

OPTIMASI PEMBUATAN dan KARAKTERISASI UKURAN PARTIKEL SUPERPARAMAGNETIC IRON OXYDE NANOPARTICLES

Anggita Dipika Wulandari*¹, Mubarika Sekarsari Yusuf²,
Laelatul Husniyah³

^{1,3}Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Negeri Semarang,

²Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Institut Teknologi Sumatera

e-mail: anggidadipika@mail.unnes.ac.id

Article Info

Article history:

Submission Mei 2025

Review Mei 2025

Accepted Mei 2025

Abstrak

Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles (SPION) merupakan jenis nanopartikel berbasis besi yang kini banyak dikembangkan dalam dunia medis karena mampu diarahkan dengan medan magnet dan aman digunakan di dalam tubuh. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana kecepatan homogenisasi mempengaruhi ukuran, distribusi, dan stabilitas partikel SPION yang dibuat dengan metode kopresipitasi. Tiga formula diuji, masing-masing dengan kecepatan homogenisasi berbeda: 1000 rpm, 3000 rpm, dan 6000 rpm. Partikel yang dihasilkan kemudian dianalisis menggunakan alat Dynamic Light Scattering (DLS) untuk mengetahui ukuran partikel, indeks polidispersitas (PDI), dan zeta potensialnya. Hasil Formula 2 (3000 rpm) menghasilkan partikel paling kecil (305,2 nm) dengan distribusi ukuran yang cukup seragam dan stabilitas elektrostatik yang baik. Formula 3 (6000 rpm) menunjukkan stabilitas yang lebih tinggi, tetapi ukuran partikelnya besar dan sangat bervariasi. Sementara itu, Formula 1 (1000 rpm) menghasilkan partikel besar meski distribusinya cukup merata. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kecepatan homogenisasi 3000 rpm merupakan parameter yang optimal untuk menghasilkan SPION yang stabil, kecil, dan seragam. Formula 2 menunjukkan formula yang potensial untuk dikembangkan lebih lanjut dalam pengiriman obat atau terapi hipertermia berbasis magnet.

Kata kunci-- SPION, ukuran partikel, zeta potensial, homogenisasi, kopresipitasi

Ucapan terima kasih:

Kepada para pihak yang telah membantu dalam penelitian ini.

Abstract

Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles (SPION) are iron-based nanoparticles gaining attention in the medical field due to their ability to be magnetically guided and their biocompatibility. This study aimed to explore how different homogenization speeds affect the size, distribution, and stability of SPION synthesized through the co-precipitation method. Three formulations were prepared using homogenization speeds of 1000 rpm, 3000 rpm, and 6000 rpm. The resulting particles were analyzed using Dynamic Light Scattering (DLS) to determine particle size, polydispersity index (PDI), and zeta potential. The results showed that Formula 2 (3000 rpm) produced the smallest and most evenly distributed particles (305,2 nm) with good stability. Formula 3 (6000 rpm) had a higher zeta potential, its particle size was larger and distribution less uniform. Formula 1 (1000 rpm) yielded large but more uniformly distributed particles. The results of this study show moderate homogenization speed offers the best conditions for producing SPION that are small, stable, and suitable for biomedical applications. Formula 2 shows the most promise for future development in drug delivery or magnetic hyperthermia therapies.

Keywords: SPION, particle size, zeta potential, homogenization, co-precipitation

Alamat korespondensi:
Program Studi S1 Farmasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Negeri Semarang
Jl. Kelud Utara III No.15
Kelurahan Petompon, Kecamatan Gajahmungkur
Kota Semarang, Jawa Tengah 50237
Indonesia
E-mail: anggitadipika@mail.unnes.ac.id

p-ISSN: 2089-5313
e-ISSN: 2549-5062

A. Pendahuluan

Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles (SPION) merupakan nanopartikel berbasis besi yang telah menarik perhatian besar dalam dunia medis karena sifat magnetiknya yang unik. Sifat superparamagnetik ini menunjukkan perilaku magnetik ketika diberikan medan magnet eksternal dan segera kehilangan sifat tersebut setelah medan magnet dihentikan [1]. Keistimewaan ini membuat SPION sangat fleksibel untuk berbagai aplikasi klinis, seperti pencitraan medis, penghantaran obat tertarget, dan terapi kanker menggunakan teknik hipertermia [2]. Oleh karena itu, proses terapi yang dilakukan bisa lebih tertarget dan efektif, serta meminimalkan efek samping yang biasanya terjadi pada terapi konvensional [3].

SPION terbuat dari dua bentuk besi oksida yang umum digunakan, yaitu magnetit (Fe_3O_4) dan maghemit ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) [4]. Kedua jenis besi oksida ini tidak hanya stabil, tetapi juga biokompatibel, sehingga dapat diterima dengan baik oleh tubuh manusia tanpa menyebabkan reaksi toksik [5]. Ukuran partikel SPION yang berada pada skala nanometer memberikan rasio luas permukaan terhadap volume yang sangat tinggi, menjadikannya sangat efisien dalam berinteraksi dengan sel tubuh [6]. Hal ini sangat menguntungkan dalam aplikasi medis, karena SPION dapat membawa dan melepaskan obat secara efisien ke lokasi target [7].

Keunggulan superparamagnetik yang dimiliki SPION memberikan peluang besar dalam dunia medis, terutama dalam hal kontrol dan navigasi partikel di dalam tubuh [8]. Dengan bantuan medan magnet eksternal, SPION bisa diarahkan menuju area penyakit yang diinginkan secara presisi, meningkatkan efektivitas pengobatan sekaligus mengurangi potensi efek samping [9]. Namun, untuk memastikan agar SPION dapat berfungsi dengan optimal, ukuran dan distribusi partikel harus dikendalikan dengan sangat cermat. Partikel yang terlalu besar dapat menghambat penetrasi ke dalam jaringan tubuh dan berisiko dikenali serta dihancurkan oleh sistem imun tubuh. Sebaliknya, partikel yang terlalu kecil mungkin akan mengurangi stabilitas dan respons magnetiknya, serta berpotensi tersebar ke area yang tidak diinginkan [10].

Proses sintesis SPION harus dilakukan dengan hati-hati agar menghasilkan ukuran dan morfologi yang sesuai dengan aplikasi medis. Salah satu metode yang paling sering digunakan adalah kopresipitasi, karena prosesnya relatif sederhana, biaya rendah, dan memungkinkan kontrol yang baik terhadap ukuran partikel [11]. Metode kopresipitasi melibatkan reaksi antara ion Fe^{2+} dan Fe^{3+} dalam larutan yang kemudian dicampur dengan basa kuat, seperti amonia atau natrium hidroksida, untuk menghasilkan endapan besi oksida [12].

Beberapa faktor penting yang mempengaruhi hasil sintesis SPION meliputi pH larutan, suhu reaksi, kecepatan pengadukan, waktu pencampuran, serta konsentrasi ion besi dan basa. Peningkatan suhu dapat mempercepat pembentukan partikel dan menghasilkan kristal yang lebih besar. Sementara itu, pH yang lebih tinggi dapat mempercepat nukleasi partikel dan menghasilkan partikel yang lebih besar pula [13]. Salah satu teknik yang banyak digunakan untuk mengukur ukuran partikel SPION adalah *Dynamic Light Scattering* (DLS). Teknik ini bekerja dengan mengukur perubahan intensitas cahaya yang dipantulkan oleh partikel-partikel dalam larutan. Dari perubahan intensitas ini, dapat dihitung ukuran rata-rata serta distribusi partikel [14]. Selain itu, DLS juga memberikan informasi terkait kestabilan koloid, yang sangat penting untuk memastikan bahwa SPION tetap terdispersi dengan baik dalam larutan dan tidak menggumpal ketika digunakan dalam tubuh [15].

Penelitian mengenai SPION telah dilakukan menggunakan FeSO_4 menggunakan KOH dengan teknik kopresipitasi, dihasilkan bahwa SPION dapat menghasilkan ukuran partikel < 500 nm pada kecepatan pengadukan 1000 rpm dan 3000 rpm [16]. Berdasarkan penelitian terdahulu maka dilakukan penelitian dengan menggunakan FeCl_2 dan FeCl_3 menggunakan NH_4OH dengan teknik kopresipitasi pada kecepatan 1000 rpm, 3000 rpm, dan 6000 rpm. Perkembangan penelitian dan pemahaman tentang SPION berpotensi menjadi platform baru yang sangat efektif dalam terapi presisi dan diagnosis. Tujuan dari penelitian ini mendapatkan ukuran partikel yang optimal, yang dapat meningkatkan efisiensi dan kinerja SPION dalam aplikasi terapeutik dan

diagnostik, seperti pengiriman obat atau pencitraan medis.

B. Metode

Alat dan Bahan

FeCl₂·4H₂O, FeCl₃·6H₂O (Sigma Aldrich, Singapura), NH₄OH (Sigma-Aldrich, Singapura), timbangan analitik (Adam AFA-210 LC, Amerika Serikat), alat-alat gelas, *three neck round bottom flask*, *particle size analyzer* (PSA) SZ-100 (Horiba, Jepang).

Prosedur Penelitian

Pembuatan SPION

SPION disintesis menggunakan metode kopresipitasi. Pembuatan SPION dilakukan dalam *three neck round bottom flask* dengan rasio molar Fe³⁺: Fe²⁺ adalah 2:1. Larutan FeCl₃ dimasukkan ke dalam beaker gelas, kemudian ditambahkan dalam air terdeionisasi. Air terlebih dahulu di-purging dengan gas N₂ [17]. Larutan FeCl₂ dimasukkan ke dalam beaker gelas ditambahkan ke dalam air terdeionisasi. Air terlebih dahulu dipurging dengan gas N₂ [17]. Larutan FeCl₃ dan larutan FeCl₂ dicampurkan di *three neck round bottom flask* 250 mL. Pencampuran dilakukan pada kecepatan tertentu dibawah kondisi refluks). Larutan kemudian di sonikasi menggunakan dalam *ultrasonic bath* (100W) selama 30 menit. Kemudian NH₄OH ditambahkan selama satu menit dan aliran gas dihentikan. Larutan NH₄OH ditambahkan dengan cara penetesan sampai pH larutan 10 – 11 [18] sambil diperhatikan munculnya endapan hitam. Setelah 30 menit [19] hasil endapan dicuci tiga kali dengan air deionisasi. Endapan hitam dipisahkan dengan sentrifugasi dengan kecepatan 12.500rpm pada suhu ruang selama 30 menit, kemudian dikeringkan dengan oven pada suhu 60°C selama 24 jam [20].

Tabel 1. Formula sintesis SPION

Keterangan	Formula 1	Formula 2	Formula 3
FeCl ₃ (mM)	27,378	27,378	27,378
FeCl ₂ (mM)	13,413	13,413	13,413
NH ₄ OH (mL)	1,35	1,35	1,35
Kecepatan homogenizer	1000	3000	6000

(rpm)			
Kecepatan sentrifugasi	12.500	12.500	12.500
(rpm)			

Penentuan distribusi ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta SPION

Penentuan distribusi ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan potensial zeta SPION dilakukan dengan NANO-ZS series Malvern Zetasizer particle size analyzer dengan metode *dynamic light scattering* [21]

C. Hasil dan Pembahasan

Hasil pengujian ketiga formula SPION yang diuji menunjukkan Formula 2 menunjukkan ukuran partikel paling kecil, yakni sekitar 305,2 nm. Ukuran ini cukup ideal untuk banyak aplikasi terapi dan diagnostik karena partikel di bawah 500 nm masih bisa mempertahankan sifat superparamagnetik, serta lebih mudah masuk ke jaringan target melalui sirkulasi darah tanpa cepat dibersihkan oleh sistem imun tubuh [22]. Sebaliknya, Formula 1 dan Formula 3 memiliki ukuran yang lebih besar yaitu 712,4 dan 667,4 nm yang bisa mengurangi efisiensi penghantaran, memperbesar risiko pengendapan, serta menurunkan performa partikel dalam medan magnetik.

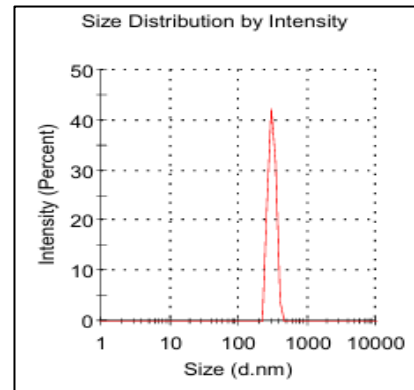
Hasil indeks polidispersitas (PDI), Formula 1 memiliki nilai paling rendah (0,303), artinya ukuran partikelnya cukup seragam. Hal ini penting karena SPION dengan ukuran yang seragam akan memberikan respons magnetik yang lebih konsisten dan mudah dikendalikan. Formula 2 juga masih cukup baik dengan PDI 0,367. Namun, Formula 3 memiliki nilai PDI sebesar 1, yang menandakan bahwa ukuran partikel sangat bervariasi. Ini bisa menimbulkan masalah pada stabilitas, distribusi *in vivo*, dan efektivitas klinis [23]

Tabel 2. Hasil ukuran partikel, indeks polidispersitas, dan zeta potensial

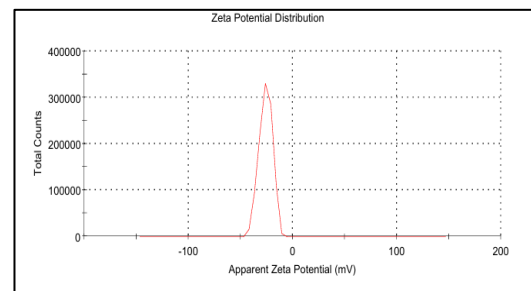
Keterangan	Formula 1	Formula 2	Formula 3
ukuran partikel	712,4	305,2	667,4
indeks polidispersitas	0,303	0,367	1
zeta potensial	-24,3	-25,9	-30,2

Zeta potensial merupakan parameter penting yang menunjukkan stabilitas antar partikel dalam suspensi. Nilai zeta potensial yang lebih tinggi (secara absolut) berarti partikel saling tolak-menolak lebih kuat, sehingga tidak mudah menggumpal. Dalam hal ini, Formula 3 memiliki zeta potensial paling besar, yaitu -30,2 mV, yang menandakan bahwa sistemnya cukup stabil secara elektrostatik. Formula 1 dan 2 berada di kisaran -24,3 hingga -25,9 mV, yang masih dapat diterima tetapi mungkin memerlukan penstabil tambahan seperti coating polimer agar tetap stabil di lingkungan fisiologis [24]

Berdasarkan hasil sintesis, maka Formula 2 menjadi kandidat komposisi yang seimbang, karena ukuran partikel kecil dan distribusi yang cukup seragam, dua hal tersebut sangat penting untuk efisiensi penghantaran dan respon magnetik yang presisi. Nilai zeta potensial formula 2 masih di bawah ambang ideal, tetapi masih bisa diatasi dengan pendekatan formulasi tambahan. Sementara itu, Formula 3 unggul dari sisi stabilitas elektrostatik, tetapi ukuran partikelnya sangat bervariasi. Formula 1 juga cukup stabil secara distribusi, tapi ukuran partikelnya terlalu besar untuk penggunaan optimal sebagai SPION. Penelitian SPION sebelumnya dengan kecepatan 1000 rpm menghasilkan ukuran partikel < 200 nm dan pada kecepatan 3000 rpm menghasilkan ukuran partikel < 100 nm. Pada penelitian ini didapatkan ukuran partikel lebih besar dikarenakan NH_4OH sebagai basa lemah memperlambat nukleasi dan meningkatkan pertumbuhan kristal tetapi dengan kecepatan pengadukan tinggi (3000 rpm) dapat membantu mengecilkan ukuran partikel. Sintesis SPION dengan FeSO_4 dan KOH menghasilkan partikel lebih kecil (< 100 nm) pada kecepatan 3000 rpm dikarenakan KOH sebagai basa kuat dapat meningkatkan pH dengan cepat, sehingga mendorong nukleasi lebih dominan dan memperkecil ukuran partikel [16].



Gambar 1. Hasil ukuran partikel Formula 2



Gambar 2. Hasil zeta potensial Formula 2

Kecepatan homogenisasi sangat berpengaruh terhadap kualitas partikel SPION yang dihasilkan. Penggunaan kecepatan rendah, seperti pada Formula 1 (1000 rpm), energi geser yang terbatas membuat partikel sulit terpecah menjadi kecil, sehingga ukuran yang dihasilkan justru cukup besar. Sebaliknya, pada Formula 2 (3000 rpm), kecepatan sedang memberikan keseimbangan antara gaya geser dan kestabilan sistem, menghasilkan partikel yang lebih kecil dan relatif seragam. Namun, ketika kecepatan ditingkatkan lebih tinggi seperti pada Formula 3 (6000 rpm), sistem justru menjadi tidak stabil, partikel menjadi tidak seragam dan cenderung bergabung kembali (aglomerasi), meskipun nilai zeta potensialnya cukup baik. Hal ini menunjukkan bahwa kecepatan yang terlalu tinggi tanpa dukungan formulasi tambahan bisa merugikan, dan kecepatan sedang terbukti paling ideal untuk menghasilkan SPION yang stabil, kecil, dan seragam [25]

Kecepatan homogenisasi dalam sintesis sangat berpengaruh terhadap kualitas partikel SPION yang dihasilkan. Pada kecepatan rendah, seperti pada Formula 1 (1000 rpm), energi geser yang terbatas membuat partikel

sulit terpecah menjadi kecil, sehingga ukuran yang dihasilkan cukup besar. Sebaliknya, pada Formula 2 (3000 rpm), kecepatan sedang memberikan keseimbangan antara gaya geser dan kestabilan sistem, sehingga menghasilkan partikel yang lebih kecil dan relatif seragam. Namun, ketika kecepatan ditingkatkan lebih tinggi seperti pada Formula 3 (6000 rpm), sistem menjadi tidak stabil, partikel menjadi tidak seragam dan cenderung bergabung kembali (aglomerasi), meskipun nilai zeta potensialnya cukup baik. Hal ini menunjukkan bahwa kecepatan yang terlalu tinggi tanpa dukungan formulasi tambahan bisa merugikan, dan kecepatan sedang terbukti paling ideal untuk menghasilkan SPION yang stabil, kecil, dan seragam.

Secara keseluruhan, Formula 2 dengan kecepatan 3000 rpm paling berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut, khususnya untuk aplikasi seperti *targeted drug delivery* atau terapi hipertermia magnetik. Hasil ini sejalan dengan penelitian sintesis SPION dengan FeSO₄ dengan KOH diperoleh formula optimal pada kecepatan 3000 rpm [16]. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan diharapkan dapat dilakukan sintesis SPION dengan metode kopresipitasi menggunakan polimer penstabil agar diperoleh ukuran partikel yang lebih kecil dan lebih stabil. Semua formula tetap memerlukan evaluasi lebih lanjut melalui uji sitotoksitas, interaksi biologis, dan performa *in vivo* agar bisa dipastikan aman dan efektif saat digunakan dalam tubuh.

D. Simpulan

Penelitian ini menunjukkan bahwa kecepatan homogenisasi sangat mempengaruhi hasil akhir partikel SPION, baik dari sisi ukuran, keseragaman, maupun stabilitasnya. Dari ketiga formula yang diuji, Formula 2 (kecepatan 3000 rpm) terbukti paling optimal karena mampu menghasilkan partikel dengan ukuran 305,2 nm, cukup seragam dengan indeks polidispersitas <0,5; dan lebih stabil dengan nilai zeta -25,9. Hal ini menegaskan pentingnya pemilihan kecepatan yang tepat dalam proses sintesis, khususnya jika SPION akan digunakan untuk aplikasi medis seperti penghantaran obat atau terapi berbasis medan magnet.

E. Daftar Pustaka

- [1] T. Vangijzegem *et al.*, “Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles (SPION): From Fundamentals to State-of-the-Art Innovative Applications for Cancer Therapy,” Jan. 01, 2023, *MDPI*. doi: 10.3390/pharmaceutics15010236.
- [2] J. Dulińska-Litewka, A. Łazarczyk, P. Hałubiec, O. Szafranski, K. Karnas, and A. Karewicz, “Superparamagnetic iron oxide nanoparticles-current and prospective medical applications,” Feb. 19, 2019, *MDPI AG*. doi: 10.3390/ma12040617.
- [3] M. Musielak, I. Piotrowski, and W. M. Suchorska, “Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) as a multifunctional tool in various cancer therapies,” *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, vol. 24, no. 4, pp. 307–314, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.rpor.2019.04.002.
- [4] Wahajuddin and S. Arora, “Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: Magnetic nanoplatforms as drug carriers,” 2012. doi: 10.2147/IJN.S30320.
- [5] M. Hepel, “Magnetic nanoparticles for nanomedicine,” Mar. 01, 2020, *MDPI AG*. doi: 10.3390/magnetochemistry6010003.
- [6] D. Zhi, T. Yang, J. Yang, S. Fu, and S. Zhang, “Targeting strategies for superparamagnetic iron oxide nanoparticles in cancer therapy,” Jan. 15, 2020, *Acta Materialia Inc*. doi: 10.1016/j.actbio.2019.11.027.
- [7] G. Huang *et al.*, “Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: Amplifying ros stress to improve anticancer drug efficacy,” *Theranostics*, vol. 3, no. 2, pp. 116–126, 2013, doi: 10.7150/thno.5411.
- [8] B. E. Keshta *et al.*, “State of the art on the magnetic iron oxide Nanoparticles: Synthesis, Functionalization, and applications in wastewater treatment,” *Results Chem*, vol. 7, Jan. 2024, doi: 10.1016/j.rechem.2024.101388.
- [9] C. L. G. Harman *et al.*, “Controlled synthesis of SPION@SiO₂ nanoparticles using design of experiments,” *Mater Adv*, vol. 3, no. 14, pp. 6007–6018, May 2022, doi: 10.1039/d2ma00369d.
- [10] V. F. Cardoso, A. Francesko, C. Ribeiro, M. Bañobre-López, P. Martins, and S.

- Lanceros-Mendez, “Advances in Magnetic Nanoparticles for Biomedical Applications,” Mar. 07, 2018, *Wiley-VCH Verlag*. doi: 10.1002/adhm.201700845.
- [11] W. Juvencio Keijok, L. A. Contreras Alvarez, A. M. de S. Gomes, F. Vasconcelos Campos, J. P. de Oliveira, and M. C. C. Guimarães, “Optimized Synthesis and Stabilization of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles for Enhanced Biomolecule Adsorption,” *ACS Omega*, Jan. 2025, doi: 10.1021/acsomega.4c07371.
- [12] A. D. Wulandari, S. Sutriyo, and R. Rahmasari, “Synthesis conditions and characterization of superparamagnetic iron oxide nanoparticles with oleic acid stabilizer,” *J Adv Pharm Technol Res*, vol. 13, no. 2, pp. 89–94, Apr. 2022, doi: 10.4103/japtr.japtr_246_21.
- [13] S. Kumar, M. Kumar, and A. Singh, “Synthesis and characterization of iron oxide nanoparticles (Fe₂O₃, Fe₃O₄): a brief review,” *Contemp Phys*, vol. 62, no. 3, pp. 144–164, 2021, doi: 10.1080/00107514.2022.2080910.
- [14] A. Ali *et al.*, “Synthesis, characterization, applications, and challenges of iron oxide nanoparticles,” Aug. 19, 2016, *Dove Medical Press Ltd*. doi: 10.2147/NSA.S99986.
- [15] J. Rodriguez-Loya, M. Lerma, and J. L. Gardea-Torresdey, “Dynamic Light Scattering and Its Application to Control Nanoparticle Aggregation in Colloidal Systems: A Review,” Jan. 01, 2024, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. doi: 10.3390/mi15010024.
- [16] N. Ortiz-Godoy, D. G. Agredo-Díaz, A. O. Garzón-Posada, C. A. Parra Vargas, D. A. Landínez Téllez, and J. Roa-Rojas, “A facile method to produce magnetic nanoparticles and its influence on their magnetic and physical properties,” *Mater Lett*, vol. 293, Jun. 2021, doi: 10.1016/j.matlet.2021.129700.
- [17] H. Nosrati, M. Adibtabar, A. Sharafi, H. Danafar, and M. Hamidreza Kheiri, “PAMAM-modified citric acid-coated magnetic nanoparticles as pH sensitive biocompatible carrier against human breast cancer cells,” *Drug Dev Ind Pharm*, vol. 44, no. 8, pp. 1377–1384, 2018, doi: 10.1080/03639045.2018.1451881.
- [18] R. Valenzuela *et al.*, “Influence of stirring velocity on the synthesis of magnetite nanoparticles (Fe₃O₄) by the co-precipitation method,” *J Alloys Compd*, vol. 488, no. 1, pp. 227–231, 2009, doi: 10.1016/j.jallcom.2009.08.087.
- [19] N. Hamzian, M. Hashemi, M. Ghorbani, M. Hossein, and B. Toosi, “Preparation, Optimization and Toxicity Evaluation of (SPION-PLGA) ± PEG Nanoparticles Loaded with Gemcitabine as a Multifunctional Nanoparticle for Therapeutic and Diagnostic Applications,” vol. 16, pp. 8–21, 2017.
- [20] S. Karami, K. Rostamizadeh, N. Shademani, and M. Parsa, “Synthesis and Investigation of the Curcumin-Loaded Magnetic Lipid Nanoparticles and Their Cytotoxicity Assessment on Human Breast Carcinoma Cell Line,” *Jundishapur J Nat Pharm Prod*, vol. 15, no. 2, 2020, doi: 10.5812/jjnpp.91886.
- [21] L. Shen, B. Li, and Y. Qiao, “Fe₃O₄ nanoparticles in targeted drug/gene delivery systems,” *Materials*, vol. 11, no. 2, pp. 1–29, 2018, doi: 10.3390/ma11020324.
- [22] M. Danaei *et al.*, “Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems,” May 18, 2018, *MDPI AG*. doi: 10.3390/pharmaceutics10020057.
- [23] S. A. M. K. Ansari *et al.*, “Magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis, characterization and functionalization for biomedical applications in the Central Nervous System,” Feb. 02, 2019, *MDPI AG*. doi: 10.3390/ma12030465.
- [24] J. K. Patra *et al.*, “Nano based drug delivery systems: Recent developments and future prospects,” Sep. 19, 2018, *BioMed Central Ltd*. doi: 10.1186/s12951-018-0392-8.
- [25] S. Honary and F. Zahir, “Effect of zeta potential on the properties of nano-drug delivery systems - A review (Part 2),” *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, vol. 12, no. 2, pp. 265–273, Apr. 2013, doi: 10.4314/tjpr.v12i2.20.