

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

محمدحسین کرمی[•]، مجید عبدوس⁺*

دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

محمد رضا کلایی[•]

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

امید مرادی

گروه شیمی، واحد شهر قدس، دانشگاه آزاد اسلامی، 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 (OH و 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 کلونیدی 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

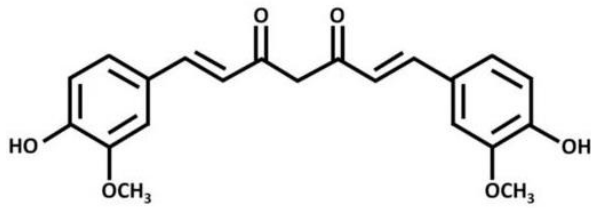
مقدمه

کورکومین یک پلی فنول زرد رنگ است که عمدتاً از ریزوم گیاه کورکوما¹ لانگا² و همچنین از چندین عضو دیگر خانواده زنجبیل استخراج شده است. کورکومین شامل چهار نوع کورکومینوئید³ است [1]. از جمله مشتقات کورکومین، دمتوکسی کورکومین⁴ و بیسدمتوکسی کورکومین⁵ و سایکلو کورکومین می باشد. کورکومین دو حلقه فنولی دارد که به وسیله دو گروه کربونیل غیر اشباع آلفا و بتا به یکدیگر متصل می باشند (شکل 1). 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 بیماری های گوناگون مانند بیماری های التهابی، اختلالات مغزی، بیماری های قلبی عروقی، سرطان، آرتروز، افسردگی و بیماری های مزمن بررسی شده است [2]. علی رغم 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 زیست فراهمی⁶ آن است. کورکومین به دلیل حساسیت نوری و حرارتی به راحتی در زمان نگهداری تجزیه می شود. علاوه بر این، جذب روده ای کم، پاک سازی سریع از بدن، از دیگر مشخصه های این دارو می باشد. در پژوهشی بر روی موش ها مشخص شد که در صورتی که یک گرم از این دارو مصرف شود، 75 درصد این دارو از بدن موش ها به صورت مدفوع خارج می شود. بنابراین، توسعه روش هایی که بتوانند نه تنها پایداری ذخیره سازی آن را بهبود بخشند، بلکه جذب روده و توزیع زیستی آن را پس از بلع افزایش دهند، بسیار ضروری است [3]. توسعه سیستم های کلوئیدی برای کپسوله سازی و رهایش کورکومین یک استراتژی امیدوارکننده برای غلبه بر محدودیت های ذکر شده است. سیستم های رهایش نانومقیاس زیست پلیمری ساخته شده از پلی ساکاریدهای گوناگون از طریق تکنیک های پایین - بالا مانند کیتوسان، پکتین، سلولز، نشاسته، آلژینات، دکستران، و زانتین، به دلیل زیست سازگاری توجه زیادی را به خود جلب کرده اند. کیتوسان یک پلی ساکارید خطی است که توسط دی استیلاسیون کیتین تولید می شود و شامل واحدهای گلوکزآمین و N-acetyl گلوکزآمین است که توسط پیوندهای 1 و 4 بتا به هم متصل شده اند. کیتوسان به طور کلی ایمن شناخته شده و توسط سازمان غذا و

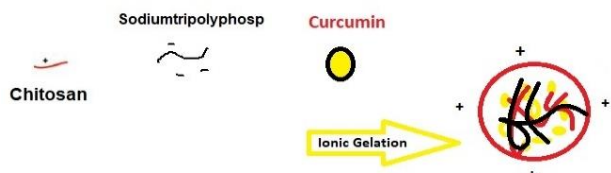
داروی ایالات متحده آمریکا⁷ برای مصارف غذایی، مهندسی بافت و دارورسانی تایید شده است و به عنوان یکی از پرکاربردترین زیست پلیمرهایی است که خواص فیزیکی و شیمیایی عالی، به مانند بار مثبت، شکل دهی مناسب، منابع تجدیدپذیر فراوان و هزینه پایین از خود نشان داده است [4]. اصلاح کیتوسان برای کاربردهای گوناگون می تواند به راحتی با توجه به گروه های فعال فراوان (OH و NH₂) در زنجیره اصلی به دست آید. تمام خواص فیزیکی و شیمیایی کیتوسان که در بالا ذکر شد، آن را به یکی از رایج ترین پلی ساکاریدها برای توسعه نانومواد گوناگون تبدیل می کند [5]. از دهه های گذشته، طیف گسترده ای از سیستم های 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 [6]. با توجه به توسعه سریع و پیشرفت در روش های آماده سازی نانو حامل های بر پایه کیتوسان، بررسی حاضر بر روی جدیدترین مقالات برای خلاصه کردن نانو حامل های بر پایه کیتوسان برای رهایش داروی کورکومین تمرکز می کند که در چند سال گذشته گزارش شده اند. از جمله نانوکامپلکس، نانوذرات خود مونتاژ شده، نانوکامپوزیت، نانومولسیون، نانولوله، و نانوفیبر. به علاوه، کاربردهای آن ها به عنوان سیستم های رهایش دارو در زمینه های گوناگون به طور مفصل مورد بحث قرار می گیرد تا یک نمای کلی به روز شده، به ویژه در مورد اثربخشی درمانی ارائه دهد [7]. سامانه های 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 قسمت های 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 [8-10]. سامانه های دارورسانی تهیه شده از نانوذرات، مزایای متعددی از جمله بهبود کارایی و کاهش سمیت از خود نشان می دهند. 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 [11].

(1) Curcuma
(3) Curcuminoids
(5) Bisdemethoxy
(7) Food and Drug Administration

(2) Longa
(4) Demethoxy
(6) Bioavailability



شکل 1- ساختار داروی ضد سرطان کورکومین [7].



شکل 2- نانو ذرات کیتوسان و سدیم تریپولی فسفات با اندازه ذرات 167 نانومتر و پتانسیل زتا 18 میلی ولت برای رهایش داروی ضد سرطان کورکومین [10].

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 [8]. سدیم تریپولی فسفات¹ 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 167 نانومتر و پتانسیل زتا 18 میلی ولت برای رهایش داروی ضد سرطان کورکومین استفاده شد [9]. 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 2).

در یک مطالعه مشابه، نانوذرات کیتوسان و سدیم تریپولی فسفات با اندازه متوسط ۱۵۰ نانومتر تهیه شدند. نتایج طیف سنجی مادون قرمز فوریه^۲ 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 [12]. 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 [13]. 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 [14-16]. در پژوهشی دیگر، نشان از بهبود رهایش داروی کوئرستین و کورکومین بود و همچنین رهایش دو گانه دارو هم بررسی شد [6-1]. 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.

(1) Sodium tripolyphosphate

(2) FTIR

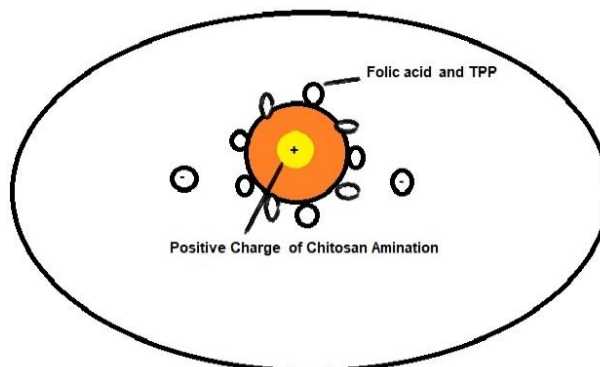
از طریق برهمکنش‌های آب دوست قوی در طول فرآیند خشی سازی صورت گرفت. در مطالعه دیگری پروتئین‌های حشرات خوراکی با بار منفی از کرم‌های خوراکی زرد برای ترکیب با داروی کورکومین به دست آوردند و سپس بوسیله نانو ذرات کیتوسان و از روش ژلاسیون یونی آنها را پایدار کردند. کورکومین عمدتاً توسط برهمکنش‌های آب دوست با پروتئین‌های 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 40 میلی ولت، حساسیت pH عالی، و پروفایل رهایش پایدار را نشان داد [13-15].

خود سامانی

خود مونتاژی یا خود سامانی^۷ یک روش جایگزین برای ساخت نانوذرات بر پایه کیتوسان است. با اصلاح به روش غیر آبدوستی، ذرات کیتوسان آمفیفیلیک^۸ به دست آمده می‌تواند خود را به نانوذراتی که برهمکنش‌های قوی که با کورکومین دارند، تبدیل کنند. در پژوهشی دیگر، اسید فولیک توسط پیوند عرضی کووالانسی برای تشکیل کیتوسان کانژوگه شده^۹ معرفی شد که می‌تواند به صورت خود مونتاژ به نانو ذرات تبدیل شود که در نتیجه نانوذرات کارایی بالای کپسوله شدن داروی کورکومین در حدود 92 درصد و بارگذاری 10 درصد را از خود نشان داد [16-18].

روش ضد حلال

روش ضد حلال^{۱۰}، یک روش ساده برای کپسوله کردن موادی که حلالیت ضعیفی با آب دارند به مانند داروی کورکومین می‌باشد. پروتئین‌های محلول در الکل مانند زین^{۱۱}، گلیادین^{۱۲} و کفیرین^{۱۳} ممکن است به عنوان یک هسته داخلی عمل کنند، که بیشتر توسط کیتوسان و دیگر پلیمرهای زیستی پوشش داده می‌شود تا نانوذرات پیچیده با هسته آبریز اما پوسته آب دوست را تشکیل دهند. در چنین فرمولاسیون‌هایی، کورکومین می‌تواند مستقیماً حل شده و با پروتئین‌های محلول در الکل ترکیب شود [13-25]. نانوذرات توخالی کفیرین حاوی کورکومین را با اندازه ذرات ۶۰ نانومتر و



شکل 3- داروی کورکومین در داخل فولیک اسید و نانو ذرات کیتوسان و سدیم تریپولی فسفات [14]

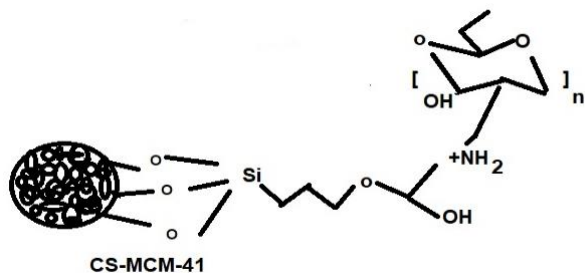
و کیتوسان، و همچنین بین گروه‌های فنول اسیدی کورکومین و نیتروژن کیتوسان شکل گرفت [10]. در پژوهشی دیگر، از آمیلومایسس روکسی^۱ استخراج شده از قارچ کیتوسان برای آماده سازی نانوذرات به عنوان حامل برای داروی کورکومین مورد استفاده قرار گرفت. نانوذرات بهینه شده به شکل کروی، قطر متوسط ۱۱۵ نانومتر، و پتانسیل زتای مثبت 33/8 میلی ولت را نشان داد [11]. داروی کورکومین در داخل فولیک اسید و نانو ذرات کیتوسان و سدیم تریپولی فسفات با میانگین اندازه ذرات 175 نانومتر و به صورت شکل کروی و پتانسیل زتا 42 میلی ولت بارگذاری شد. گزارش شده است که اسید فولیک می‌تواند به طور خاص با گیرنده‌های سطح سلول سرطانی و اندوسیتوز^۲ واسطه تعامل داشته باشد که در نتیجه سمیت سلولی و جذب سلولی به طور چشمگیری اثر هدف‌گذاری نانو ذرات را بهبود می‌بخشد (شکل 3).

نانوذرات کیتوسان و سدیم کازینات^۳ را به عنوان یک داروی خوراکی^۴ برای کورکومین با قطر ۱۵۰ نانومتر، توزیع همگن اندازه، شکل کروی، و سطح صاف، و همچنین پایداری خوب دستگاه گوارش تهیه کردند [12]. در این پژوهش، کپسوله کردن داروی کورکومین از طریق یک روش عاری از حلال آلی^۵ و pH رانده شده^۶ به دست آمد. کورکومین با سدیم کازینات در شرایط قلیایی ترکیب شد، و پس از آن تشکیل نانوکامپلکس‌های خود تجمع یافته

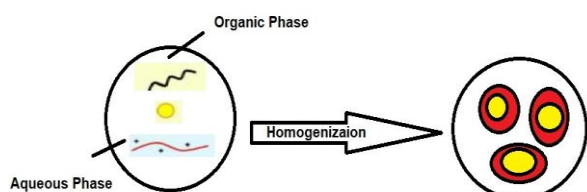
(1) Amylomyces rouxii
(3) Sodium caseinate
(5) Organic solvent-free
(7) Self-assembly
(9) Conjugate
(11) Zein
(13) Kafirin

(2) Endocytosis
(4) Oral delivery vehicle
(6) PH-driven method
(8) Amphiphilic
(10) Antisolvent precipitation method
(12) Gliadin

در پژوهشی دیگری، به بررسی رهایش دارو دوگانه کورکومین و 5 فلورواوراسیل با طراحی نانو کامپوزیت کیتوسان و گرافن اکساید



شکل 4- فرآیند آماده سازی و حساسیت به pH و پروفایل رهایش داروی ضد سرطانی کورکومین [35]



شکل 5- بارگذاری داروی کورکومین بر پوسته کیتوسان و نانو امولسیون پرفلورو هگزان [60]

کاهش یافته بر روی سلول سرطانی روده بزرگ کولون پرداختند. نتایج این تحقیق داروی محبوس شده بارگذاری دارو به میزان بیش از 90 درصد را نشان داد که نیروی محرکه کپسوله کردن دارو بر اساس واکنش واندروالس و پیوند پای پای^۴ می‌باشد [57-51].

نانو امولسیون

نانو امولسیون‌ها چندین مزیت به عنوان سیستم‌های رهایش دارو برای زیست فعال‌های آبریز خواصی به مانند برهمکنش‌های آب‌گریز 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 امولسیون‌سازی با استفاده از سورفکتانت و پایدار کننده کننده ترکیب شد. بارگذاری داروی کورکومین بر پوسته کیتوسان و نانو امولسیون پرفلورو هگزان^۵ انجام شد (شکل 5) [65-58].

پتانسیل زتا ۲۷ میلی ولت تهیه کردند. سیستم رهایش دارو حاوی زین و نانو ذرات کیتوسان برای کورکومین و رسوراتول^۱ طراحی کردند. نتایج نشان داد که، نانوکامپلکس‌ها عمدتاً توسط پیوند هیدروژنی و برهمکنش‌های آبدوست تثبیت شدند و همچنین، نانوکامپلکس‌ها می‌توانند باعث ایجاد تخریب نوری شوند که در نتیجه منجر به تاخیر رهایش داروی کورکومین میشود و نیمه عمر دارو طولانی می‌شود [30-26].

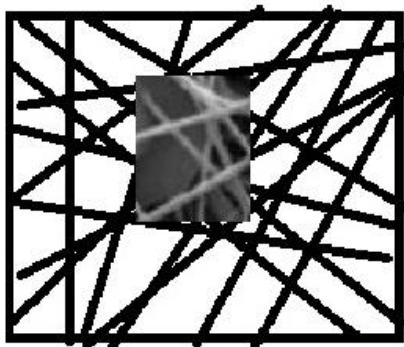
نانو کامپوزیت

نانوکامپوزیت یک ماده جامد چند جزئی شامل فازهای گوناگون است که در آن یکی از فازها حداقل یک بعد با مقیاس نانو دارد. نانوکامپوزیت‌های هیبریدی بر پایه کیتوسان حاوی نانو پرکننده‌های گوناگونی مانند اکسید فلزی، نانورس و گرافن هستند. به طور گسترده‌ای به عنوان سیستم‌های رهایش دارو کورکومین استفاده می‌شود. نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن^۲ را با لایه کیتوسان به عنوان نانوکامپوزیت برای انتقال کورکومین به سلول‌های سرطانی سینه انسان تهیه کردند. اندازه ذرات از ۱۲۰ تا ۲۰۰ نانومتر متغیر بود و آزادسازی کنترل شده و پایدار کورکومین مشاهده شد. [45-31]. 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 می‌تواند باعث دفعه 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 سلول‌ها (MDA-MB-231) توسط پروفایل حساس به pH نانوکامپوزیت آماده شده تحریک شد، که منجر به بهبود فعالیت ضدسرطان نسبت به کورکومین آزاد شد [50-46]. نانوذرات سیلیکای مزومتخلخل پوشیده شده با کیتوسان نوع دیگری از نانوکامپوزیت‌ها هستند که به طور معمول مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. نانوذرات سیلیکای مزومتخلخل پوشیده شده با کیتوسان را برای افزایش خاصیت ضد سرطانی کورکومین در برابر سلولی سرطانی^۳ آماده کردند (شکل 4).

4 π - π stacking and van der Waals interaction
5 Perfluorohexane

1 Resveratrol
2 Fe₃O₄
3 U87MG glioblastoma

یک عامل کو - اسپینینگ پلی وینیل الکل با کیتوسان مخلوط شد، تا اسپین پذیری آن بهبود یابد، که منجر به شکل گیری ریخت‌شناسی یکنواخت و نرم شد. همانطور که در شکل⁶ مشخص است از نانو ذرات گرافن اکساید برای محبوس کردن داروی کورکومین استفاده شد [80-75].



شکل 6- نانو ذرات گرافن اکساید برای محبوس کردن داروی کورکومین از روش الکتروریسی [58].

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^۶ 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^۷ کورکومین در نانوالیاف در مقایسه با کورکومین آزاد تا 3/4 برابر افزایش یافت [32-30].

کاربرد بارگذاری داروی ضد سرطان کورکومین در

نانوحامل‌های 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^۸ می‌شود و همچنین باعث آپوپتوز سلول تومور می‌شود. اثرات ضد توموری کورکومین علیه سلول‌های سرطانی گوناگون

نتایج نشان داد که، بازده کپسوله کردن دارو به مقدار 77/8 درصد می باشد. در پژوهشی دیگر نانو امولسیون حاوی کورکومین و پروتئین و کیتوسان طراحی شد. نتایج نشان داد لایه‌های کیتوسان ضریب نفوذ پذیری را برای رهایش داروی کورکومین افزایش داده است [65-58].

نانو لوله‌ها

نانولوله‌ها 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 نانولوله‌های هالوزیت برای رهایش داروی کورکومین حاوی نانو ذرات طلا در برابر سلول‌های سرطان سینه طراحی کردند. نانو ذرات کورکومین و طلا در لومن^۱ و قفس سطحی^۲ نانولوله‌ها، و به دنبال آن پوشش با کیتوسان دارند که باعث شد پراکندگی آبی را بهبود بخشد [66-72]. شکل میله‌ای و ساختارهای شش ضلعی نانوذرات طلا در نانولوله‌ها 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 گروه‌های آمینو می‌شود. نانو لوله‌های تهیه شده بازده بارگذاری 12 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 لوله‌های کربنی توخالی^۳ را با کیتوسان و لاکتالبومین^۴ طراحی کردند و داروی کورکومین را در آن بارگذاری کردند. کیتوسان با بار مثبت می تواند به راحتی به صورت الکترواستاتیکی با لاکتالبومین با بار منفی و شکل دولایه تعامل کند، که منجر به یک ساختار نانولوله‌ای با اندازه قطب ۴۰۰ نانومتر و دیواره ضخیم ۸۱ نانومتر می‌شود [30-27].

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^۵ ضعیف ناشی از تعاملات قوی بین مولکولی و درون مولکولی در میان گروه‌های آمین کیتوسان دشوار است. در این فرمولاسیون،

(1) Lumen
(3) Hollow cylindrical
(5) Spinnability
(7) Transepithelial

(2) Surface cage
(4) α -lactalbumin
(6) Xanthan
(8) Angiogenesis

دو برابر بیشتر از محیط خنثی (7/4) 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 [83-85]. در پژوهشی دیگر، نانوذرات هیبریدی کیتوسان و کلسیم فریت⁴ اصلاح شده با گروه وانیلی برای انتقال کورکومین و تست سمیت سلولی علیه سلول‌های سرطان سینه 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 [30]. سرطان کولون هدف دیگری برای مطالعه اثر ضد توموری کورکومین است. مطالعات متعددی بر روی نانو کریستال‌های بر پایه کیتوسان برای افزایش جذب سلولی و سمیت سلولی بر روی رده سلولی آدنو کارسینوم کولورکتال (روده) با رده سلولی برری شده⁵، 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 انسان⁶ یک مدل رایج برای آزمایش فعالیت ضد تومور کورکومین در برابر سرطان گردن رحم است. در پژوهشی به بررسی داروی کورکومین بارگذاری شده در آلژینات 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 [34]. 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

گزارش شده است. نانوحامل‌های بر پایه کورکومین موضوع علمی جذابی هستند زیرا می‌توانند فراهم زیستی و کارایی ضدسرطانی کورکومین را با هدف‌گیری غیرفعال یا فعال برای بافت‌های سرطانی بهبود بخشند. به دلیل خواص فیزیکی و شیمیایی منحصر به فرد کیتوسان، نقش مهمی در انتقال کورکومین برای درمان سرطان دارد [33]. 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 ترکیب¹ در یک مدل موش از سرطان پستان سه گانه² را مورد ارزیابی قرار دادند [34]. 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 0/34 و 0/44 کاهش داد. علاوه بر این، رده سلولی آدنو کارسینومای سینه انسان³ 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 نانوذلهای کورکومین بارگذاری شده در کیتوسان و نانو ذرات طلا بر روی رده سلولی آدنو کارسینومای سینه انسان مورد بررسی قرار گرفت. آزاد شدن کورکومین در محیط اسیدی (pH=5.3)

4 Calcium ferrite
5 HT-29
6 HeLa

1 TRAIL-PDMSCs
2 TNBC
3 (MCF-7)

میکروبی نانوذرات کیتوسان حاوی کورکومین را در برابر استرپتوکوکوسموتانس⁵ که عامل اصلی اتیوتیک⁶ در پوسیدگی های دندان است، مورد مطالعه قرار دادند [37]. نانوذرات دارای غلظت مهاری آمونیوم برابر با 0/114 میلی گرم در دسی لیتر بودند که به طور چشمگیری بیشتر از کورکومین آزاد برابر با 40/438 میلی گرم در دسی لیتر بود که نویدبخش پیشگیری از پوسیدگی دندان است. در یک مطالعه مشابه، نانوکامپوزیت های 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 جهش های استرپتوکوک با غلظت مهاری آمونیوم 0/101 میلی گرم در دسی لیتر در مقایسه با کورکومین آزاد مشاهده شد. مکانیسم احتمالی این بود که افزایش نفوذ و جذب کورکومین توسط سلول ها با استفاده از نانوذرات به دست آمد، که منجر به اختلال غشای پپتیدوگلیکان باکتری شد [38].

بازسازی و بهبود بافت زخمی

ترمیم بافت یک فرآیند بازسازی بافت در بدن انسان است که عمدتاً با تغییر عامل رشد فاکتور بتا تنظیم می شود. فاکتور بتا بر پاسخ التهابی، رگ زایی، رسوب ماتریکس خارج سلولی⁷، و تکثیر سلولی تاثیر می گذارد و باعث بهبود و تشکیل زخم می شود. گزارش شده است که کورکومین می تواند فاکتور بتا و ماتریکس خارج سلولی را افزایش دهد که منجر به تسریع فرآیند بازسازی بافت می شود. با این حال، یک سیستم رهایش دارو با رفتار آزادسازی آهسته و کنترل شده به دلیل سمیت سلول ها در غلظت های بالای کورکومین مورد نیاز است [39]. علاوه بر این، گزارش شده است که نانو ذرات کیتوسان می تواند عملکردهای فیروبلاست ها، سلول های التهابی و ماکروفاژها را بهبود بخشد، که منجر به تسریع فرآیند ترمیم زخم می شود. نانوذرات کورکومین و کیتوسان را در یک پانسمن 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 پانسمن است. همچنین این پانسمن یا زخم پوش در موش های نر سالخورده بررسی شد

کورکومین و تسهیل نفوذ کورکومین غیرفعال به درون سلول ها توسط نانوذرات نسبت داد.

فعالیت ضد باکتری

عفونت های باکتریایی به یکی از تهدیدهای بهداشت جهانی برای انسان تبدیل شده اند. مقاومت باکتریایی در برابر آنتی بیوتیک ها، گسترش عوامل ضد باکتریایی جدید را تحریک می کند. براساس تحقیقات انجام شده، بیش از نیمی از عفونت های باکتریایی مقاوم در اثر تشکیل بیوفیلم¹ ایجاد می شوند. بیوفیلم ها جوامع ساختاریافته ای از سلول های باکتریایی هستند که در مواد پلیمری خارج سلولی خود القا شده² جای گرفته اند. مواد پلیمری خارج سلولی که عمدتاً از پلی ساکاریدها، پروتئین ها و DNA تشکیل شده است، می تواند از میکروب های تعبیه شده در برابر عوامل ضد میکروبی و پاسخ ایمنی محافظت کند [88-98]. اثرات ضد بیوفیلم و ضد باکتریایی کیتوسان عمدتاً به دلیل گروه های آمینو به طبیعت آلی کاتیونی نسبت داده می شوند. کیتوسان با بار مثبت می تواند به صورت الکترواستاتیکی با مواد پلیمری خارج سلولی با بار منفی تعامل داشته باشد و مانع از تشکیل فیلم شود. گروه های آمینو عملکردی کیتوسان نیز به فعالیت ضد میکروبی کمک می کنند، که در آن کیتوسان با غشای سلولی با بار منفی تعامل می کند، شکل و نفوذپذیری آن را تغییر می دهد و منجر به نشت محتوای سیتوپلاسمی و مرگ سلول می شود. از این رو، استفاده از نانوذرات کیتوسان به عنوان سیستم های تحویل برای فعال کردن نفوذ بیوفیلم کورکومین و ریشه کن کردن عفونت های باکتریایی نهفته یک روش امیدوارکننده برای دستیابی به درمان موثر بیوفیلم است. در مطالعه اخیر، نانوحامل کیتوسان حاوی کورکومین برای فعالیت ضد بیوفیلم بر علیه میکروب های آلیکانس³ و استافیلوکوکوس اورئوس⁴ آماده و ارزیابی شدند. نانوذرات با بار مثبت می توانند 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 بیوفیلم های از پیش شکل گرفته تشکیل می شود [36]. این تکنیک جدید می تواند برای درمان و کنترل بیماری های دندان به کار رود. فعالیت ضد

(2) Extracellular polymeric substances

(4) Staphylococcus aureus

(6) Etiological agent

1 Biofilm

(2) TNBC

(4) Calcium ferrite

(6) HeLa

پایداری آبی و فراهمی زیستی کورکومین توسعه دادند [39]. 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 [91-88].

نتیجه‌گیری

رهایش دارو به صورت آهسته به کمک نانوحامل‌های پایه کیتوسان، به سبب تغییر در 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.

و نتایج نشان داد که در روزهای 6 الی 15 روز و در 8 هفته به طور کلی زخم‌ها با غلظت کورکومین 10 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 و دستار 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 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^۲ و تاخیر در ترمیم زخم شود و درمان را دشوارتر می‌کند [40]. 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^۳ است که می‌تواند به فیبریل‌ها تبدیل شود و باعث آپوپتوز نورونی و از دست دادن سیناپس‌ها^۴ 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^۵ 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 آلزینات و کیتوسان را برای بهبود

4 Loss of synapses
5 Phagocytosis

1 Re epithelialization
2 Macrophage
3 Amyloid-β 42

تاریخ دریافت: 1401/11/08؛ تاریخ پذیرش: 1402/05/16

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 C₆₀ and C₇₀ 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 Al Doped C₆₀ Fullerenes. *J. Inorg. Chem.*, **34**: 171-180 (2018).

(1) Re epithelialization
 (3) Amyloid-β 42
 (5) Phagocytosis

(2) Macrophage
 (4) Loss of synapses

- [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 Au₃₂ and C₆₀ 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: Biocompatibility and 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 Applications in 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 Pentylenetetrazol-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)-Benzoate 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., Badiei 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., Salvetat 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., Kovoichich 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., Liang 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).