مجله کنترل
ISSN (print) 2008-8345
ISSN (online) 2538-3752
جلد ۱۵، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۰، صفحه ۲۲-۱۳

طراحی بهینه پروفایل میدان مغناطیسی جهت دارورسانی نانولوله‌های عامل‌دار شده به داخل غشای سلولی: آنالیز محاسباتی

نفیسه سهرابی[۱]، افشار علی‌حسینی[۱،*]، وحید پیروزفر[۱]، میثم زمانی پدرام[۲،*]

[۱] دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه آزاد واحد تهران مرکز، afs.alihosseini@iauctb.ac.ir

[۲] استادیار دانشکده مهندسی برق، گروه مهندسی مکاترونیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، mzpedram@kntu.ac.ir

دریافت: ۱۳۹۹/۰۲/۳۰ ویرایش: ۱۳۹۹/۱۰/۱۰ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۱/۲۷

چکیده: امروزه در پزشکی استفاده از نانو کربن (CN) کاربرد چشمگیری دارد از جمله آن می‌توان به تشخیص بیماری‌های سرطان و درمان آن‌ها اشاره نمود. در بین انواع مختلف نانوکربن‌ها، نانوکربن‌های لوله‌ای (CNTs) توجه بسیاری از گروه های تحقیقاتی را در راستای کاربردهای درمانی به خود جذب کرده است. به دلیل ساختار ذاتی نانولوله‌ها، می‌توان از آن‌ها به طور گسترده به عنوان حامل‌های دارویی استفاده کرد. عامل‌دار نمودن نانوکربن‌های لوله‌ای و ترکیب آن‌ها با داروها و نانو ذرات مغناطیسی (MNPs)، امکان دارورسانی هوشمند را محقق کرده است. نانوذرات مغناطیسی در کنار نانولوله نقش عملگر را بازی می‌کنند که قابلیت تحریک توسط میدان مغناطیسی خارجی را دارد. دارو رسانی به یک محدوده خاص به ویژه به داخل سلول های سرطانی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. برای این منظور درک مناسب از میزان نیروی مورد نیاز جهت اعمال بر نانولوله ها و عبور غیر تهاجمی از لایه‌های غشای سلول های سرطانی در راستای دارورسانی هدفمند و هوشمند بسیار ضروری است.

در این تحقیق، چگونگی عبور کنترل شده‌ی نانولوله‌های عامل دار شده حاوی داروی ضد سرطان از غشا سلولی(سلول ریه) مورد مطالعه قرار گرفته می‌شود. مدل ریاضی ارائه شده در این تحقیق، رفتار غشا سلولی در حوزه فرکانس و ارتباط بین سرعت عبور از غشا و نیروی موثر را بیان می‌کند. داده‌های محاسبات مولکولی به همراه معادلات دینامیکی در فضای فرکانس به صورت مدل ریاضی ارائه می‌شود بر مبنای معادلات مستخرج، پروفایل بهینه میدان مغناطیسی خارجی بدست می‌آید. نتایج و شرایط بهینه ایجاد شده برای میدان مغناطیسی و گرادیان میدان مغناطیسی برای دارورسانی به داخل سلول در فاصله زمانی‌های ۳۰ ثانیه، ۱، ۲ و ۵ دقیقه ارائه شده است و نتیجه آن شد که هرچه حاصل ضرب گرادیان در میدان مغناطیسی بیشتر باشد، نیروی اعمالی بیشتر می شود و بلعکس. در واقع حاصل ضرب این دوفاکتور است که باعث اعمال نیرو و حرکت نانولوله های عامل دار شده حاوی داروی ضد سرطان می شود. و با اعمال محدوده مجاز میدان مغناطیسی برای سلامت انسان و همچنین با در نظر گرفتن توان دستگاه های موجود جهت اعمال میدان مغناطیسی، با رسم نمودار نتیجه شد که هر چه نیاز به عملکرد سریع تر داشته باشیم، شدت میدان مغناطیسی بیشتری نیز باید اعمال کنیم.

کلمات کلیدی: نانولوله های کربنی، مدل‌سازی مولکولی، شبیه سازی دینامیک مولکولی، شناسایی سیستم، میدان مغناطیسی، طراحی بهینه

نویسنده عهده دار مکاتبات: افشار علی‌حسینی، میثم زمانی پدرام

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2025-10-30]

[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.3.5.4]

[DOI: 10.52547/joc.15.3.13]

Design of the optimal magnetic field in application of functionalized CNT-based drug delivery toward the cell membrane: Computational Analysis

Nafiseh Sohrabim, Afshar Alihosseini, Vahid Piroozfar, Meysam Zamani Pedram

Abstract: Recently, Carbon Nano (CN) structures are widely used in medical applications, especially the detection and treatment of cancer disease. Among various types of CNs, Carbone Nano Tubes (CNTs) attracted many researchers' attention to consider them toward clinical application. Regarding the intrinsic structure of CNTs, they can be used widely in drug delivery applications. Functionalized CNTs and conjugated with drug and magnetic nanoparticles (MNPs), represents an opportunity toward targeted drug delivery. In the mentioned system, MNPs play as a magnetic actuator, which can be externally excited. Delivery of the drug to a specific area, specifically inside the cellular membrane, is essential. To conduct a well-designed delivery system, the interaction force profile is needed to cross the CNTs through the membrane. The process is the primary point in a targeted drug delivery system. In this study, the computational analysis of crossing functionalized /CNTs containing anti-cancer drug through the cell membrane (lung cell) are investigated. The mathematical model shows the frequency behaviour of the cell membrane and provides a physical relation between crossing velocities and interaction forces. In this paper, the result is based on a complex Molecular scale simulation in which they entirely compute the producer of drug delivery. The dynamics equation of the system is presented in the time and frequency domain, which can lean to provide an optimal external magnetic field profile. This design helps nanotechnologist to precisely analyze drug delivery dynamics during the time and how to implement in clinical applications. The results provide an optimal profile to deliver the drug and crossing through the cell membrane in 30 seconds, 1, 2 and 5 minutes.

Keywords: Carbon Nano Tube (CNT), Molecular Scale Modeling, MD simulation, System Identification, Magnetic field, Optimized design

۱- مقدمه

اخیراً، نانولوله‌های کربنی[1] توجه بسیاری از محقیق حوزه نانو را به خود جلب نموده است. تاکنون نانولوله‌های کربنی کاربردهای بسیاری در زمینه‌های مختلف علمی را در بر گرفته است [۱-۵]. این کاربردها در حوزه پزشکی و صنعتی شامل انواع فرآیندهای حساس جداسازی [۱-۳] دارورسانی جهت درمان بیماری‌ها از جمله سرطان [۷،۶] هایپرترمیا[2] با هدایت نانوذرات مغناطیسی [۹،۸] هستند. علاوه بر این موارد، نانولوله‌های کربنی می‌توانند به شیوه غیرمخرب[3] به داخل سلول‌های سرطانی منتقل شوند. این روش با استفاده از میدان مغناطیسی خارجی واعمال آن بر نانولوله‌های کربنی ونانوذرات مغناطیسی صورت می‌پذیرد. علاوه بر این نانولوله‌های کربنی می‌توانند به عنوان حامل انتقال دارو، جهت رسانش دارو به داخل سلول سرطانی مورد نظر در داخل بدن استفاده شوند [۱۱،۱۰].

در آخرین تحقیقات به عمل آمده از نانولوله‌های عامل دار شده جهت دارورسانی هوشمند به نواحی درگیر ریوی در بیماری‌های کوید ۱۹، سرطان و تورم ریوی استفاده شده است[۲۴].همچنین با توجه به اینکه سرطان ریه شایع ترین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در جهان می باشد و سالانه بیشتر از یک میلیون نفر به علت ابتلا به این بیماری جان خود را از دست می دهند. استفاده از نانولوله کربن ها به همراه نانوذرات مغناطیسی عامل دار شده با ایجاد ضربان میدان مغناطیسی می تواند روش مناسبی برای از میان بردن زود هنگام سلول های سرطان ریه باشد. سرطان ریه را بر اساس اندازه و بروز سلول های بدخیم در زیر میکروسکوپ به دوگروه اصلی طبقه بندی می نمایند[۶]. سرطان ریه با سلول های غیر کوچک[4] NSCLC سرطان ریه با سلول های کوچک SCLC[5] این دو گروه نه تنها در شیوع و بروز بلکه در رفتار های بیولوژیکی،بافت شناسی و تغییر های ژنتیکی نیز متفاوتند [۱۳,12]. لذا با بررسی ساختاری سلول سرطان

[1] Carbon NanoTube (CNT)
[2] Hyperthermia
[3] Non-invasive
[4] Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)
[5] Small-Cell Lung Cancer (SCLC)

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2025-10-30]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.3.5.4]
[DOI: 10.52547/joc.15.3.13]

ریه پروتئین های موجود بر روی غشای آن را شناسایی کرده، از جمله آن عبارت است از H146,NCI–H128, NCI–H69 ,NCI– که از آنها در شبیه سازی غشای سلول سرطان ریه استفاده کردیم [۱۴،۱۵و23]. شایان ذکر است ابعاد نانولوله‌های کربنی تک دیواره[1] در محدوده ۰.۸ نانومتر تا ۲ نانومتر است، بنابراین در مقایسه با نانولوله‌های کربنی چند دیواره[2] ۲۰-۵ نانومتری، تک دیواره‌ها راحت‌تر می‌توانند وارد محیط سلولی هدف شوند تا بتوانند ماموریت مهمی انتقال دارو به ویژه به سلول سرطانی را به اتمام برسانند. و همچنین با ایجاد میدان مغناطیسی خارجی و اعمال نیرو بر روی نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده، و هدایت آن‌ها به ناحیه مورد نظر، می‌توان از آن‌ها در جهت درمان سرطان استفاده نمود [۱۹]. اگرچه مدل پزشکی و بالینی داخلی بدن[3] (in-vivo) در مورد درمان سرطان و تحویل دارو مورد مطالعه قرار گرفته است [۲۱،۱۶،۲۰]، اما با این حال توجه کمتری به نانولوله‌های کربنی و استفاده از ویژگی‌های منحصر به فرد هدایت به واسطه میدان مغناطیسی شده است. همچنین برای عبور دارو از غشای سلولی و تهیه یک مدل ریاضی جهت درک رفتار پویای غشای سلولی نیازمند مطالعه اتمی و بررسی رفتار فیزیکی در کنار ارائه مدل ریاضی مناسب است. در این تحقیق، هدف ارائه یک سامانه دارورسانی هدفمند به کمک نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده است. برای این منظور، ابتدا مدل اتمی از غشا سلول سرطانی (ریه[4]) ایجاد می‌گردد. همچنین در کنار ساختار غشا سلولی، نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده با آلژینات سدیم[5] (ALG) و کیتوزان[6] (CHI)، اسید فولیک[7] (FC) و هیدروکلراید داکسوروبیسین[8] (DOX) که عمدتا در هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی کاربرد دارند نیز مدل‌سازی می‌شود.

با استفاده از آنالیز محاسباتی در مقیاس نانو، نیروهای تعاملی مورد نیاز جهت دارورسانی به داخل سلول استخراج می‌شوند. با استفاده از جعبه ابزار متلب[9]، مدل ریاضی مناسب به سیستم دارورسانی طراحی می‌شود. در این مدل نیروهای تعاملی پاسخ سیستم و اندازه سرعت عبور دارو به داخل سلول، به عنوان ورودی سیستم در نظر گرفته شده است. با استفاده از این روش غشای سلول ریه و همچنین سامانه عبور به صورت مدل‌سازی تلفیقی مولکولی-فرکانسی ارائه می‌شوند. نتایج این تحقیق در راستای محققان حوزه نانو، به ویژه کاربردهای پزشکی که درحال تلاش برای یافتن راه حل‌های دارروسانی هوشمند هستند اهمیت ویژه‌ای دارد. به علاوه ارائه یک نظام اصولی بر مبنای محاسبات مقیاس نانو و ارتباط بین فضای فرکانس و داده‌های دینامیک مولکولی و همچنین ارائه رفتار بهینه عملگر مغناطیسی خارجی در دارورسانی غیرمخرب، از جمله مواردی هستند که به عنوان نوآوری ویژه در این حوزه می‌توان به آن اشاره نمود که در این تحقیق به آن پرداخته شده است.

ساختار مقاله به این گونه است که در ادامه و در بخش دوم، مدل‌سازی مقیاس مولکولی غشای سلول و نانولوله کربنی ها شرح داده می‌شود سپس بر مبنای داده‌های مستخرج از بخش دوم مدل ریاضی مناسب برای رفتار غشا سلولی ارائه داده می‌شود. در نهایت در بخش چهارم به طراحی بهینه میدان مغناطیسی خارجی در جهت عبور بهینه در زمان‌های معین اختصاص داده می‌شود.

۲- مدل سازی دینامیک مولکولی

این بخش به طور جامع به مدل‌سازی ساختار دارورسانی جهت آنالیز محاسباتی در سایز مولکولی اختصاص داده شده است. در این بخش غشای سلولی و نانولوله کربنی در مدل‌های اتمی در جهت بررسی چگونگی هدایت به داخل سلول ایجاد می‌شوند. طراحی مدل دینامیک مولکولی عناصر مختلف در هر بخش به طور جداگانه منحصراً توضیح داده می‌شوند و در نهایت، پاراگراف آخر این بخش، شبیه‌سازی دینامیک مولکولی در جهت استخراج نیروهای تعاملی به همراه نمودار مربوطه ارائه شده است.

الف- مدل پیشنهادی نانولوله کربنی

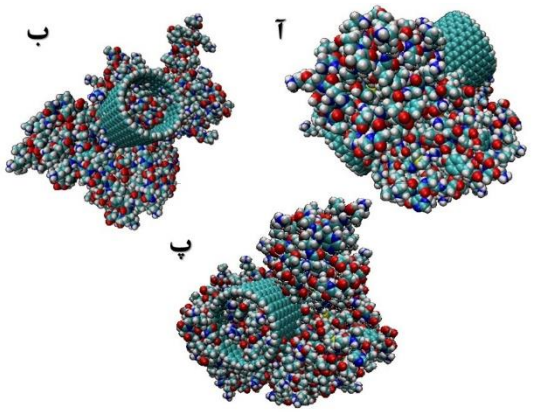
همان‌طور که پیش‌تر در بخش مقدمه توضیحاتی داده شد، به طور کلی شکل‌های مختلفی از ساختار نانولوله‌های کربنی وجود دارند که از آن‌ها به عنوان حامل‌های دارویی استفاده می‌شوند. نانولوله را می‌توان با دو عدد مستقل (m,n) تعریف کرد که همان‌گونه که رابطه (۱) نشان می‌دهد این رابطه در اصل ارتباط بین قطر نانولوله کربنی و پارامترهای (m,n) را نشان می دهد و یک مفهوم اساسی و مهم در ساختار نانولوله های کربنی ، جهت پیچش صفحه کربنی حول محور برای تبدیل به نانولوله کربنی است نانولوله های کربنی تک دیواره به سه نوع، زیگزاگ،آرمچر و کایرال تقسیم بندی میشوند. اگر چرخش بردار در امتداد محور $\theta = 0$ صورت گیرد، نانو لوله زیگزاگ تشکیل می شود. نانولوله آرمچر، از چرخش بردار در امتداد محور $\Theta=\pi/6$ ایجاد می شود و با چرخش بردار حول هر محوری که در آن زاویه بین صفر تا $\Theta=\pi/6$ باشد نانولوله کایرال تشکیل می شود نانولوله زیگزاگ، آرمچر و کایرال به ترتیب به صورت (m,n)، (m,m)و(m,0) نمایش داده می شود ، با قرارگیری این دو عدد مستقل در این رابطه قطر نانولوله قابل محاسبه است که با عنایت به محاسبات مطرح شده با تعیین این دو مقدار قطر نانولوله عدد معقولی جهت عامل‌دارکردن آن است.

$$d = \frac{\alpha_0}{\pi}\sqrt{n^2 + m^2 + mn} \qquad (۱)$$

[1] Single Wall Carbon NanoTube (SWCNT)
[2] Multi Wall Carbon NanoTube (MWCNT)
3 In-vivo-- a medical test, is done in/on a living organism.
[4] Lung
[5] Sodium Alginate (ALG)
[6] Chitosan (CHI)
[7] Folate/ Folic Acid (FC)
[8] Doxorubicin Hydrochloride (DOX)
[9] MATLAB

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2025-10-30]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.3.5.4]
[DOI: 10.52547/joc.15.3.13]

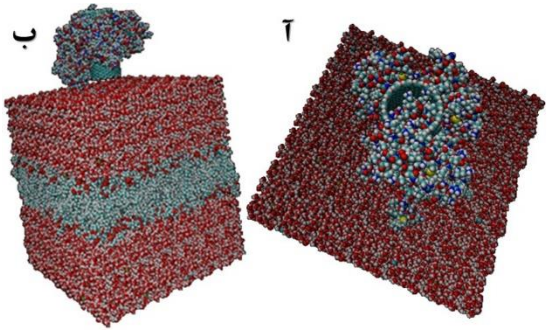
که α_0 عدد ثابت شبکه و برابر با ۰.۲۴۶ نانومتر[1] است. بر اساس این مطالعه، (m,n) برابر ۱۵۰ انتخاب شده که مطابق با معادله شماره (۱) قطر برابر ۲۰.۳۴۴ [nm] و همچنین طول نانولوله در حدود ۷۰ [nm] خواهد بود. مدل اتمی نانولوله‌های کربنی این تحقیق، با آلژینات سدیم (ALG) و کیتوزان (CHI)، اسید فولیک (FC) و هیدروکلراید داکسوروبیسین (DOX) عامل‌دار شده‌اند، که عمدتا در هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی کاربرد دارند.



شکل ۱: نانولوله کربنی تک جداره (SWCNT) با آلژینات سدیم (ALG) و کیتوزان (CHI) ، اسید فولیک (FC)، هیدروکلراید دوکسوروبیسین (DOX) عامل‌دار شده است. (**آ–پ**) ساختار نانولوله عامل‌دار شده در جهت‌های مختلف

ب- غشای سلول: یک لایه فسفولیپید

فسفولیپید یکی از کلاس‌های لیپید است که نقش بسیار مهمی در غشای سلولی ایفا می‌کند و یکی از اجزای مهم در سلول است. این ماده نقش ساختاری در غشای سلولی تمام موجودات زنده دارد. فسفولیپیدها معمولا از یک ساختار دولایه تشکیل می‌شوند که لایه‌های چربی از مولکول‌های چربی دولایه ساخته شده‌اند. درتحقیقات صورت گرفته در زمینه علوم زیستی و سلولی از دایمیریستول فاسفاکولین[2] (DMPC) و پالمیتویل اولیویل فاسفاتیدیل کولین[3] (POPC) به طور گسترده در شبیه‌سازی‌های در مقیاس مولکولی و پیاده‌سازی غشای سلول بیولوژیکی استفاده شده‌اند. در این تحقیق، مدل غشای POPC برای شبیه‌سازی و محاسبات مولکولی رفتار دارورسانی برگزیده شده است. برای مدل کردن غشا از یک سه لایه (متشکل از یک لایه برای زنجیره های هیدروکربنی لیپید و دولایه دیگر برای نواحی گروه های فسفات بالا و پایین غشا) استفاده شده است مدل کردن نواحی آب دوست گروه های فسفاتی و ناحیه ابگریز مرکزی غشا به عنوان لایه های مجزا با خواص مکانیکی متفاوت، امکان بررسی نقش ضخامت حین عبور نانولوله کربن را می دهد. شکل ۲، نانولوله‌های کربنی عامل‌دار شده و همچنین چگونگی قرارگیری در بالای غشای سلولی را نشان می‌دهد.



شکل ۲: نانو لوله عامل‌دار شده بالای غشا سلول سرطان ریه (**آ–ب**) CNT عامل‌دار شده در بالای غشای سلولی در دو زاویه دیداری متفاوت.

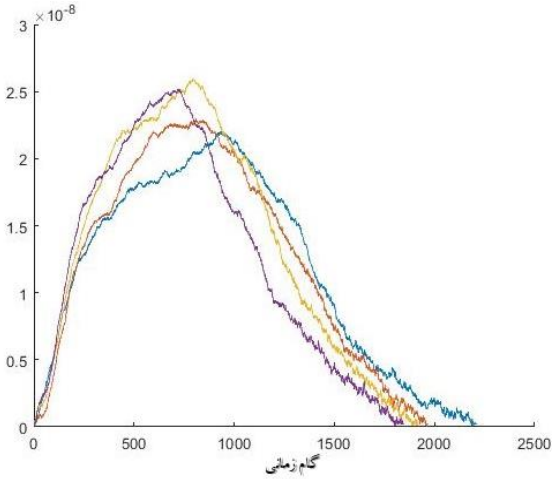
ج- آنالیز محاسباتی عبور نانولوله از غشا

با استفاده از مدل‌های اتمی ایجاد شده در بخش‌های پیشین، حال بایستی توسط شبیه‌سازی در مقیاس مولکولی[4]، رفتار نیروهای اعمالی از طرف غشا به محموله حاوی دارو بررسی شود. این کار توسط نرم‌افزار نَمدی[5] (NAMD)، که یک نرم‌افزار قدرتمند در این حوزه است صورت می‌پذیرد. بنابراین شرایط در این نرم‌افزار به گونه‌ای تنظیم می‌شوند تا فرآیند عبور از غشا به درستی صورت بپذیرد. یکی از مهم‌ترین بخش شبیه‌سازی، محاسبه برهم کنش‌های اتمی است.بر مبنای نوع اتم، فاصله پتانسیل‌های تعریف شده‌ای وجود دارد که می‌تواند نیروی دافعه/جاذبه را محاسبه نماید. یکی از محبوب‌ترین مجموعه این نیروها چارم۲۷[6] است که بر اساس زاویه بین پیوندی، فاصله، نوع اتم و پیوند، نیروی بینابین را توصیف می‌نماید. فعل و انفعالات غیر پیوندی با یک پتانسیل لنارد–جونز ۶-۱۲ و تعامل یونی (کولومب) مدل می‌شوند. لذا، انتخاب نوع محاسبه نیروی بین اتمی، حال بایستی به روشی تعریف شود تا سامانه دارورسان، با سرعت‌های ثابت از داخل غشا عبور نمایند و نیروی تعاملی[7] وارده به نانولوله ثبت و ذخیره شود. در اصل نیروی ذخیره شده برای عبور همان نیرویی است که بایستی توسط میدان مغناطیسی به نانولوله وارد شود تا خوب بتواند از داخل غشا سلولی عبور نماید. شکل ۳ شبیه‌سازی دینامیک مولکولی را در هنگام عبور نانولوله به همرا دارو به داخل سلول را برای سرعت مختلف بین ۱ تا ۲ آنگستروم بر پیکوثانیه نشان می‌دهد. همانطور که قابل درک است با افزایش سرعت که به معنای عبور با کمترین زمان است، میزان نیروی لازم

[1] Nanometer [nm]
[2] DiMyristoyl PhosphoCholine (DMPC)
[3] Palmitoyl Oleoyl Phosphatidyl Choline (POPC)
[4] Molecular Dynamic Simulation (MD Simulation)
[5] NAnoscale Molecular Dynamics (NAMD)
[6] CHARMM27
[7] Interaction Force

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2025-10-30]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.3.5.4]
[DOI: 10.52547/joc.15.3.13]

جهت عبور از غشا نیز افزایش می‌یابد. . که قاعدتا بعد از عبور از غشا در این محدود نیروی دراگ یا مقاومت دیگر وارد نمی شود و در نتیجه نیروی مورد نیاز برای عبور از غشا کاهش می یابد.در واقع با افزایش نیرو سرعت عبور از غشا افزایش می یابد و زمان کوتاه تری نیاز است تا نانولوله کربن از غشا بگذرد.



[پیکوثانیه]

شکل ۳: نمودار نیروی متقابل ایجاد شده بر نانولوله جهت عبور از غشا برای سرعت‌های مختلف بین ۱ تا ۲ آنگستروم بر پیکوثانیه. این نمودار گویای افزایش سرعت عبور در ازای افزایش نیرو است و هرچه سرعت عبور بالاتر می‌رود، میزان نیروی بیشتری برای عبور ساختار نانولوله از غشا لازم است. هر گام زمانی در این نمودار معادل ۱ پیکوثانیه است.

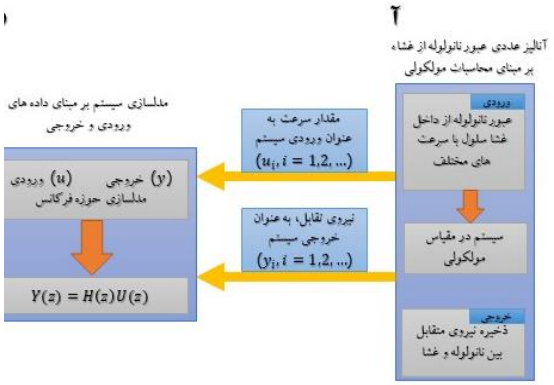
۳- مدل‌سازی ریاضی (حوزه فرکانس)

جعبه ابزار شناسایی سیستم مجموعه‌ای از الگوریتم‌های مختلف ریاضی برای نمایش مدل‌های سیستم براساس ورودی و خروجی است. روش‌های مختلفی برای جایگذاری مدل فرکانس بر اساس داده‌های ذخیره شده (برون خطی[1]) و ورودی و خروجی وجود دارد. با عنایت به رفتارهای داده-های و تکنیک‌های بکارگیری شده در این علم، می‌توان الگوریتم مناسب انتخاب شود. این روش‌ها فقط به سیستم‌های صنعتی محدود نمی‌شود. در این پژوهش ارتباط مدل‌سازی فضای فرکانس در سیستم‌های مقیاس نانو و استخراج داده‌های مقیاس مولکولی با روش محاسبات مولکولی مورد توجه قرار گرفته شده است، و به نوعی استفاده از کاربرد روش‌های مدل‌سازی و بهینه سازی در سیستم بیولوژیکی را مورد مطالعه قرار داده است. این بخش به دو قسمت تقسیم می‌شود. در قسمت نخست ابتدا توضیحات مربوط به روش شناسایی ارائه می‌شود و در قسمت دوم نتایج شبیه سازی و مدل تخمینی ارائه می‌شود.

الف - روش شناسی[2] چگونگی بیان مدل ریاضی

برای این منظور، به‌طورکلی دو رویکرد برای شناسایی سیستم وجود دارد، جعبه خاکستری[3] و شناسایی سیستم جعبه سیاه[4]. تفاوت بین این دو دیدگاه در چگونگی میزان شناخت به دینامیک سیستم مفروض است. اگر توان در درک پویایی سیستم کم باشد، استراتژی جعبه سیاه استفاده می شود و با تغییر تعداد پارامترها و یا مرتبه سیستم سعی در افزایش دقت تخمینی مدل می‌شود [۲۲]. در این تحقیق، با عنایت به ذات ساختار سلولی که یک رفتار زیستی دارد، همانند یک جعبه سیاه دیده می‌شود که هیچ اطلاعاتی جز ورودی و خروجی ندارد. لذا ابتدا از مرتبه پایین شروع نموده و رفته رفته مرتبه سیستم را افزایش داده و ضرایب تخمین زده می‌شود. این افزایش مقدار تا جایی ادامه می‌یابد که از لحاظ رفتار سیستم تخمینی با داده‌های ورودی خروجی، رفتار مشابه و با خطای قابل قبولی را تحمل می‌نمایند.

در این مطالعه با استفاده از روش حداقل رساندن خطای پیش‌بینی[5] (PEM) برای برآورد ضرایب سیستم استفاده شده است. این ضرایب در ریاضیات مدل سیستم اصلی قرار دارند. برای این منظور، دو مرحله اصلی عبارتند از: ۱- جمع‌آوری داده‌های شبیه‌سازی دینامیک مولکولی، که در اصل بایستی کلیه‌ی نیروهای تعاملی[6] با سرعت‌های مختلف ثبت می‌شوند. ۲- تنظیم اولیه پارامترها بر اساس PEM و به روز رسانی پارامترها به منظور دستیابی به بهترین تناسب. شکل ۴ طراحی مفهوم شناسایی سیستم برای سیستم‌های مقیاس مولکولی را نشان می‌دهد.



شکل ۴: مفهوم اساسی مدل سازی فرکانسی سیستم در مقیاس مولکولی. (آ) شبیه‌سازی MD برای ورودی‌های مختلف و نیروهای تعاملی به عنوان خروجی. (ب) بر اساس سیستم PEM، پارامترها و ضریب به روزرسانی و پارامترهای مورد نظر استخراج می‌شوند.

[1] Offline
[2] Methodology
[3] Gray box
[4] Black box
[5] Prediction Error Method (PEM)
[6] Interaction Forces

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2025-10-30]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.3.5.4]
[DOI: 10.52547/joc.15.3.13]

ب – استخراج مدل ریاضی و شبیه سازی مدل تخمینی

مطابق با آنچه در بخش پیشین ذکر گردید، جهت استخراج مدل مناسب در این تحقیق، ورودی سیستم در اصل ضربه‌هایی[1] است که دامنه ضربه میزان سرعت عبور نانولوله را از غشا نشان می‌دهد و خروجی سیستم نیروهای تعامل ناشی از عبور نانولوله کربنی‌های عامل‌دار شده از میان غشای سلولی است. طراحی ساختار مدل به گونه‌ای است نیروهای ذخیره شده در اصل پاسخ ضربه[2] سیستم دارورسانی را نشان می‌دهد. با کمک روش توضیح داده شده در بخش پیشین و به کمک جعبه ابزار متلب، سعی در ارائه و تطبیق بهترین مدل ریاضی شده است. در این سیستم بهترین تناسب ۸۰٪ با MSE در حدود 4×10^{-18} بدست آمد. معادله (۲) عملکرد سیستم را بیان می کند که یک رابطه ریاضی بین ورودی (سرعت) و خروجی (نیروی تعامل) است. پارامترها و مقادیر مورد نیاز برای معادله (۲) در جدول ۱ جمع‌آوری شده است. شکل ۵ داده‌های مقایسه‌ای بین مدل تخمینی و داده‌های واقعی در حوزه زمان را نشان می‌دهد که با عنایت به رفتار هر دو نمودار، گویای رفتار مشابه مدل ریاضی با سیستم واقعی است. همچنین شکل ۶ نمودار رفتار فرکانسی (دیاگرام بُدی[3]) از سیستم مدل شده را نشان می‌دهد. در این شکل می‌توان رفتار فرکانسی سیستم مدل شده از لحاظ پهنای باند، فاز سیستم و فرکانس قطع را بررسی نمود. این شکل بیان‌گر رابطه رفتار سیستم تخمینی با ورودی سرعت وخروجی نیرو است.

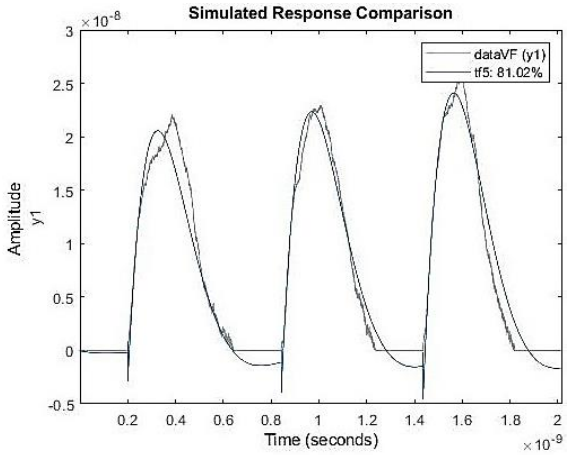
(۲)

$$F(z)=H(z)v(z)$$
$$H=H_1H_2$$
$$H_1=\frac{b_0z^{-1}(1+b_1z^{-1})(1+b_2z^{-1})(1+b_3z^{-1})}{(1+a_0z^{-1}+a_1z^{-2})(1+a_2z^{-1}+a_3z^{-2})}$$
$$H_2=\frac{(1+b_4z^{-1}+b_5z^{-2})}{(1+a_4z^{-1}+a_5z^{-2})}$$

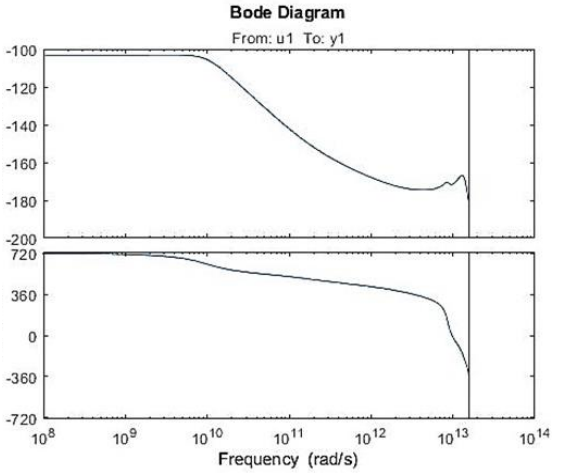
که در این رابطه(۲): $H(z)$ مدل فرکانسی سیستم (تابع تبدیل) $v(z)$ ورودی یا همان سرعت عبور کربن نانولوله از غشا است.

جدول ۱: مقدار پارامترهای سیستم و نانولوله

نام متغیر	مقدار متغیر	نام متغیر	مقدار متغیر
b_0	9E-10	a_0	-1.998
b_1	-2.327	a_1	0.9975
b_2	-1.035	a_2	1.552
b_3	1.101	a_3	0.7987
b_4	-0.0396	a_4	-0.05995
b_5	1.035	a_5	0.9818
μ_0	4πE-7	V	$\frac{4}{3}\mu r^3, r=10[nm]$
χ_{bead}	0.17		



شکل ۵: بهترین تخمین مدل شناسایی شده. در این شکل، مدل ریاضی تخمین زده شده و داده‌های ثبت شده واقعی در یک مختصات تطبیق داده شده‌اند. رفتار عنوان شده از هر دو نمودار بیانگر پیروی رفتار فرکانسی هر دو سیستم پویا است. لذا سیستم دینامیکی تخمین زده شده عملکرد مشابه سیستم واقعی را دارد.



شکل ۶: نمودار از سیستم شناسایی شده. در نمودار bode ، اطلاعات مربوط به بزرگی و فاز در مقابل فرکانس وجود دارد ، که رفتار سیستم را بر اساس فرکانس ارائه می دهد.

٤- طراحی بهینه پروفایل مغناطیسی

در این بخش، با استفاده از مدل ریاضی در فضای فرکانس حاصل شده از بخش‌های پیشین، روشی در جهت ایجاد پروفایل بهینه میدان مغناطیسی اتخاذ می گردد. در واقع هدف پیدا نمودن بهینه میدان و گرادیان

[1] Impulse
[2] Impulse response
[3] Bode

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2025-10-30]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.3.5.4]
[DOI: 10.52547/joc.15.3.13]

مغناطیسی است به شرطی که زمان عبور کمینه شود. همچنین در کنار این دو مورد، بیشینه و کمینه بزرگی میدان و گرادیان مغناطیسی نیز جای تامل دارد که مقادیر آن بر اساس محدوده‌ی مجاز برای سلامتی موجودات تعیین شده است. با عنایت به آنکه در محاسبات مولکولی، میزان نیروی تعاملی اندازه‌گیری شده است، در این بخش بایستی معادل بهینه میدان مغناطیسی تحریک کننده[1] محاسبه گردد. همان‌طور که پیش‌تر نیز عنوان گردید، نانولوله علاوه بر دارو، شامل نانوذرات مغناطیسی نیز هستند. نیروی مغناطیسی ناشی از میدان مغناطیسی خارجی، در اصل به نانوذرات متصل به نانولوله‌ها وارد می‌گردد و در نتیجه کل ساختار مورد حرکت قرار می‌گیرند. پروفایل بهینه در رفتار بهینه و تنظیم زمان عبور از غشا نقش مهمی را ایفا می‌کند. برای این منظور با استفاده از رابطه (۳)، چگونگی رفتار در بین میدان مغناطیسی و نیرو معین می‌گردد. این رابطه به طور کلی بیان‌گر نیروی مغناطیسی وارد شده بر یک دو قطبی مغناطیسی($\vec{m}$) در یک میدان مغناطیسی اعمال شده خارجی ($\vec{B}$) را نشان می‌دهد.

$$\vec{F} = (\vec{m}.\nabla)\vec{B} \qquad (۳)$$

هنگامی که قابلیت مغناطیسی ذرات را به داخل دوقطبی‌گری ماده نیز در محاسبات اضافه گردد، در حالت جامع‌تر رابطه (۴) عنوان می‌شود.

$$\vec{F} = \frac{V\,\chi_{bead}}{\mu_0}\left(\vec{B}.\nabla\right)\vec{B} \qquad (۴)$$

که در رابطه (۴): $\left(\vec{B}.\nabla\right)$ گرادیان میدان مغناطیسی، $\vec{B}$ میدان مغناطیسی، χ_{bead} قابلیت مغناطیسی موثر نانوذرات نسبت به محیط داخل سلولی است μ_0 و V به ترتیب ترتیب نفوذپذیری مغناطیسی در خلاء و حجم موثر ذره است.

بخش مربوط به گرادیان و بزرگی میدان مغناطیسی در رابطه پیشین، به گونه‌ی بسط داده شده، مطابق با رابطه (۵) بیان می‌شود.

$$\begin{aligned}\left(\vec{B}.\nabla\right)\vec{B} &= \hat{e}_x\left(b_x\frac{\partial b_x}{\partial x}+b_y\frac{\partial b_x}{\partial y}+b_z\frac{\partial b_x}{\partial z}\right)\\ &+\hat{e}_y\left(b_x\frac{\partial b_y}{\partial x}+b_y\frac{\partial b_y}{\partial y}+b_z\frac{\partial b_y}{\partial z}\right)\\ &+\hat{e}_z\left(b_x\frac{\partial b_z}{\partial x}+b_y\frac{\partial b_z}{\partial y}+b_z\frac{\partial b_z}{\partial z}\right)\end{aligned} \qquad (۵)$$

با عنایت به نحوه‌ی قرارگیری نانولوله و زاویه عبور آن از داخل غشا، لذا میدان باید به گونه‌ای اعمال شود تا در دو راستای غیر عمود صفر باشد به عبارت دیگر نیروی مورد نیاز برای انتقال و عبور، عمود بر سطح است و نیروی مولد باید به موازات بردار نرمال صفحه غشا اعمال شود. بنابراین، بر اساس رابطه (۵)، عنصر سوم باید غیر صفر باشد. با انتخاب $b_x = 0$ و $b_y = 0$، نیروی مغناطیسی به صورت رابطه (۶) ساده می‌شود.

$$\vec{F} = \frac{V\,\chi_{bead}}{\mu_0}\left(b_z\frac{\partial b_z}{\partial z}\right)\hat{e}_z \qquad (۶)$$

فرض کنید که $Y\left(z,t\right) = b_z$ و نیروی محاسبه شده $\vec{F} = \vec{F}_z\hat{e}_z$ باشد، آنگاه:

$$\begin{aligned}F_z\left(t\right)\hat{e}_z &= \frac{V\,\chi_{bead}}{\mu_0}\left(b_z\frac{\partial b_z}{\partial z}\right)\hat{e}_z\\ U\left(t\right) &= \frac{F_z\left(t\right)\mu_0}{V\,\chi_{bead}}\end{aligned} \qquad (۷)$$

بنابر این، رابطه کلی نیرو و میدان مغناطیسی به صورت رابطه (۸) عنوان می‌شود.

$$b_z\frac{\partial b_z}{\partial z} = \frac{\mu_0}{V\,\chi_{bead}}F_z\left(t\right) \qquad (۸)$$

که در این رابطه، b_z میدان مغناطیسی در راستای محور z و $\frac{\partial b_z}{\partial z}$ میزان گرادیان مغناطیسی است. مقادیر و پارامترهای موجود در کلیه روابط این تحقیق در جدول ۱ گردآوری شده‌اند.

با عنایت به مدل ریاضی بیان شده در حوزه فرکانس (رابطه (۲))، و تلفیق آن با رابطه (۸)، رابطه‌ی کامل‌کننده رفتار میدان و گرادیان مغناطیسی بر حسب سرعت نانولوله، به صورت رابطه (۹) بیان می‌شود.

$$\begin{aligned}b_z\frac{\partial b_z}{\partial z} &= \frac{\mu_0}{V\,\chi_{bead}}\mathbb{Z}^{-1}[H\left(z\right)v\left(z\right)]\\ &= \frac{\mu_0}{V\,\chi_{bead}}\mathbb{Z}^{-1}[H\left(z\right)]\;\;v\left(k\right)\end{aligned} \qquad (۹)$$

که در رابطه فوق، $H\left(z\right)$ مدل فرکانسی سیستم (تابع تبدیل) و $v\left(k\right)$ ورودی سرعت ذره است.

با توجه به آنکه جابه‌جایی نانولوله از غشا همواره ثابت و به اندازه ضخامت غشا است و همچنین با در نظر گرفتن مدل خطی سیستم رابطه (۱۰) را می‌توان جهت تصویر نمودن در زمان[2] مورد استفاده قرار داد.

$$\left.\begin{matrix}x_{membrane}\\ x_{membrane}\end{matrix}\right\}\rightarrow v_s = v\,\frac{t}{t_s} \qquad (۱۰)$$

همچنین برای یافتن کرانه بالا و پایین میزان نیرو از رابطه (۱۱) استفاده می‌شود.

$$\begin{cases} b_z\dfrac{\partial b_z}{\partial z} = \overbrace{\dfrac{\mu_0}{V\,\chi_{bead}}\mathbb{Z}^{-1}[H\left(z\right)]\;\;v_{s_{\min}}(k)}^{L_b}\\[2ex] b_z\dfrac{\partial b_z}{\partial z} = \overbrace{\dfrac{\mu_0}{V\,\chi_{bead}}\mathbb{Z}^{-1}[H\left(z\right)]\;\;v_{s_{\max}}(k)}^{L_u}\end{cases} \qquad (۱۱)$$

و در نهایت میزان نیرو بایستی در رابطه (۱۲) صدق نماید.

$$L_b \le b_z\frac{\partial b_z}{\partial z} \le L_u \qquad (۱۲)$$

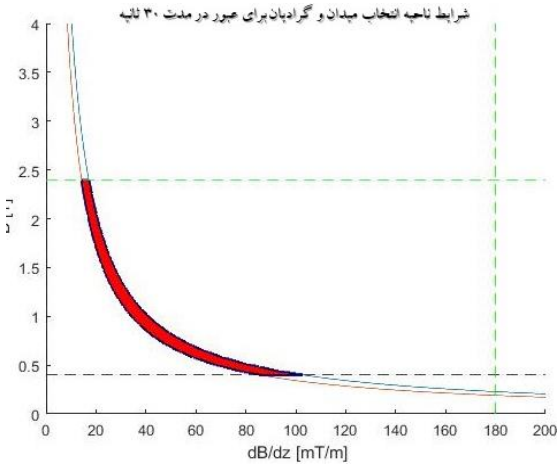
از طرف دیگر بر مبنای میزان استاندارد موجود در دستگاه‌های مولد میدان مغناطیسی از جمله ام آر آی[3]، بازه میدان مغناطیسی و گرادیان آن به صورت رابطه (۱۳) عنوان می‌شود.

[1] Actuated
[2] Time scaling
[3] Magnetic resonance imaging (MRI)

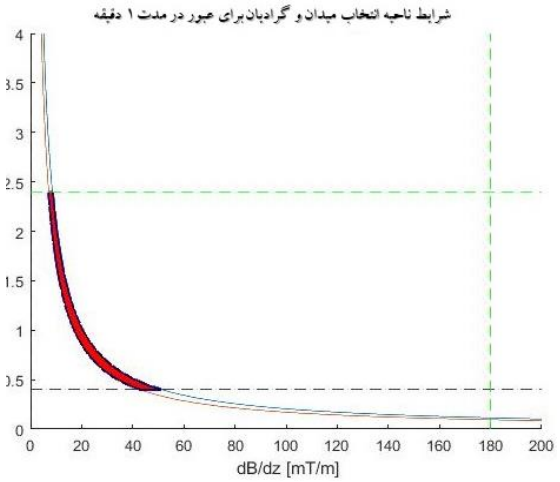
[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2025-10-30]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.3.5.4]
[DOI: 10.52547/joc.15.3.13]

$$0 \le b_z \le 2.4[T] \qquad (۱۳)$$
$$0 \le \frac{\partial b_z}{\partial z} \le 180\left[\frac{mT}{m}\right]$$

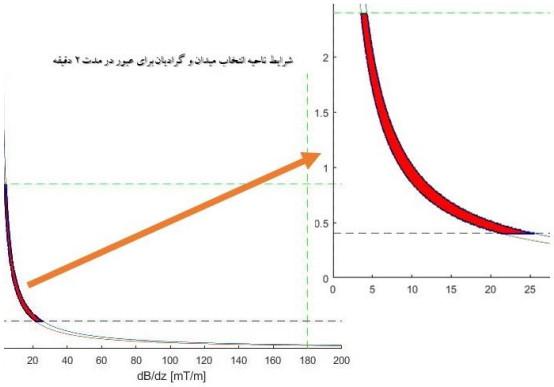
با توجه به محدوده تعریف شده و همچنین دینامیک رفتاری سیستم در حوزه فرکانس و تلفیق آن با حوزه زمان، بررسی میزان پروفایل بهینه جهت عبور از غشا را می‌توان محاسبه نمود. برای این منظور شکل ۷ الی شکل ۱۰ میزان ناحیه عملکردی جهت عبور نانولوله در مدت به ترتیب ۳۰ ثانیه و یک، دو و پنج دقیقه را نشان می‌دهد. همان‌طور که در این اشکال ملاحظه می‌شود، یک ناحیه به رنگ قرمز جهت انتخاب پارامترها برای دستگاه معین شده است.



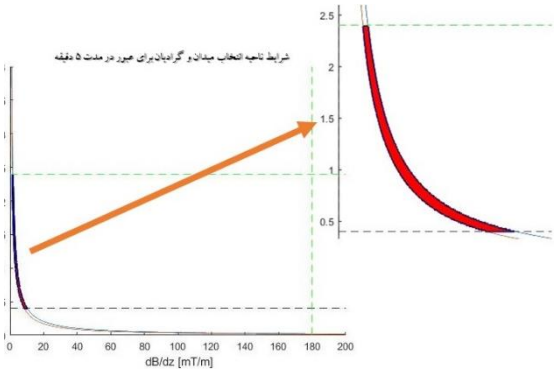
شکل ۷: نمایش بازه مجاز انتخابی میدان مغناطیسی و گرادیان میدان مغناطیسی با زمان عبور ۳۰ ثانیه



شکل ۸: نمایش بازه مجاز انتخابی میدان مغناطیسی و گرادیان میدان مغناطیسی با زمان عبور ۱ دقیقه



شکل ۹: نمایش بازه مجاز انتخابی میدان مغناطیسی و گرادیان میدان مغناطیسی با زمان عبور ۲ دقیقه



شکل ۱۰: نمایش بازه مجاز انتخابی میدان مغناطیسی و گرادیان میدان مغناطیسی با زمان عبور ۵ دقیقه

لذا با تطبیق میزان گرادیان و میدان مغناطیسی در بازه‌ی تعیین شده (قرمز رنگ) در شکل‌های ۷ الی ۱۰، زمان عبور تعیین می‌شود. هرچه میزان حاصل‌ضرب گرادیان در میدان مغناطیسی بیشتر باشد، نیروی اعمالی و بیشتر می‌شود و برعکس. این نمودارها بیان‌گر این موضوع هستند که نیروی میدان مغناطیسی بالا با گرادیان ضعیف، نیرویی را اعمال نمی‌کند بلکه تنها چگونگی پروفایل ناشی از حاصل‌ضرب این دو فاکتور است که باعث اعمال نیرو و حرکت نانولوله می‌شود. چگونگی ایجاد پروفایل میدان مغناطیسی و گرادیان میدان مغناطیسی به تنهایی مورد تحقیق مهندسین برق است و روش‌های مختلفی از لحاظ ساختار مکانیکی و قرارگیری سیم‌پیچ‌ها و همچنین نحوه مدیریت مدار الکترونیک وجود دارد که از حیطه‌ی کاری این تحقیق خارج است.

۵- نتیجه‌گیری

در این مقاله، به ساختار دارورسانی هدفمند جهت ارسال دارو به داخل سلول بررسی گردید. مدل ساختار اتمی و ارائه شده بر مبنای قرارگیری داروی ضد سرطان، پروتئین‌های مورد نیاز و همچنین نانوذرات مغناطیسی جهت هدایت آن‌ها در نظر گرفته شده است. در این تحقیق سامانه دارورسانی بر اساس داده‌های محاسباتی مقیاس نانو به صورت یک مدل

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2025-10-30]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.3.5.4]
[DOI: 10.52547/joc.15.3.13]

ریاضی با قابلیت پیاده‌سازی بالینی ارائه شده است. این مدل برای تجزیه و تحلیل نیروی‌های تعاملی مورد نیاز برای عبور نانولوله کربنی عامل‌دارشده از میان غشای سلولی مورد بررسی قرار داده شده است. شبیه‌سازی مقیاس نانو توسط تکنیک شبیه‌سازی دینامیک مولکولی (MD) برای درک رفتار مولکولی سامانه دارورسانی مورد استفاده قرار گرفت. در این مطالعه نانولوله‌های کربنی در سرعت‌های مختلف از غشا عبور می‌کنند و رفتار فرکانسی غشا منطبق با یک سیستم پویا تخمین زده شد. سپس مدل ریاضی بدست آمده از سیستم جهت تنظیم میزان بهینه گرادیان و بزرگی میدان مغناطیسی برای عبور در مدت زمان ۳۰ ثانیه، ۱،۲ و ۵ دقیقه استفاده گردید. نتایج این مقاله می‌تواند در آزمایش‌های بالینی مورد استفاده قرار گیرد و هدف این گروه در ادامه کار تعمیم این روش برای ارائه درمان دیگر بیماری ریوی از جمله سل، کوید ۱۹ و غیره است.

مراجع

[1] Weigl, B. H., & Yager, P. (1999). Microfluidic diffusion-based separation and detection. Science, 283(5400), 346-347.

[2] Zhang, Y., Kohler, N., & Zhang, M. (2002). Surface modification of superparamagnetic magnetite nanoparticles and their intracellular uptake. Biomaterials, 23(7), 1553-1561.

[3] Cooper, R. P., Doyle, J. F., Dunn, D. S., Vellinger, J. C., & Todd, P. (2004). Multistage magnetic particle separator II. Classification of ferromagnetic particles. Separation science and technology, 39(12), 2809-2825.

[4] Lau, C. K., Diem, M. D., Dreyfuss, G., & Van Duyne, G. D. (2003). Structure of the Y14-Magoh core of the exon junction complex. Current Biology, 13(11), 933-941.

[5] Lübbe, A. S., Bergemann, C., Brock, J., & McClure, D. G. (1999). Physiological aspects in magnetic drug-targeting. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 194(1-3), 149-155.

[6] Balimane, P. V., & Chong, S. (2005). Cell culture-based models for intestinal permeability: a critique. Drug discovery today, 10(5), 335-343.

[7] Baghaei, B., Saeb, M. R., Jafari, S. H., Khonakdar, H. A., Rezaee, B., Goodarzi, V., & Mohammadi, Y. (2017). Modeling and closed-loop control of particle size and initial burst of PLGA biodegradable nanoparticles for targeted drug delivery. Journal of Applied Polymer Science, 134(33), 45145.

[8] Jordan, A., Scholz, R., Wust, P., Fähling, H., & Felix, R. (1999). Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles. Journal of Magnetism and Magnetic materials, 201(1-3), 413-419.

[9] Hilger, I., Frühauf, K., Andrä, W., Hiergeist, R., Hergt, R., & Kaiser, W. A. (2002). Heating potential of iron oxides for therapeutic purposes in interventional radiology. Academic radiology, 9(2), 198-202 .

[10] Zhang, W., Zhang, Z., & Zhang, Y. (2011). The application of carbon nanotubes in target drug delivery systems for cancer therapies. Nanoscale research letters, 6(1), 555.

[11] Ortega-Guerrero, A., Espinosa-Duran, J. M., & Velasco-Medina, J. (2016). TRPV1 channel as a target for cancer therapy using CNT-based drug delivery systems. European Biophysics Journal, 45(5), 423-433.

[12] Wang, J. T. W., & Al-Jamal, K. T. (2015). Functionalized carbon nanotubes: revolution in brain delivery. Nanomedicine, 10(17), 2639-2642.

[13] Nikitin, M., Torno, M., Chen, H., Rosengart, A., & Nikitin, P. I. (2008). Quantitative real-time in vivo detection of magnetic nanoparticles by their nonlinear magnetization. Journal of applied Physics, 103(7), 07A304.

[14] Hamdi, M., & Ferreira, A. (2012, October). Computational study of superparamagnetic nanocapsules crossing the blood-brain barrier: A robotics approach. In 2012 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (pp. 2313-2318). IEEE.

[15] Kong, S. D., Lee, J., Ramachandran, S., Eliceiri, B. P., Shubayev, V. I., Lal, R., & Jin, S. (2012). Magnetic targeting of nanoparticles across the intact blood–brain barrier. Journal of controlled release, 164(1), 49-57.

[16] Zhang, X., Meng, L., Lu, Q., Fei, Z., & Dyson, P. J. (2009). Targeted delivery and controlled release of doxorubicin to cancer cells using modified single wall carbon nanotubes. Biomaterials, 30(30), 6041-6047.

[17] Hajipour, M. J., Santoso, M. R., Rezaee, F., Aghaverdi, H., Mahmoudi, M., & Perry, G. (2017). Advances in alzheimer's diagnosis and therapy: The implications of nanotechnology. Trends in biotechnology, 35(10), 937-953.

[18] Pérez-Herrero, E., & Fernández-Medarde, A. (2015). Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics, 93, 52-79.

[19] Hajba, L., & Guttman, A. (2016). The use of magnetic nanoparticles in cancer theranostics: Toward handheld diagnostic devices. Biotechnology advances, 34(4), 354-361.

[20] Liu, Z., Robinson, J. T., Tabakman, S. M., Yang, K., & Dai, H. (2011). Carbon materials for drug delivery & cancer therapy. Materials today, 14(7-8), 316-323.

[21] Heister, E., Neves, V., Lamprecht, C., Silva, S. R. P., Coley, H. M., & McFadden, J. (2012). Drug loading, dispersion stability, and therapeutic efficacy in targeted drug delivery with carbon nanotubes. Carbon, 50(2), 622-632.

[22] Nielsen, H. A., & Madsen, H. (2006). Modelling the heat consumption in district heating systems using a grey-box approach. Energy and Buildings, 38(1), 63-71.

[23] Chen, H.; Medley, C.; Sefah, K.; Shangguan, D.; Tang, Z.; Meng, L.; Smith, J.; Tan,W. Molecular

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2025-10-30]
[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.3.5.4]
[DOI: 10.52547/joc.15.3.13]

recognition of small-cell lung cancer cells using aptamers. Chemmedchem 2008, 3, 991–1001.

[24] Majumder, J., & Minko, T. (2020). Targeted Nanotherapeutics for respiratory diseases: cancer, fibrosis, and coronavirus. Advanced Therapeutics, 2000203.

[Downloaded from joc.kntu.ac.ir on 2025-10-30]

[DOR: 20.1001.1.20088345.1400.15.3.5.4]

[DOI: 10.52547/joc.15.3.13]