش در آسایش نیل به صورت $\tau_N = \tau_0 \exp\left(\frac{KV}{k_B T}\right)$ است که در آن، τ_0 معمولاً برابر 10^{-9} تا 10^{-10} ثانیه و K ثابت ناهمسانگردی مغناطیسی و $k_B T$ هم به انرژی گرمایی مربوط می‌شود [۴۲ و ۴۳]. زمان واهلش براون هم به صورت $\tau_B = 3\eta V_H / k_B T$ تعریف می‌شود که در آن V_H و η به ترتیب حجم هیدرودینامیک^۳ نانوذرات و گرانیوی (وشکسانی)^۴

۱. Brown relaxation

۲. Néel relaxation

۳. Hydrodynamic

۴. Viscosity



شکل ۲. (الف) تصاویر FE-SEM نمونه پوشش داده شده با پلیمر (داخل شکل‌ها منحنی توزیع اندازه ذرات را نشان می‌دهد) و (ب) منحنی نرخ جذب ویژه بر حسب بسامدهای متفاوت در میدان ثابت 20 kA/m [۴۹].

عوامل زیادی در بازده گرمایی نانوذرات تأثیرگذار هستند. مغناطش اشباع، اندازه و شکل ذرات، ناهمسانگردی مغناطیسی، برهمکنش‌های بین‌ذره‌ای، غلظت نانوذرات و توزیع اندازه ذرات از جمله عوامل ذاتی و دامنه و بسامد میدان اعمالی جزء عوامل بیرونی محسوب می‌شوند [۴۸]. امروزه به منظور بهبود و افزایش بازده گرمایی نانوذرات، مطالعات زیادی در این زمینه-ها در حال انجام است. به عنوان مثال لاشراس و همکارانش نانوذرات $\text{Ni}_x\text{Fe}_{2-x}\text{O}_4$ با مقادیر مختلف x و توزیع اندازه باریک تهیه کردند (شکل ۲. الف) و سپس ویژگی‌های هایپرترمیایی آنها را مورد مطالعه قرار دادند [۴۹]. در این پژوهش، محققان با انتخاب یکی از نمونه‌ها و افزودن متوالی استیل استونات در زمان سنتز و پوشش نانوذرات با پلیمر PMAO^۱ نانوذراتی با اندازه‌های بزرگ‌تر تهیه کردند. نتایج آنها نشان داد، به طور کلی پارامترهای اندازه، مغناطش اشباع، توزیع باریک اندازه ذرات و به طور ویژه ناهمسانگردی مغناطیسی تأثیر مستقیم در بازده گرمایی دارند به طوری که با افزایش میزان یون‌های نیکل در نمونه‌ها و به دنبال آن کاهش ناهمسانگردی مغناطیسی بازده گرمایی نیز کاهش می‌یابد.

سیال است [۴۴]. واهلش نیل در بسامدهای بالا و نانوذرات کوچک‌تر نقش پررنگ‌تری در واهلش مؤثر دارد در حالی که در بسامدهای پایین‌تر و ذرات بزرگ‌تر واهلش براون غالب است [۴۵]. زمان واهلش نیل به انرژی ناهمسانگردی مغناطیسی ذرات و زمان واهلش براونی به خواص هیدرودینامیک مایع بستگی دارد. همچنین باید توجه داشت که سازوکار براونی از طریق اصطکاک و شکسانی بین ذرات و نیز بین ذرات و مایع باعث تولید حرارت در محیط اطراف می‌شود که به عنوان اتلاف انرژی و شکسانی نیز شناخته می‌شود. در روش گرمادرمانی اغلب از پارامتر رایج نرخ جذب ویژه (SAR) یا توان اتلاف ویژه (SLP) برای بیان بازده گرمایی نانو ذرات استفاده می‌شود. این پارامتر طبق رابطه $\text{SAR} = Af$ به طور مستقیم با مساحت حلقه پسماند در ارتباط است و به صورت تجربی از رابطه زیر به دست می‌آید [۴۶ و ۴۷]:

$$\text{SAR} = \text{SLP} = C_p \frac{m_s}{m_n} \frac{dT}{dt} \quad (3)$$

که در آن m_s و m_n به ترتیب جرم نانوذرات و جرم سیال، C_p ظرفیت گرمایی ویژه سیال (مقدار آن برای آب برابر است با $4/18 \text{ J/kg}$ و $\frac{dT}{dt}$ نیز شیب اولیه منحنی تغییرات دما بر حسب زمان را نشان می‌دهند [۱۳].

۱. Poly maleic anhydride-alt-1-octadecene

جدول ۳. چند مورد از نتایج حاصل از کاربرد نانوذرات فریت‌های اسپینلی مختلف در گرمادرمانی سلول‌های سرطانی.

مرجع	ساختار نانوذرات	اندازه (~nm)	SAR (W/g)	نتایج
[۵۰]	$\text{Co}_x\text{Fe}_{1-x}\text{O}_4$ ($0 \leq x \leq 1$)	۷/۵-۱۳	۰/۳۷-۱/۳۳	کاهش میزان SAR نمونه‌ها علی‌رغم افزایش ناهمسانگردی مغناطیسی به دلیل بیشتر بودن میدان وادارندگی نمونه‌ها در مقایسه با دامنه میدان اعمالی.
[۵۱]	CoFe_2O_4 MnFe_2O_4 NiFe_2O_4	۲۰	۳۱۵ ۲۹۵ ۲۹۵	افزایش میزان SAR در فریت کبالت به دلیل افزایش ناهمسانگردی مغناطیسی.
[۵۲]	$\text{Mg}_{0.1}\text{Fe}_{2.9}\text{O}_4$ $\text{Zn}_{0.77}\text{Fe}_{2.23}\text{O}_4$	$6/3 \pm 1/5$ $11/1 \pm 6/4$	۶۰/۸ ۶۹/۷	افزایش میزان SAR در فریت $\text{Zn}_{0.77}\text{Fe}_{2.23}\text{O}_4$ به دلیل افزایش اندازه ذرات.
[۵۳]	Fe_2O_3	$10/4 \pm 1/8$	۳/۵-۴/۲	عدم تغییر محسوس در میزان SAR با تغییر غلظت نانوذرات در تعلیق.

همچنین همان طور که در شکل ۲. ب هم به وضوح دیده می‌شود، نمونه پوشش داده شده با پلیمر که اندازه بزرگ‌تری نسبت به نمونه‌های دیگر دارد به طور قابل توجهی بازده گرمایی بیشتری از خود نشان داده است.

در جدول ۳ به بررسی نتایج حاصل از کاربرد نانوذرات فریت‌های مختلف در گرمادرمانی سلول‌های سرطانی و تاثیر عوامل مختلف در بازده گرمایی آنها پرداخته شده است.

۵. تصویربرداری تشدید مغناطیسی

امروزه با پیشرفت تکنولوژی و تغییر شرایط زندگی جوامع بشری، ظهور برخی بیماری‌های ناشناخته و جدید، به خصوص در کشورهای صنعتی رشد چشمگیری داشته است. از این رو تشخیص به هنگام و سریع این بیماری‌ها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است و تا حدود زیادی می‌تواند از پیشرفت و رشد آنها جلوگیری کند. همان طور که اشاره شد، با توجه به مشکلات و عوارض جانبی، روش‌های تشخیصی تهاجمی همچون جراحی، وجود ابزارها و دستگاه‌های تصویربرداری دقیق می‌تواند نقش بسزایی در تشخیص و درمان بیماری‌ها در مراحل اولیه بیماری داشته باشد. برای اولین بار در نوامبر

۱۸۹۵ میلادی همزمان با کشف پرتو ایکس، تصویربرداری از اعضای داخلی بدن توسط ویلهلم کنراد رونتگن فیزیکدان آلمانی صورت گرفت. این کشف شگفت‌انگیز در اواخر قرن نوزدهم علاوه بر این که جایزه نوبل فیزیک را برای رونتگن به ارمغان آورد، زمینه‌ساز تحول عظیم در جامعه پزشکی امروزه شده است به طوری که در سال‌های اخیر استفاده از دستگاه‌های تصویربرداری مختلف رشد چشمگیری داشته و در نبود آنها تشخیص بسیاری از بیماری‌ها، سخت و یا حتی غیر ممکن خواهد بود. رادیوگرافی، سونوگرافی، سی تی اسکن (CT) و تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) از جمله دستگاه‌های تصویربرداری شناخته شده‌ای هستند که کاربرد فراوانی در تشخیص انواع بیماری‌ها دارند. در بین آنها MRI یکی از پیشرفته‌ترین ابزارهای تصویربرداری پزشکی است و سازوکار کاملاً متفاوتی نسبت به سایر روش‌ها دارد. در این روش بر خلاف روش‌های دیگر همچون رادیوگرافی و سی تی اسکن از پرتو ایکس (یک پرتو یونیزه کننده که اگر مقدار مورد استفاده از آن بیش از حد مشخصی باشد می‌تواند اثرات بیولوژیکی خطرناکی به بار آورد) استفاده نمی‌شود بلکه از امواج با بسامد رادیویی (RF) و میدان‌های مغناطیسی قوی (معمولاً ۱/۵ و ۳

هیدروژن مولکول‌های آب استفاده شود که دو سوم وزن بدن را تشکیل می‌دهد [۵۷]. از طرف دیگر میزان آب موجود در بافت‌ها و اندام‌های بدن متفاوت است به طوری که آسیب رسیدن به اعضای بدن می‌تواند منجر به تغییر میزان آب موجود در آنها و در نتیجه منجر به تمایز تصاویر MR بافت‌های مختلف بدن شود که در بخش‌های بعدی سازوکار فیزیکی آن به طور مفصل توضیح داده خواهد شد.

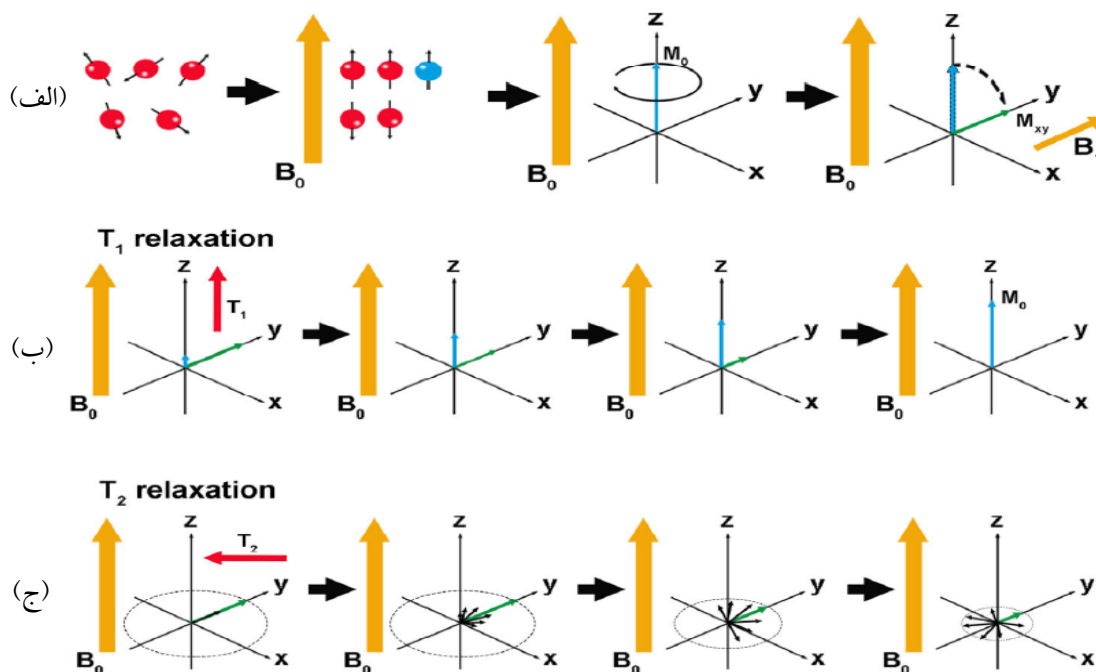
طبق قوانین الکترومغناطیس، ذره باردار متحرک در اطراف خود یک میدان مغناطیسی تولید می‌کند و می‌توان آن را به عنوان یک دو قطبی مغناطیسی در نظر گرفت. در روش تصویربرداری MRI نیز پروتون هسته اتم هیدروژن مولکول‌های آب که ذرات باردار با حرکت اسپینی هستند، همانند یک آهنربای کوچک عمل می‌کنند و ممان مغناطیسی خالص دارند. همان طور که در شکل ۳ الف نیز ملاحظه می‌شود در روش تصویربرداری MRI، در حالت عادی ممان مغناطیسی پروتون‌ها قبل از اعمال میدان مغناطیسی خارجی B به صورت تصادفی جهت‌گیری کرده‌اند اما بعد از اعمال یک میدان مغناطیسی قوی همه پروتون‌ها سعی می‌کنند در راستای میدان خارجی قرار بگیرند. برخی از آنها در جهت میدان و برخی دیگر در خلاف جهت میدان جهت‌گیری می‌کنند و به صورت جفت-جفت میدان مغناطیسی همدیگر را حذف می‌کنند. در این میان تعدادی از پروتون‌ها (پروتون‌هایی که در شکل ۳ الف به رنگ آبی مشخص شده‌اند) هم وجود دارند که هم جهت با میدان اعمالی اصلی باقی می‌مانند و یک مغناطش خالص M در جهت میدان B ایجاد می‌کنند. از طرف دیگر نیروی حاصل از میدان مغناطیسی اعمالی منجر به حرکت تقدیمی پروتون‌ها می‌شود. حرکت تقدیمی پروتون‌ها با یک بسامد مخصوص انجام می‌شود که به بسامد لارمور یا بسامد تشدید معروف است و مطابق با رابطه $\omega = \gamma B$ مستقیماً به قدرت میدان مغناطیسی اعمالی مرتبط است.

تسلا) برای تصویربرداری دقیق از اعضای داخلی بدن استفاده می‌شود [۸ و ۵۴]. این امواج ضرری برای بدن ندارند و از این رو در مقایسه با دیگر روش‌ها، MRI از ایمنی بیشتری برخوردار است به طوری که تاکنون هیچ گونه عارضه جانبی مشکل‌ساز در به کارگیری از این روش گزارش نشده است. البته لازم به ذکر است، در این روش به دلیل این که از میدان‌های مغناطیسی قوی استفاده می‌شود نباید در بدن بیماران هیچ گونه اشیای فلزی همچون درجه‌های مصنوعی قلب، پروتزهای گوش داخلی و... وجود داشته باشد که بسیار خطرناک است و حتی می‌تواند منجر به مرگ بیماران شود.

در میان تمام تکنیک‌های تصویربرداری موجود، MRI با ویژگی‌هایی همچون فاقد اشعه یونیزه‌کننده، وضوح فوق‌العاده بافتی، ماهیت غیرتهاجمی و عمق نفوذ بسیار خوب اطلاعات دقیق‌تری نسبت به دیگر روش‌ها در مورد مکان، نوع و مراحل بیماری ارائه می‌دهد و در حال حاضر بهترین تکنیک تشخیصی برای تصویربرداری از بافت‌های نرم مانند رگ، تاندون، غضروف و مغز محسوب می‌شود [۸، ۵۴ و ۵۵].

۱.۵. اصول فیزیکی و نحوه کار کلی دستگاه MRI

به طور کلی در تصویربرداری به روش MRI از اصول فیزیکی تشدید مغناطیسی هسته (NMR) استفاده می‌شود. طبق اصول مکانیک کوانتوم، هسته‌هایی با عدد جرمی (مجموع تعداد پروتون‌ها و نوترون‌های هسته) زوج دارای پروتون‌ها و نوترون‌های جفت شده با اسپین‌های مخالف هم هستند که خاصیت مغناطیسی یکدیگر را خنثی می‌کنند اما هسته‌هایی با تعداد نوکلئون‌های فرد، ممان مغناطیسی خالص دارند و دارای حرکت اسپینی (چرخش به دور خود) هستند [۵۶]. هسته اتم هیدروژن یکی از شناخته‌شده‌ترین و ساده‌ترین این نوع از هسته‌ها است و به دلیل این که هسته کوچک آن فقط دارای یک پروتون هست، ممان مغناطیسی نسبتاً بزرگی دارد. ویژگی‌های منحصر به فرد هسته اتم هیدروژن باعث شده است که در روش تصویربرداری MRI از پدیده تشدید مغناطیسی هسته اتم



شکل ۳. طرحواره‌ای از اصول اساسی MRI. (الف) ممان مغناطیسی پروتون‌ها (کره‌های قرمز و آبی) قبل از اعمال میدان مغناطیسی خارجی به صورت تصادفی جهت‌گیری می‌کنند اما بعد از اعمال یک میدان مغناطیسی قوی B_0 در جهت محور z همه پروتون‌ها سعی می‌کنند در راستای میدان خارجی قرار بگیرند و در نتیجه یک مغناطش خالص M_0 در جهت میدان B_0 را ایجاد می‌کنند. با اعمال یک میدان الکترومغناطیسی B_1 در جهت عمود بر محور z ، ممان مغناطیسی خالص از جهت میدان اصلی منحرف و در صفحه عرضی $(x-y)$ قرار می‌گیرد و مغناطش خالص M_{xy} را ایجاد می‌کند، (ب) فرایند بازیابی مغناطش M_0 (آسایش طولی T_1) پس از قطع پالس رادیویی و (ج) فرایند تجزیه فاز و از بین رفتن مغناطش عرضی M_{xy} (آسایش عرضی T_2) پس از قطع پالس رادیویی [۵۸].

در این رابطه ثابت γ به نسبت ژیرومغناطیسی^۱ معروف است و مقدار آن به نوع هسته بستگی دارد [۵۶]. همان طور که قبلاً هم به آن اشاره شد در تصویربرداری MRI به منظور تشدید مغناطیسی هسته اتم هیدروژن، علاوه بر میدان مغناطیسی ثابت از امواج الکترومغناطیسی با بسامد رادیویی برابر با بسامد لارمور پروتون‌های هیدروژن ($42/58 \text{ MHz T}^{-1}$) استفاده می‌شود. این به این دلیل است که اگر به پروتون‌هایی که در حضور یک میدان مغناطیسی خارجی حرکت تقدیمی دارند، یک میدان الکترومغناطیسی متناوب B_1 در جهت عمود بر میدان اصلی B_0 و با بسامد رادیویی برابر با بسامد لارمور اعمال شود، پروتون‌ها انرژی جذب می‌کنند و مغناطش خالص آنها به سمت میدان B_1 منحرف می‌شود و در صفحه عرضی عمود بر جهت میدان

اصلی قرار می‌گیرد (شکل ۳. الف). با قطع پالس موج رادیویی، سیستم با انتقال انرژی به محیط اطراف به آسایش می‌رسد و مغناطش پروتون‌ها مطابق با دو فرایند آسایش طولی (T_1) و آسایش عرضی (T_2) به حالت اولیه (تعادل) برمی‌گردد [۵۶] و [۵۸].

آسایش طولی، فریندی را توصیف می‌کند که به وسیله آن انرژی جذب شده توسط سیستم با قطع پالس موج رادیویی به محیط اطراف انتقال می‌یابد و منجر به افزایش ارتعاش در شبکه و در نتیجه افزایش انرژی گرمایی در سیستم می‌شود. از این رو، آسایش طولی را آسایش اسپین- شبکه نیز می‌نامند. در حقیقت آسایش طولی فرایند احیای مؤلفه طولی بردار مغناطش خالص M_0 در جهت میدان مغناطیسی اصلی پس از قطع پالس موج رادیویی است (شکل ۳. ب) و مدت زمان مورد نیاز برای بازیابی

۱. Gyromagnetic Ratio

منجر به ایجاد یک تصویر تاریک با وضوح پایین در MRI می‌شود [۵۶].

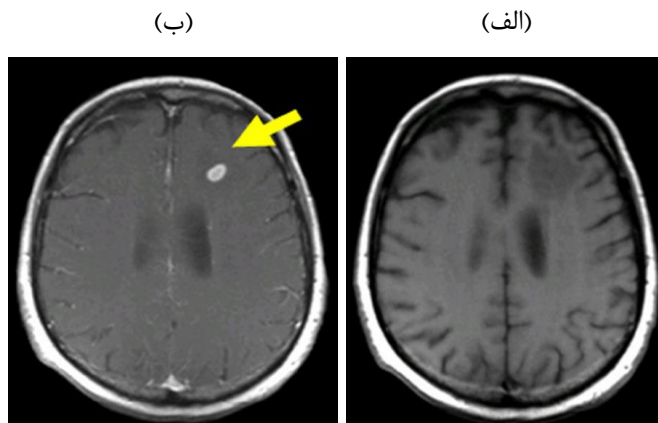
۲.۵. افزایش وضوح تصاویر MRI با استفاده از مواد

حاجب

در تصاویر MRI معمولی (فاقد ماده حاجب) به دلیل شباهت ویژگی‌های بیوفیزیکی، اختلاف شدت سیگنال بافت‌های مختلف قابل توجه نیست. این موضوع منجر به این می‌شود که تصاویر حاصل از کیفیت وضوح بالایی برخوردار نباشند به طوری که تمایز بین بافت سالم و ناسالم به ویژه در مراحل اولیه بیماری کار دشواری است. از این رو افزایش وضوح تصاویر MRI یکی از چالش‌های اساسی محققان از همان ابتدای پیدایش این روش تا به امروز بوده است. یکی از بهترین و کارسازترین روش‌ها برای حل این مشکل استفاده از مواد حاجب یا عوامل افزایش‌دهنده وضوح تصاویر است. این مواد با کاهش زمان‌های آسایش T_1 و T_2 وضوح تصاویر MRI را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهند. در حقیقت عوامل افزایش‌دهنده وضوح تصاویر، آزاد شدن انرژی را از طریق برهمکنش‌های دو قطبی-دو قطبی بین مولکول‌های آب و یون-های فلزی مواد حاجب تسهیل می‌کنند [۵۸]. مواد افزایش‌دهنده وضوح تصاویر با توجه به ویژگی‌های مغناطیسی و ذاتی شان به سه دسته: عوامل موثر بر T_1 ، عوامل موثر بر T_2 و عوامل موثر بر $T_1 - T_2$ طبقه‌بندی شده‌اند [۵۵]. عوامل موثر بر T_1 با افزایش شدت سیگنال در تصاویر وزنی T_1 موجب افزایش وضوح مثبت و ایجاد یک تصویر روشن با وضوح بالا می‌شوند در حالی که عوامل موثر بر T_2 با کاهش شدت سیگنال در تصاویر وزنی T_2 منجر به افزایش وضوح منفی و ایجاد یک تصویر تاریک با وضوح بالا می‌شوند [۵۴، ۵۸ و ۶۰]. برهم کنش مولکول‌های آب با این عوامل، زمان غلتیدن سریع مولکول‌های آب را تا نزدیکی بسامد لارمور کاهش می‌دهد و باعث می‌شود پروتون-های هیدروژن انرژی‌شان را از دست بدهند و ممان مغناطیسی اولیه‌شان را سریع‌تر بازیابی کنند [۵۴]. از این رو مطابقت حرکت اسپینی عوامل موثر بر T_1 با بسامد لارمور پروتون‌های

مؤلفه طولی بردار مغناطش به مقدار ۶۳ درصد از مقدار اولیه خود به زمان آسایش T_1 معروف است. از طرف دیگر آسایش عرضی، فرایندی را توصیف می‌کند که به وسیله آن انرژی جذب شده از طریق برهمکنش‌های اسپینی و به عنوان نتیجه‌ای از اثرات متقابل اسپین-اسپین آزاد می‌شود. از این رو به آن آسایش اسپین-اسپین نیز گفته می‌شود [۵۶ و ۵۸]. همان طور که در بالا به آن اشاره شده است اعمال پالس رادیویی در جهت عمود بر جهت میدان مغناطیسی اصلی باعث می‌شود مغناطش خالص پروتون‌ها در صفحه عرضی (x-y) قرار بگیرد. در ابتدا ممان مغناطیسی اکثر پروتون‌ها در یک امتداد و هم-جهت هستند و به اصطلاح گفته می‌شود در حالت فاز قرار دارند اما به دلیل اثرات مختلف مانند ناهمگنی میدان مغناطیسی اصلی در طول فرایند تصویربرداری و همچنین برهمکنش‌های اسپین-اسپین، میدان مغناطیسی که پروتون‌ها در اطراف خود تجربه می‌کنند به یک میزان نخواهد بود. از این رو تجربه میدان مغناطیسی متفاوت توسط پروتون‌ها و در نتیجه ایجاد بسامد لارمور متفاوت در آنها منجر به این می‌شود که پروتون‌ها شروع به تغییر دادن فاز خود کنند (شکل ۳. ج) [۵۸]. مدت زمانی که طول می‌کشد تا ۷۳ درصد از مؤلفه مغناطیسی عرضی از بین برود و پروتون‌ها از حالت فاز خارج شوند به زمان آسایش T_2 معروف است [۵۸].

زمان آسایش هر یک از بافت‌های مختلف بدن به دلیل تغییر میزان مولکول‌های آب موجود در آنها با یکدیگر متفاوت است و این موضوع منبع اصلی مقایسه در تصاویر MRI محسوب می‌شود. در واقع تفاوت زمان آسایش بافت‌های مختلف و در نتیجه تغییر شدت سیگنال دریافتی توسط گیرنده دستگاه منجر به تشکیل تصاویر سیاه و سفید در تصویربرداری MRI می‌شود [۵۹]. به عنوان مثال بافت‌هایی با میزان آب بیشتر مانند خون، مغز و نخاع زمان آسایش T_1 و T_2 طولانی‌تری دارند و می‌توانند سیگنال نسبتاً قوی در MRI ایجاد کنند. در مقابل، در بافت‌هایی مانند استخوان و دندان که میزان آب کمی وجود دارد پروتون‌ها در یک فاز کریستالی سخت به دام افتاده‌اند از این رو در چنین بافت‌هایی سیگنال دریافتی به سرعت از بین می‌رود و در نتیجه



شکل ۴. تصاویر وزنی T_1 از مغز انسان. (الف) بدون دخالت عوامل موثر بر وضوح و (ب) ۲۴ ساعت پس از تزریق عوامل موثر بر وضوح مبتنی بر گادولینیم (GBCAs) [۵۷].

نفروژنیک (Nephrogenic Systemic Fibrosis) است که با کاهش پاکسازی کلیه در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه همراه است [۵۴ و ۵۷]. همچنین پس از تزریق چندگانه GBCAs رسوب گادولینیم باقیمانده در مغز بیماران نیز گزارش شده است [۵۸، ۵۹]. در سال‌های اخیر سمیت و رسوب گادولینیم در بدن انسان موجب افزایش نگرانی‌ها در مورد استفاده از آنها در تصویربرداری MRI شده است. بنابراین کشف جایگزین مناسب برای آنها به یکی از چالش‌های اساسی محققان این حوزه تبدیل شده است و اخیراً مطالعات زیادی در این حوزه در حال انجام است. پیشرفت‌های اخیر در حوزه فناوری نانو نشان داده است که نانوذرات مغناطیسی با ویژگی‌های قابل توجه بیوفیزیکی و زیستی نامزدهای جذابی برای مواد حاجب MRI هستند. در این میان فریت‌های اسپینلی به دلیل خاصیت زیست سازگاری و غیر سمی، مغناطش اشباع خوب، قابلیت ردیابی آسان و طول عمر طولانی در خون بیش از دیگر نانوذرات توجه محققان را به خود جلب کرده‌اند. این نانوذرات به دلیل دارا بودن مغناطش اشباع بالا و پتانسیل بالقوه در ایجاد ناهمگنی در میدان مغناطیسی موضعی اطراف پروتون‌های آب، به طور گسترده نرخ آسایش^۳ عرضی (T_2) پروتون‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند و

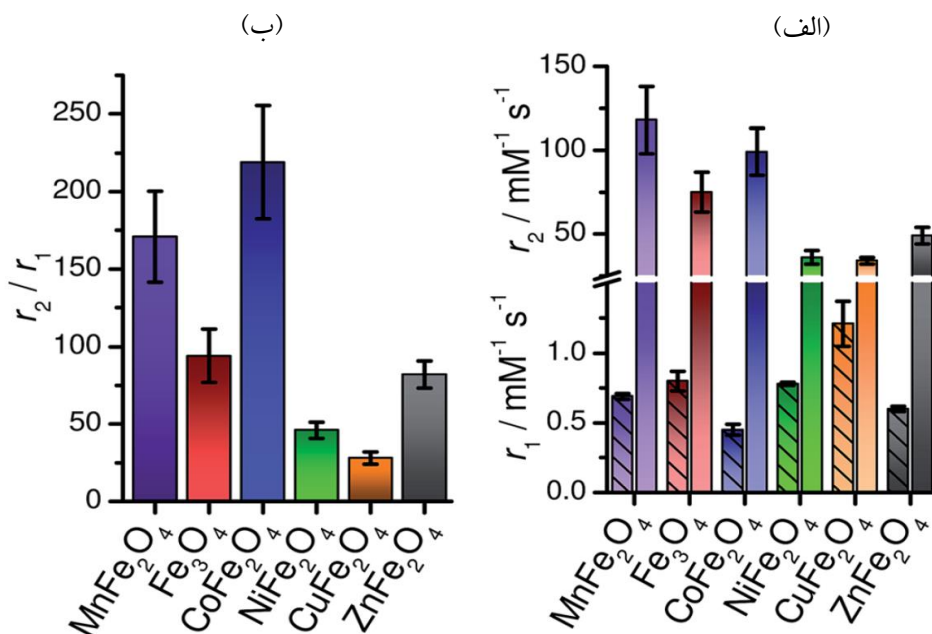
هیدروژن منجر به کارایی بیشتر آنها می‌شود. عوامل افزایش دهنده وضوح مبتنی بر گادولینیم (GBCAs)^۱ از جمله عوامل موثر بر T_1 هستند که غالباً به عنوان ماده حاجب در MRI استفاده می‌شوند [۵۷ و ۵۹]. این عنصر سه ظرفیتی (Gd^{3+}) هفت الکترون ظرفیت جفت نشده دارد که هر کدام از آنها از طریق برهمکنش با مولکول‌های آب منجر به کاهش مغناطش در سیستم می‌شوند. این امر موجب شده است که GBCAs به عنوان برترین عوامل موثر بر T_1 شناخته شوند [۵۸]. همان طور که در شکل ۴ به وضوح دیده می‌شود عوامل موثر بر وضوح تصاویر مبتنی بر GBCAs با افزایش شدت سیگنال در تصاویر وزنی T_1 موجب افزایش وضوح مثبت و ایجاد یک تصویر روشن با وضوح بالا شده‌اند.

با وجود پتانسیل بالقوه GBCAs در افزایش وضوح تصاویر MRI، عوارض جانبی منفی آنها نیز گزارش شده است. شلات-ها^۲ یا جداکننده‌های گادولینیم عمر بسیار کوتاهی در بدن دارند و این امر منجر به ردیابی ضعیف آنها در بدن شده است [۵۴]. از این رو برای افزایش کارایی آنها در MRI استفاده از دزهای بالا امری ضروری است. با این حال تزریق GBCAs با دزهای بالا می‌تواند برای بدن مضر باشد. از جمله اثرات منفی و بسیار خطرناکی که می‌توان به آن اشاره کرد فیروز سیستمیک

۱. Gd^{3+} based contrast agents

۲. Chelate

۳. Relaxivity



شکل ۵. (الف) نمودار میله‌ای نرخ آسایش r_1 و r_2 نانوذرات MFe_2O_4 -PEG_{۴۰۰} محلول در آب (مقادیر r_1 و r_2 به ترتیب با نمودارهای میله‌ای در پایین بریدگی (هاشور شده) و بالای بریدگی نشان داده شده است و (ب) نمودار میله‌ای نسبت r_2/r_1 نانوذرات MFe_2O_4 -PEG_{۴۰۰} [۵۵].

مایع (PEG_{۴۰۰})^۱ و با اندازه‌های زیر ۱۵ نانومتر تهیه کردند. آنها با اندازه‌گیری نرخ آسایش r_1 و r_2 و همچنین نسبت r_2/r_1 ، کارایی این نوع از نانوذرات را برای استفاده به عنوان عوامل موثر بر وضوح تصاویر MRI مورد بررسی قرار دادند و ملاحظه کردند که به ترتیب نانوذرات $MnFe_2O_4$ ، $CoFe_2O_4$ و Fe_3O_4 به دلیل دارا بودن میزان r_2 بیشتر (شکل ۵. الف)، عوامل موثر بر T_2 مناسب‌تری نسبت به نانوذرات $NiFe_2O_4$ ، $CuFe_2O_4$ و $ZnFe_2O_4$ هستند.

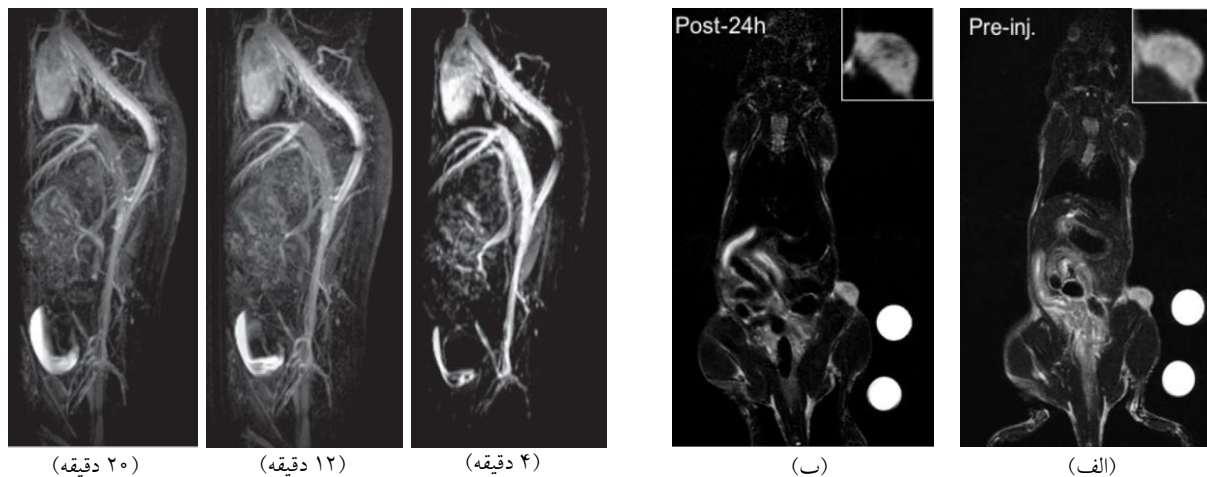
نتایج کار آنها نشان داد که به طور کلی نرخ آسایش r_2 با افزایش مغناطش اشباع افزایش می‌یابد در حالی که نرخ آسایش r_1 نسبت به مغناطش اشباع یک روند نامشخصی را طی می‌کند [۵۵]. در تحقیقی مشابه که توسط منالائو و همکارانش انجام گرفته است. کارایی نانوذرات $MnFe_2O_4$ ، $CoFe_2O_4$ و $NiFe_2O_4$ (پوشش داده شده با اولئیل آمین^۲) به عنوان عوامل موثر بر وضوح تصاویر

از این رو اکثراً به عنوان عوامل وضوح منفی شناخته می‌شوند. در واقع این نانوذرات با ایجاد ناهمگنی در میدان مغناطیسی موضعی اطراف پروتون‌ها منجر به ایجاد بسامد لارمور متفاوت در پروتون‌های مجاور هم می‌شود و باعث می‌شود که پروتون‌ها تغییر فاز دهند و در نتیجه وضوح منفی (تاریک) در تصاویر ایجاد شود [۵۴ و ۵۸]. معمولاً در تصویربرداری MRI، معکوس زمان‌های آسایش T_1 و T_2 به ترتیب با پارامترهای نرخ آسایش طولی (r_1) و نرخ آسایش عرضی (r_2) نشان داده می‌شوند. در تشخیص نوع عوامل موثر بر آسایش‌های T_1 و T_2 ، نسبت r_2/r_1 یک پارامتر کلیدی محسوب می‌شود. عوامل موثر بر T_2 نرخ آسایش عرضی بالایی دارند از این رو از میزان r_2/r_1 بزرگ‌تری برخوردارند در حالی که عوامل موثر بر T_1 با r_1 بزرگ‌تر، مقدار r_2/r_1 نزدیک به یک دارند [۵۸ و ۶۱].

بانرجی و همکارانش نانوذرات (Cu, Zn) MFe_2O_4 با پوششی از پلی اتیلن گلیکول

۱. Poly Ethylene Glycol

۲. Oleylamine



شکل ۶. تصاویر وزنی T_2 نمونه حیوانی در میدان ۳ تسلا. (الف) قبل از تزریق عوامل موثر بر وضوح تصاویر و (ب) ۲۴ ساعت پس از تزریق نانوذرات اکسید آهن کپسوله شده در درون نانوساختارهای بزرگ‌تر (پوشش داده شده با آلبومین) [۶۲]

شکل ۷. تصاویر وزنی T_1 در تصویربرداری MRI نمونه حیوانی پس از تزریق عوامل افزایش دهنده وضوح تصاویر (نانوذرات ابرپارامغناطیس اکسید آهن پوشش داده شده با زویتریون). زمان مشخص شده در زیر هر تصویر مدت زمان سپری شده پس از تزریق نانوذرات را نشان می‌دهد [۵۹]

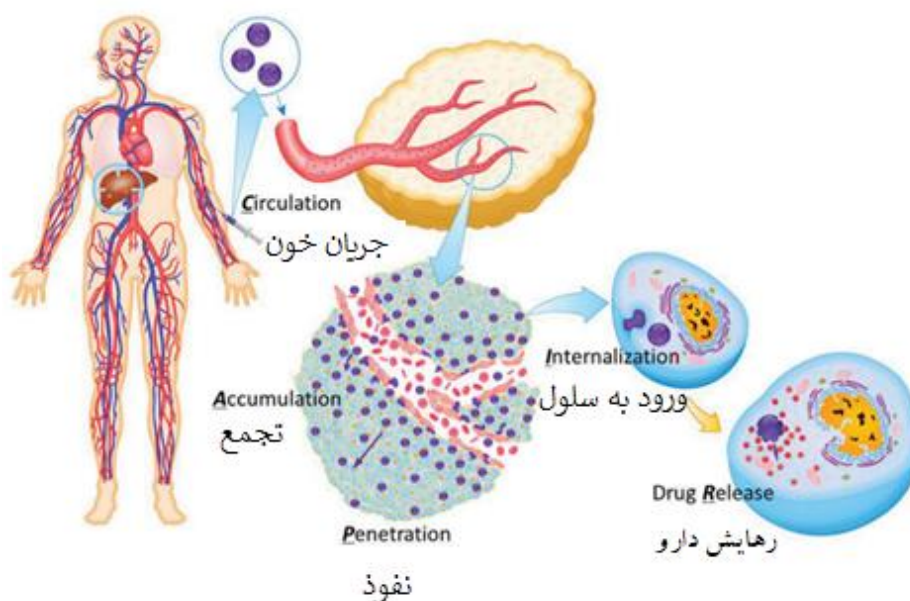
هستند. همان طور که در شکل ۶ نیز مشاهده می‌شود این نانوذرات پس از گذشت ۲۴ ساعت از تزریق در بافت نمونه حیوانی، افزایش موثر بر T_2 خوبی را از خود به نمایش گذاشته‌اند [۶۲].

معمولا نانوذرات مغناطیسی با توجه به مغناطش اشباع خوبی که دارند به عنوان عوامل موثر بر T_2 شناخته می‌شوند [۶۰]. اما استفاده از این نانوذرات به عنوان عوامل موثر بر T_1 و همچنین عوامل موثر بر T_1 - T_2 نیز گزارش شده است [۵۹ و ۶۳]. به عنوان مثال در تحقیقی که توسط وی و همکارانش انجام گرفته است، نانوذرات ابرپارامغناطیس اکسید آهن با پوششی از زویتریون^۲ در اندازه‌های زیر ۵ نانومتر تهیه شده‌اند. همان طور که در شکل ۷ مشاهده می‌شود این نانوذرات توانایی افزایش وضوح مثبت (T_1) قابل توجهی از خود به نمایش گذاشته‌اند و نشان داده‌اند که می‌توانند جایگزین مناسبی برای GBCAs باشند.

MRI در دو میدان متفاوت ۱/۵ و ۳ تسلا مورد بررسی قرار گرفته است آنها با اندازه‌گیری میزان نرخ آسایش r_2 بیشترین مقدار r_2 را برای نانوذرات CoFe_2O_4 ($\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$) $r_2 = 316$) به دست آوردند [۶۱]. مزیت دیگر فریت‌های اسپینلی که باعث شده است نسبت به دیگر نانوذرات از جایگاه و اهمیت ویژه‌ای برخوردار باشند، قابلیت به-کارگیری همزمان این نانوذرات در تشخیص و درمان بیماری‌ها است [۱۴ و ۶۲]. به عنوان مثال چو و همکارانش با کپسوله کردن نانوذرات مکعبی اکسید آهن (۲۰ نانومتر) در درون نانوساختارهای بزرگ‌تر (پوشش داده شده با آلبومین^۱)، نانوذراتی تقریبا ۱۰۰ نانومتر تهیه کردند. آنها ویژگی‌هایی هائیرترمیایی نانوذرات و همچنین کاربرد آنها به عنوان ماده حاجب MRI را مورد بررسی قرار دادند. نتایج اندازه‌گیری نرخ جذب ویژه (W.g^{-1}) r_2 و نرخ آسایش r_2 ($109/8 \pm 12/8$) $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ $\pm 29/0$ نشان داد که این نانوذرات برای تشخیص و درمان بیماری‌ها (به طور همزمان) از پتانسیل خوبی برخوردار

۲. Zwitterion

۱. Albumin



شکل ۸. طرحواره پنج گام تعیین کننده در فرایند دارورسانی هدفمند [۶۵].

ناسالم، جایگیری دارو در بافت‌های غیر هدف و عوارض جانبی آن در روند درمان بیماری‌های مختلف از جمله سرطان، از خود نشان داده، توجه ویژه‌ای را از سوی دانشمندان و محققان به سمت خود جلب کرده است. دو مشخصه که در روش دارورسانی هدفمند باید مورد توجه قرار گیرند، عبارتند از: (۱) کارایی بالای دارو به هنگام مواجهه با بافت ناسالم و (۲) عدم آسیب‌رسانی به بافت‌های سالم اطراف. امروزه با ورود علم نانو به حیطه درمانی و دارویی پیشرفت‌های چشمگیری در مورد بهینه‌سازی دو عامل ذکر شده در بالا انجام گرفته است. در حالت عمومی روش دارورسانی هدفمند شامل سه جز اصلی شامل تعیین داروی موردنظر، حامل دارو و لیگاند نشان‌گذاری شده است. رفتار دارو در بدن شامل سازوکار جذب بافتی، گردش در سیستم خون رسانی و توزیع در بدن است. بنابراین بهبود کارایی دارورسانی هوشمند در گرو طراحی حامل مناسب برای دارو و لیگاند نشان‌گذاری شده است.

شکل ۸ فرایند رسانش دارو به تومور (بافت ناسالم) را به صورت طرحواره نشان می‌دهد که متشکل از پنج گام بسیار مهم است [۶۵]. این گام‌ها به ترتیب عبارتند از: گردش در سیستم خون رسانی، تجمع و نفوذ به داخل تومور، ورود به درون سلول

که امروزه به صورت متداول در کلینیک مورد استفاده قرار می‌گیرند. طبق عقیده محققان، به طور کلی نانوذرات اکسید آهن با اندازه بزرگ‌تر به عنوان عوامل موثر بر T_2 عمل می‌کنند در حالی که نانوذرات با اندازه‌های کوچک‌تر، پتانسیل بالقوه‌ای برای عوامل موثر بر T_1 را دارند [۵۹ و ۶۳].

۶. دارو رسانی هدفمند

در سال‌های اخیر تلاش‌های فراوانی برای ایجاد و گسترش روش‌های نوین و هدفمند دارورسانی به منظور کاهش اثرات جانبی داروها و همچنین افزایش میزان تأثیرگذاری آنها در بهبود بیماری‌های مختلف در حال انجام است. یکی از روش‌هایی که در دهه‌های اخیر به شدت مورد توجه محققان قرار گرفته است دارورسانی هدفمند است. به طور کلی به مجموعه فرایندهایی که با هدف ورود دارو به بدن، جایگزینی و رهایش آن روی هدف خاص صورت می‌گیرد، دارورسانی هدفمند اطلاق می‌شود. اولین بار قریب به ۱۰۰ سال قبل ایده دارورسانی هدفمند توسط پاؤل ارلیچ مبدع روش شیمی درمانی، مطرح شد [۶۴]. در طول سال‌های اخیر دارورسانی هدفمند به دلیل کارایی که در حل مشکلات مختلف نظیر عدم دسترسی مستقیم به بافت

نقش بسزایی در موفقیت آمیز بودن رسانش دارو به بافت هدف را دارد. به طور کلی نانوذرات فریت‌های اسپینلی که در دارورسانی استفاده می‌شوند، باید ویژگی‌هایی نظیر پاسخ کافی به میدان مغناطیسی خارجی، توانایی حمل انواع گسترده‌ای از مواد شیمیایی، فضای کافی برای جا دادن به مقادیر مهمی از داروها بدون استفاده از نانوذرات بیشتر، زیست تخریب‌پذیری و دفع سریع و راحت از بدن بعد از اتمام رسانش داروی مقابل را داشته باشند [۷۳]. از مزایای دارورسانی هدفمند با استفاده از نانوذرات فریت‌های اسپینلی می‌توان به کاهش نشت دارو، کاهش عوارض جانبی روی اندام‌های دیگر به دلیل رسانش دارویی دقیق (رسانش دارو به اندام هدف و نه اندام‌های دیگر) و بهره‌وری بالای درمان در مدت زمان کوتاه اشاره کرد [۱].

نانوذراتی که برای دارورسانی هدفمند مغناطیسی استفاده می‌شوند، باید فاقد مغناطش باقیمانده بعد از حذف میدان مغناطیسی باشند، که این ویژگی به معنای داشتن خاصیت ابرپارامغناطیس نانو ذرات است. در واقع، نداشتن مغناطش باقیمانده به حفظ پایداری کلوییدی نانوذرات کمک کرده و جلوی متراکم شدن آنها (کلوخگی) در رگ‌های خونی را می‌گیرد و باعث افزایش کارایی در کاربردهای پزشکی می‌شود [۷۴]. یکی از دلایل کلوخه شدن نانوذرات فریت‌های اسپینلی، وجود برهمکنش‌های مغناطیسی بین ذرات است [۷۵]. یکی از ویژگی‌های مفید نانوذرات ابرپارامغناطیسی، صفر شدن مغناطش آنها با قطع میدان مغناطیسی خارجی و در پی آن کاهش قدرت برهمکنش‌های مغناطیسی است که منجر به جلوگیری از رسوب نانوذرات و تسهیل دفع آنها از بدن می‌شود [۱]. در روش دارورسانی هدفمند، نانوذرات فریت‌های اسپینلی معمولاً به عنوان هسته به کار می‌روند و از یک ماده زیست سازگار دیگر به عنوان پوسته استفاده می‌شود. به عنوان مثال در استفاده از نانوذرات فریت‌های اسپینلی هسته-پوسته، نانوذرات فریت آهن به عنوان هسته و از موادی همچون چیتوسان، فولات، دکستران و پلی اتیلن گلیکول به عنوان پوسته استفاده

و رهایش میان سلولی دارو. افزایش کارایی درمانی دارورسانی هدفمند در نتیجه بهینه سازی هرکدام از این گام‌ها است. دارورسانی که مطابق با این پنج مورد طراحی شده باشد تا قبل از رسیدن به بافت ناسالم نباید هیچ گونه نشت دارویی در مسیر داشته باشد تا بتواند مقدار مورد نیاز دارو را به بافت هدف برساند. ویژگی سطح نانودارو نیز باید به گونه ای باشد که به محض رسیدن به بافت هدف وارد برهمکنش با آن شده و به اعماق تومور نفوذ کند [۶۶]. این شرایط زمانی حاصل می‌شود که ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی شامل اندازه و ریخت شناسی ذرات، خواص سطحی، آب دوستی و آب‌گریزی، کلوخگی، تجزیه‌پذیری و پایداری نانوذرات استفاده شده در دارورسانی مورد مطالعه دقیق و بهینه سازی قرار بگیرند. به منظور موفقیت آمیز بودن رهایش دارو در بافت هدف، نانوذرات باید به گونه‌ای طراحی شوند که از سیستم ایمنی بدن گذر کرده و بدون افتادن در دام سلول‌های دیگر به بافت ناسالم برسند و به آن بچسبند [۶۵ و ۶۶].

دارورسانی هدفمند بر اساس نحوه آزاد شدن دارو در بدن و میزان کنترلی که بر روی آن وجود دارد، به سه دسته عمده فیزیکی، فعال و غیرفعال تقسیم می‌شود [۶۷]. در روش فیزیکی، مسیردهی و جایگزینی در بافت هدف و سپس رهایش دارویی که وارد بدن شده است توسط نیروهای خارجی از جمله میدان الکتریکی [۶۸]، میدان مغناطیسی [۶۹]، حرارت [۷۰]، نور [۷۱] و امواج فراصوت [۷۲] کنترل می‌شود. از بین عوامل ذکر شده، میدان مغناطیسی به دلیل راحتی و کاربری آسان، بیشتر مورد توجه قرار گرفته است؛ به طوری که نانوذرات مغناطیسی که قابلیت کنترل از طریق یک میدان مغناطیسی خارجی را دارند برای به کارگیری در دارو رسانی هدفمند به یکی از موضوعات جذاب و پرطرفدار محققان تبدیل شده است. از میان نانوذرات مغناطیسی پرکاربرد در این روش، می‌توان به فریت‌های اسپینلی اشاره کرد. خاصیت مغناطیسی این نانوذرات امکان هدایت در طول مسیر توسط میدان مغناطیسی خارجی و کنترل میزان داروی رها شده در بافت هدف را فراهم می‌سازد. از این رو استفاده از این نانوذرات

های مغناطیسی متناوب با شدت‌های پایین احساس می‌شود.

همان‌طور که قبلاً نیز اشاره شد، نانوذرات Fe_3O_4 در زمینه‌های پزشکی از جمله دارورسانی مغناطیسی کاربرد گسترده‌ای دارند.

برای مثال به عنوان هسته در ساختار نانوذرات با پوشش-

کربوکسیلیک، متیل چیتوزان (OCMCS)^۱ برای حمل داروی

کورکومین (Fe_3O_4 /OCMCS/Cur) و کورکومین-فولات

(Fe_3O_4 /OCMCS/Cur/Fol) به کار گرفته شده‌اند. علاوه بر

Fe_3O_4 امکان استفاده از سایر فریت‌های اسپینلی نیز در

دارورسانی هدفمند مورد مطالعه قرار گرفته است. کای و

همکارانش نانوذرات فریت کبالت را با الهام از طبیعت با

ساختار قاصدکی طراحی کردند [۸۷]. آنها داروی ضد سرطان

دوکسوروبیسین را به عنوان داروی منتخب برای تخمین ظرفیت

بارگذاری دارو، کارایی کپسوله کردن و نرخ رهایش در شرایط

آزمایشگاهی به کار بردند. در این تحقیق میزان داروی رهاسازی

شده تحت میدان مغناطیسی متناوب با بسامدهایی در محدوده

۴۰۰-۰ کیلوهرتز اندازه‌گیری شد. نتایج نشان داد که با استفاده

از میدان مغناطیسی متناوب خارجی به خوبی می‌توان رهایش

دارو را کنترل کرد. میزان داروی رهاسازی شده تحت میدان

۲۰۰هرتز در طی هشت ساعت (۵۴/۶ درصد) بیشتر از مقدار

داروی رهاسازی شده در غیاب میدان (۲۹/۵ درصد) بود. علاوه

بر این با افزایش بسامد (تا محدوده ۱۰۰هرتز) و قدرت میدان

خارجی، میزان دوکسوروبیسین رهاسازی شده افزایش یافت و با

رسیدن به محدوده ۱۰۰هرتز رهایش دارو به حالت اشباع

رسید. بنابراین طبق نتایج این تحقیق بازده رهایش دارو در

حضور میدان خارجی افزایش می‌یابد. لذا نانوذرات فریت

کبالت سنتز شده با ساختار قاصدکی گزینه مناسبی برای کپسوله

کردن دارو و رهایش کنترل شده دارو معرفی شد [۸۷]. بررسی

پاسخی که نانوذرات فریت‌ها به میدان‌های خارجی با بسامد و

شدت امکان کنترل مسیر حاملین و رهایش دارو در حضور

میدان مغناطیسی متناوب با بسامدهای پایین را فراهم می‌سازد و

موجب افزایش کارایی نانوذرات می‌شود. شکل ۹ طرحواره

می‌شود [۷۶-۷۹]. نانوذرات فریت اسپینلی به عنوان

هسته در ساختار حامل دارو، کنترل مسیر و رسانش دارو

از طریق میدان مغناطیسی خارجی را میسر می‌سازند.

حضور پوسته نیز در نقش بهینه کننده، پایدار کننده و

افزایش میزان هدف‌گیری الزامی است [۱].

نانوذرات فریت‌های اسپینلی می‌توانند با کمک میدان

مغناطیسی خارجی داروها را بدون نشستی از طریق دستگاه

گردش خون به راحتی به مکان تومور هدایت کنند و

زمانی که این حامل‌ها به منطقه مورد نظر رسیدند، دارو

رها سازی می‌شود [۸۰ و ۸۱]. پوشش دادن نانوذرات

اسپینلی با مواد زیست سازگار با هدف کاهش سمیت آنها

به حداقل مقدار ممکن نیز انجام می‌شود. بنابراین جنس

پوسته از اهمیت بالایی برخوردار است. استفاده از پوشش

پلیمری زیست سازگار علاوه بر حل مشکل سمیت

نانوحامل‌ها به توزیع بهتر ذرات و افزایش پایداری

کلوئیدی نیز کمک می‌کند. همچنین امکان بارگذاری انواع

داروها بر روی پوسته پلیمری برای درمان‌های متعدد را

نیز فراهم می‌کند. اما باید توجه داشت که اگرچه پوشش-

های پلیمری زمان گردش نانوذرات در خون و همچنین

خاصیت زیست سازگاری را افزایش می‌دهند، اما باعث

افزایش ضخامت لایه سطحی نانوذرات نیز می‌شوند که به

نوبه خود می‌تواند در کاهش مغناطش اشباع و در نتیجه

کاهش کارایی نانوذرات تأثیرگذار باشد [۸۲]. به عنوان

مثال، استفاده از پوشش‌های سیلیکاتی معمولاً منجر به

کاهش مغناطش اشباع نانوذرات مغناطیسی می‌شود. در

زمان‌های گذشته نانوذرات مغناطیسی با پوشش‌های

سیلیکاتی، به عنوان حامل‌های متداول در دارورسانی

مغناطیسی مطرح بودند [۸۳-۸۵]. رسانش دارو از طریق

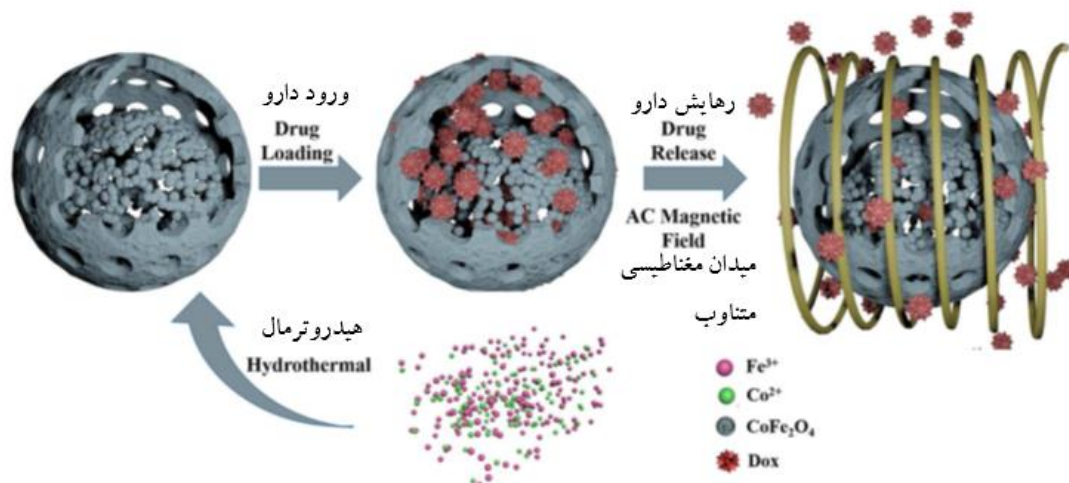
چنین سیستم‌هایی، نیازمند تامین میدان‌های مغناطیسی

متناوب با بسامدهای بالا و انرژی مصرفی زیادی بود

[۸۶]. از این رو نیاز به طراحی نانوذرات حامل با

مغناطش اشباع بالا و قابلیت کنترل پذیری توسط میدان-

۱. O-carboxymethylchitoson



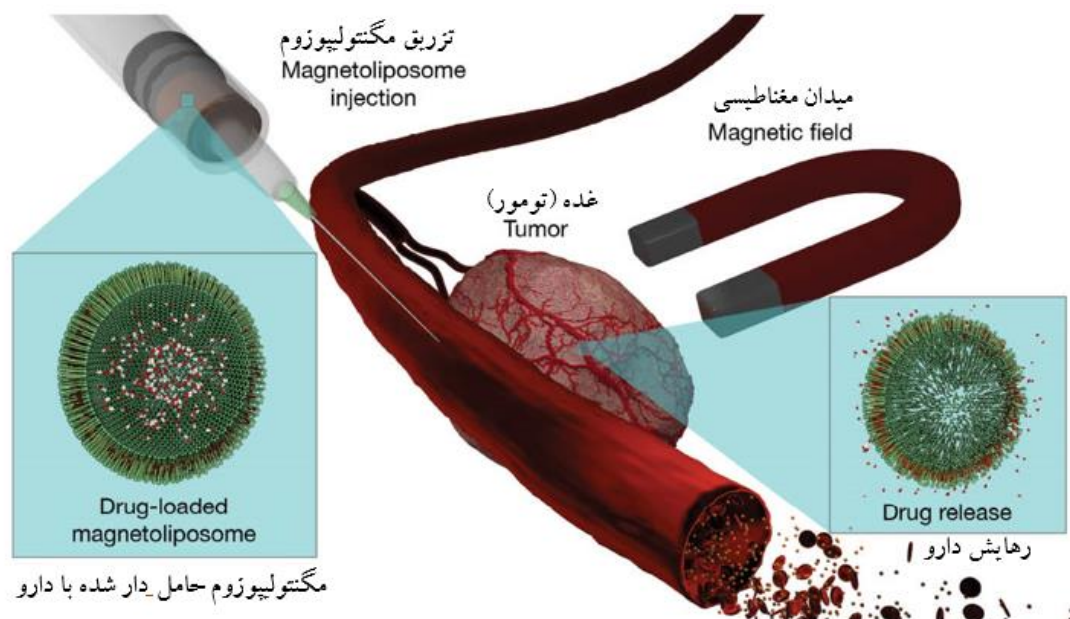
شکل ۹. طرحواره بارگذاری و رهایش دارو در حامل‌های متخلخل فریت کبالت [۸۷].

رهایش دارو توسط اسیدیتة محیط اطراف سلول‌های سرطانی کنترل می‌شود، نانوکامپوزیت‌های حامل دارو پاسخ مغناطیسی خوبی از خود نشان می‌دهند. اخیراً بر اساس نتایج تجربی، فریت $Mn_{0.62}Zn_{0.41}Fe_{1/97}O_4$ با پوستة متخلخل سیلیکاتی و پوشش لوریک اسید حساس به تغییرات دمایی، به عنوان مواد مناسب برای سیستم دارورسانی هدفمند و رهایش دارو با تغییرات دمایی پیشنهاد شده است [۹۰].

اخیراً رهایش دارو با القای مغناطیسی به یکی از مهم‌ترین روش‌ها در دارورسانی هدفمند تبدیل شده است. طبق گزارش‌ها، گرمای تولید شده توسط نانوذرات فریت اسپینلی (پوشش یافته با پلیمرهای فعال در دماهای بحرانی پایین) حامل دارو که در معرض میدان مغناطیسی متناوب خارجی با بسامد-های بالای 10^5 کیلوهرتز قرار داشتند، باعث ایجاد تغییراتی در ویژگی‌های پلیمر میزبان شده و منجر به رهایش و پخش دارو در محل مورد نظر شدند [۹۱ و ۹۲]. نانوذرات فریت اسپینلی نه تنها نقش حامل در دارورسانی هدفمند را دارند بلکه در کنترل رهایش دارو از راه دور نیز نقش سازنده ای دارند. برای مثال زمانی که نانوذرات فریت اسپینلی با پوشش پلیمری زیست سازگار حامل داروی ضد سرطان در معرض میدان مغناطیسی خارجی قرار می‌گیرند، رهایش دارو به

بارگذاری دارو در نانوذرات فریت کبالت حامل و رهایش آن را نشان می‌دهد.

علاوه بر فریت‌های ذکر شده، نانوذرات $\gamma-Fe_2O_3$ و $MnFe_2O_4$ نیز برای اهداف پزشکی زیادی از جمله دارورسانی مغناطیسی استفاده می‌شوند. طی مطالعه‌ای نانوکامپوزیت‌های فریت منگنز-اکسید گرافن به روش سونوشیمیایی سنتز شدند. این نانوکامپوزیت‌ها ظرفیت بالایی در بارگذاری داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین از خود نشان دادند [۸۸]. ظرفیت بالای این مواد به پیوندهای هیدروژنی و برهمکنش‌های $\pi-\pi$ بین اکسیدگرافن و دوکسوروبیسین ربط داده شد. نتایج این تحقیق نشان داد که نانوحامل‌ها میزان حساسیت بیشتری به میزان اسیدیتة محیط از خود نشان می‌دهند؛ به طوری که رهایش دوکسوروبیسین در شرایط اسیدی نسبت به شرایط قلیایی بیشتر است. بنابراین کامپوزیت فریت منگنز-گرافن اکساید یک گزینه مناسب برای دارورسانی به منطقه تومور است و دارو می‌تواند به راحتی به خاطر شرایط اسیدی درون محیط بافت سرطانی رها شود. در تحقیقی دیگر، مونتا و همکارانش نانوذرات $Mn_{0.9}Zn_{0.1}Fe_2O_4$ با مغناطش اشباع $56/1 \text{ emu g}^{-1}$ را سنتز کردند [۸۹]. طبق نظر نویسندگان این مقاله، با این که مغناطش اشباع این نانوذرات مقدار پایینی دارد، اما تحت شرایطی که



شکل ۱۰. طرحواره دارورسانی هدفمند انجام شده با حاملین ترکیبی از فریت‌های اسپینلی و لیپوزوم‌ها [۹۵].

به منظور افزایش بهره‌وری درمانی نانوذرات فریت اسپینلی و کاهش عوارض و اثرات جانبی استفاده از آنها، میزان سمیتی که از اندازه، شکل، دز، شیمی سطح و ترکیبات نانوذرات ناشی می‌شود، باید قبل از استفاده به خوبی مطالعه شود [۱]. به طور کلی عواملی مانند ویژگی‌های مغناطیسی فریت، اندازه نهایی ذرات، جنس هسته و پوسته به عنوان اجزای اصلی در تعیین زیست‌سازگاری و سمیت نانوذرات فریت اسپینلی مورد بررسی قرار می‌گیرند [۹۶].

دو روش عمده برای تعیین میزان سمیت نانوذرات فریت‌های اسپینلی وجود دارد. مدل‌های تجربی حیوانی (*in vivo*) و مدل‌های خط سلول انسانی یا حیوانی درون آزمایشگاهی (*in vitro*)، که معمولاً به دلیل هزینه‌های کمتر و مسائل اخلاقی و همچنین مدت زمان کوتاه‌تر، از مدل‌های این ویترو برای تعیین سمیت نانوذرات فریت اسپینلی استفاده می‌شود. در ادامه به تعدادی از مطالعات انجام شده برای سنجش سمیت نانوذرات فریت اسپینلی اشاره می‌کنیم. کیم و همکارانش میزان سمیت نانوذرات فریت کبات پوشش یافته با سیلیکا با اندازه ۵۰ نانومتری را مطالعه کردند. در این تحقیق چهار هفته بعد از تزریق، نانوذرات در نقاط مختلفی از بدن حیوان یافت

دلیل تولید گرما توسط نانوذرات و یا به دلیل تغییر شکل مکانیکی صورت می‌گیرد [۹۰ و ۹۳]. در یکی از مطالعات، گیو و همکارانش مگنتولیپوزوم‌هایی (فریت آهن و لیپوزوم) با پوشش کربوکسی متیل دکستران طراحی و سنتز کردند [۹۴]. این نانوحامل‌ها، ظرفیت بالایی برای بارگذاری داروی دوکسوروبیسین و توانایی رهایش آن در میدان مغناطیسی متناوب با بسامدهای پایین (۵۰ هرتز، ۴۵-۱۵ میلی‌تسلا) از خود نشان دادند. شکل ۱۰ طرحواره‌ای از نحوه دارورسانی هدفمند در این پژوهش را نشان می‌دهد. در این مطالعه با افزایش دامنه میدان مغناطیسی خارجی، میزان رهایش دوکسوروبیسین افزایش یافت و در میدان ۴۵ میلی‌تسلا به بیشترین مقدار خود رسید. عدم افزایش دما و عدم تولید گرما در موضع هدف و تغییرات شکل لیپوزوم‌ها تحت تاثیر میدان مغناطیسی خارجی به عنوان عامل رهایش موثر دوکسوروبیسین، یکی از نکات جالبی بود که در این پژوهش مشاهده شد. نتایج این تحقیق در درمان بیماری‌هایی مفید خواهد بود که در آنها افزایش دمای بافت هدف (مثل مغز، ریه، کلیه و کبد) اثرات منفی شدیدی در پی دارد.

گزارش نشده است [۱۰۲]. با توجه به استفاده وسیعی که از نانوذرات فریت اسپینلی و ترکیبات آنها در زمینه‌های مختلف می‌شود، پیش بینی می‌شود که مباحث مربوط به سمیت و زیست سازگاری آنها یکی از معضله‌های مسائل محیطی در آینده باشد. واضح است که میزان سمیت نانوذرات فریت اسپینلی به شدت به ویژگی‌های فیزیکی و ساختاری، شیمیایی و دز مصرفی آنها ربط دارد. در مطالعه سمیت نانوذرات فریت اسپینلی به جای واحد وزن استفاده از واحد تعداد ذرات یا سطح کل و یا ترکیبی از این دو پارامتر توصیه می‌شود [۱۰۳]. با توجه به مطالب مذکور ضروری است که سمیت و زیست سازگاری فریت‌های اسپینلی بیشتر مورد مطالعه قرار گیرند تا بتوان یک روش سنتز خاص و یک مدل برآورد سمیت مناسب به عنوان استاندارد مشخص کرد [۱۰۴].

۷. جمع‌بندی

در این مقاله مروری، ابتدا برخی از فریت‌های اسپینلی پرکاربرد معرفی و ویژگی‌های هر کدام بررسی شد. سپس به روش‌های سنتز نانوذرات فریت‌ها پرداخته شد و مزایا و معایب هر کدام بیان شد. در ادامه به کاربردهای نانوذرات فریت‌های اسپینلی در تصویربرداری تشدید مغناطیسی، گرمادرمانی سلول‌های سرطانی و دارورسانی هدفمند پرداخته شد. هر کدام از این روش‌ها دارای پارامترهای خاصی هستند که برای رسیدن به هدف مطلوب بایستی به دقت کنترل شوند. اطلاعات و یافته‌های محققان نشان می‌دهد که با وجود این که موانع و مشکلاتی بر سر راه استفاده از این روش‌ها در درمان‌های پزشکی بر روی انسان وجود دارد اما نتایج آزمایش‌ها روی موجودات زنده، آینده روشنی در استفاده از نانوذرات فریت‌های اسپینلی را پیش روی محققان قرار می‌دهد.

شدند. ولی با این حال بعد از چهار هفته هیچ علائمی از سمیت در بدن حیوان مورد آزمایش (موش) مشاهده نشد [۹۷]. به منظور تعیین سمیت نانوذرات فریت مس روی خطوط سلولی شش و کبد انسانی، یک مطالعه درون آزمایشگاهی توسط احمد و همکارانش انجام گرفته است. در این پژوهش تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی یا انفعالی به عنوان معیاری برای سنجش میزان سمیت نانوذرات فریت مس نسبت به سلول‌های انسانی در نظر گرفته شده اند. نتایج مشاهدات آنها سمیت بالای نانوذرات فریت مس در خطوط سلولی شش نسبت به کبد را نشان داد [۹۸]. در یک مطالعه این ویتروی دیگر با استفاده از مدل خط سلولی برای تعیین سمیت نانوذرات فریت روی در سلول‌های شش، کبد و پوست صورت گرفته است. نتایج این تحقیق نشان داد که میزان سمیت نانوذرات فریت روی به دز مصرفی آنها بستگی دارد. طبق این نتایج، سمیت نانوذرات فریت روی در سلول‌های شش و کبد به ترتیب بیشترین و کمترین مقدار را دارد [۹۹]. از سوی دیگر، گزارش‌هایی مبنی بر سمیت نانوذرات فریت اسپینلی در مواجهه با باکتری‌ها صورت گرفته است ولی دلایل سازوکار آنها تاکنون به طور کامل مشخص نشده است [۹۷، ۹۹ و ۱۰۰]. نتایج یک مطالعه روی سمیت نانوذرات فریت کبالت نشان داد که این نانوذرات برای گلبول‌های قرمز خون بی‌خطر هستند ولی در مقابل سلول‌های سرطان سینه خاصیت محدود کنندگی تکثیر سلولی از خود نشان می‌دهند. این ویژگی آنها بیانگر این نکته است که این نانوذرات می‌توانند برای درمان سرطان سینه گزینه مناسبی باشند [۱۰۱]. در یک تحقیق نانوذرات فریت کبالت از طریق دو روش آبی و سل-ژل در حضور سفیده تخم مرغ سنتز شدند. در این کار سفیده تخم مرغ به عنوان پوشش زیست سازگار عمل کرده و هیچ گونه سمیتی برای نانوذرات فریت کبالت سنتز شده در حضور سفیده تخم مرغ (حتی در تراکم بالای $500 \mu\text{M}$)

مراجع

1. K K Kefeni, T A Msagati, T T Nkambule, and B B Mamba, *Materials Science and Engineering: C*, **107** (2020) 110314.
2. F L Deepak, M Bañobre-López, E Carbó-Argibay, M F Cerqueira, Y Piñeiro-Redondo, J Rivas, C M Thompson, S Kamali, C odríguez-Abreu, K Kovnir,

۲۰. ب اصلی بیکی و گ حسن زاده، *مجله پژوهش فیزیک ایران* ۱۹، ۲ (۱۳۹۸) ۳۰۳.
21. B Nasr, J Amighian, and M Mozaffar, *Iranian Journal of Physics Research* **6**, 1 (2006) 49.
۲۱. ب نصر، ج عمیقیان و م مظفر، *مجله پژوهش فیزیک ایران* ۱۹، ۱ (۱۳۸۵) ۴۹.
22. B Aslibeiki, P Kameli, M Ehsani, H Salamati, G. Muscas, E. Agostinelli, V. Foglietti, S. Casciardi, and D. Peddis, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **399** (2016) 236.
23. S Faraji, G Dini, and M Zahraei, *iut-jame* **37** (2018) 105.
24. R Nayerhoda, F Asjadi, and P Seifi, M Salimi, *iut-jame* **34** (2015) 35.
25. S C Goh, C H Chia, S Zakaria, M Yusoff, C Y Haw, S Ahmadi, N M Huang, and H N Lim, *Materials Chemistry and Physics* **120** (2010) 31.
26. M Sivakumar, A Towata, K Yasui, T Tuziuti, and Y Iida *Current Applied Physics* **6** (2006) 591.
27. M Sivakumar, A Towata, K Yasui, T Tuziuti, T Kozuka, Y Iida, M M Maiorov, E Blums, D Bhattacharya, N. Sivakumar, and M. Ashok *Ultrasonics Sonochemistry* **19** (2012) 652.
28. A Younes, N Kherrouba, and A Bouamer, *Micro & Nano Letters* **n/a** (2021).
29. S F Moustafa and M B Morsi, *Materials Letters* **34** (1998) 241.
30. J C Fariñas, R Moreno, A Pérez, M A García, M García-Hernández, M D Salvador, and A Borrell, *Journal of the European Ceramic Society* **38** (2018) 2360.
31. L Zhenyu, X Guangliang, and Z Yalin, *Nanoscale Research Letters* **2** (2006) 40.
32. R Misra, A Kale, R Srivastava, and O Senkov, *Materials science and technology* **19** (2003) 826.
33. M M Baig, A Yousuf, S Zulfiqar, A Safeer, P O Agboola, I Shakir, and M F Warsi, *Materials Research Express* **8** (2020) 035002
34. E Mazarío, P Herrasti, M Morales, and N Menéndez, *Nanotechnology* **23** (2012) 355708.
35. A M Ibrahim, M Abd El-Latif, and M M Mahmoud, *Journal of Alloys and Compounds* **506** (2010) 201.
36. L Franzel, M F Bertino, Z J Huba, and E E Carpenter, *Applied Surface Science* **261** (2012) 332.
37. M M Naik, H B Naik, G Nagaraju, M Vinuth, K Vinu, and R Viswanath, *Nano-Structures & Nano-Objects* **19** (2019) 100322.
38. R Kleef, E D Hager, "Fever, pyrogens and cancer, in: *Hyperthermia in cancer treatment: a primer*", Springer (2006).
39. A Jordan, P Wust, H Fählin, W John, A Hinz, and R Felix, *International Journal of Hyperthermia* **9** (1993) 51.
- and Y V Kolen'ko, *The Journal of Physical Chemistry C*, **119** (2015) 11947.
3. V Mameli, A Musinu, A rdu, G Ennas, D Peddis, D Niznansky, C Sangregorio, C Innocenti, NT Thanh, and C. Cannas, *Nanoscale* **8** (2016) 10124.
4. J Sánchez, D A Cortés-Hernández, M Rodríguez-Reyes, *Journal of Alloys and Compounds* **781** (2019) 1040.
5. S Y Srinivasan, K M Paknikar, D Bodas, and V Gajbhiye, *Nanomedicine* **13** (2018) 1221.
6. A Z Alshemary, M Akram, Y F Goh, U Tariq, F K Butt, A Abdolahi, and R Hussain, *Ceramics International* **41** (2015) 11886.
7. R Asadi, H Abdollahi, M Gharabaghi, and Z Boroumand, *Advanced Powder Technology* **31**, 4 (2020) 1480.
8. S Faraji, G Dini, and M Zahraei, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **475** (2019) 137.
9. A Nigam, S Pawar, *Ceramics International* **46** (2020) 4058.
10. S B Somvanshi, P B Kharat, M V Khedkar, and K Jadhav, *Ceramics International* **46** (2020) 7642.
11. T Ruthradevi, J Akbar, G S Kumar, A Thamizhavel, G Kumar, R Vatsa, G Dannangoda, K Martirosyan, and E Girija, *Journal of Alloys and Compounds* **695** (2017) 3211.
12. H Zhang, J Wang, Y Zeng, G Wang, S Han, Z Yang, B Li, X Wang, J Gao, and L Zheng, *Physics Letters A*, (2020) 126600.
13. S R Patade, D D Andhare, S B Somvanshi, S A Jadhav, M V Khedkar, and K Jadhav, *Ceramics International* **46** (2020) 25576.
14. Y Du, X Liu, Q Liang, X J Liang, and J Tian, *Nano letters* **19** (2019) 3618.
15. S Aalaye, P Kameli, H Salamati, and H Arabi, *Iranian Journal of Physics Research* **12** (2013) 361.
۱۵. س اعلایی، پ کاملی، ه سلامتی و ه عربی، *مجله پژوهش فیزیک ایران* ۱۲، ۴ (۱۳۹۱) ۳۶۱.
16. M Eshraghi, *Iranian Journal of Physics Research* **17** (2017) 387.
۱۶. م اشراقی، *مجله پژوهش فیزیک ایران* ۱۷، ۳ (۱۳۹۶) ۳۸۷.
17. B Aslibeiki and P Kameli, *Iranian Journal of Physics Research*, **17** (2017) 421.
۱۷. ب اصلی بیکی و پ کاملی، *مجله پژوهش فیزیک ایران* ۱۷، ۳ (۱۳۹۶) ۴۲۱.
18. D Tomar, P Jeevanandam, *Journal of Alloys and Compounds* **843** (2020) 155815.
19. B Aslibeiki, and P Kameli, *Journal of Superconductivity and Novel Magnetism* **28** (2015) 3343.
20. B Aslibeiki and G Hassanzadeh, *Iranian Journal of Physics Research* **19** (2019) 303.

59. H Wei, O T Bruns, M G Kaul, E C Hansen, M Barch, A. Wiśniowska, O Chen, Y Chen, N Li, and S Okada, *Proceedings of the national academy of sciences* **114** (2017) 2325.
60. R G Andrade, S R Veloso, and E Castanheira, *International Journal of Molecular Sciences* **21** (2020) 2455.
61. M Menelaou, Z Iatridi, I Tsougos, K Vasiou, C Dendrinou-Samara, and G Bokias, *Dalton Transactions* **44** (2015) 10980.
62. M Cho, A Cervadoro, M R Ramirez, C Stigliano, A Brazdeikis, V L Colvin, P Civera, J Key, and P Decuzzi, *Nanomaterials* **7** (2017) 72.
63. J Lin, P Xin, L An, Y Xu, C Tao, Q Tian, Z Zhou, B Hu, and S Yang, *Chemical Communications* **55** (2019) 478.
64. K Strebhardt, A Ullrich, *Nature Reviews Cancer* **8** (2008) 473.
65. Q Sun, X Sun, X Ma, Z Zhou, E Jin, B Zhang, Y Shen, E A Van Kirk, W J Murdoch, and J R Lott, *Advanced materials* **26** (2014) 7615.
66. Q Sun, M Radosz, and Y Shen, *Journal of controlled release* **164** (2012) 156.
67. V P Torchilin, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **11** (2000) S81.
68. R Langer, *Nature* **392** (1998) 5.
69. A S Lübbe, C Alexiou, and C Bergemann, *Journal of Surgical Research* **95** (2001) 200.
70. D E Meyer, B Shin, G Kong, M Dewhirst, and A Chilkoti, *Journal of controlled release* **74** (2001) 213.
71. H M Lin, W K. Wang, P A Hsiung, and S G Shyu, *Acta biomaterialia* **6** (2010) 3256.
72. N Rapoport, D Christensen, H Fain, L Barrows, and Z Gao, *Ultrasonics* **42** (2004) 943.
73. K M Krishnan, *IEEE transactions on magnetics* **46** (2010) 2523.
74. T Indira and P Lakshmi, *Int J Pharm Sci Nanotechnol* **3** (2010) 1035.
75. Z Karimi, Y Mohammadifar, H Shokrollahi, SK Asl, G Yousefi, and L Karimi, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **361** (2014) 150.
76. N H Nam, D H Doan, H T M Nhung, B T Quang, P H Nam, P Q Thong, N X Phuc, and H P Thu, *Materials Chemistry and Physics* **172** (2016) 98.
77. Y Ding, SZ Shen, H Sun, K Sun, F Liu, Y Qi, and J Yan, *Materials Science and Engineering: C*, **48** (2015) 487.
78. S Hamarat Sanlier, M Yasa, AO Cihnioglu, M Abdulhayoglu, H Yılmaz, and G Ak, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology* **44** (2016) 943.
79. M Hałupka-Bryl, K Asai, S Thangavel, M Bednarowicz, R Krzymiński, Y Nagasaki, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **118** (2014) 140.
80. V V Mody, A Cox, S Shah, A Singh, W Bevins, and H Parihar, *Applied Nanoscience* **4** (2014) 385.
40. S E Sandler, B Fellows, and O T Mefford, “*Best practices for characterization of magnetic nanoparticles for biomedical applications*, in”, ACS Publications(2019).
41. A Farzin, SA Etesami, J Quint, A Memic, and A Tamayol, *Advanced Healthcare Materials* **9** (2020) 1901058.
42. M Paliawadana-Arachchige, H Nemala, VM Naik, and R. Naik, *Journal of Applied Physics* **121** (2017) 023901.
43. B Aslibeiki, P Kameli, and H Salamati, *Iranian Journal of Physics Research* **16** (2017) 251.
۴۳. ب اصلی بیکی، پ کاملی و ه سلامتی، مجله پژوهش فیزیک ایران ۱۶، ۴ (۱۳۹۵) ۲۵۱.
44. D F Coral, P M Zelis, M Marciello, P Morales Mdel, A Craievich, F H Sanchez, and M B van Raap, *Langmuir* **32** (2016) 1201.
45. B Aslibeiki, M H Ehsani, F Nasirzadeh, and M A Mohammadi, *Materials Research Express* **4** (2017) 075051.
46. B Dutta, N G Shetake, S L Gawali, B K Barick, K C Barick, P D Babu, B N Pandey, K I Priyadarsini, and P A Hassan, *Journal of Alloys and Compounds* **737** (2018) 347.
47. S V Jadhav, B M Kim, H Y Lee, I C Im, A A Rokade, S S Park, M P Patil, G D Kim, Y S Yu, and S H Lee, *Journal of Alloys and Compounds* **745** (2018) 282.
48. B Sanz, R Cabreira Gomes, T E Torres, D P Valdés, E Lima, E De Biasi, R D Zysler, M R Ibarra, and G F Goya, *ACS Applied Nano Materials* (2020).
49. X Lasheras, M Insausti, IG de Muro, EGaraio, F Plazaola, M Moros, L De Matteis, JM de la Fuente, and L Lezama, *J Phys Chem C* **120** (2016) 3492.
50. H Jalili, B Aslibeiki, A G Varzaneh, and V A Chernenko, *Beilstein journal of nanotechnology* **10** (2019) 1348.
51. Ç E Demirci Dönmez, P K Manna, R Nickel, Su Aktürk, and J van Lierop, *ACS Applied Materials & Interfaces* **11** (2019) 6858.
52. H Etemadi and P G Plieger, *ACS Omega* **5** (2020) 18091.
53. S Ebrahimisadr, B Aslibeiki, and R Asadi, *Physica C: Superconductivity and its Applications* **549** (2018) 119.
54. D Ni, W Bu, E B Ehlerding, W Cai, and J Shi, *Chemical Society Reviews* **46** (2017) 7438.
55. A Banerjee, B Blasiak, E Pasquier, B Tomanek, and S Trudel, *RSC advances* **7** (2017) 38125.
56. S Mastrogiacomo, W Dou, J A Jansen, and XF Walboomers, *Molecular Imaging and Biology* **21** (2019) 1003.
57. N J Serkova, *Frontiers in immunology* **8** (2017) 590.
58. M Jeon, M V Halbert, Z R Stephen, and M Zhang, *Advanced Materials* **33** (2021) 1906539.

95. C A Monnier, D Burnand, B Rothen-Rutishauser, M Lattuada, A Petri-Fink, *European Journal of Nanomedicine* **6** (2014) 201-215.
96. P Tartaj, M del Puerto Morales, S Veintemillas-Verdaguer, T González-Carreño, and C J Serna, *Journal of physics D: Applied physics* **36** (2003) R182.
97. J S Kim, T J Yoon, K N Yu, B G Kim, S J Park, H W Kim, K H Lee, S B Park, J K Lee, and M H Cho, *Toxicological Sciences* **89** (2006) 338.
98. J Ahmad, H A Alhadlaq, A Alshamsan, M A Siddiqui, Q Saquib, S T Khan, R Wahab, A A Al-Khedhairi, J Musarrat, and M J Akhtar, *Journal of Applied Toxicology* **36** (2016) 1284.
99. E Fröhlich, *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology* **46** (2018) 1091.
100. J S Tsuji, A D Maynard, P C Howard, J T James, C W Lam, D B Warheit, and A B Santamaria, *Toxicological sciences* **89** (2006) 42.
101. S M Ansari, R D Bhor, K R Pai, S Mazumder, D Sen, Y D Kolekar, and C Ramana, *ACS Biomaterials Science & Engineering* **2** (2016) 2139.
102. A Sunny, A K KS, V Karunakaran, M Aathira, G R Mutta, K K Maiti, V R Reddy, and M Vasundhara, *Nano-Structures & Nano-Objects* **16** (2018) 69.
103. C Europea, "The appropriateness of existing methodologies to assess the potential risks associated with engineered and adventitious products of nanotechnologies", European Commission (2006).
104. A D Dwivedi, S P Dubey, M Sillanpää, Y N Kwon, C Lee, and R S Varma, *Coordination Chemistry Reviews* **287** (2015) 64.
81. B Bahrami, M Hojjat-Farsangi, H Mohammadi, E Anvari, G Ghalamfarsa, M Yousefi, and F Jadidi-Niaragh, *Immunology Letters* **190** (2017) 64.
82. Q Zhang, I Lee, J B Joo, F Zaera, and Y Yin, *Accounts of Chemical Research* **46** (2013) 1816.
83. S H Hu, D M Liu, W L Tung, C F Liao, and S Y Chen, *Advanced Functional Materials*, **18** (2008) 2946.
84. C Cannas, A Ardu, A Musinu, D Peddis, and G Piccaluga, *Chemistry of Materials* **20** (2008) 6364.
85. Y Zhu, T Ikoma, N Hanagata, and S Kaskel, *Small* **6** (2010) 471.
86. F Lu, A Popa, S Zhou, J J Zhu, and ACS Samia, *Chemical Communications* **49** (2013) 11436.
87. B Cai, M Zhao, Y Ma, Z Ye, and J Huang, *ACS applied materials & interfaces* **7** (2015) 1327.
88. G Wang, Y Ma, L Zhang, J Mu, Z Zhang, X Zhang, H Che, Y Bai, and J Hou, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **401** (2016) 647.
89. W Montha, W Maneeprakorn, N Buatong, I M Tang, W Pon-On, *Materials Science and Engineering: C*, **59** (2016) 235.
90. J Stergar, Z Jiráček, P Veverka, L Kubičková, T Vrba, J Kuličková, K Knížek, F Porcher, J Kohout, and O Kaman, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* **475** (2019) 429.
91. C S Kumar and F Mohammad, *Advanced drug delivery reviews* **63** (2011) 789.
92. C S Brazel, *Pharmaceutical research* **26** (2009) 644.
93. A K Hauser, R J Wydra, N A Stocke, K W Anderson, and J Z Hilt, *Journal of Controlled Release* **219** (2015) 76.
94. H Guo, W Chen, X Sun, Y N. Liu, J Li, and J Wang, *Carbohydrate polymers* **118** (2015) 209.