

تحضير فريت الزنك النانوي المعدل السطح بحمض الهيالورونيك وتوصيفه

يوسف الشيخ، د. أحمد حليبي، د. كنان أوتكو

قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة إدلب

الملخص:

في السنوات الأخيرة حظيت مركبات الفريت المغناطيسية المتعلقة بتقانة النانو باهتمام كبير، وخاصة فريت الزنك. إذ إن توافقه الحيوي الممتاز يمكن أن يكون نواة للعديد من التطبيقات الحيوية. إن خواص فريت الزنك النانوي وإمكانية إضافة مجموعات وظيفية نوعية على سطحه، أمكن من استعماله في أنظمة محتملة لتوصيل الأدوية. في هذه الدراسة، حُضر فريت الزنك النانوي ZFNPs بطريقة الترسيب المشترك، ومن ثم عُدل سطحه بحمض الهيالورونيك HA. ووصفت الخواص النانوية والبنية السطحية لكل من ZFNPs و ZF@HA باستعمال تقنيات تشتت الضوء الديناميكي (DLS)، والمجهر الإلكتروني الماسح (SEM)، والمجهر الإلكتروني النافذ (TEM). وأكد تعديل سطح ZF باستعمال حيود الأشعة السينية (XRD) والتحليل الحراري الوزني (TGA). إذ أكد حيود الأشعة السينية (XRD) تكوين بنية مكعبة أحادية الطور، كما تُؤكد من المجموعات الوظيفية باستعمال مطيافية الأشعة تحت الحمراء باستعمال تحويل فورييه (FTIR). وحُصل على جسيمات نانوية من ZF بأحجام بلورية من مرتبة 12.97nm ارتفعت في ZF@HA إلى 16.8nm مع توزيع متجانس داخل التركيب البلوري.

الكلمات المفتاحية: جسيمات نانوية، فريت الزنك، حمض الهيالورونيك.

Preparation and Characterization of Hyaluronic Acid-Functionalized Zinc Ferrite Nanoparticles

Yousef Alshekh, Dr. Ahmed Halabi, Dr. Kenan Utku

Faculty of Science, department of Chemistry, Idlib University

Abstract:

In this work, we aimed to prepare a magnetic ferrite compound related to nanotechnology especially zinc ferrite, has garnered significant attention. Due to its excellent biocompatibility. It has the potential to serve as a foundation for numerous biomedical applications. The nanoscale properties of zinc ferrite and its ability to incorporate specific functional groups on its surface have enabled its use in potential drug delivery systems. In this study, zinc ferrite nanoparticles (**ZFNPs**) were synthesized using the co-precipitation method, followed by surface functionalization with Hyaluronic Acid (**HA**). The nanoscale properties and surface structure of both **ZFNPs** and **ZF@HA** were characterized by dynamic light scattering (**DLS**), scanning electron microscopy (**SEM**), and transmission electron microscopy (**TEM**). The surface modification of **ZF** was confirmed using X-ray diffraction (**XRD**) and thermogravimetric analysis (**TGA**). **XRD** analysis confirmed the formation of a single-phase cubic structure, and the functional groups were verified using Fourier-transform infrared spectroscopy (**FTIR**). Nanoscale **ZF** particles with a crystalline size of approximately **12.97 nm** were obtained, which increased to **16.8 nm** in **ZF@HA**, with homogeneous distribution within the crystalline structure.

Keywords: Nanoparticle, Zinc ferrite, Hyaluronic Acid,

1- المقدمة

الفريت هو أحد مركبات الحديد اللاعضوية، ويمكن أن يكتب بالصيغة العامة: MFe_2O_4 ، إذ M هي شاردة معدن ثنائي التكافؤ مثل Co^{2+} ، Mn^{2+} ، Ni^{2+} ، Zn^{2+} ويكون الحديد ثلاثي التكافؤ (Perales-Pérez & Cedeño-Mattei, 2017).

يصنف الفريت إلى ثلاث مجموعات حسب نسبة أكسيد الحديد إلى باقي الأكاسيد المكونة للفريت ونوع المعدن ثنائي التكافؤ، كما يبين الجدول (1). المجموعة الأولى هي الفريت السداسي Hexagonal ferrites، الذي يتميز بتباين في البنية البلورية بشكل كبير، وينتج عنه خواص مغناطيسية كبيرة، ما يجعله مناسباً لتطبيقات المغناطيس الدائمة. والمجموعة الثانية هي الفريت من نوع العقيق Garnets، وهو سيراميك مغناطيسي شفاف يناسب التطبيقات المغناطيسية الضوئية. أما المجموعة الأخيرة فهي فريت السبيل spinel ferrites، الذي يظهر خواصاً مغناطيسية متوسطة، أي أنه يمكن مغنطته أو إزالة المغنطة بسهولة عن طريق حقل مغناطيسي خارجي. ومن أشهر مركبات الفريت المنتمية إلى عائلة فريت السبيل: فريت النيكل، وفريت الزنك، وفريت الكوبلت، التي تعد مواد سيراميك مثيرة للاهتمام بفضل مقاومتها الكهربائية العالية، ونفاذيتها المغناطيسية العالية، وإمكانية تعديل خصائصها الجوهرية على نطاق واسع (Okatan, 2005).

الجدول (1): أنواع الفريت

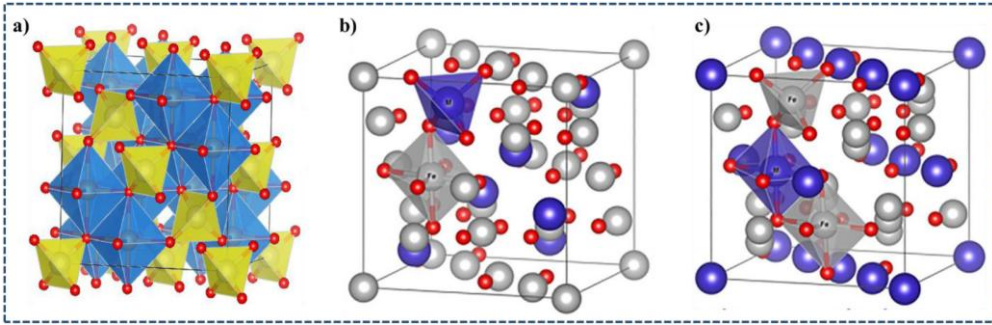
نوع الفريت	الفريت السداسي	العقيق	الاسبيل
نسبة $Fe_2O_3:MO$	6:1	5:3	1:1
نوع الـ M	المعادن القلوية الترابية	المعادن النادرة	المعادن الانتقالية

يمكن كتابة الصيغة العامة للفريت بالشكل: $(A_{1-a}B_a)[A_aB_{2-a}]O_4$ ، يشير A إلى الكاتيون الثنائي التكافؤ مثل Ca^{2+} أو Mg^{2+} (Rivero et al., 2016)، بينما يشير B إلى الكاتيونات الثلاثية التكافؤ مثل Al^{3+} أو Fe^{3+} أو Cr^{3+} (Okatan, 2005). يشير ما بين القوسين () إلى أن الشكل البلوري هو

رباعي الوجوه **Th**، وما بين القوسين المتوسطين [] يدل على أن الشكل البلوري هو ثماني الوجوه **Oh**. تعبر α عن نسبة الإنعكاس، فإذا كانت $\alpha=0$ يسمى عندها بالاسبينل الطبيعي normal spinel، وعندما تكون $\alpha=1$ يكون السبينل معكوساً inverse spinel، وتكون بنية السبينل معكوسة جزئياً أو مختلطة عندما تكون $0 < \alpha < 1$. (Rivero et al., 2016).

يمكن التعبير عن صيغ الفريت بالشكل **MeO.Fe₂O₃**، كما يسمى مركب الفريت بناءً على كاتيون Me^{+2} الخاص به؛ على سبيل المثال، **CuO.Fe₂O₃** يُطلق عليه فريت النحاس (Okatan, 2005).

إن الشكل البلوري للفريت هو مكعبي، كما هو موضح في الشكل (1). إذ يتوضع العنصر ثنائي التكافؤ، في الشكل البلوري الطبيعي normal spinel، في مراكز رباعي الوجوه **Th** والعنصر ثلاثي التكافؤ في مراكز ثماني الوجوه **Oh**، ومثاله فريت الزنك **ZnFe₂O₄**. أما إذا توضع العنصر ثلاثي التكافؤ في مراكز رباعي وجوه، وتوضع العنصران ثنائي التكافؤ وثلاثي التكافؤ توضعان بالتساوي في مراكز ثماني الوجوه ويكون عندها الشكل البلوري المعكوس inverse spinel، ومثاله فريت الكوبالت **CoFe₂O₄** (Perales-Pérez & Cedeño-Mattei, 2017).



الشكل (1) بنية خلية الفريت، a: مواقع ثماني الوجوه (الأزرق) ورباعي الوجوه (الأصفر) وذرات الأكسجين (الأحمر)، b: الشكل الطبيعي، c: الشكل المعكوس (Salih & Mahmood, 2023) تتكون الخلية الوحديّة للفريت السبينل من 8 وحدات من **MeO.Fe₂O₃**، وكل وحدة تحوي 7 ذرات ما يجعل العدد الإجمالي للذرات في الخلية الوحديّة 56

ذرة. يُرتب 32 أيون أكسجين (O^{2-}) في بنية مكعبية متراسة، تكون في مواقع رباعية الوجوه (A) وثمانية الوجوه (B) (الشبكات الفرعية) للكاثيونات المعدنية. تُشغل 8 من المواقع رباعية الوجوه البالغ عددها 64، ونصف المواقع الثمانية الوجوه البالغ عددها 32، بواسطة الكاثيونات (Okatan, 2005).

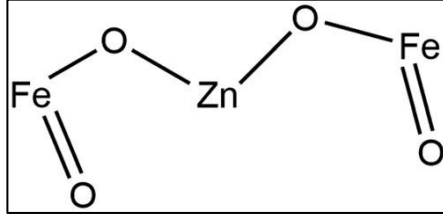
يوجد العديد من تقنيات تحضير الجسيمات النانوية بشكل عام، وتشمل الترسيب المشترك co-precipitation، التحلل الحراري thermal decomposition، الحلمة الحرارية hydrothermal، تقنية السول-جل sol-gel، الطرق الفوق صوتية sonochemical، التحضير باستعمال الميكروويف microwave-assisted (Kefeni et al., 2020).

تُعد طريقة الترسيب المشترك co-precipitation، من أكثر الطرق استعمالاً، فهي تقنية بسيطة، غير مكلفة وخالية من التلوث، ولها القدرة على التحكم في حجم الجسيمات وتوزيعها دون التأثير على التركيب، أو الشكل المورفولوجي للجسيمات. إذ استعمل هذه الطريقة في التحضر أملاح المعادن بنسبة. ويُحافظ على هذه الشوارد وتُمنع بإضافة بعض المواد أو العمل في جو خامل (Dahiya et al., 2018).

يُضاف لمحلول الشوارد الملحية محلول حمضي أو قاعدي مناسب بالتدرج (قطرة قطرة) للوصول إلى قيمة pH مناسبة لحدوث الترسيب (Shams et al., 2021). إن الزمن الطويل اللازم لتحضير الفريت بهذه الطريقة يُعد أحد أهم عيوب هذه الطريقة، إضافة إلى فرص الحصول على توزع عريض من الحجم الحبيبي للبلورات، الذي يمكن تحسينه بالمعالجة الحرارية (Maji & Dosanjh, 2023). كما تتطلب طريقة الترسيب المشترك ضبطاً دقيقاً لدرجة الحموضة، ودرجة الحرارة، ونسبة المعدن الثنائي التكافؤ إلى أيونات الحديد الثلاثي (1:2) لإنتاج جسيمات نانوية عالية الجودة (Kefeni et al., 2020).

يُعد فريت الزنك النانوي $ZnFe_2O_4$ أحد أنواع الفريت التي بدأ يتزايد استعمالها مؤخراً. إذ يتميز بصفات عامة؛ فهو ثابت كيميائياً، وسهل التحضير (Kalaiselvan et al., 2022)، ومنخفض الكلفة (Y. Wang, Liu, et al., 2020)، ومتوافق حيويًا

(Bellala et al., 2024)، وذو قساوة ميكانيكية عالية وصفات فوق بارا مغناطيسية. يبين الشكل (2) صيغة فريت الزنك (Y. Wang, Liu, et al., 2020).



الشكل (2) صيغة فريت الزنك

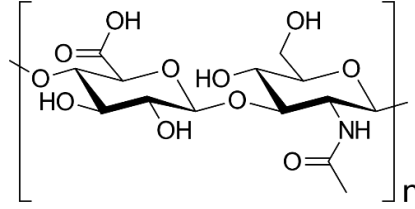
يدخل فريت الزنك النانوي في كثير من التطبيقات، مثل المعالجة الحرارية الفائقة، والحساسات البيولوجية، وتوصيل الأدوية، وحساسات للغاز، ووسائط ضوئية، وتطبيقات معالجة السرطان، والتصوير بالرنين المغناطيسي (MRI)، وغيرها من التطبيقات (Husain et al., 2021).

لاستعمال فريت الزنك في الصناعة الدوائية يتطلب تعديل سطحه، وإضافة جزيئات تقوم بوظائف معينة مع الخلايا المستهدفة. ومن أهم المركبات التي تستعمل لهذه الغاية حمض الهيالورونيك.

1-1- حمض الهيالورونيك

إن حمض الهيالورونيك هو متعدد سكر يد خطي عالي الوزن الجزيئي يتكون من وحدتين سكريتين مرتبطتين بالتناوب، هما حمض D-الجلوكورونيك و N-أسيتيل جلوكوزامين (Huang & Huang, 2018). عُزل HA لأول مرة من عين البقر في عام 1934. ويعد حمض الهيالورونيك محبباً للماء بسبب وجود مجموعات الهيدروكسيل بكثرة، فيمكنه الارتباط بجزيئات الماء عبر روابط هيدروجينية. ويمكن استعمال المجموعات الوظيفية في HA مثل الكربوكسيل والهيدروكسيل والاسيتاميد للتعديل الكيميائي. بسبب شحنته السالبة، ويُعد الـ HA قابلاً للتحلل الحيوي ومتوافقاً حيوياً، ما يساعد في استعماله في تطبيقات الطب الحيوي. كما يُعد حمض الهيالورونيك المكون الرئيس للجدار الخارجي للخلية. ويتراوح الوزن الجزيئي لـ HA

من 5 إلى 20,000 حسب طول السلسلة. (Ashrafizadeh et al., 2021). يبين الشكل (3) صيغة حمض الهيالورونيك.



الشكل (3) صيغة حمض الهيالورونيك (Dovedytis et al., 2020)

عند دمج حمض الهيالورونيك مع دواء تقليدي مضاد للسرطان، يمكن تقليل الجرعة العلاجية المطلوبة مع تقليل السمية للخلايا السليمة. ويمكن استعمال مزيج من دواء الدوكسوروبيسين (Dox) وحمض الهيالورونيك علاجاً (Pan et al., 2021). أي أن حمض الهيالورونيك يعمل كحصان طروادة فيعزز امتصاص الخلية للدواء المرتبط به (Malfanti et al., 2022).

2- المواد وطرائق العمل

2-1- المواد المستعملة

جميع المواد الكيميائية التي أُستعملت في هذا العمل كانت كما هي، دون أي تنقية إضافية. كلوريد الزنك $ZnCl_2$, (Mw=136.28g/mol, P:98%, from Scharlab S.A. La Jota 86 08016-Barcelona, Spain). وكلوريد الحديد $FeCl_3$, (Mw=162.2g/mol, P:98%, Emir Kimya Ankara, Turkey). وحمض الهيالورونيك Hyaluronic Acid, (Mw: 403.31g/mol, Aromel Kimya Medikal AŞ, Istanbul Turkey) وماءات الصوديوم NaOH, (Mw=40.00g/mol, P:99% Isolab Laborgeräte gmbh, HCl, (Mw=36.46g/mol, fuming: >37% .Bahnhofstraße Germany) H_2O , (HPLC Gradient, 15M مقطر، honeywell fluka, Austria) C_2H_5OH , (96%, Naturel وإيتانول ohm.cm Chemsolute TH Geyer). (Medikal İlaç San.Tic.Ltd.Şti)

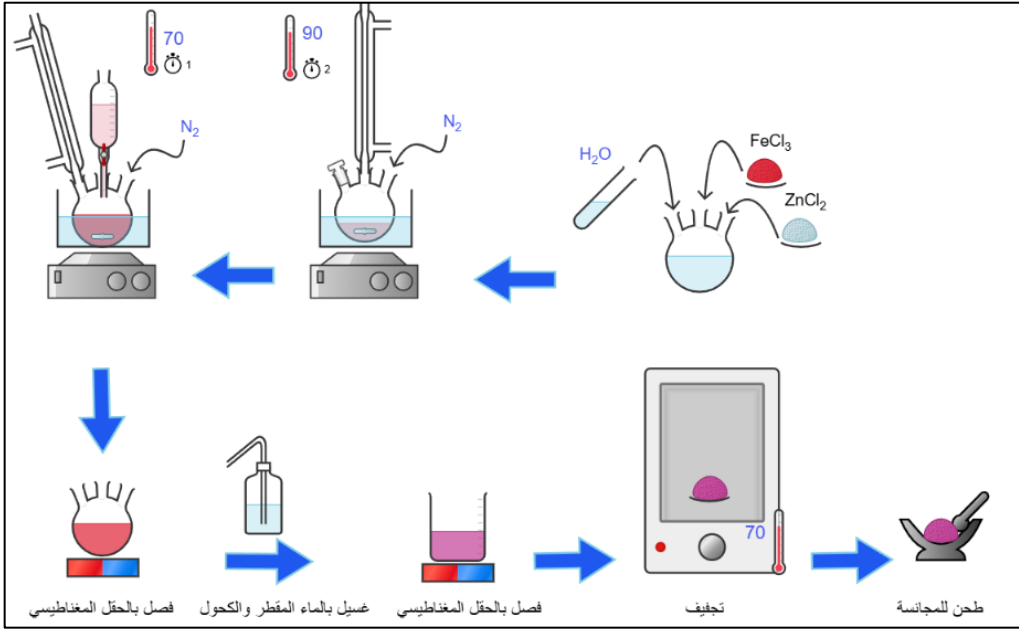
2-2- تحضير فريت الزنك النانوي

حُضِرَ ZFNPs بطريقة الترسيب المشترك وفقاً لـ De La Fuente-Jiménez وآخرين (de la Fuente-Jiménez et al., 2023) ، وذلك بوضع 4.14g أو (0.5M) من FeCl_3 و 1.74g أو (0.25M) من ZnCl_2 في حوجلة ثلاثية الفتحة مزودة بمبرد عكوس.

يُضَاف إليها 50ml من الماء، ثم تُحرك في جو خامل من غاز الآزوت لمدة 2.5 ساعة عند درجة حرارة $85-90^\circ\text{C}$. وفي أول 30 دقيقة، يضاف 0.85ml من HCl المركز.

يُنقَط المزيج ببطء في حوجلة ثلاثية الفتحة تحتوي على 250ml من NaOH (1.5M) في جو خامل أيضاً من غاز الآزوت وباستعمال مبرد عكوس ودرجة الحرارة عند 70°C لمدة ساعة واحدة.

فُصِلت جسيمات ZFNPs الناتجة باستعمال مغناطيس قوي وغُسلت بالماء المقطر والإيثانول مرات عدّة حتى زوال القلوية. وجُففت عند درجة حرارة 70°C لمدة 12 hours. وأخيراً، طُحنت بلطف للتجانس. كما يبين الشكل (4) مراحل تحضير فريت الزنك.



الشكل (4) مراحل تحضير فريت الزنك

2-3- تعديل فريت الزنك والحصول على ZF@HA

بعد تحضير فريت الزنك النانوي، عُدل سطحه بحمض الهيالورونيك HA، ومن أجل إيجاد شروط التعديل المثلى تُدرست المتغيرات التالية: تركيز حمض الهيالورونيك HA، pH الوسط، وزمن المعالجة، ودرجة حرارة الوسط.

من أجل ذلك، رُجّ 50mg من ZFNPs مع 25ml من محلول HA بتركيز: (0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 2.5, 5 mg/ml) لمدة 16 ساعة في دورق حتمي 50ml باستعمال رجاج ميكانيكي (Orbital Shakers (IKA labortechnik), Germany). (Staufen janke & kunkel GmbH & Co. KG). وُجد أن أفضل تركيز لمحلول HA هو 3.5mg/ml، وأختير للخطوة التالية.

بعد ذلك، رُجّ 50mg من ZFNPs مع 25ml من HA بتركيز 3.5mg/ml وضبط pH الوسط مسبقاً إلى القيم التالية (2, 3.5, 4.5, 5.5, 6.5, 7.5, 8.5, 9.5, 10.2) لمدة 16 ساعة. وأظهرت النتائج أن pH=3.5 هو الأفضل لمحلول HA.

لتحديد الزمن الأمثل، رُجَّ 50mg من ZFNPs مع 25ml من محلول (HA) بتركيز 3.5mg/ml ، pH=3.5) لمدة: 1، 2، 4، 8، 12، 24، 48 ساعة. وُجد أن الزمن الأمثل هو 4 ساعات.

فيما يخص الشرط الأخير رُجَّ 50mg من ZFNPs مع 25ml من محلول (HA) بتركيز 3.5mg/ml ، pH=3.5) لمدة 4 ساعات عند درجات حرارة مختلفة: 30، 40، 50، 60، 70°C. وُجد أن درجة الحرارة الأنسب هي 70°C.

في جميع التجارب المذكورة أعلاه، تم استعمال جهاز الرج Orbital ،Shakers IKA labortechnik Staufen janke & kunkel GmbH & Co. KG وثُبت عند 700 رجة/دقيقة.

2-4- Characterization التوصيف

تم استعمال مطيافية الأشعة تحت الحمراء بتحويل فورييه (FTIR) للتعرف إلى المجموعات الكيميائية في الجسيمات المُحضّرة، وتحديد أفضل شروط تعديل سطح ZF بحمض الهياورونيك وذلك باستعمال جهاز IR spectrophotometer – Thermo Scientific NICOLET iS10. كما تم حُللت البنى البلورية للجسيمات النانوية المُحضّرة بتقنية حيود الأشعة السينية (XRD) باستعمال جهاز X-ray diffraction (XRD) (Bruker D8 Advance X-ray diffraction device with nickel-filtered Cu-K α radiation, Germany) at a voltage of 30 kV and current of 30 mA. وتُعرف إلى أشكال الجسيمات المُحضّرة وأحجامها عن طريق صور المجهر الإلكتروني الماسح (SEM) باستعمال Zeiss EVO/LS10 microscope (Carl Zeiss AG, Germany)، المجهر الإلكتروني النافذ (TEM) تم استخدام جهاز Jeol 2100F 200kV RTEM، وقيست أحجام الجسيمات النانوية المغناطيسية باستعمال تشتت الضوء الديناميكي (DLS)، وتحديد كمون زيتا (Zeta Potential) للجسيمات النانوية المُحضّرة قبل التعديل وبعده باستعمال Zetasizer-NanoS90 (Malvern, Zetasizer-NanoS90). أما كمية حمض الهياورونيك

المرتبطة بالجسيمات النانوية بعد تعديل سطحها (ZF@HA) فكان باختبار التحلل الحراري الوزني TGA باستخدام (Mettler Toledo TGA 3+ (Switzerland)).

3- النتائج:

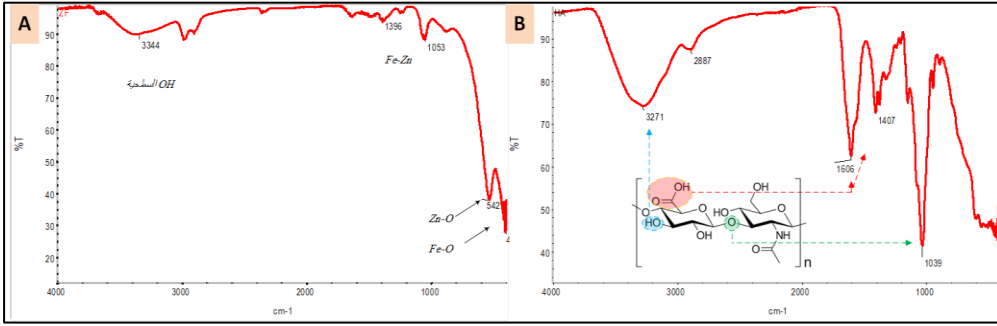
3-1- نتائج تعديل سطح فريت الزنك بحمض الهياالورونيك وتحضير Result of Functionalized Zinc Ferrite

لتحديد الظروف المثلى لتعديل سطح فريت الزنك وتحقيق أفضل شروط للحصول على فريت الزنك المعدل بحمض الهياالورونيك، أُخذ طيف الأشعة تحت الحمراء (IR) لكل من فريت الزنك المحضر وحمض الهياالورونيك النقي.

يبين الشكل (A-5) طيف ال IR لـ ZFNPs المُحضّر. إذ يظهر الطيف وجود قمة عند 533cm^{-1} تعود لامتطاط الرابطة Fe-O (Sawant et al., 2016)، ووجود قمة عند 542cm^{-1} تعود لامتطاط الرابطة Zn-O (Husain et al., 2021). كما يظهر قمة عند 1396cm^{-1} تعزى لامتطاط الرابطة Fe-Zn. وفيما يخص القمة عند 3344cm^{-1} فهي تعود لامتطاط الرابطة OH (Sawant et al., 2016).

تشير حزمة الامتصاص ذات التردد العالي عند الطول الموجي حوالي 540cm^{-1} إلى مجموعات رباعي الوجوه (M-O)_{th} أي الرابطة Zn-O، أما حزمة الامتصاص ذات التردد المنخفض عند الطول الموجي حوالي 417cm^{-1} فتشير إلى مجموعات ثماني الوجوه (M-O)_{oh} أي اهتزازات الرابطة Fe-O (Das et al., 2014)، وهذا الذي يؤكد تكوّن جسيمات نانوية من ZnFe_2O_4 (Jacob et al., 2023).

كما يبدي مخطط IR لـ ZF تطابقاً واضحاً مع ما ذكره (Sawant et al., 2016)، (Husain et al., 2021)، (Chaudhari et al., 2015)، (Algarni et al., 2022)، (Shoukat et al., 2024).



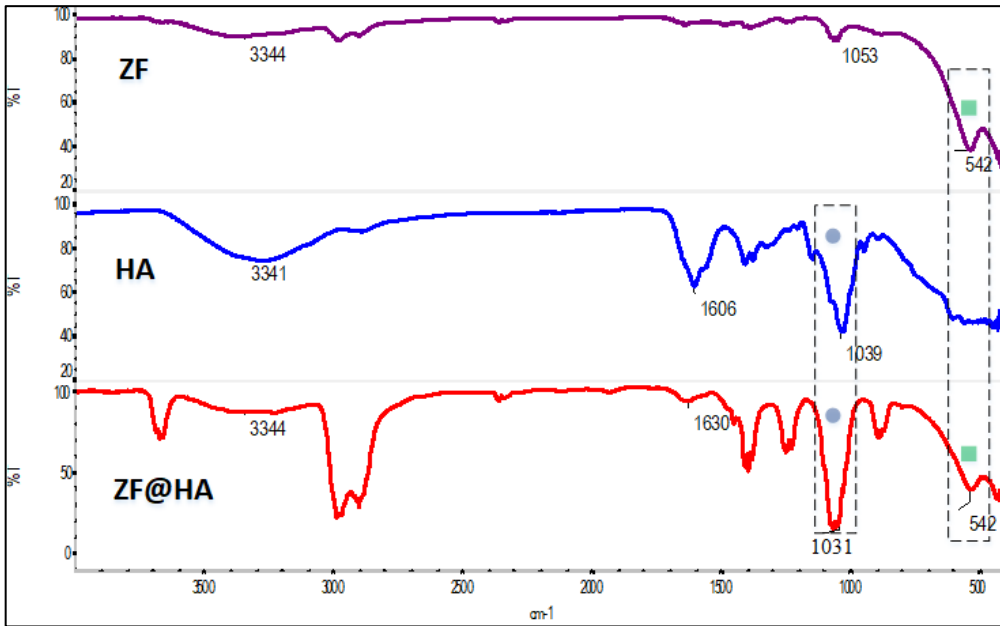
الشكل (5) طيف IR لكل من ZF@HA و ZF

يبين الشكل (B-5) طيف IR لحمض الهيالورونيك قبل تحميله على سطح ZF، إذ يُظهر الطيف وجود قمة عند 3269cm^{-1} تعود لامتطاط الرابطة OH، كما أن القمتين عند 1407cm^{-1} وعند 1603cm^{-1} تعودان لامتطاط الرابطة COO، أما القمة عند 1031cm^{-1} وتعود لامتطاط الرابطة الغلوكوزيدية -O- التي تصل بين مكوني جزيئة حمض الهيالورونيك: الأستيل غلوكوزامين وحمض الغلوكوزونيك وهي تعد قمة مميزة لحمض الهيالورونيك (Krishnan et al., 2021)، (Ren et al., 2022). كما تمثل القمة الموجودة عند 2872cm^{-1} وجود مجموعات CH_2 الموجودة في حمض الهيالورونيك (Cassimjee et al., 2022). وتشير القمة عند 1596cm^{-1} إلى زمرة الـ NH بحمض الهيالورونيك (Majd et al., 2023)، (Li et al., 2008).

يعرض الشكل (6) مقارنة بين طيوف IR لكل من فريت الزنك ZF، وحمض الهيالورونيك HA، وفريت الزنك المعدل السطح بحمض الهيالورونيك ZF@HA. إذ يبدي طيف ZF قمة مميزة عند 542cm^{-1} كما يبدي HA قمة مميزة عند 1031cm^{-1} ، وقد ظهرت كلا القمتان في طيف ZF@HA ما يدل على نجاح عملية تعديل سطح فريت ZF بـ HA وارتباط جزيئات HA بسطح ZF.

إن الروابط التي يرتبط بها HA مع ZF هي روابط هيدروجينية (Shaterabadi et al., 2017) ناتجة من ارتباط -OH، -COOH، -NH، -CO من جزيئة HA مع ZF. إن الرابطة الهيدروجينية هي رابطة ضعيفة نوعاً ما، لكن وجود العدد الكبير من الروابط الهيدروجينية بين العديد من المواقع من HA مع ذرة

الأكسجين الموجودة في ZF يجعل ارتباط HA مع ZF كبيراً نوعاً ما. كما تزيد الروابط الفيزيائية (قوى فاندرالس) المتعلقة بكتلة HA ارتباط HA بسطح ZF (Ren et al., 2022)، ما يجعل البنية الناتجة لـ ZF@HA بنية مستقرة. أي أن فريت الزنك يمتلك قمماً مميزة عدّة، وستعتمد القمة المميزة عند 542cm^{-1} ، وتبين أن طيف حمض الهيالورونيك يمتلك قمماً مميزة عدّة، وأن أوضح هذه القمم عند 1031cm^{-1} . وعليه سيعتمد مساحة القمة لـ HA عند 1031cm^{-1} معياراً لتحديد كفاءة تعديل سطح الـ ZF بـ HA

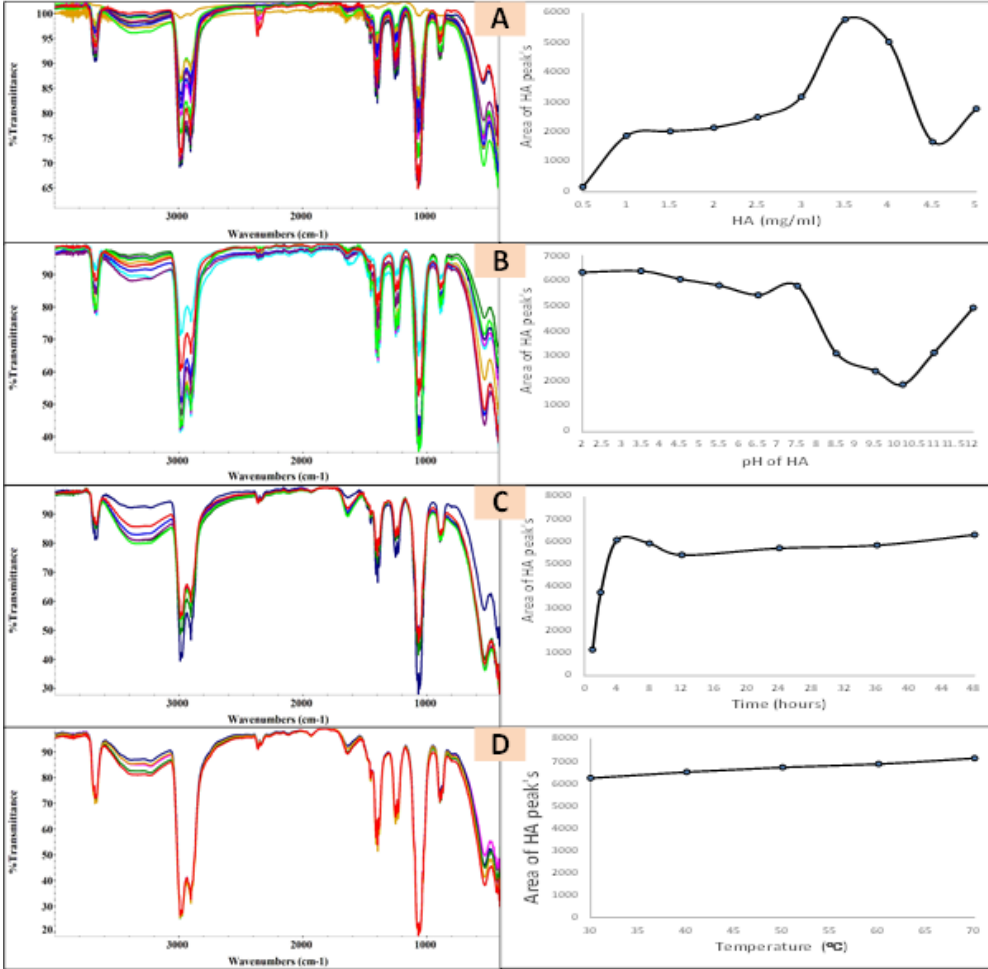


الشكل (6) طيف IR لكل من ZF و HA و ZF@HA

تبين المخططات في الشكل (A-7) طيوف IR لـ ZF@HA عند قيم تراكيز مختلفة من HA، كما يبين المخطط البياني بجوارها العلاقة بين مساحة قمة الـ HA عند 1031cm^{-1} بدلالة تغير تركيز محلول HA. إذ نلاحظ أن مساحة القمة عند 1031cm^{-1} تزداد بازدياد تركيز محلول الـ HA، وتبلغ ذروتها عند التركيز 3.5mg/ml .

يمكن تفسير ازدياد مساحة قمة HA عند ازدياد تركيز HA بسبب زيادة عدد التصادمات بين جزيئات HA وحببيات فريت الزنك النانوية الذي يؤدي لزيادة

تحميل جزيئات HA على سطح حبيبات فريت الزنك النانوية. ويمكن أن يعزى تناقص مساحة قمة HA في حال التراكيز المرتفعة من HA إلى زيادة التدافعات (الإعاقة) بين جزيئات HA حول حبيبات ZF، ما يعيق وصول جزيئات HA إلى سطح حبيبات ZF والارتباط معها. وعليه يتبين أن أفضل تركيز لمحلول HA لتعديل سطح فريت الزنك هو 3.5mg/ml، وهو الذي اعتمد في الدراسات اللاحقة.



الشكل (7) طيف IR لـ ZF@HA، A: التراكيز متغيرة، B: قيم الـ pH متغيرة، C: الزمن متغير، D: درجة الحرارة متغيرة

أما المخططات في الشكل (B-7) فتبين أن مساحة القمة المميزة لـ HA عند 1031cm^{-1} ثابتة نوعاً ما بتغير قيمة pH محلول HA في المجال الحمضي ($\text{pH}=2-7$) وأن أعلى قيمة لها عند القيمة $\text{pH}=3.5$ وذلك لأن حمض الهيالورونيك يبقى بشكله الجزيئي غير المتأين في الوسط الحمضي ما يجعل إمكانية ارتباط جزيئاته بسطح بحبيبات ZF أفضل. وهذا يتوافق مع ما ذكر بالمرجع (Vasvani, 2020) بأن حمض الهيالورونيك ثابت في الوسط الحمضي.

كما تبين النتائج تناقص مساحة قمة الـ HA عند 1031cm^{-1} بازدياد قيم pH محلول HA تجاه الوسط القلوي. ويمكن أن يعزى ذلك إلى تأين جزيئات HA في الوسط القلوي ومن ثم تضعف إمكانية ارتباطه بسطح حبيبات ZF. وعليه سوف تعتمد قيمة $\text{pH}=3.5$ لمحلول HA في الدراسات اللاحقة.

أما المخططات في الشكل (C-7) فهي طيوف الـ IR لـ ZF@HA عند أزمنة رج مختلفة لمحلول HA ذي التركيز 3.5mg/ml وقيمة $\text{pH}=3.5$ مع مسحوق فريت الزنك ZF، وذلك عند سرعة رج ثابتة.

يبين الشكل البياني أن مساحة القمة المميزة لـ HA عند 1031cm^{-1} تزداد بزيادة زمن رج محلول HA مع مسحوق ZF، وتبلغ أكبر قيمة لها بعد زمن رج 4 hours ثم تثبت نوعاً ما بعد أزمنة رج أعلى من ذلك.

ويمكن تفسير ازدياد مساحة قمة HA عند 1031cm^{-1} مع ازدياد زمن رج محلول HA لزيادة فرص التصادم بين جزيئات HA وحبيبات فريت الزنك النانوية. ولكن بعد زمن 4 hours من التحريك ترتبط معظم جزيئات HA بسطح ZF لذلك تثبت بعد هذا الزمن مساحة القمة حدوث عمليات ارتباط جديدة. وعليه سيعتمد زمن الرج 4 hours في الدراسات اللاحقة.

أما المخططات في الشكل (D-7) التي هي طيوف الـ IR لـ ZF@HA عند درجات حرارة مختلفة لوسط محلول HA ذي التركيز 3.5mg/ml وقيمة $\text{pH}=3.5$ مع مسحوق فريت الزنك ZF. فتبين أن مساحة قمة الـ HA عند 1031cm^{-1}

¹ تزداد بشكل طفيف بارتفاع درجة الحرارة. ويمكن ان يعزى ذلك لزيادة عدد الجزيئات التي تملك الطاقة الفعالة اللازمة للتصادمات بين جزيئات HA مع حبيبات ZF. وعليه اعتمدت درجة الحرارة 70°C أفضل درجة حرارة للتعديل.

مما سبق تبين أن أفضل شروط تعديل سطح فريت الزنك بحمض

الهياالورونيك هي: (HA(3,5mg/ml, pH=3.5, t=4 hours, T=70°C)

3-2- نتائج اختبار DLS و Zeta potential

يبين الشكل (8) مخططات اختبار DLS لكل من ZF و ZF@HA. إذ

تبين أن متوسط القطر الحبيبي لـ ZF هو 364.8nm ومتوسط القطر الحبيبي لـ ZF@HA هو 422.4nm.

إن ازدياد متوسط القطر الحبيبي في ZF@HA عن متوسط القطر الحبيبي

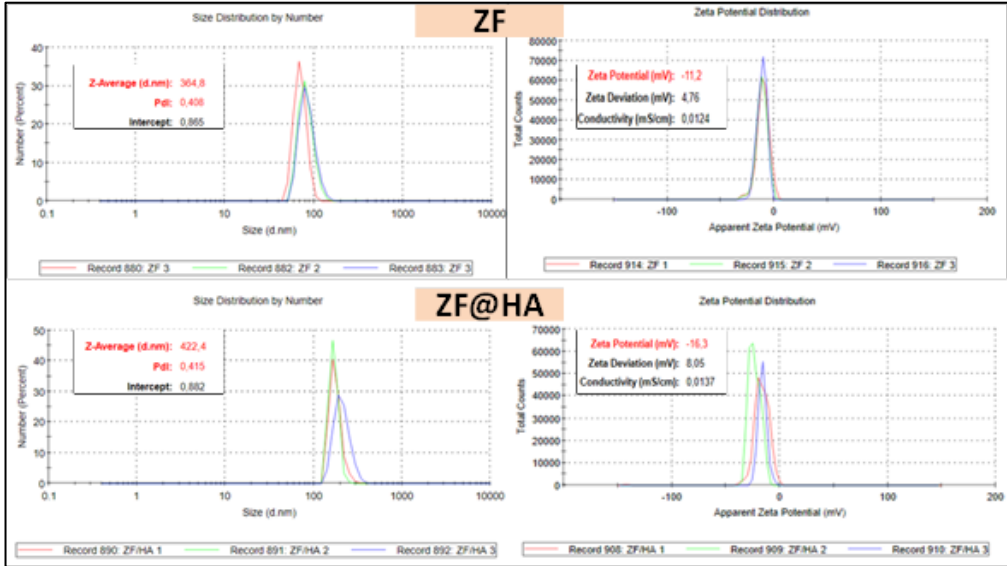
في ZF يعود لارتباط جزيئات HA على سطح ZF ما يعطي حبيبات ذات قطر حبيبي أكبر. وهذا يدل أيضاً على نجاح عملية تعديل سطح ZF بـ HA.

يمكن تفسير قيمة القطر الحبيبي هذه في كل من ZF و ZF@HA بسبب

الخواص الفوق بارا مغناطيسية لفريت الزنك. إن التجاذب القوي الحاصل بين الحبيبات المكونة لكل من ZF و ZF@HA لا يمكن التغلب عليه إلا بالرج الشديد.

لذلك وبسبب عدم وجود تحريك شديد في اختبار DLS يظهر متوسط الحجم

الحبيبي بهذه القيم. وفي الاختبارات اللاحقة ستوضح قيمة القطر الحبيبي بشكل أكثر دقة.



الشكل (8) مخطط DLS و Zeta لكل من ZF و ZF@HA

كما يتبين أن كمون زيتا لـ ZF هو -11.2 mV ، وكمون زيتا لـ ZF@HA هو -16.3 mV . وهي قريبة من القيم المرجعية، فقد بلغت قيمة كمون زيتا لفريت الزنك معدل بالأمين -23.8 mV (Ilosvai et al., 2023)، وكانت قيمة كمون زيتا لفريت الزنك -37.28 mV (Nitica et al., 2022).

تتأثر قيمة كمون زيتا للجسيمات النانوية بالمجموعات الكارهة للماء، فمع زيادة نسبة المجموعة الكارهة للماء، يزداد كمون زيتا (Huang & Huang, 2018). تدل القيمة السالبة لكمون زيتا أن المركب مستقر بالحالة النانوية (Ramnandan et al., 2021).

إن ارتفاع قيمة كمون زيتا (بالقيمة المطلقة) في ZF@HA عما هو عليه في ZF إنما تعزى لحمض الهيالورونيك، حيث HA هو جزيئة كارهة للماء، ووجودها على سطح حبيبات ZF سيقلل من التناثر بين حبيبات ZF@HA (Pacheco et al., 2023)، ما يؤدي إلى ارتفاع قيمة كمون زيتا بالقيمة المطلقة.

3-3- نتائج صور المجهر الإلكتروني الماسح SEM

يبين الشكل (9) صور المجهر الإلكتروني الماسح (SEM) لكل من ZF و ZF@HA والشكل المورفولوجي للجسيمات النانوية المُحضّرة.

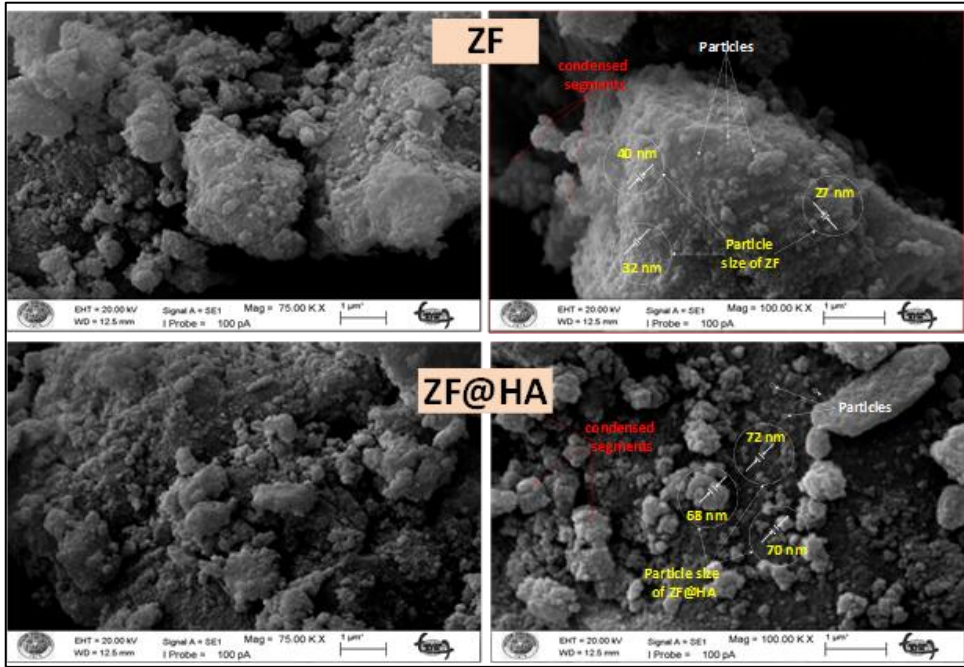
يلاحظ من الصور وجود تناسق في الشكل العام للجسيمات، وأن شكل الجسيمات كروي، بحواف ناعمة كما أن الحجم متجانس تقريباً.

كما يتضح وجود بعض التكتلات للجسيمات ضمن قطاعات. يعود هذا التكتل إلى التجاذب الكبير بين جسيمات الفريت بسبب الخواص الفوق بارا مغناطيسية. وهذا الذي جعل قيمة DLS تبدو كبيرة.

كما تبين أن مجال القطر الحبيبي لفريت الزنك النانوي بين nm (27-42) لـ ZF وحوالي nm (68-72) لفريت الزنك معدل السطح بحمض الهياالورونيك ZF@HA.

يمكن الملاحظة أن قيم القطر الحبيبي المحددة باختبار SEM أصغر بكثير من القيم التي حُصل عليها باختبار DLS.

وهذا يعزز فكرة أن اختبار DLS لم يعطِ القيمة الحقيقية لمتوسط القطر الحبيبي، لأنه لم تُشتت الحبيبات ضمن المعلق أثناء قياس DLS بشكل كاف للوصول إلى الأبعاد الحقيقية، بل بقيت على شكل تجمعات متجاذبة بعضها مع بعض نتيجة القوى المغناطيسية بين حبيبات الفريت.



الشكل (9) صور SEM لكل من ZF و ZF@HA

3-4- نتائج اختبار حيود الأشعة السينية XRD

يبين الشكل (10) نتائج تحليل مخطط XRD لكل من ZF و ZF@HA. يظهر من المخطط وجود قمم حادة ذات كثافة عالية، ما يشير بوضوح إلى التبلور الجيد في كل من ZF و ZF@HA. بالمقارنة مع الدراسات السابقة مثل (Husain et al., 2021)، (Sawant et al., 2016) يتبين أن البنية هي بنية بلورية، مكعبية من النوع السبينييل. لم يعثر على أي دليل على وجود شوائب في نمط حيود الأشعة السينية (XRD). كما كشفت نتائج XRD عن وجود تطابق مخططي ZF و ZF@HA مع بعضهما مع البعض، ما يؤكد بقاء البنية البلورية لفريت الزنك نفسها بعد تعديل سطحه بحمض الهيدروكلوريك. أي وجود بلورات مكعبية الشكل في كل من الجسيمات المغناطيسية ZF والمعدلة ZF@HA. فلم تتغير مواقع القمم في جسيمات ZF@HA، ما يشير إلى أن عملية تعديل سطح ZF بـ HA لم تُحدث أي تغيير في بنية ZF.

إن جميع القمم في المخطط تتطابق مع القمم في الكرت المرجعي (JCPDS No.: 00-001-1109)، إذ تتضح البنية البلورية المكعبية لفريت الزنك.

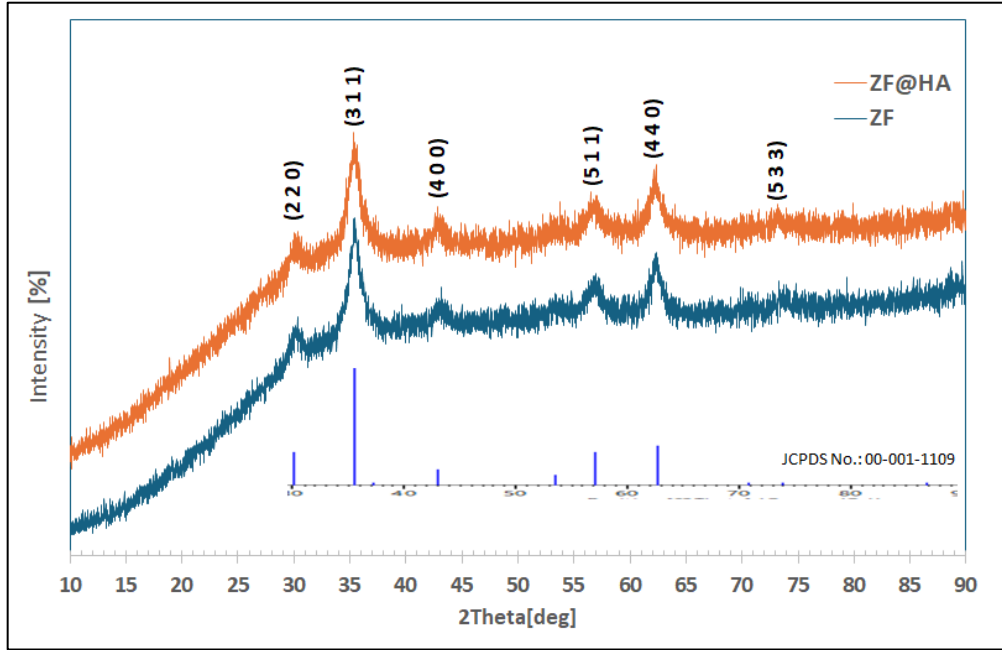
ظهرت القمة الأبرز (311) عند الزاوية $2\theta \approx 35.452^\circ$ ، بالإضافة إلى قمم أخرى لـ (400) و (511) و (440) عند 43.04° و 57.17° و 62.73° على التوالي.

كما أن حمض الهيالورونيك غير متبلور، وله قمة منخفضة الكثافة عند الزاوية $2\theta \approx 20^\circ$ (Cassimjee et al., 2022)، وقد ظهرت هذه القمة (قمة صغيرة) في مخطط ZF@HA ولم تظهر في مخطط ZF الأمر الذي يعزز نجاح تعديل سطح ZF بـ HA.

حُسبت عرض منتصف ارتفاع القمة FWHM للقمم الحادة لمخطط كل من ZF و ZF@HA بواسطة برنامج HighScore Plus 3.03، باستعمال معادلة ديبي-شيرر Debye-Scherrer:

$$D = K\lambda / \beta \cos\theta$$

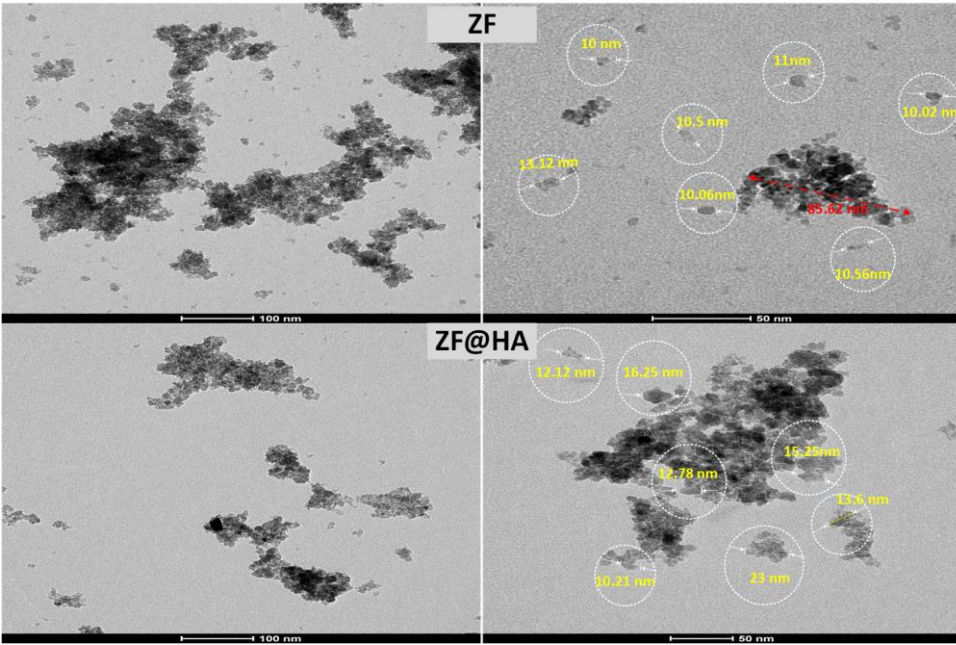
أُجِدت أبعاد الحبيبة البلورية Crystallite Size لفريت الزنك هو 12.97nm ارتفع إلى 16.80nm في ZF@HA. وهي قريبة من القيم المرجعية، فقد بلغت أبعاد فريت الزنك 27nm في بحث قام به أحمد وزملاؤه (Ahmad et al., 2024)، وكان حجم فريت الزنك 6.61nm في دراسة قام بها جاكوب وزملاؤه (Jacob et al., 2023).



الشكل (10) مخطط XRD لكل من ZF@HA و ZF

3-5- نتائج الاختبار المجهر الإلكتروني النافذ TEM

يبين الشكل (11) صور المجهر الإلكتروني النافذ لكل من ZF و ZF@HA. إذ يظهر بوضوح أن بنية كل من ZF و ZF@HA هي بنية نانوية، والشكل البلينيوي (المورفولوجي) إنما هو بيضوي. كما يوجد تتاسق عام بين الحبيبات من ناحية الشكل، مع وجود تجمعات سببها التجاذب الكبير الناتج من الصفات الفوق بارامغناطيسية التي يتمتع بها فريت الزنك. كما تبين الصور وجود عدد كبير من المسامات، التي تظهر على شكل بقع ذات لون فاتح. ما يشير إلى زيادة مساحة السطح النوعي (Wang et al., 2018). كما يتبين، وجود تجمع للحبيبات بأبعاد تقريباً 85.62nm ، وهو قريب من الأبعاد التي تم التوصل لها من اختبار SEM. أما القطر الحبيبي لكل من ZF و ZF@HA، وتبين أن متوسط حجم حبيبات ZF هو 10.75nm ، ومتوسط حجم حبيبات ZF@HA هو 14.74nm .



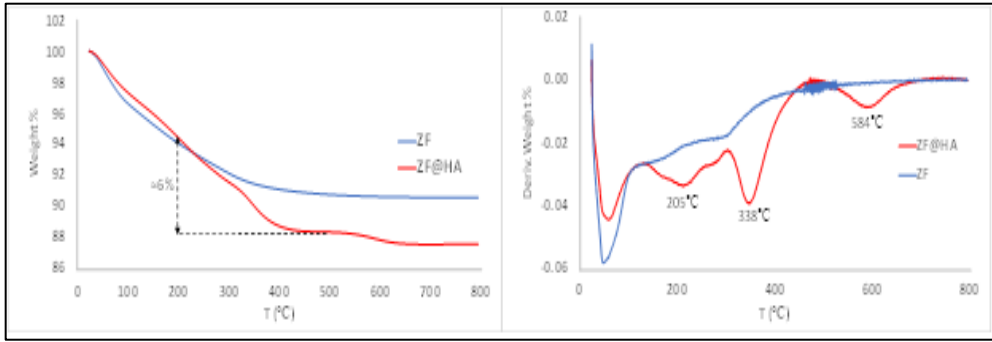
الشكل (11) صور TEM لكل من ZF و ZF@HA

3-6- نتائج اختبار التحلل الحراري الوزني TGA

يبين الشكل (12) مخطط TGA لكل من ZF و ZF@HA، يمكن تقسيم المجال الحراري في أثناء عملية التحلل إلى ثلاثة قطاعات، إذ في القطاع الأول من $^{\circ}\text{C}$ (25-200) يكون فرق الوزن ناتجاً عن فقدان مع الرطوبة والغازات الممتزة ضعيفة الارتباط. أما في المجال الثاني $^{\circ}\text{C}$ (200-500) درجة ففرق الوزن يكون ناتجاً عن تفكك المادة العضوية سواء في ZF@HA. أما المجال الأخير $^{\circ}\text{C}$ (500-800) فيكون غالباً لتحول بقايا المواد العضوية (الكربون) إلى غازات (Algarni et al., 2022). كما يتبين أن وزن ZF@HA انخفض في المجال $^{\circ}\text{C}$ (25-200) حوالي 6% نتيجة تبخر الرطوبة. أما في المجال $^{\circ}\text{C}$ (200-500) فكان انخفاض الوزن حوالي 6% بسبب التحول في البنية البلورية في الصلب وتشكل أطوار لصيغ جديدة. ومن هذا المخطط يمكن معرفة نسبة تعديل سطح ZF بـ HA هي 6%. وكان قد عدل (Majd et al., 2023) سطح أكسيد النحاس بحمض الهيالورونيك وشكل CuO@HA بنسبة

تعديل حوالي 15%، بينما حصل (Bellala et al., 2024) على نسبة تعديل فريت الزنك بالحمض الأميني حوالي 7.8%.

إن ارتباط حمض الهيالورونيك مع فريت الزنك كان بنسبة حدد قيمتها اختبار TGA؛ فقد تبين أن فرق الوزن بين ZF و ZF@HA في المجال بين (200-500)°C كان حوالي 6%.



الشكل (12) مخطط TGA لكل من ZF و ZF@HA

4. المناقشة Discussion

مما سبق يمكن الخلوصل إلى أنه حُضر فريت الزنك النانوي بنجاح، وكانت البنية بلورية مكعبية من النوع السبنييل spinel. ولم يُعثَر على أي دليل على وجود شوائب. كما أن التطابق الموجود في (ZF@HA, ZF) XRD يؤكد بقاء البنية البلورية نفسها لفريت الزنك بعد تعديل سطحه بحمض الهيالورونيك. مما يشير إلى أن عملية تعديل سطح ZF بـ HA لم تُحدث أي تغيير في بنية ZF. كما وقد ظهرت قمة صغيرة في مخطط (ZF@HA) XRD لم تظهر في مخطط ZF الأمر الذي يعزز نجاح تعديل سطح ZF بـ HA.

وقد أظهرت الاختبارات أن الشكل البلوري (المورفولوجي) لكل من ZF و ZF@HA عبارة عن جسيمات كروية أو بيضوية، بحواف ناعمة. ذات حجم متجانس تقريباً. إضافة إلى وجود بعض التكتلات للجسيمات ضمن قطاعات.

كما أظهرت اختبار Zeta Potential أن بنية ZF و ZF@HA هي بنية نانوية مستقرة، إذ كانت قيمة كمون زيتا لكل من ZF و ZF@HA سالبة. وهذا يدل على أن هذه التجمعات من حبيبات فريت الزنك، قبل تعديل السطح وبعده، سيتباعد بعضها عن بعض بالتحريك وتشكل حبيبات نانوية مستقرة. كما تبين أن ZF@HA أكثر استقراراً في الحالة النانوية من ZF إذ قيمة كمون زيتا لـ ZF@HA أكبر بالقيمة المطلقة.

إن الأبعاد الحبيبية المحددة باختبارات التوصيف تتعلق بطبيعة كل اختبار. يبين اختبار DLS أن أقطار حبيبات ZF و ZF@HA هي 363.8nm و 422.4nm.

لكن أثبتت صور SEM أن هذه الأقطار إنما هي عبارة عن تجمعات وتكتلات على شكل عناقيد. بينت صور TEM أقطار حبيبات ZF و ZF@HA بأنه مساوٍ لـ 10.75nm و 14.74nm وهو ما أكدته اختبار XRD الذي بين أن أبعاد الحبيبة البلورية لـ ZF و ZF@HA هي 12.97nm و 16.8nm.

4- الاستنتاجات Conclusion

في هذه الدراسة، حُضرت جسيمات نانوية من فريت الزنك السبنييل باستعمال طريقة الترسيب المشترك، التي تتميز بعدم استعمال أي محلات أو مواد عضوية ممكن أن تحد من استعمال الفريت المحضر حيويًا. كما عُدل سطح فريت الزنك المحضر بحمض الهياالورونيك، الذي يُمكن من تطبيق الفريت المحضر في تطبيقات حيوية مهمة مثل توصيل الأدوية بشكل انتقائي.

وخلصت الدراسة إلى أنه ارتبط حمض الهياالورونيك بسطح فريت الزنك بنسبة وصلت إلى 6%. وحُصل على جسيمات نانوية من فريت الزنك بأبعاد 12.97nm، ارتفعت بعد تعديل السطح بحمض الهياالورونيك إلى 16.8nm. كما بينت الدراسة أن البنية البلورية لم تتغير بعد تعديل السطح.

-5 المراجع References

- 1) Ahmad, J., Wahab, R., A. Siddiqui, M., & Ahamed, M. (2024). Cytotoxicity and apoptosis induction of zinc ferrite nanoparticle through the oxidative stress pathway in human breast cancer cells. *Journal of King Saud University - Science*, 36(2), 103047. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2023.103047>
- 2) Algarni, T. S., Al-Mohaimeed, A. M., Al-Odayni, A. B., & Abduh, N. A. Y. (2022). Activated Carbon/ZnFe₂O₄ Nanocomposite Adsorbent for Efficient Removal of Crystal Violet Cationic Dye from Aqueous Solutions. *Nanomaterials*, 12(18). <https://doi.org/10.3390/nano12183224>
- 3) Bellala, S., Viswanathan, K., Guntakanti, U., Kowthalam, A., Han, S. S., Kummara, M. R., Obireddy, S. R., & La, W.-F. (2024). Composite Microgels Loaded with Doxorubicin-Conjugated Amine-Functionalized Zinc Ferrite Nanoparticles for Stimuli-Responsive Sustained Drug Release. *International Journal of Nanomedicine*, May, 5059–5070.
- 4) Cassimjee, H., Kumar, P., Ubanako, P., & Choonara, Y. E. (2022). Genipin-Crosslinked, Proteosaccharide Scaffolds for Potential Neural Tissue Engineering Applications. *Pharmaceutics*, 14(2). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020441>
- 5) Chaudhari, P. R., Gaikwad, V. M., & Acharya, S. A. (2015). *Role of mode of heating on the synthesis of nanocrystalline zinc ferrite*. 711–717. <https://doi.org/10.1007/s13204-014-0367-5>
- 6) Dahiya, M. S., Tomer, V. K., & Duhan, S. (2018). Metal-ferrite nanocomposites for targeted drug delivery. In *Applications of Nanocomposite Materials in Drug Delivery*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813741-3.00032-7>
- 7) Das, P., Dutta, A., Bhaumik, A., & Mukhopadhyay, C. (2014). Heterogeneous ditopic ZnFe₂O₄ catalyzed synthesis of 4H-pyrans: Further conversion to 1,4-DHPs and report of functional group interconversion from amide to ester. In *Green Chemistry* (Vol. 16, Issue 3, pp. 1426–1435). <https://doi.org/10.1039/c3gc42095g>
- 8) de la Fuente-Jiménez, J. L., Rodríguez-Rivas, C. I., Mitre-Aguilar, I. B., Torres-Copado, A., García-López, E. A., Herrera-Celis, J., Arvizu-

- Espinosa, M. G., Garza-Navarro, M. A., Arriaga, L. G., García, J. L., García-Gutiérrez, D. I., Dehesa, A. Z., Sharma, A., & Oza, G. (2023). A Comparative and Critical Analysis for In Vitro Cytotoxic Evaluation of Magneto-Crystalline Zinc Ferrite Nanoparticles Using MTT, Crystal Violet, LDH, and Apoptosis Assay. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(16). <https://doi.org/10.3390/ijms241612860>
- 9) Gutiérrez Rodelo, C., Salinas, R. A., Armenta Jaime Armenta, E., Armenta, S., Galdámez-Martínez, A., Castillo-Blum, S. E., Astudillo-de la Vega, H., Nirmala Grace, A., Aguilar-Salinas, C. A., Gutiérrez Rodelo, J., Christie, G., Alsanie, W. F., Santana, G., Thakur, V. K., & Dutt, A. (2022). Zinc associated nanomaterials and their intervention in emerging respiratory viruses: Journey to the field of biomedicine and biomaterials. *Coordination Chemistry Reviews*, 457. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.214402>
- 10) Huang, G., & Huang, H. (2018). Application of hyaluronic acid as carriers in drug delivery. *Drug Delivery*, 25(1), 766–772. <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1450910>
- 11) Husain, S., Yusup, M., Haryanti, N. H., Suryajaya, Saukani, M., Rodiansono, Arjo, S., & Riyanto, A. (2021). Characteristics of zinc ferrite nanoparticles (ZnFe 2O₄) from natural iron ore. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 758(1). <https://doi.org/10.1088/1755-1315/758/1/012001>
- 12) Ilosvai, Á. M., Forgách, L., Kovács, N., Heydari, F., Szigeti, K., Máthé, D., Kristály, F., Daróczi, L., Kaleta, Z., Viskolcz, B., Nagy, M., & Vanyorek, L. (2023). Development of Polymer-Encapsulated, Amine-Functionalized Zinc Ferrite Nanoparticles as MRI Contrast Agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(22), 1–19. <https://doi.org/10.3390/ijms242216203>
- 13) Jacob, J., Babu, J., Thulasi, N. S., & Mohandas, K. (2023). Synthesis of zinc ferrite nanoparticles and evaluation of their antifungal properties at different temperatures. *Indian Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 10(1), 28–32. <https://doi.org/10.18231/j.ijpp.2023.008>
- 14) Kefeni, K. K., Msagati, T. A. M., Nkambule, T. T., & Mamba, B. B. (2020). Spinel ferrite nanoparticles and nanocomposites for biomedical applications and their toxicity. *Materials Science and*

- Engineering C*, 107(September 2019), 110314.
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110314>
- 15) Krishnan, V., Peng, K., Sarode, A., Prakash, S., Zhao, Z., Filippov, S. K., Todorova, K., Sell, B. R., Lujano, O., Bakre, S., Pusuluri, A., Vogus, D., Tsai, K. Y., Mandinova, A., & Mitragotri, S. (2021). Hyaluronic acid conjugates for topical treatment of skin cancer lesions. *Science Advances*, 7(24).
<https://doi.org/10.1126/sciadv.abe6627>
- 16) Li, G. yin, Jiang, Y. ren, Huang, K. long, Ding, P., & Chen, J. (2008). Preparation and properties of magnetic Fe₃O₄-chitosan nanoparticles. In *Journal of Alloys and Compounds* (Vol. 466, Issues 1–2, pp. 451–456). <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2007.11.100>
- 17) Majd, A., Safaeijavan, R., Heydarinasab, A., & Moniri, E. (2023). Synthesis of Copper Oxide Nanoparticles Coated on 3-Glycidoxypropyltrimethoxysilane /Folic Acid/ Hyaluronic Acid, and Its Application as Drug Delivery System: Kinetics, Equilibrium, and Thermodynamic Studies. *Journal of Cluster Science*, 34(6), 3135–3146. <https://doi.org/10.1007/s10876-023-02453-4>
- 18) Maji, N., & Dosanjh, H. S. (2023). Ferrite Nanoparticles as Catalysts in Organic Reactions: A Mini Review. *Magnetochemistry*, 9(6). <https://doi.org/10.3390/magnetochemistry9060156>
- 19) Malfanti, A., Catania, G., Degros, Q., Wang, M., Bausart, M., & Pr at, V. (2022). Design of Bio-Responsive Hyaluronic Acid–Doxorubicin Conjugates for the Local Treatment of Glioblastoma. *Pharmaceutics*, 14(1). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010124>
- 20) Nitica, S., Fizesan, I., Dudric, R., Loghin, F., Lucaciu, C. M., & Iacovita, C. (2022). Doxorubicin Loaded Thermosensitive Magneto-Liposomes Obtained by a Gel Hydration Technique: Characterization and In Vitro Magneto-Chemotherapeutic Effect Assessment. *Pharmaceutics*, 14(11).
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112501>
- 21) Okatan, M. B. (2005). *Microstructure development in nickel zinc ferrites* (Issue March).
- 22) Pacheco, A. R. F., Cardoso, B. D., Pires, A., Pereira, A. M., Ara ujo, J. P., Carvalho, V. M., Rodrigues, R. O., Coutinho, P. J. G., Castelo-Grande, T., Augusto, P. A., Barbosa, D., Lima, R. A., Teixeira, S. F. C. F., Rodrigues, A. R. O., & Castanheira, E. M. S. (2023). Development of pH-Sensitive Magnetoliposomes Containing Shape

- Anisotropic Nanoparticles for Potential Application in Combined Cancer Therapy. *Nanomaterials*, 13(6).
<https://doi.org/10.3390/nano13061051>
- 23) Pan, D. C., Krishnan, V., Salinas, A. K., Kim, J., Sun, T., Ravid, S., Peng, K., Wu, D., Nurunnabi, M., Nelson, J. A., Niziolek, Z., Guo, J., & Mitragotri, S. (2021). Hyaluronic acid–doxorubicin nanoparticles for targeted treatment of colorectal cancer. *Bioengineering and Translational Medicine*, 6(1), 1–14.
<https://doi.org/10.1002/btm2.10166>
- 24) Perales-Pérez, O., & Cedeño-Mattei, Y. (2017). Optimizing Processing Conditions to Produce Cobalt Ferrite Nanoparticles of Desired Size and Magnetic Properties. *Magnetic Spinels - Synthesis, Properties and Applications*. <https://doi.org/10.5772/66842>
- 25) Ramnandan, D., Mokhosi, S., Daniels, A., & Singh, M. (2021). Chitosan, polyethylene glycol and polyvinyl alcohol modified mgfe₂o₄ ferrite magnetic nanoparticles in doxorubicin delivery: A comparative study in vitro. *Molecules*, 26(13).
<https://doi.org/10.3390/molecules26133893>
- 26) Ren, Z., Han, X., Wang, L., & Wang, Y. (2022). Hyaluronic acid functionalized ZnO nanoparticles co-deliver AS and GOD for synergistic cancer starvation and oxidative damage. In *Scientific Reports* (Vol. 12, Issue 1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08627-w>
- 27) Rivero, M., Del Campo, A., Mayoral, Á., Mazario, E., Sánchez-Marcos, J., & Muñoz-Bonilla, A. (2016). *Synthesis and structural characterization of Zn_xFe_{3-x}O₄ ferrite.pdf*. RSC Adv. <https://doi.org/10.1039/C6RA04145K>
- 28) Sawant, V. J., Bamane, S. R., Shejwal, R. V., & Patil, S. B. (2016). Comparison of drug delivery potentials of surface functionalized cobalt and zinc ferrite nanohybrids for curcumin in to MCF-7 breast cancer cells. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 417, 222–229. <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2016.05.061>
- 29) Shams, S., Sheibanizadeh, Z., & Khalaj, Z. (2021). Ternary nanocomposite of ZnFe₂O₄/α-Fe₂O₃/ZnO; synthesis via coprecipitation method and physical properties characterization. In *Applied Physics A: Materials Science and Processing* (Vol. 127, Issue 6). <https://doi.org/10.1007/s00339-021-04607-5>

- 30) Shaterabadi, Z., Nabiyouni, G., & Soleymani, M. (2017). High impact of in situ dextran coating on biocompatibility, stability and magnetic properties of iron oxide nanoparticles. *Materials Science and Engineering C*, 75, 947–956. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.02.143>
- 31) Shoukat, B., Naz, M. Y., Yaseen, M., & Noreen, S. (2024). Microwave-Driven Pyrolysis of Plastic Waste into Carbon Nanotubes and Hydrogen Using Spinel Ferrites. *Chemical Engineering and Technology*, 47(7), 1013–1023. <https://doi.org/10.1002/ceat.202300288>
- 32) Vasvani, S. (2020). *Biocompatible Hyaluronan loaded Nanocarrier for sustainable drug delivery In partial fulfilment for the award of the degree of MS Forensic Nanotechnology. April.*
- 33) Wang, G., Zhou, F., Li, X., Li, J., Ma, Y., Mu, J., Zhang, Z., Che, H., & Zhang, X. (2018). Controlled synthesis of L-cysteine coated cobalt ferrite nanoparticles for drug delivery. *Ceramics International*, 44(12), 13588–13594. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2018.04.193>