

# نانو حامل‌های پایه کیتوسان برای ره‌ایش داروی ضد سرطان کورکومین: مطالعه مروری

محمدحسین کرمی<sup>۱</sup>، مجید عبدوس<sup>۲\*</sup>

دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

محمد رضا کلایی<sup>۱</sup>

گروه مهندسی پلیمر، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، تهران، ایران

امید مرادی

گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر قدس، تهران، ایران

**چکیده:** داروی کورکومین یک پلی فنول زرد رنگ است که عمدتاً از گیاه کورکوما لانگا و همچنین از چندین عضو دیگر خانواده زنجبیل، استخراج می‌شود. برای غلبه بر حلالیت آبی و فراهمی زیستی ضعیف داروی کورکومین، تأکید بر ویژگی‌های عملکردی آن و گسترش کاربردهای آن در صنایع دارویی به طور گسترده، بسیاری از سیستم‌های نانومقیاس برای بارگذاری و ره‌ایش دارو استفاده شده‌اند. در طی چندین دهه، کیتوسان به عنوان یک زیست پلیمر طبیعی به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته است. به دلیل ماهیت پلی کاتیونی، زیست تخریب پذیری، زیست سازگاری، غیر سمی بودن و غیر آلرژی زا بودن آن مورد مطالعه قرار گرفت. اصلاح کیتوسان برای کاربردهای گوناگون می‌تواند به راحتی با توجه به گروه‌های فعال فراوان ( $\text{OH}$  و  $\text{NH}_2$ ) در زنجیره اصلی به دست آید. ره‌ایش کنترل شده دارو به منظور حفظ غلظت درمانی بهینه دارو در خون است که باعث افزایش ماندگاری و مدت فعالیت داروهای با نیمه عمر کوتاه می‌شود. ره‌ایش کنترل شده دارو موجب می‌شود که سرعت ره‌ایش دارو برای داروهای با ره‌ایش طولانی، مدت قابل پیش بینی و تکرار پذیر داشته باشد. بنابراین توسعه سیستم‌های کلوتیدی برای کپسوله‌سازی و ره‌ایش کورکومین یک استراتژی امیدوارکننده برای غلبه بر محدودیت‌های ره‌ایش دارو می‌باشد. در این پژوهش، به بررسی نانوحامل‌های بر پایه کیتوسان و خواص فیزیکی و شیمیایی، مانند بار سطحی، ریخت‌شناسی، نیروی محرکه کپسولاسیون، و مشخصات ره‌ایش، پرداخته می‌شود که این ویژگی‌ها عملکرد نانوحامل‌های بر پایه کیتوسان را برای کاربردهای دارویی تعیین می‌کنند.

**واژه‌های کلیدی:** کورکومین، زیست فراهمی، کپسوله کردن دارو، کیتوسان، بیماری‌های مزمن.

**KEYWORDS:** Curcumin, Bioavailability, Encapsulation, Chitosan, Chronic Diseases

+E-mail: Phdabdouss44@aut.ac.ir

\*عهده‌دار مکاتبات

• نشانی دیگر: مرکز تحقیقات فن آوری نانو، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، تهران، ایران

## مقدمه

کورکومین یک پلی فنول زرد رنگ است که عمدتاً از ریزوم گیاه کورکوما<sup>۱</sup> لانگا<sup>۲</sup> و همچنین از چندین عضو دیگر خانواده زنجبیل استخراج شده است. کورکومین شامل چهار نوع کورکومینوئید<sup>۳</sup> است [۱]. از جمله مشتقات کورکومین، دمتوکسی کورکومین<sup>۴</sup> و بیسدموکسی کورکومین<sup>۵</sup> و سایکلو کورکومین می‌باشد. کورکومین دو حلقه فنولی دارد که به وسیله دو گروه کربونیل غیر اشباع آلفا و بتا به یکدیگر متصل می‌باشند (شکل ۱). کورکومین سابقه استفاده گسترده ای به عنوان ادویه و گیاه دارویی در هند و چین باستان دارد. اخیراً مطالعات متعددی اثرات دارویی گوناگون کورکومین را بر بیماری‌های گوناگون مانند بیماری‌های التهابی، اختلالات مغزی، بیماری‌های قلبی عروقی، سرطان، آرتروز، افسردگی و بیماری‌های مزمن بررسی شده است [۲]. علی‌رغم فعالیت زیستی و مزایای سلامتی عالی، استفاده از کورکومین در صنایع غذایی، غذایی و دارویی با مشکلات زیادی مواجه است که دلیل اصلی آن کمبود پایداری و زیست‌فراهمی<sup>۶</sup> آن است. کورکومین به دلیل حساسیت نوری و حرارتی به راحتی در زمان نگهداری تجزیه می‌شود. علاوه بر این، جذب روده ای کم، پاک سازی سریع از بدن، از دیگر مشخصه های این دارو می‌باشد. در پژوهشی بر روی موش‌ها مشخص شد که در صورتی که یک گرم از این دارو مصرف شود، ۷۵ درصد این دارو از بدن موش‌ها به صورت مدفوع خارج می‌شود. بنابراین، توسعه روش‌هایی که بتوانند نه تنها پایداری ذخیره‌سازی آن را بهبود بخشند، بلکه جذب روده و توزیع زیستی آن را پس از بلع افزایش دهند، بسیار ضروری است [۳]. توسعه سیستم‌های کلونیدی برای کپسوله‌سازی و رهایش کورکومین یک استراتژی امیدوارکننده برای غلبه بر محدودیت‌های ذکر شده است. سیستم‌های رهایش نانومقیاس زیست پلیمری ساخته شده از پلی ساکاریدهای گوناگون از طریق تکنیک‌های پایین - بالا مانند کیتوسان، پکتین، سلولز، نشاسته، آلژینات، دکستران، و زانتین، به دلیل زیست سازگاری توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. کیتوسان یک پلی ساکارید خطی است که توسط دی استیل‌اسیون کیتین تولید می‌شود و شامل واحدهای گلوکزآمین و N-acetyl گلوکزآمین است که توسط پیوندهای ۱ و ۴ بتا به هم متصل شده‌اند. کیتوسان به طور کلی ایمن شناخته شده و توسط سازمان غذا و

داروی ایالات متحده آمریکا<sup>۷</sup> برای مصارف غذایی، مهندسی بافت و دارورسانی تایید شده است و به عنوان یکی از پرکاربردترین زیست پلیمرهایی است که خواص فیزیکی و شیمیایی عالی، به مانند بار مثبت، شکل‌دهی مناسب، منابع تجدیدپذیر فراوان و هزینه پایین از خود نشان داده است [۴]. اصلاح کیتوسان برای کاربردهای گوناگون می‌تواند به راحتی با توجه به گروه‌های فعال فراوان (OH و NH<sub>2</sub>) در زنجیره اصلی به دست آید. تمام خواص فیزیکی و شیمیایی کیتوسان که در بالا ذکر شد، آن را به یکی از رایج‌ترین پلی ساکاریدها برای توسعه نانومواد گوناگون تبدیل می‌کند [۵]. از دهه‌های گذشته، طیف گسترده‌ای از سیستم‌های رهایش دارو در مقیاس نانو بر پایه کیتوسان باعث بهبود فراهمی زیستی و همچنین جلوگیری از تخریب داروی کورکومین شده است و باعث به حداکثر رساندن پتانسیل درمانی آن شده است [۶]. با توجه به توسعه سریع و پیشرفت در روش‌های آماده‌سازی نانو حامل‌های بر پایه کیتوسان، بررسی حاضر بر روی جدیدترین مقالات برای خلاصه کردن نانو حامل‌های بر پایه کیتوسان برای رهایش داروی کورکومین تمرکز می‌کند که در چند سال گذشته گزارش شده‌اند. از جمله نانوکامپلکس، نانوذرات خود مونتاژ شده، نانوکامپوزیت، نانومولسیون، نانولوله، و نانوفیبر. به علاوه، کاربردهای آن‌ها به عنوان سیستم‌های رهایش دارو در زمینه‌های گوناگون به طور مفصل مورد بحث قرار می‌گیرد تا یک نمای کلی به روز شده، به ویژه در مورد اثربخشی درمانی ارائه دهد [۷]. سامانه‌های دارورسانی، فناوری انتقال هدفمند یا کنترل انتشار عوامل درمانی هستند. توسعه حامل مناسب دارو در کاربردهای زیست پزشکی به دلیل کاهش آثار مضر جانبی ناخواسته و بهبود اثرات درمانی سودمند هستند. نانوذرات به عنوان حامل دارو به دلیل توانایی حمل انواع دارو به قسمت‌های گوناگون بدن در زمان مناسب بسیار با اهمیت هستند. کیتوسان پلیمری زیست تخریب پذیر، زیست سازگار و زیست چسبنده است که توجه زیادی را در دارورسانی به خود جلب کرده است [۸-۱۰]. سامانه‌های دارورسانی تهیه شده از نانوذرات، مزایای متعددی از جمله بهبود کارایی و کاهش سمیت از خود نشان می‌دهند. نانوذرات کیتوسان، با توجه به اندازه کوچک و نسبت سطح به حجم بزرگی که دارند خواص فیزیکی، شیمیایی، ضدباکتری و زیستی بهتری نسبت به حالت توده متناظر را دارند [۱۱].

(۱) Curcuma

(۳) Curcuminoids

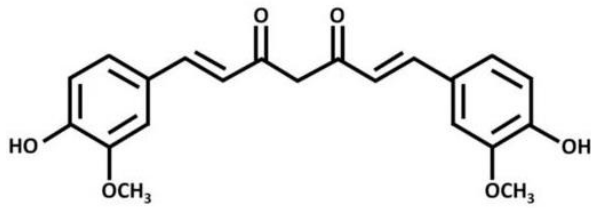
(۵) Bisdemethoxy

(۷) Food and Drug Administration

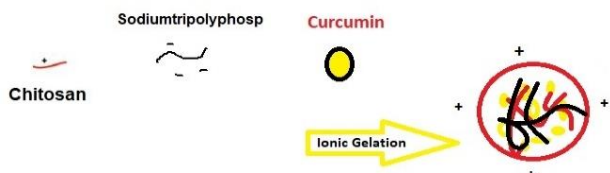
(۲) Longa

(۴) Demethoxy

(۶) Bioavailability



شکل ۱- ساختار داروی ضد سرطان کورکومین [۷].



شکل ۲- نانو ذرات کیتوسان و سدیم تریپولی فسفات با اندازه ذرات ۱۶۷ نانومتر و پتانسیل زتا تا ۱۸ میلی ولت برای رهایش داروی ضد سرطان کورکومین [۱۰].

## ساخت و شناسایی بارگذاری داروی کورکومین در نانو حامل‌های

### بر پایه کیتوسان

#### نانو ذرات

#### یون شدن ژلی

یون شدن ژلی، یک تکنیک بسیار کاربردی است که ساخت نانوذرات بر پایه کیتوسان را بوسیله فعل و انفعالات الکترواستاتیکی بین کیتوسان با بار مثبت و پلی الکترولیت آنیونی دیگر ممکن می‌سازد [۸]. سدیم تریپولی فسفات<sup>۱</sup> یکی از پرکاربردترین پلی الکترولیت آنیونی است که پیوندهای بین مولکولی یا درون مولکولی با گروه‌های آمینی کیتوسان ایجاد می‌کند. از نانوذرات کیتوسان و سدیم تریپولی فسفات با اندازه ذرات ۱۶۷ نانومتر و پتانسیل زتا ۱۸ میلی ولت برای رهایش داروی ضد سرطان کورکومین استفاده شد [۹]. در چنین نانوذراتی، محلول کورکومین اتانولی معمولاً قبل از ترکیب با محلول کیتوسان اضافه می‌شود و پس از آن سدیم تریپولی فسفات اضافه می‌شود، که منجر به کپسوله شدن داروی کورکومین توسط پیوند هیدروژنی بر روی ژلاسیون یونی کیتوسان با سدیم تریپولی فسفات می‌شود (شکل ۲).

در یک مطالعه مشابه، نانوذرات کیتوسان و سدیم تریپولی فسفات با اندازه متوسط ۱۵۰ نانومتر تهیه شدند. نتایج طیف سنجی مادون قرمز فوریه<sup>۲</sup> نشان داد که نیروی محرکه کپسولاسیون کورکومین پیوندهای هیدروژنی بود که بین دو گروه کتون کورکومین

نانوکامپوزیت‌های بر پایه کیتوسان به عنوان حامل دارورسانی بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند، زیرا خواص مناسب بهتری نسبت به پلیمر خالص ارائه می‌دهند. حفظ غلظت دارو در محدوده درمانی برای مدت زمان مناسب و همچنین، انتقال اختصاصی دارو به بافت هدف است. به دلیل اینکه داروهای ضد سرطان تمایل به پراکنده شدن در تمام بدن و از بین بردن کلیه سلول‌ها را دارند، شیمی درمانی سنتی ممکن است در بعضی موارد موفق نباشد. هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی با استفاده از نانوذرات بارگذاری شده با عوامل ضد سرطان، روش امیدوار کننده‌ای است [۱۲]. سیستم‌های دارورسانی بر پایه نانوذرات با قابلیت نفوذ بهتر ذرات در داخل سلول‌های بدن، بسته به اندازه آن‌ها، اجازه رهایش دارو از طریق تزریق وریدی، کاشت زیر جلدی یا راه‌های دیگر را فراهم می‌کند. رهایش دارو به اندازه ذرات کوچک اجازه انحلال سریعتر در جریان خون را می‌دهد و منجر به رهایش هدفمند دارو در یک سلول یا بافت خاص می‌شود [۱۳]. به منظور طراحی نانوذره کیتوسان جهت دارورسانی هدفمند در روده باید در ساختار کیتوسان تغییراتی ایجاد کرد تا بتواند بدون تخریب و آزاد سازی دارو از محیط اسیدی معده بگذرد و تحت تخریب‌های آنزیم‌های لوله گوارش قرار نگیرد و سرانجام به روده برسد و در محیط بازی روده تخریب شود. نانوذرات کیتوسان حاوی تعداد زیادی از گروه‌های آمین با بار مثبت است که امکان حل شدن در محیط اسیدی را فراهم می‌کند و به همین دلیل بسیاری از تحقیقات بر پایه استفاده از این ذره در دارو رسانی در معده استوار شده است. بسیاری از تحقیقات درباره تغییر خصوصیات این نانوذره انجام شده است تا از میزان این گروه های آمینی کم کنند و با استفاده از یک سری نمک‌ها اتصالات عرضی در داخل نانوذره کیتوسان ایجاد کنند تا سرانجام باعث مقاومت این نانوذره در محیط اسیدی و باز شدن آن در محیط بازی شوند [۱۴-۱۶]. در پژوهشی دیگر، نشان از بهبود رهایش داروی کوئرستین و کورکومین بود و همچنین رهایش دو گانه دارو هم بررسی شد [۱-۶]. در این مقاله مروری، در مورد چگونگی خواص فیزیکی و شیمیایی عملکرد کیتوسان در تشکیل نانوحامل‌های دارویی و کپسوله‌سازی دارو و همچنین کاربردهای دارویی کورکومین برای بهبود درمان بیماری‌های مزمن مطالب گوناگونی ارائه می‌شود.

(۱) Sodium tripolyphosphate

(۲) FTIR

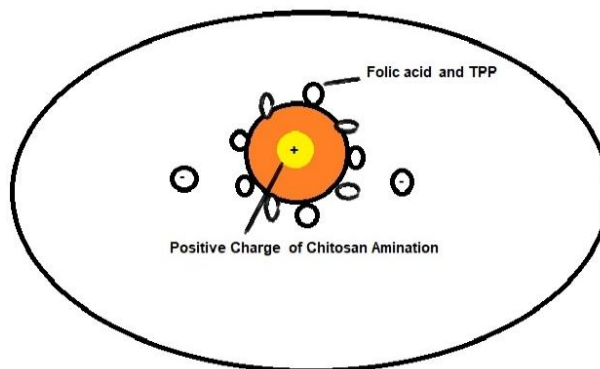
خنثی سازی صورت گرفت. در مطالعه دیگری پروتئین های حشرات خوراکی با بار منفی از کرم های خوراکی زرد برای ترکیب با داروی کورکومین به دست آوردند و سپس بوسیله نانو ذرات کیتوسان و از روش ژلاسیون یونی آنها را پایدار کردند. کورکومین عمدتاً توسط برهمکنش های آب دوست با پروتئین های حشرات برهمکنش دارند که این نتایج تحقیق در پژوهش دیگری، هم مورد تایید است. نانوذلهای جدیدی با اتصال عرضی کووالانسی نشاسته کربوکسی متیل و هیدروکلرید کیتوسان ساختند. نانوذلهای اندازه متوسط ۳۷۸ نانومتر، پتانسیل زتا ۴۰ میلی ولت، حساسیت pH عالی، و پروفایل رهایش پایدار را نشان داد [۱۳-۱۵].

#### خود سامانی

خود مونتاژی یا خود سامانی<sup>۷</sup> یک روش جایگزین برای ساخت نانوذرات بر پایه کیتوسان است. با اصلاح به روش غیر آبدوستی، ذرات کیتوسان آمفیفیلیک<sup>۸</sup> به دست آمده می تواند خود را به نانوذراتی که برهمکنش های قوی که با کورکومین دارند، تبدیل کنند. در پژوهشی دیگر، اسید فولیک توسط پیوند عرضی کووالانسی برای تشکیل کیتوسان کانژوگه شده<sup>۹</sup> معرفی شد که می تواند به صورت خود مونتاژ به نانو ذرات تبدیل شود که در نتیجه نانوذرات کارایی بالای کپسوله شدن داروی کورکومین در حدود ۹۲ درصد و بارگذاری ۱۰ درصد را از خود نشان داد [۱۶-۱۸].

#### روش ضد حلال

روش ضد حلال<sup>۱۰</sup>، یک روش ساده برای کپسوله کردن موادی که حلالیت ضعیفی با آب دارند به مانند داروی کورکومین می باشد. پروتئین های محلول در الکل مانند زین<sup>۱۱</sup>، گلیادین<sup>۱۲</sup> و کفیرین<sup>۱۳</sup> ممکن است به عنوان یک هسته داخلی عمل کنند، که بیشتر توسط کیتوسان و دیگر پلیمرهای زیستی پوشش داده می شود تا نانوذرات پیچیده با هسته آبگریز اما پوسته آب دوست را تشکیل دهند. در چنین فرمولاسیون هایی، کورکومین می تواند مستقیماً حل شده و با پروتئین های محلول در الکل ترکیب شود [۱۳-۲۵]. نانوذرات توخالی کفیرین حاوی کورکومین را با اندازه ذرات ۶۰ نانومتر و پتانسیل زتا ۲۷ میلی ولت تهیه کردند. سیستم رهایش دارو حاوی



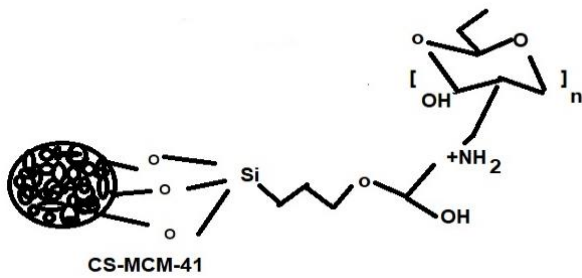
شکل ۳- داروی کورکومین در داخل فولیک اسید و نانو ذرات کیتوسان و سدیم تریبولی فسفات [۱۴]

و کیتوسان، و همچنین بین گروه های فنول اسیدی کورکومین و نیتروژن کیتوسان شکل گرفت [۱۰]. در پژوهشی دیگر، از آمیلومایسس روکسی<sup>۱</sup> استخراج شده از قارچ کیتوسان برای آماده سازی نانوذرات به عنوان حامل برای داروی کورکومین مورد استفاده قرار گرفت. نانوذرات بهینه شده به شکل کروی، قطر متوسط ۱۱۵ نانومتر، و پتانسیل زتای مثبت ۳۳/۸ میلی ولت را نشان داد [۱۱]. داروی کورکومین در داخل فولیک اسید و نانو ذرات کیتوسان و سدیم تریبولی فسفات با میانگین اندازه ذرات ۱۷۵ نانومتر و به صورت شکل کروی و پتانسیل زتا ۴۲ میلی ولت بارگذاری شد. گزارش شده است که اسید فولیک می تواند به طور خاص با گیرنده های سطح سلول سرطانی و اندوسیتوز<sup>۲</sup> واسطه تعامل داشته باشد که در نتیجه سمیت سلولی و جذب سلولی به طور چشمگیری اثر هدف گذاری نانو ذرات را بهبود می بخشد (شکل ۳).

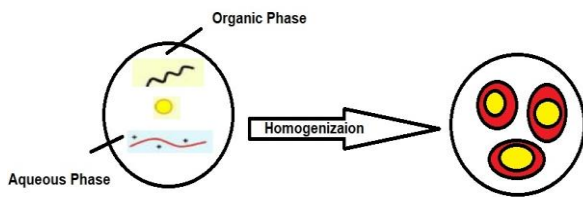
نانوذرات کیتوسان و سدیم کازینات<sup>۳</sup> را به عنوان یک داروی خوراکی<sup>۴</sup> برای کورکومین با قطر ۱۵۰ نانومتر، توزیع همگن اندازه، شکل کروی، و سطح صاف، و همچنین پایداری خوب دستگاه گوارش تهیه کردند [۱۲]. در این پژوهش، کپسوله کردن داروی کورکومین از طریق یک روش عاری از حلال آلی<sup>۵</sup> و pH رانده شده<sup>۶</sup> به دست آمد. کورکومین با سدیم کازینات در شرایط قلیایی ترکیب شد، و پس از آن تشکیل نانوکامپلکس های خود تجمع یافته از طریق برهمکنش های آب دوست قوی در طول فرآیند

(۱) Amylomyces rouxii  
(۳) Sodium caseinate  
(۵) Organic solvent-free  
(۷) Self-assembly  
(۹) Conjugate  
(۱۱) Zein  
(۱۳) Kafirin

(۲) Endocytosis  
(۴) Oral delivery vehicle  
(۶) PH-driven method  
(۸) Amphiphilic  
(۱۰) Antisolvent precipitation method  
(۱۲) Gliadin



شکل ۴- فرآیند آماده سازی و حساسیت به pH و پروفایل رهایش داروی ضد سرطانی کورکومین [۳۵]



شکل ۵- بارگذاری داروی کورکومین بر پوسته کیتوسان و نانو امولسیون پرفلورو هگزان [۶۰]

کاهش یافته بر روی سلول سرطانی روده بزرگ کولون پرداختند. نتایج این تحقیق داروی محبوس شده و بارگذاری دارو به میزان بیش از ۹۰ درصد را نشان داد که نیروی محرکه کپسوله کردن دارو بر اساس واکنش واندروالس و پیوند پای پای<sup>۴</sup> می باشد [۵۱-۵۷].

#### نانو امولسیون

نانو امولسیون ها چندین مزیت به عنوان سیستم های رهایش دارو برای زیست فعال های آبیگریز خاصی به مانند برهمکنش های آب گریز با داروی کپسوله شده، بازده بارگذاری بالا، انرژی مورد نیاز کم، و جذب خوب از خود نشان دادند. به طور کلی، کورکومین در فاز روغنی و سپس امولسیون سازی با استفاده از سورفکتانت و پایدار کننده کننده ترکیب شد. بارگذاری داروی کورکومین بر پوسته کیتوسان و نانو امولسیون پرفلورو هگزان<sup>۵</sup> انجام شد (شکل ۵) [۵۸-۶۵]. نتایج نشان داد که، بازده کپسوله کردن دارو به مقدار ۷۷/۸ درصد می باشد. در پژوهشی دیگر نانو امولسیون حاوی کورکومین و پروتئین و کیتوسان طراحی شد. نتایج نشان داد لایه های کیتوسان ضریب نفوذ پذیری را برای رهایش داروی کورکومین افزایش داده است [۵۸-۶۵].

زین و نانو ذرات کیتوسان برای کورکومین و رسوراتول<sup>۱</sup> طراحی کردند. نتایج نشان داد که، نانوکامپلکس ها عمدتاً توسط پیوند هیدروژنی و برهمکنش های آبدوست تثبیت شدند و همچنین، نانوکامپلکس ها می توانند باعث ایجاد تخریب نوری شوند که در نتیجه منجر به تاخیر رهایش داروی کورکومین میشود و نیمه عمر دارو طولانی می شود [۲۶-۳۰].

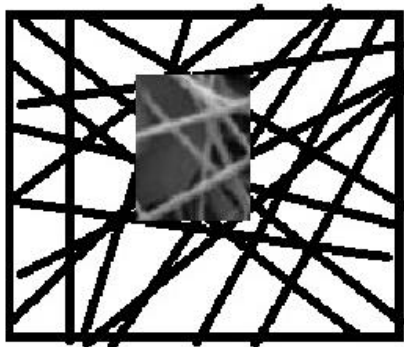
#### نانو کامپوزیت

نانوکامپوزیت یک ماده جامد چند جزئی شامل فازهای گوناگون است که در آن یکی از فازها حداقل یک بعد با مقیاس نانو دارد. نانوکامپوزیت های هیبریدی بر پایه کیتوسان حاوی نانو پرکننده های گوناگونی مانند اکسید فلزی، نانورس و گرافن هستند. به طور گسترده ای به عنوان سیستم های رهایش دارو کورکومین استفاده می شود. نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن<sup>۲</sup> را با لایه کیتوسان به عنوان نانوکامپوزیت برای انتقال کورکومین به سلول های سرطانی سینه انسان تهیه کردند. اندازه ذرات از ۱۲۰ تا ۲۰۰ نانومتر متغیر بود و آزادسازی کنترل شده و پایدار کورکومین مشاهده شد. [۳۱-۴۵]. در این فرمولاسیون، کیتوسان به عنوان یک لایه خارجی بر روی نانوذرات مغناطیسی رسوب داده شد تا ساختار هسته پوسته را تشکیل دهد و با حفظ تعادل الکترواستاتیکی می تواند باعث دافعه و نیروی جاذبه شود و از تجمع نانوذرات جلوگیری کند. در پژوهشی دیگر که بر افزایش فعالیت ضد سرطانی کورکومین تمرکز دارد، نانوکامپوزیت حاوی نانو کیتوسان و اکسید روی از طریق روش هم رسوبی ساخته شدند. نانوکامپوزیت بهینه شده اندازه ذرات متوسط ۴۰ نانومتر و شکل کروی را نشان داد و رهایش داروی کورکومین در سلول ها (MDA-MB-231) توسط پروفایل حساس به pH نانوکامپوزیت آماده شده تحریک شد، که منجر به بهبود فعالیت ضدسرطان نسبت به کورکومین آزاد شد [۴۶-۵۰]. نانوذرات سیلیکای مزومتخلخل پوشیده شده با کیتوسان نوع دیگری از نانوکامپوزیت ها هستند که به طور معمول مورد مطالعه قرار گرفته اند. نانوذرات سیلیکای مزومتخلخل پوشیده شده با کیتوسان را برای افزایش خاصیت ضد سرطانی کورکومین در برابر سلولی سرطانی<sup>۳</sup> آماده کردند (شکل ۴).

در پژوهشی دیگری، به بررسی رهایش دارو دوگانه کورکومین و ۵ فلورواوراسیل با طراحی نانو کامپوزیت کیتوسان و گرافن اکساید

(۱) Resveratrol  
(۳) U87MG glioblastoma  
(۵) Perfluorohexane

(۲) Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>  
(۴) π-π stacking and van derWaals interaction



شکل ۶- نانو ذرات گرافن اکساید برای محبوس کردن داروی کورکومین از روش الکتروریسی [۵۸].

نتایج نشان داد که، نانوالیافهایی با قطر متوسط ۱۴۸ نانومتر و همچنین نرم و عاری از ریخت‌شناسی دانه‌ای می‌باشند. نانوالیاف بارگذاری شده با کورکومین اندازه متوسط ۹۰۰ نانومتر را نشان داد که شامل الیاف آرایش یافته یکسان و تصادفی بود. در پژوهشی دیگر، نانوکامپلکس های پلی الکترولیت کیتوسان و زانتان<sup>۶</sup> برای غلبه بر پایداری ضعیف کیتوسان طراحی کردند، به طوری که می توان از کیتوسان برای افزایش جذب داروهای گوارشی استفاده کرد. در نتیجه نفوذپذیری ترانس اپیتلیال<sup>۷</sup> کورکومین در نانوالیاف در مقایسه با کورکومین آزاد تا ۳/۴ برابر افزایش یافت [۳۰-۳۲].

### کاربرد بارگذاری داروی ضد سرطان کورکومین در نانوحامل های پایه کیتوسان:

#### عملکرد سرطان

تمرکز اصلی در کشف کورکومین شامل خاصیت ضد سرطانی آن است. کاملاً مشخص است که کورکومین باعث مهار انتقال سیگنال رشد سلول های سرطانی و در نتیجه آنژیوژنز تومور یا رگ زدایی<sup>۸</sup> می‌شود و همچنین باعث آپوپتوز سلول تومور می‌شود. اثرات ضد توموری کورکومین علیه سلول های سرطانی گوناگون گزارش شده است. نانوحامل های بر پایه کورکومین موضوع علمی جذابی هستند زیرا می‌توانند فراهم زیستی و کارایی ضدسرطانی کورکومین را با هدف گیری غیرفعال یا فعال برای بافت های سرطانی بهبود بخشند. به دلیل خواص فیزیکی و شیمیایی منحصر به فرد کیتوسان، نقش مهمی در انتقال کورکومین برای درمان سرطان دارد [۳۳].

### نانو لوله ها

نانولوله ها ساختارهای لوله ای در مقیاس نانو با دو سر باز و یک فضای داخلی توخالی هستند، بنابراین ظرفیت بارگذاری بالایی دارند. کیتوسان پوشش داده شده با نانولوله های هالوزیت برای رهایش داروی کورکومین حاوی نانو ذرات طلا در برابر سلول های سرطان سینه طراحی کردند. نانو ذرات کورکومین و طلا در لومن<sup>۱</sup> و قفس سطحی<sup>۲</sup> نانولوله ها، و به دنبال آن پوشش با کیتوسان دارند که باعث شد پراکندگی آبی را بهبود بخشد [۷۲-۶۶]. شکل میله ای و ساختارهای شش ضلعی نانوذرات طلا در نانولوله ها مشاهده شد. پوشش کیتوسان می‌تواند از آزاد شدن ناگهانی کورکومین تحت شرایط فیزیولوژیکی محافظت کند، و همچنین باعث رهایش بهتر داروی کورکومین در محیط سلول سرطانی توسط پروتونه شدن گروه های آمینو می‌شود. نانو لوله های تهیه شده بازده بارگذاری ۱۲ درصد را نشان داد. بررسی رفتار حساسیت به pH داروی کورکومین نشان داد که، رهایش بیشتری در محیط اسیدی نسبت به محیط بازی دارد. سیستم رهایش دارو با نانو لوله های کربنی توخالی<sup>۳</sup> را با کیتوسان و لاکتالبومین<sup>۴</sup> طراحی کردند و داروی کورکومین را در آن بارگذاری کردند. کیتوسان با بار مثبت می‌تواند به راحتی به صورت الکترواستاتیکی با لاکتالبومین با بار منفی و شکل دولایه تعامل کند، که منجر به یک ساختار نانولوله ای با اندازه قطب ۴۰۰ نانومتر و دیواره ضخیم ۸۱ نانومتر می‌شود [۲۷-۳۰].

### نانو الیاف

نانو الیاف برپایه کیتوسان مزایای متعددی از جمله سهولت تولید، ظرفیت بالای بارگذاری داروی کورکومین، کارایی بالای کپسوله سازی و مقرون به صرفه بودن دارند. نانوالیاف کیتوسان حاوی کورکومین را از طریق روش الکتروریسی تهیه کردند. تهیه نانوالیاف بر پایه کیتوسان با یک سطح صاف به دلیل اسپین پذیری<sup>۵</sup> ضعیف ناشی از تعاملات قوی بین مولکولی و درون مولکولی در میان گروه های آمین کیتوسان دشوار است. در این فرمولاسیون، یک عامل کو - اسپینینگ پلی وینیل الکل با کیتوسان مخلوط شد، تا اسپین پذیری آن بهبود یابد، که منجر به شکل گیری ریخت شناسی یکنواخت و نرم شد. همانطور که در شکل<sup>۶</sup> مشخص است از نانو ذرات گرافن اکساید برای محبوس کردن داروی کورکومین استفاده شد [۷۵-۸۰].

(۱) Lumen  
(۳) Hollow cylindrical  
(۵) Spinnability  
(۷) Transepithelial

(۲) Surface cage  
(۴)  $\alpha$ -lactalbumin  
(۶) Xanthan  
(۸) Angiogenesis

مورد استفاده قرار گرفت. نتایج نشان داد که زمانیکه با نانو ذرات اکسید آهن ترکیب می‌شوند، پتانسیل درمانی داروی کورکومین افزایش می‌یابد که به دلیل پوشش کیتوسان از تجمع نانو کامپوزیت‌ها جلوگیری کرد و پایداری به طور چشمگیری بهبود می‌یابد [۳۰]. سرطان کولون هدف دیگری برای مطالعه اثر ضد توموری کورکومین است. مطالعات متعددی بر روی نانو کریستال‌های برپایه کیتوسان برای افزایش جذب سلولی و سمیت سلولی بر روی رده سلولی آدنوکارسینوم کولورکتال (روده) با رده سلولی برری شده<sup>۵</sup>، گزارش شده است. از آنجا که روده بزرگ آخرین بخش دستگاه گوارش است، برای محافظت از کورکومین در طول انتقال از دهان به روده بزرگ، باید یکپارچگی نانو کریستال‌ها در دستگاه گوارش فوقانی حفظ شود. نتیجه فارماکوکینتیک بیرون تنی نشان داد که فراهمی زیستی خوراکی کورکومین در نانوذرات در مقایسه با کورکومین آزاد در موش‌ها به طور چشمگیری بهبود یافته است براساس گزارش سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۱۸ حدود سیصد و یازده هزار زن در اثر سرطان دهانه رحم جان خود را از دست داده‌اند که چهارمین سرطان شایع در زنان است. رده سلولی اپیتلیوئید کارسینوم گردن رحم انسان<sup>۶</sup> یک مدل رایج برای آزمایش فعالیت ضد تومور کورکومین در برابر سرطان گردن رحم است. در پژوهشی به بررسی داروی کورکومین بارگذاری شده در آلزینات و کیتوسان و نانو ذرات تری پلی سدیم فسفات پرداخته شد. نتایج نشان داد که، رهایش داروی بهتری در مقابل با داروی کورکومین آزاد دارد [۳۴]. تعاملات بین نانوذرات و سلول‌های بررسی شده و همچنین مکانیسم‌هایی که به وسیله آن‌ها فعالیت ضد سرطانی کورکومین تقویت می‌شود، مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که بیشتر نانوذرات در سطح سلول‌های کارسینوم یافت می‌شوند و تنها بخش کوچکی از آن‌ها وارد به سلول‌ها درونی می‌شوند. با این حال، فعالیت ضدسرطان کورکومین در نانوذرات به طور چشمگیری بیشتر از کورکومین آزاد بود که می‌تواند به دلیل افزایش پایداری کورکومین و تسهیل نفوذ کورکومین غیرفعال به درون سلول‌ها توسط نانوذرات نسبت داد.

#### فعالیت ضد باکتری

عفونت‌های باکتریایی به یکی از تهدیدهای بهداشت جهانی برای انسان تبدیل شده‌اند. مقاومت باکتریایی در برابر آنتی بیوتیک‌ها،

از یک سو، سایت‌های فعال بر روی ساختار اصلی کیتوسان به نانوحامل‌ها اجازه می‌دهد تا با پیوند های گوناگون بر روی سطح، مهندسی بیشتری داشته باشند، که منجر به رهایش هدفمند به در داخل بدن بیمار می‌شود و مانع از آسیب به بافت های سالم می‌شود. از سوی دیگر، کیتوسان یک زیست پلیمر حساس به pH است که تعادل آبدوستی و آبگریز خود را در شبکه ماکرومولکولی تحت شرایط گوناگون pH تغییر می‌دهد و باعث از هم گسیختگی ساختار آن در پاسخ به محیط اسیدی اطراف سلول سرطانی می‌شود. در نتیجه به آزادسازی کنترل شده کورکومین دست می‌یابد و در نتیجه با رهایش بهتر داروی کورکومین در تومور سرطانی، باعث کاهش اثرات مضر بر سلول‌های طبیعی می‌شود. از این رو، سیستم پاسخ دهی pH حاوی کیتوسان یکی از رایج ترین استراتژی‌های مورد استفاده برای درمان سرطان است. اثر ضد توموری نانوذرات کیتوسان حاوی کورکومین و فاکتور نکروز توموری مرتبط با آپوپتوز - تریل ترکیب<sup>۱</sup> در یک مدل موش از سرطان پستان سه گانه<sup>۲</sup> را مورد ارزیابی قرار دادند [۳۴]. تریل یک پروتئین ضد سرطانی است که باعث آپوپتوز سلول‌های تومور می‌شود. در این مطالعه، کورکومین برای حساس کردن سلول‌های سرطانی به درمان با تریل با تولید گونه های اکسیژن فعال و افزایش اثر آپوپتوزی تریل استفاده شد. نتایج مطالعه حیوانی نشان داد که ترکیب بررسی شده، با نانوذرات کیتوسان حاوی داروی کورکومین به طور چشمگیری وزن و حجم تومور را در مقایسه با درمان بدون نانو ذرات و کیتوسان به ۰/۳۴ و ۰/۴۴ کاهش داد. علاوه بر این، رده سلولی آدنوکارسینوما سینه انسان<sup>۳</sup> نیز برای آزمایش اثربخشی نانو ذرات کیتوسان حاوی کورکومین برای بهبود اثر ضد سرطانی کورکومین به کار گرفته شده است. در مطالعه دیگری که انجام شد، اثر سمیت سلولی نانو ذرات کورکومین بارگذاری شده در کیتوسان و نانو ذرات طلا بر روی رده سلولی آدنوکارسینوما سینه انسان مورد بررسی قرار گرفت. آزاد شدن کورکومین در محیط اسیدی (pH=5.3) دو برابر بیشتر از محیط خنثی (۷/۴) بود که می‌تواند به دلیل حساسیت pH و قدرت بالای ضد سرطانی در محیط میکرو تومور اسیدی نانو حامل‌های بر پایه کیتوسان نسبت داده شود [۸۵-۸۳]. در پژوهشی دیگر، نانوذرات هیبریدی کیتوسان و کلسیم فریت<sup>۴</sup> اصلاح شده با گروه وانیلی برای انتقال کورکومین و تست سمیت سلولی علیه سلول‌های سرطان سینه

(۱) TRAIL-PDMS Cs  
(۳) (MCF-7)  
(۵) HT-29

(۲) TNBC  
(۴) Calcium ferrite  
(۶) HeLa

نانوکامپوزیت‌های پیچیده تر ساخته شده از نشاسته کربوکسی متیل، کیتوسان، و نانو رس برای انتقال کورکومین و کاهش تشکیل بیوفیلم باکتریایی دندان ساخته شد. اثر بازدارندگی موثر نانوذرات حاوی کورکومین در برابر جهش‌های استرپتوکوک با غلظت مهاری آمونیوم ۰/۱۰۱ میلی گرم در دسی لیتر در مقایسه با کورکومین آزاد مشاهده شد. مکانیسم احتمالی این بود که افزایش نفوذ و جذب کورکومین توسط سلول‌ها با استفاده از نانوذرات به دست آمد، که منجر به اختلال غشای پپتیدوگلیکان باکتری شد [۳۸].

### بازسازی و بهبود بافت زخمی

ترمیم بافت یک فرآیند بازسازی بافت در بدن انسان است که عمدتاً با تغییر عامل رشد فاکتور بتا تنظیم می‌شود. فاکتور بتا بر پاسخ التهابی، رگ‌زایی، رسوب ماتریکس خارج سلولی<sup>۱</sup>، و تکثیر سلولی تاثیر می‌گذارد و باعث بهبود و تشکیل زخم می‌شود. گزارش شده است که کورکومین می‌تواند فاکتور بتا و ماتریکس خارج سلولی را افزایش دهد که منجر به تسریع فرآیند بازسازی بافت می‌شود. با این حال، یک سیستم رهایش دارو با رفتار آزادسازی آهسته و کنترل شده به دلیل سمیت سلول‌ها در غلظت‌های بالای کورکومین مورد نیاز است [۳۹]. علاوه بر این، گزارش شده است که نانو ذرات کیتوسان می‌تواند عملکردهای فیبروبلاست‌ها، سلول‌های التهابی و ماکروفاژها را بهبود بخشد، که منجر به تسریع فرآیند ترمیم زخم می‌شود. نانوذرات کورکومین و کیتوسان را در یک پانسمان کیتوسان برای بازسازی زخم گنجانند. نتایج نشان داد که تنها ۱۵ درصد کورکومین در طول انکوباسیون در نمک سدیم بافر به مدت ۴ ساعت آزاد شد، که نشان دهنده پروفایل رهایش آهسته به دلیل محافظت از نانوذرات کیتوسان و پانسمان است. همچنین این پانسمان یا زخم پوش در موش‌های نر سالخورده بررسی شد و نتایج نشان داد که در روزهای ۶ الی ۱۵ روز و در ۸ هفته به طور کلی زخم‌ها با غلظت کورکومین ۱۰ mg/L، بهبود یافته‌اند. در پژوهشی دیگر، داربست کلاژن و کیتوسان برای رهایش نانو کورکومین طراحی کردند. اثر درمانی بر ترمیم زخم پوش با استفاده از موش‌های نر بالغ ویستار انجام شد. این مطالعه نشان داد که آن‌ها در روزهای ۳ و ۱۵ پس از درمان با داربست حاوی نانوذرات کورکومین به طور چشمگیری فاکتور بتا را افزایش می‌دهند که

گسترش عوامل ضد باکتریایی جدید را تحریک می‌کند. براساس تحقیقات انجام شده، بیش از نیمی از عفونت‌های باکتریایی مقاوم در اثر تشکیل بیوفیلم<sup>۱</sup> ایجاد می‌شوند. بیوفیلم‌ها جوامع ساختاریافته‌ای از سلول‌های باکتریایی هستند که در مواد پلیمری خارج سلولی خود القا شده<sup>۲</sup> جای گرفته‌اند. مواد پلیمری خارج سلولی که عمدتاً از پلی ساکاریدها، پروتئین‌ها و DNA تشکیل شده است، می‌تواند از میکروب‌های تعبیه شده در برابر عوامل ضد میکروبی و پاسخ ایمنی محافظت کند [۹۸-۸۸]. اثرات ضد بیوفیلم و ضد باکتریایی کیتوسان عمدتاً به دلیل گروه‌های آمینو به طبیعت آلی کاتیونی نسبت داده می‌شوند. کیتوسان با بار مثبت می‌تواند به صورت الکترواستاتیکی با مواد پلیمری خارج سلولی با بار منفی تعامل داشته باشد و مانع از تشکیل فیلم شود. گروه‌های آمینو عملکردی کیتوسان نیز به فعالیت ضد میکروبی کمک می‌کنند، که در آن کیتوسان با غشای سلولی با بار منفی تعامل می‌کند، شکل و نفوذپذیری آن را تغییر می‌دهد و منجر به نشت محتوای سیتوپلاسمی و مرگ سلول می‌شود. از این رو، استفاده از نانوذرات کیتوسان به عنوان سیستم‌های تحویل برای فعال کردن نفوذ بیوفیلم کورکومین و ریشه کن کردن عفونت‌های باکتریایی زهفته یک روش امیدوارکننده برای دستیابی به درمان موثر بیوفیلم است. در مطالعه اخیر، نانوحامل کیتوسان حاوی کورکومین برای فعالیت ضد بیوفیلم بر علیه میکروب‌های آلیکانس<sup>۳</sup> و استافیلوکوکوس اورئوس<sup>۴</sup> آماده و ارزیابی شدند. نانوذرات با بار مثبت می‌توانند به بیوفیلم نفوذ کنند، به سطح سلول با بار منفی متصل شوند، فیزیولوژی سلولی میکروبی را تغییر دهند، و کورکومین را درون بیوفیلم آزاد کنند. در نتیجه، فعالیت ضد میکروبی کورکومین در نانو حامل در برابر هر دو تشکیل بیوفیلم و بیوفیلم‌های از پیش شکل گرفته تشکیل می‌شود [۳۶]. این تکنیک جدید می‌تواند برای درمان و کنترل بیماری‌های دندانی به کار رود. فعالیت ضد میکروبی نانوذرات کیتوسان حاوی کورکومین را در برابر استرپتوکوکوس موتانس<sup>۵</sup> که عامل اصلی اتیوتیک<sup>۶</sup> در پوسیدگی‌های دندانی است، مورد مطالعه قرار دادند [۳۷]. نانوذرات دارای غلظت مهاری آمونیوم برابر با ۰/۱۱۴ میلی گرم در دسی لیتر بودند که به طور چشمگیری بیشتر از کورکومین آزاد برابر با ۴۰/۴۳۸ میلی گرم در دسی لیتر بود که نویدبخش پیشگیری از پوسیدگی دندان است. در یک مطالعه مشابه،

(۱) Biofilm  
(۳) Albicans  
(۵) Streptococcus mutans  
(۷) Extracellular matrix

(۲) Extracellular polymeric substances  
(۴) Staphylococcus aureus  
(۶) Etiological agent



### نتیجه‌گیری

رهایش دارو به صورت آهسته به کمک نانوحامل‌های پایه کیتوسان، به سبب تغییردر پارامترهای جذب، توزیع و متابولیسم دارو، افزایش مدت زمان حضور دارو در جریان خون، کاهش سمیت، افزایش نیمه عمر دارو، کاهش میزان مصرف دارو و هدف یابی مناسب‌تر به بافت سرطانی یا آسیب دیده، به عنوان یکی از راهکارهای عالی در بهبود سرطان مطرح هستند. نانو حامل‌های گوناگونی در این پژوهش مطرح شد که به طور کلی، باعث بهبود رهایش داروی کورکومین شده‌اند. اگرچه کیتوسان و برخی دیگر از پلیمرهای زیستی به طور کلی به عنوان ماده بی خطر شناخته می‌شوند، اما تهیه نانوحامل‌هایی برای بهبود رهایش داروی کورکومین اغلب شامل حلال‌های آلی و مواد شیمیایی سمی است که ممکن است خطری بالقوه بر سمیت و ایمنی آنها در هنگام مصرف داشته باشد. علاوه بر این، فرآیندهای تخریب، هضم و حذف نانوذرات بر پایه کیتوسان هنوز به خوبی درک نشده است و تجمع نانوذرات در اندام‌های گوناگون باعث ایجاد نگرانی برای سلامت انسان است. در حالی که برخی از اثرات درمانی بهبود یافته با استفاده از سیستم‌های رهایش در مقیاس نانو مشاهده می‌شود، مطالعات کمی در مورد مسیرهای سیگنالینگ در بیماری‌های گوناگون، گزارش شده است که برای توضیح مکانیسم عمل بر روی اثرات ذکر شده بسیار مهم است. از این رو، مطالعات و پژوهش‌های بیشتری در داخل بدن برای کشف اطلاعات مکانیکی و ارائه چارچوب‌های نظری برای توصیف کورکومین نانوکپسوله شده به عنوان یک ماده و دارو ضروری است.

منجر به تشکیل بیشتر بافت گرانولاسیون و بسته شدن سریع تر زخم‌ها و اپیتلیال شدن مجدد زخم‌ها در موش‌ها می‌شود. علاوه بر این، دیابت می‌تواند منجر به التهاب طولانی مدت به واسطه ماکروفاژ<sup>۲</sup> و تاخیر در ترمیم زخم شود و درمان را دشوارتر می‌کند [۴۰]. نانوذرات کیتوسان حاوی کورکومین را برای تسریع التیام زخم دیابتی ساختند. نتایج مطالعات بیرون تنی نشان داد که نانوذرات به طور چشمگیری پاسخ‌های التهابی با واسطه ماکروفاژ را مهار می‌کنند. علاوه بر این، بررسی بافت شناسی نشان داد که نانوذرات کیتوسان و کورکومین بهبود زخم بهتری را نسبت به کورکومین آزاد ایجاد می‌کند. به طور کلی نتایج تحقیقات نشان داد که نانوذرات بر پایه کیتوسان می‌توانند تحویل کورکومین را تسهیل کرده و فرآیند ترمیم زخم را ارتقا بخشد.

### کاربرد های دیگر

علاوه بر کاربردهایی که در بالا به آن‌ها اشاره شد، مطالعاتی با تمرکز بر پیش‌گیری و اثرات درمانی نانوذرات حاوی کورکومین بر چندین بیماری مزمن نیز در سال‌های اخیر مورد بررسی قرار گرفته است. نانوذرات آلبومین سرم بووین و نانو ذرات کیتوسان را برای درمان بیماری آلزایمر توسعه دادند. گزارش شده است که علت اصلی بیماری آلزایمر، آمیلوئید<sup>۳</sup> است که می‌تواند به فیبریل‌ها تبدیل شود و باعث آپوپتوز نورونی و از دست دادن سیناپس‌ها<sup>۴</sup> شود. مطالعه سلولی بیرون تنی آزمایشگاهی نشان داد که نانوذرات به‌طور چشمگیری نفوذ کورکومین را از طریق سد خونی و مغزی بهبود بخشیدند، و باعث فعال شدن میکروگلیا، و فاگوسیتوز<sup>۵</sup> القا شده آمیلوئید ۴۲ شدند. دیابت یکی دیگر از بیماری‌های مزمن شایع است که میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار می‌دهد. پژوهشگران، سیستم رهایش دارو آلزایمات و کیتوسان را برای بهبود پایداری آبی و فراهمی زیستی کورکومین توسعه دادند [۳۹]. در پژوهشی دیگر، اثر ضد فشار خون در موش‌های صحرایی با آلوکسان مورد آزمایش قرار گرفت. کاهش قابل توجه هایپرگلیسمی پس از تجویز خوراکی نانوذرات آسپیرین در دوز ۵۰ میلی گرم در کیلوگرم در ۷ روز درمان مشاهده شد. علاوه بر این، نانوذرات کیتوسان حاوی کورکومین نیز برای درمان بیماری التهابی رود، و هپاتیت نوع C کاربرد دارد [۸۸-۹۱].

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۰۸؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۵/۱۶

(۱) Re epithelialization  
(۳) Amyloid-β 42  
(۵) Phagocytosis

(۲) Macrophage  
(۴) Loss of synapses

## مراجع

- [1] Shakiba M R., Abdouss M., Mazinani S., Kalae M.R., Super-Hydrophilic Electrospun PAN Nanofibrous Membrane Modified with Alkaline Treatment and Ultrasonic-Assisted PANI in-Situ Polymerization for Highly Efficient Gravity-Driven Oil/Water Separation, *Sep. Purif. Technol.*, **309**: 109599 (2023).
- [2] Ghomi E.R., Khosravi F., Neisiany R.E., Shakiba M.R., Zare M., Lakshminarayanan R., Chellappan V., Abdouss M., Ramakrishna S., Advances in Electrospinning of Aligned Nanofiber Scaffolds Used for Wound Dressings, *Curr. Opin. Biomed. Eng.*, **22**: 100393 (2022).
- [3] Hosseini S.M., Mazinani, S., Abdouss, M., Designing Chitosan Nanoparticles Embedded Into Graphene Oxide as a Drug Delivery System, *Polym. Bull.*, **79**: 541–554 (2022).
- [4] Maghsoodi V., Yaghmaei S., Beigi S.M., Influence of Different Nitrogen Sources on Amount of Chitosan Production by *Aspergillus niger* in Solid State Fermentation, *Iran. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, **27**(1): 47-52 (2008).
- [5] Hasani M., Abdouss M., Shojaei S., Nanocontainers for Drug Delivery Systems: A Review of Halloysite Nanotubes and Their Properties, *Int J Artif Organs.*, **44**(6): 426-433 (2021).
- [6] Nasab N.A., Kumleh H., Application of Spherical Mesoporous Silica MCM - 41 for Adsorption of Dibenzothiophene (A Sulfur Containing Compound) from Model Oil, *Iran. J. Chem. Chem. Eng. (IJCCE)*, **33** (3): 38-42 (2014).
- [7] Mosselhy D.A., Ge Y., Gasik M., Nordström K., Natri O., Hannula S-P., Silica-Gentamicin Nanohybrids: Synthesis and Antimicrobial Action, *J. Materials.*, **9**: 170–186 (2016).
- [8] Kiani M.K., Ghasemi, A.S., Ravari, F., Theoretical Study on Carbonaceous Materials as High Efficient Carriers for Crizotinib Drug in Liquid Water by Density Functional Theory Approach, *Struct. Chem.*, **31**: 1553-1561 (2020).
- [9] Ghasemi A.S., Makiabadi B., Zakarianezhad M., Soltani A., Ashrafi F., Farideh Mashhadban F., Experimental and Theoretical Studies of the Interaction of Penicillamine with SWCNT (6,0) as a Drug Delivery System. *Inorg. Nano-Met. Chem.*, **31**: 153-172 (2022).
- [10] Ghasemi A.S., Ashrafi F., Babanejad, S.A., Study of the Physicochemical Properties of Anti-Cancer Drug Gemcitabine on the Surface of Al Doped C<sub>60</sub> and C<sub>70</sub> Fullerenes: A DFT Computation. *J Struct Chem.*, **60**: 13-19 (2019).
- [11] Ghasemi, A.S., Mashhadban, F., Ravari, F., A DFT Study of Penicillamine Adsorption Over Pure and Al-Doped C<sub>60</sub> Fullerene, *Adsorption*, **24**: 471-480 (2018).
- [12] Mostafavi M., Tanreh S., Astaraki M., Farjah B., Rasoolidanesh M., Rezvani M., Ganji M.D., Dispersion-Corrected DFT Investigations on the Interaction of Glycine Amino Acid with Metal Organic Framework MOF-5, *Physica B: Condensed Matter.*, **626**: 413446 (2022).

- [13] Sabet M., Tanreh T., Khosravi A., Astaraki M., Rezvani M., Darvish D.G., Theoretical Assessment of the Solvent Effect on the Functionalization of Au<sub>32</sub> and C<sub>60</sub> Nanocages with fluorouracil drug, *Diam. Relat. Mater.*, **126**: 109142 (2022).
- [14] Aghahosseini A., Edjlali L., Jamehbozorgi S., Rezvani M., Ghasemi E., Theoretical Investigations of Functionalization of Graphene and ZnO Monolayers with Mercaptopurine at Aqueous Media: A Dispersion-Corrected DFT Calculations and Molecular Dynamic Simulations, *J. Mol. Liq.*, **369**: 120865 (2023).
- [15] Meynen V., Cool P., Cool Vansant P., Verified SYNTHESSES of Mesoporous Materials, *Micropor. Mesopor. Mat.*, **125**: 170–223 (2009).
- [16] Vazquez N.I., Gonzalez Z., Ferrari B., Castro Y., Synthesis of Mesoporous Silica Nanoparticles by Sol–Gel as Nanocontainer for Future Drug Delivery Applications, *Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio. In press* (2017).
- [17] Brady R., Woonton B., Gee M.L., O'Connor A.J. Hierarchical Mesoporous Silica Materials for Separation of Functional Food Ingredients – A Review, *Innov. Food. Sci. Emerg. Tech.*, **9**: 243-248 (2008).
- [18] Popat A., Hartono S.B., Stahr F., Liu J., Qiao S.Z., Lu GQM., Mesoporous Silica Nanoparticles for Bioadsorption, Enzyme Immobilisation, and Delivery Carriers, *Nanoscale*, **3**: 2801-2818 (2011).
- [19] Gonzalez G., Sagarzazu A., Zoltan T., Influence of Microstructure in Drug Release Behavior of Silica Nanocapsules. *J. Drug. Del.*, **2013**: 1-8 (2013).
- [20] Bouchoucha M., Côté M.F., C.-Gaudreault R., Fortin M.A., Kleitz F., Size-Controlled Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles for Tunable Drug Release and Enhanced Anti-Tumoral Activity. *Chem. Mater.*, **28**(12): 4243-4258 (2016).
- [21] Luo Y., Perspectives on Important Considerations in Designing Nanoparticles Fororal Delivery Applications in Food, *J. Agri. Food Res.*, **2**: 100031 (2020).
- [22] Rinaudo M., Chitin and Chitosan: Properties and Applications, *Prog. Polym. Sci.*, **31**(7): 603-632 (2006).
- [23] Kim H., Tator C.H., Shoichet M.S., Chitosan Implants in the Rat Spinal Cord: Biocompatibilityand Biodegradation, *J. Biomed. Mater. Res.*, **97**(4): 395-404 (2011).
- [24] Kean T., Thanou M., Biodegradation, Biodistribution and Toxicity of Chitosan, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **62** (1): 3-11(2010).
- [25] Qu B., Luo Y., Chitosan-Based Hydrogel Beads: Preparations, Modifications and Applicationsin Food and Agriculture Sectors–A Review, *Int. J. Biol. Macromol.*, **152**: 437-448 (2020) .
- [26] Rajan S.S., Pandian A., Palaniappan T., Curcumin Loaded in Bovine Serum Albumin–Chitosan Derived Nanoparticles for Targeted Drug Delivery, *Bull. Mater. Sci.*, **39**(3): 811-817(2016).

- [27] Facchi S.P., Scariot D.B., Bueno P V., Souza P.R., Figueiredo L.C., Follmann H.D., Nunes C.S., Monteiro J.P., Bonafé E.G., Nakamura C.V., Preparation and Cytotoxicity of N-Modified Chitosan Nanoparticles Applied in Curcumin Delivery, *Int. J. Biol.Macromol.*, **87**: 237-245(2016).
- [28] Chuah L.H., Roberts C.J., Billa N., Abdullah S., Rosli R., Cellular Uptake and Anticancereffects of Mucoadhesive Curcumin-Containing Chitosan Nanoparticles, *Colloids Surf.B: Biointerfaces.*, **116** :228-236(2014)
- [29] Chuah L.H., Billa N., Roberts C.J., Burley J.C., Manickam S., Curcumin-Containing Chitosannanoparticles as a Potential Mucoadhesive Delivery System to the Colon, *Pharm. Dev. Technol.*, **18** (3): 591-599(2013).
- [30] Anitha A., Sreeranganathan M., Chennazhi K.P., Lakshmanan V.K., Jayakumar R ., Invitro Combinatorial Anticancer Effects of 5-Fluorouracil and Curcumin Loaded N, Ocarboxymethylchitosan Nanoparticles Toward Colon Cancer and in Vivo Pharmacokineticstudies, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **88**(1): 238-251(2014).
- [31] Alkhader E., Roberts C.J., Rosli R., Yuen K.H., Seow E K., Lee Y Z., Billa N., Pharmacokineticand Anti-Colon Cancer Properties of Curcumin-Containing Chitosanpectinatecomposite Nanoparticles, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **29**(18): 2281-2298(2018).
- [32] Duse L., Baghdan E., Pinnapireddy SR., Engelhardt K.H., Jedelská J., Schaefer J., Quendt P., Bakowsky U., Preparation and Characterization of Curcumin Loaded Chitosannanoparticles for Photodynamic Therapy, *Phys. Status Solidi., A* **215**(15): 1700709(2018).
- [33] Khatun B., Banik N., Hussain A., RamtekeA., Maji T., Genipin Crosslinked Curcumin Loaded Chitosan/Montmorillonite K-10 (MMT) Nanoparticles for Controlled Drug Delivery Applications, *J. Microencapsul.*, **35**(5): 439-453(2018).
- [34] Hashemian M., Anissian D., Kasman M. G., Akbari A., Fomeshi M K., Ghasemi S., Ahmadi A.A., Moghadamnia A., Ebrahimpour A., Curcumin-Loaded Chitosan-Alginate-STPP Nanoparticles Ameliorate Memory Deficits and Reduce Glial Activation in Pentylene tetrazol-Induced Kindling Model of Epilepsy, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol., Psychiatry*, **79**: 462-471(2017).
- [35] Fan Y., Yi J., Zhang Y., Yokoyama W., Improved Chemical Stability and Antiproliferative Activities of Curcumin-Loaded Nanoparticles with a Chitosan Chlorogenic Acid Conjugate, *J. Agric. Food Chem.*, **65** (49): (10812–10819 (2017).
- [36] Ahmadi F., Kasman M. G., Ghasemi S., Tabari M G., Pourbagher R., Kazemi S., Mir A. A., Induction of Apoptosis in Hela Cancer Cells by an Ultrasonicmediated Synthesis of Curcumin-Loaded Chitosan–Alginate–sTPP Nanoparticles, *Int. J. Nanomedicine.*, **12**: 8545 (2017).
- [37] Hafez SM., Hathout R. M., Sammour O.A., Tracking the Transdermal Penetration Pathways of Optimized Curcumin-Loaded Chitosan Nanoparticles Via Confocal Laser Scanning Microscopy, *Int. J. Biol. Macromol.*, **108**:753-764(2018).

- [38] Luo Y., Zhang B., Cheng W. H., Wang Q., Preparation, Characterization and Evaluation of Selenite-Loaded Chitosan/TPP Nanoparticles with or Without Zein Coating, *Carbohydr. Polym.*, **82**(3): 942–951(2010)
- [39] Nair R.S., Morris., Billa N., Leong C.O., An Evaluation of Curcumin-Encapsulated Chitosan Nanoparticles for Transdermal Delivery., *AAPS PharmSciTech.*, **20**(2): 69(2019).
- [40] Zelenak V., Hornebecq V., Llewellyn P., Zinc(II)-Benzoato Complexes Immobilised in Mesoporous Silica Host, *Micropor. Mesopor. Mat.*, **83**: 125-135 (2005).
- [41] Izquierdo-Barba I., Martinez A., Doadrio A.L., Perez-Pariente J., Vallet-Regi M., Release Evaluation of Drugs from Ordered Three-Dimensional Silica Structures, *J. Pharm. Sci.*, **26**: 365–373 (2005).
- [42] Huang X., Young N.P., Townley H.E., Characterization and Comparison of Mesoporous Silica Particles for Optimized Drug Delivery, *J. Nanomater. Nanotech.*, **4**: 1–15 (2014).
- [43] Zhai Q.Z., Wu Y-Y., Wang X-H., Synthesis, Characterization and Sustaining Controlled Release Effect of Mesoporous SBA-15/Ramipril Composite Drug, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **77**:113-120.
- [44] Singh R.K., Kim T-H., Mahapatra C., Patel K-D., Kim H-W., Preparation of Self-Activated Fluorescence Mesoporous Silica Hollow Nanoellipsoids for Theranostics. *Langmuir*, **31** (41): 11344–11352 (2015).
- [45] Bahrami Z., Badii A., Surface F., Functionalization of SBA-15 Nanorods for Anticancer Drug Delivery, *Chem. Eng. Res. Des.*, **92**: 1296-1303 (2014).
- [46] Tao J., Xu Y., Zhou G.Z., Wu C., Song H., Wang Ch., Ordered Mesoporous SBA-15 for Controlled Release of Water-Insoluble Drug., *Adv. Mat. Res.*, **236**: 1873-1876 (2011).
- [47] Popovici R.F., Seftel E.M., Mihai G.D., Popovici E., Voicu V.A., Controlled Drug Delivery System Based on Ordered Mesoporous Ordered Mesoporous Silica Matrices of Captopril as Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Drug., *J. Pharm. Sci.*, **100**: 704-714 (2011).
- [48] Lehto V.P., Vaha-Heikkila K., Paski J., Salonen J., Use of Thermoanalytical Methods in Quantification of Drug Load in Mesoporous Silicon Microparticles, *J. Therm. Anal. Calori.*, **80**: 393–397 (2005).
- [49] Trewyn B.G., Whitman C.M., Lin V.S.Y. Morphological Control of Room-Temperature Ionic Liquid Templated Mesoporous Silica Nanoparticles for Controlled Release of Antibacterial Agents, *Nano Lett.*, **4**: 2139–2143 (2004).
- [50] Gomez-Vega J.M., Hozumi A., Sugimura H., Takai O., Ordered Mesoporous Silica Coatings That Induce Apatite Formation In Vitro, *Adv. Mater.*, **13**: 822–825 (2001).
- [51] Gomez-Vega J.M., Hozumi A., Saiz E., Tomsia A.P., Sugimura H., Takai O., Bioactive Glass Mesoporous Silica Coatings on Ti6Al4V Through Enameling and Triblock-Copolymer Templated Sol-Gel Processing, *J. Biomed. Mater. Res.*, **56**: 382–389 (2001).

- [52] Bharti C., Nagaich U., Kumar P.A., Gulati N., Mesoporous Silica Nanoparticles in Target Drug Delivery System: A Review, *Int. J. Pharm. Investig.*, 5(3): 124–133 (2015).
- [53] Wang Y., Zhao Q., Han N., Bai L., Li J., Liu J., Che E., Hu L., Zhang Q., Jiang T., Wang S., Mesoporous Silica Nanoparticles in Drug Delivery and Biomedical Applications, *Nanomed. Nanotech. Biol. Med.*, 11: 313-327 (2015).
- [54] Kralj S., Rojnik M., Kos J., Makovec D., Targeting EGFR-Overexpressed A431 Cells with EGF-Labeled Silica-Coated Magnetic Nanoparticles, *J. Nanopar. Res.*, 15: 1-11 (2013).
- [55] Huang X., Li L., Liu T., Hao N., Liu H., Chen D., The Shape Effect of Mesoporous Silica Nanoparticles on Biodistribution, Clearance, and Biocompatibility in Vivo, *ACS Nano.*, 5: 5390-5399 (2011).
- [56] Tang L., Gabrielson N.P., Uckun F.M., Fan T.M., Cheng J., Size-Dependent Tumor Penetration and in Vivo Efficacy of Monodisperse Drug–Silica Nanoconjugates, *Molecul. Pharm.*, 10: 883-92 (2013).
- [57] Pan L., He Q., Liu J., Chen Y., Ma M., Zhang L., Shi J., Nuclear-Targeted Drug Delivery of TAT Peptide-Conjugated Monodisperse Mesoporous Silica Nanoparticles, *J. Am. Chem. Soc.*, 134: 5722-5725 (2012).
- [58] He D., He X., Wang K., Cao J., Zhao Y., A Light-Responsive Reversible Molecule-Gated System Using Thymine-Modified Mesoporous Silica Nanoparticles, *Langmuir*, 28:4003-8 (2012).
- [59] Vallet-Regí M., Nanostructured Mesoporous Silica Matrices in Nanomedicine, *J. Int. Med.*, 267(1): 22–43 (2010).
- [60] Xu J.H., Gao F.P., Li L.L., Ma H.L., Fan Y.S., Liu W., Guo S.S., Zhao X.Z., Wang H., Gelatin–Mesoporous Silica Nanoparticles as Matrix Metalloproteinases-Degradable Drug Delivery Systems in Vivo, *Micropor. Mesopor. Mat.*, 182: 165–172 (2013).
- [61] Li X., Tang T., Zhou Y., Zhang Y., Sun Y., Applicability of Enzyme-Responsive Mesoporous Silica Supports Capped with Bridged Silsesquioxane for Colon-Specific Drug Delivery, *Micropor. Mesopor. Mat.*, 184: 83-89 (2014).
- [62] Wang X., Miao J., Xia Q., Yang K., Huang X., Zhao W., Shen J., A High-Sensitivity Immunosensor for Detection of Tumor Marker Based on Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles, *Electrochimica Acta.*, 112: 473- 479 (2013).
- [63] Kamarudin N.H.N., Jali A.A., Triwahyono S., Salleh N.F.M., Karim A.H., Mukti R.R., Hameed B.H., Ahmad A., Role of 3-Aminopropyltriethoxysilane in the Preparation of Mesoporous Silica Nanoparticles for Ibuprofen Delivery: Effect on Physicochemical Properties, *Micropor. Mesopor. Mat.*, 180: 235–241 (2013).
- [64] He Q., Shi J., Chen F., Zhu M., Zhang L., An Anticancer Drug Delivery System Based on Surfactant-Templated Mesoporous Silica Nanoparticles, *Biomaterials.*, 31: 3335–3346 (2010).

- [65] He Q., Gao Y., Zhang L., Zhang Z., Gao F., Ji X., Li Y., Shi J., A pH-Responsive Mesoporous Silica Nanoparticles-Based Multi-Drug Delivery System for Overcoming Multi-Drug Resistance, *Biomaterials.*, **32**: 7711-7720 (2011).
- [66] Wu H., Tang B., Wu P., Optimizing Polyamide Thin Film Composite Membrane Covalently Bonded with Modified Mesoporous Silica Nanoparticles, *J. Membr. Sci.*, **428**: 341-348 (2013).
- [67] Jia L., Shen J., Li Z., Zhang D., Zhang Q., Duan C., Liu G., Zheng D., Liu Y., Tian X., Successfully Tailoring the Pore Size of Mesoporous Silica Nanoparticles: Exploitation of Delivery Systems for Poorly Water-Soluble Drugs, *Int. J. Pharm.*, **439**: 81-91 (2012).
- [68] Peng H., Dong R., Wang S., Zhang Z., Luo M., Bai C., Zhao Q., Li J., Chen L., Xiong H., A pH-Responsive Nano-Carrier with Mesoporous Silica Nanoparticles Cores and Poly(acrylic acid) Shell-Layers: Fabrication, Characterization and Properties for Controlled Release of Salidroside, *Int. J. Pharm.*, **446**: 153-159 (2013).
- [69] Qu Y., Feng L., Liu B., Tong C., Changli L., A Facile Strategy for SYNTHESIS of Nearly White Light Emitting Mesoporous Silica Nanoparticles, *Colloid. Surface A.*, **441**: 565-571 (2014).
- [70] Gu J., Su S., Zhu M., Li Y., Zhao W., Duan Y., Shi J., Targeted Doxorubicin Delivery to Liver Cancer Cells by PEGylated Mesoporous silica Nanoparticles with a pH-Dependent Release Profile, *Micropor. Mesopor. Mat.*, **161**: 160-167 (2012).
- [71] Tzankov B., Yoncheva K., Popova M., Szegedi A., Momekov G., Mihály J., Lambov N., Indometacin Loading and in Vitro Release Properties from Novel Carbopol Coated Spherical Mesoporous Silica Nanoparticles, *Micropor. Mesopor. Mat.*, **171**: 131-138 (2013).
- [72] Minati L., Antonini V., Dalla Serra M., Speranza G., Enrichi F., Riello P., pH-Activated Doxorubicin Release from Polyelectrolyte Complex Layer Coated Mesoporous Silica Nanoparticles, *Micropor. Mesopor. Mat.*, **180**: 86-91 (2013).
- [73] Chung T.H., Wu S.H., Yao M., Lu C.W., Lin Y.S., Hung Y., Mou C.Y. Chen Y.C., DongMing Huang, The Effect of Surface Charge on the Uptake and Biological Function of Mesoporous Silica Nanoparticles in 3T3-L1 Cells and Human Mesenchymal Stem Cells, *Biomaterial.*, **28**: 2959-2966 (2007).
- [74] Sun W., Fang N., Trewyn B.G., Tsunoda M., Slowing I.I., Lin V.S.Y., Yeung E.S., Endocytosis of a Single Mesoporous Silica Nanoparticle into a Human Lung Cancer Cell Observed by Differential Interference Contrast Microscopy, *Anal. Bioanal. Chem.*, 391: 2119- 2125 (2008).
- [75] Singh N., Karambelkar A., Gu L., Lin K., Miller J.S., Chen C.S., Sailor M.J., Bhatia S.N., Bioresponsive Mesoporous Silica Nanoparticles for Triggered Drug Release, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**(49): 19582-19585 (2011).
- [76] Yang M., Li H., Javadi A., Gong S., Multifunctional Mesoporous Silica Nanoparticles as Labels for the Preparation of Ultrasensitive Electrochemical Immunosensors, *Biomaterials*, **31**: 3281-3286 (2010).

- [77] Lee C.H., Lo L.W., Mou C.Y., Yang C.S., Synthesis and Characterization of Positive-Charge Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles for Oral Drug Delivery of an AntiInflammatory, *Drug, Adv. Funct. Mater.*, **18**: 3283–3292 (2008).
- [78] Bhattarai S.R., Muthuswamy E., Wani A., Brichacek M., Castañeda A.L., Brock S.L., Oupicky D., Enhanced Gene and siRNA Delivery by Polycation-Modified Mesoporous Silica Nanoparticles Loaded with Chloroquine, *Pharm Res.*, **27**:2556–2568 (2010).
- [79] Suwalski A., Dabboue H., Delalande A., Bensamoun S.F., Canon F., Midoux P., Saillant G., Klatzmann D., Salvétat J.P., Pichon C., Accelerated Achilles Tendon Healing by PDGF Gene Delivery with Mesoporous Silica Nanoparticles, *Biomaterials.*, **31**: 5237-5245 (2010).
- [80] Taylor K.M.L., Kim J.S., Rieter W.J., An H., Lin W., Lin W., Mesoporous Silica Nanospheres as Highly Efficient MRI Contrast Agents, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**: 2154-2155 (2008).
- [81] Vivero-Escoto J.L., Slowing I.I., Lin V.S.Y., Tuning the Cellular Uptake and Cytotoxicity Properties of Oligonucleotide Intercalator-Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles with Human Cervical Cancer Cells HeLa, *Biomaterials.*, **31**: 1325-1333 (2010).
- [82] KaramiM.H., KalaeM.R., KhajaviR., MoradiO., ZaareiD., Thermal Degradation Kinetics of Epoxy Resin Modified with Elastomeric Nanoparticles. *Adv. Compos. Hybrid. Mater.*, **5**: 390-401 (2022).
- [83] KaramiM.H., KalaeM.R., Mazinani S., Shakiba M., Shafiei Navid, S., Abdouss, M., Beig Mohammadi A., zhao A., Koosha M., Song Z., Li T., Curing Kinetics Modeling of Epoxy Modified by Fully Vulcanized Elastomer Nanoparticles Using Rheometry Method. *Molecules.*, **27**: 2870(2022).
- [84] Chen C., Pu F., Huang Z., Liu Z., Ren J., Qu X., Stimuli-Responsive Controlled-Release System Using Quadruplex DNA-Capped Silica Nanocontainers, *Nucleic Acids Res.*, **39**:1638- 1644 (2011).
- [85] Zhang J., Postovit L.M., Wang D., Gardiner R.B., Harris R., Abdul M.M., Thomas A.A., In Situ Loading of Basic Fibroblast Growth Factor Within Porous Silica Nanoparticles for a Prolonged Release, *Nanoscale Res Lett.*, **4**: 1297–1302 (2009).
- [86] Lu J., Liong M., Sherman S., Xia T., Kovichich M., Nel A.E., Zink J.I., Tamanoi F., Mesoporous Silica Nanoparticles for Cancer Therapy: Energy-Dependent Cellular Uptake and Delivery of Paclitaxel to Cancer Cells, *Nanobiotechnol.*, **3**:89–95 (2007).
- [87] Lai C.Y., TrewynB.G., Jeftinija D.M., Jeftinija K., Xu S., Jeftinija S., Lin V.S.Y., A Mesoporous Silica Nanosphere-Based Carrier System with Chemically Removable CdS Nanoparticle Caps for Stimuli-Responsive Controlled Release of Neurotransmitters and Drug Molecules, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**: 4451-4459 (2003).
- [88] Kim M.H., Na H.K., Kim Y.K., Ryoo S.R., Cho H.S., Lee K.E., Jeon H., Ryoo R., Min D.H., Facile Synthesis of Monodispersed Mesoporous Silica Nanoparticles with Ultralarge Pores and Their Application in Gene Delivery, *ACS Nano.*, **5**: 3568–3576 (2011).



- [89] Sun J.T., Hong C.Y., Pan C.Y., Fabrication of PDEAEMA-Coated Mesoporous Silica Nanoparticles and pH-Responsive Controlled Release, *J. Phys. Chem. C.*, **114**: 12481-12486 (2010).
- [90] Slowing I.I., Trewyn B.G., Lin V.S.Y., Mesoporous Silica Nanoparticles for Intracellular Delivery of Membrane-Impermeable Proteins, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**: 8845-8849 (2007).
- [91] Hom C., Lu J., Liong M., Luo H., Li Z., Zink J.I., Tamanoi F., Mesoporous Silica Nanoparticles Facilitate Delivery of siRNA to Shutdown Signaling Pathways in Mammalian Cells, *Small.*, **11**: 1185-1190 (2010).
- [92] Karami M.H., KalaeM.R., KhajaviR., MoradiO., ZaareiD., Thermal Degradation Kinetics of Epoxy Resin Modified with Elastomeric Nanoparticles. *Adv. Compos. Hybrid. Mater.*, **5**: 390-401 (2022).
- [93] Karami M.H., KalaeM.R., Mazinani S., Shakiba M., Shafiei Navid, S., Abdouss, M., Beig Mohammadi A., zhao A., Koosha M., Song Z., Li T., Curing Kinetics Modeling of Epoxy Modified by Fully Vulcanized Elastomer Nanoparticles Using Rheometry Method, *Molecules* ., **27**: 2870 (2022).
- [94] Karami M. H., KalaeM. R., Investigation of Curing Kinetics Modeling of Epoxy Nanocomposites in the Presence of Nano Graphene Oxide: A Review Study, *Iranian Chemical Engineering Journal*, **21**(124): 71-83 (2022).
- [95] Karami M. H., Kalae M.R ., Khajavi R., Moradi O., Zaarei D., Effect of Nano Diamond on Thermal Behavior and Thermal Stability of Epoxy Resin, *Nano World*, **18**(67): 11-19 (2022).
- [96] Karami M.H., Abdouss M., Kalae M.R., MoradiO., Application of Hydrogel Nanocomposites in Biotechnology: A Review Study, *Iran polymer technology, research and development*, In Press (2023).
- [97].Karami M.H., Abdouss M., Kalae M.R., MoradiO., Investigating the Antibacterial Properties of Chitosan Nanocomposites Containing Metal Nanoparticles For Using in Wound Healings: A Review Study. *Basparesh*, In Press (2023).
- [98] Karami M.H., Abdouss M., Kalae M.R., MoradiO., Application of Nano Hydrogels In Improving The Performance Of Wound Dressings and Drug Delivery: A Review Study. *Journal of applied research in chemisry*, In Press (2023).