

واژه‌های کلیدی:

کیتوسان،
نانوحامل،
۵ فلورواوراسیل،
تومور،
اندازه ذرات

بررسی اندازه ذرات نانوحامل‌های دارویی پایه کیتوسان برای رهایش داروی ضد تومور ۵ فلورواوراسیل

محمدحسین کرمی^۱، مجید عبدوس^۲، ماندانا کرمی^۳

۱- تهران، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، دانشکده شیمی، پژوهشگر پسا دکتری

۲- تهران، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، دانشکده شیمی

۳- تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی

چکیده ...

کیتوسان به‌عنوان زیست‌پلیمری طبیعی به‌طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته است. اصلاح کیتوسان برای کاربردهای مختلف می‌تواند به‌راحتی با توجه به گروه‌های فعال فراوان (NH_2 و OH) در زنجیره اصلی به دست آید. رهایش کنترل شده دارو موجب می‌شود که سرعت رهایش دارو برای داروهای با رهایش طولانی، مدت قابل پیش‌بینی و تکرارپذیری داشته باشد. سامانه‌های دارورسانی تهیه‌شده از نانوذرات، مزایای متعددی از جمله بهبود کارایی و کاهش سمیت از خود نشان می‌دهند. استفاده از سامانه‌های دارورسانی بر پایه نانوذرات بارگذاری شده با عوامل ضد سرطان، روشی موثر برای هدف‌گیری سلول‌های سرطانی است. این سامانه‌ها با قابلیت نفوذ بهتر در داخل سلول‌ها، دارو را به‌صورت هدفمند در سلول‌ها ترکیب می‌کنند. همچنین، به‌دلیل افزایش نفوذپذیری، امکان تجمع بهتر داروها در محل تومور فراهم می‌شود. در بیشتر تحقیقات اندازه ذرات مناسب برای رهایش هدفمند نانوحامل‌های دارویی را مقدار کمتر از ۳۰۰ یا ۲۰۰ نانومتر گزارش کرده‌اند. این مقدار مناسب برای کاربرد رهایش دارو برای انتشار در بین بافت‌ها است و باعث ایجاد اثر افزایش نفوذپذیری می‌شود. این مطالعه به بررسی و تحلیل اندازه ذرات و پتانسیل زتا (بار سطحی) نانوحامل‌های دارویی پایه کیتوسان از طریق آزمون‌های پراکنش نوری و دینامیکی و میکروسکوپ الکترونی در بهبود رهایش داروی ضد تومور ۵ فلورواوراسیل می‌پردازد.

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

Phdabdouss44@aut.ac.ir

۱ مقدمه

فلورواوراسیل داروی ضدسرطانی است که در درمان سرطان روده بزرگ، پستان، تخمدان، کبد، لوزالمعده، راست‌روده و معده تجویز می‌شود. داروی فلورواوراسیل برای درمان سرطان‌های بدخیم تجویز می‌شود [۱]. از دهه‌های گذشته، طیف گسترده‌ای از سامانه‌های رهایش دارو در مقیاس نانو بر پایه کیتوسان باعث بهبود فراهمی زیستی و همچنین جلوگیری از تخریب داروی کورکومین و باعث به حداکثر رساندن پتانسیل درمانی آن شده است [۵-۲]. با توجه به توسعه سریع و پیشرفت در روش‌های آماده‌سازی نانوحامل‌های بر پایه کیتوسان، بررسی حاضر بر روی جدیدترین مقاله‌ها برای خلاصه کردن نانوحامل‌های بر پایه کیتوسان برای رهایش داروی کورکومین تمرکز می‌کند که در چند سال گذشته گزارش شده‌اند [۶]. از جمله نانوکامپلکس، نانوذرات خودگردایش شده، نانوکامپوزیت، نانوامولسیون، نانولوله و نانوالیاف. به علاوه، کاربردهای آن‌ها به‌عنوان سامانه‌های رهایش دارو در زمینه‌های مختلف به‌طور مفصل مورد بحث قرار می‌گیرد تا نمای کلی به‌روزشده‌ای 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 زیست‌پزشکی به‌دلیل کاهش آثار مضر جانبی ناخواسته و بهبود اثرات درمانی سودمند هستند. نانوذرات به‌عنوان حامل دارو به‌دلیل توانایی حمل انواع دارو به قسمت‌های مختلف بدن در زمان مناسب بسیار با اهمیت هستند. کیتوسان پلیمری زیست‌تخریب‌پذیر، زیست‌سازگار و زیست‌چسبنده است که توجه زیادی را در دارورسانی به خود جلب کرده است [۸-۱۰]. سامانه‌های دارورسانی تهیه‌شده 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]. نانوکامپوزیت‌های بر پایه کیتوسان به‌عنوان 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. به‌دلیل اینکه داروهای ضدسرطان تمایل به پراکنده شدن در تمام بدن و از بین بردن کلیه سلول‌ها را دارند، شیمی‌درمانی سنتی ممکن است در بعضی موارد موفق نباشد. هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی

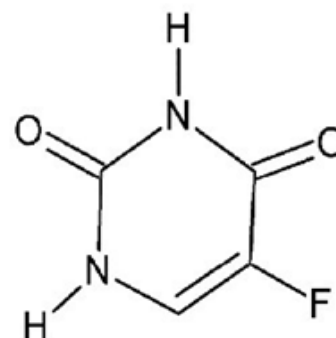
با استفاده از نانوذرات بارگذاری‌شده با عوامل ضدسرطان، روش امیدوارکننده‌ای است [۱۲]. سامانه‌های دارورسانی بر پایه نانوذرات با قابلیت نفوذ بهتر ذرات در داخل سلول‌های بدن، بسته به اندازه آن‌ها، اجازه رهایش دارو از طریق تزریق وریدی، کاشت زیرجلدی یا راه‌های دیگر را فراهم می‌کند. رهایش دارو به اندازه ذرات کوچک اجازه انحلال سریع‌تر در جریان خون را می‌دهد و منجر به رهایش هدفمند دارو در یک سلول یا بافت خاص می‌شود [۱۳]. به‌منظور طراحی نانوذره کیتوسان با هدف دارورسانی هدفمند در روده باید در ساختار کیتوسان تغییراتی ایجاد کرد تا بتواند بدون تخریب و آزادسازی دارو از محیط اسیدی معده بگذرد و تحت تخریب‌های آنزیم‌های لوله گوارش قرار نگیرد و در نهایت 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 دارورسانی به معده استوار شده است. بسیاری از تحقیقات درباره تغییر خصوصیات این نانوذره انجام شده است تا از میزان این گروه‌های آمینی کم کنند و با استفاده از مجموعه‌ای از نمک‌ها اتصالات عرضی در داخل نانوذره کیتوسان ایجاد کنند تا در نهایت باعث مقاومت این نانوذره در محیط اسیدی و باز شدن آن در محیط بازی شوند [۱۶-۱۴]. سامانه‌های هدفمند رسانش دارو، علاوه بر کاهش عوارض جانبی درمان‌های سنتی، عملکرد و اثربخشی را بهبود می‌بخشند. در حال حاضر روش‌های درمانی مختلفی مانند پزشکی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی وجود دارند، اما هرکدام دارای محدودیت‌هایی هستند و به‌عنوان روش‌های امن و مؤثر شناخته نمی‌شوند [۱۷]. برای مقابله با این مشکلات، رهایش دارو بر روی سلول‌های سرطانی هدف در مقایسه با بافت سالم، از طریق سامانه‌های رسانش دارو پیشنهاد شده است [۱۸]. به‌ویژه با توجه به اینکه محیط تومورها دارای pH پایین‌تری نسبت به سلول‌های سالم است، توسعه سامانه‌های پاسخ‌دهنده به pH، بهبود قابل‌توجهی را در رهایش داروهای ضدسرطان نسبت به درمان‌های سنتی به ارمغان می‌آورد، عوارض جانبی و مصرف غیرضروری را کاهش می‌دهد [۱۹]. همچنین به‌دلیل افزایش نفوذپذیری، امکان تجمع بهتر داروها در محل تومور فراهم می‌شود. اندازه ذرات یکی از عوامل مهم و تأثیرگذار در نانوحامل‌های داروی ضد سرطان است [۲۰]. این مطالعه برای اولین بار به بررسی و تحلیل اندازه ذرات و پتانسیل زتا (بار سطحی) نانوحامل‌های دارویی پایه کیتوسان از طریق آزمون‌های پراکنش نوری دینامیکی و میکروسکوپ الکترونی در بهبود

می‌توان در نظر گرفت که نانوذرات این مطالعه می‌توانند در محل‌های تومور تجمع کنند و اثرات مضرى نداشته باشند. همچنین مشخص شد که پتانسیل زتا نانوذرات بیشتر از مقدار ۳۰ میلی‌ولت دارد که نشان از پایداری خوب نانو ذرات دارد؛ زیرا مقدار پتانسیل، ماهیت دافعه الکترواستاتیکی بین نانوذرات را نشان می‌دهد [۲۳].

در پژوهشی دیگر، وانگ و همکاران نانوحامل پایه کیتوسان حاوی نانوذرات طلا را برای رهائش داروهای دوکسوروبیسین و ۵-فلوروراسیل طراحی کردند. این تحقیق برای بهبود در درمان تومور مغزی (Glioblastoma) است. نتایج اندازه شعاع هیدرودینامیکی نانو حامل برابر با ۱۹۶/۲ نانومتر است و همچنین مقدار پتانسیل زتا برابر با ۱۶/۲۶ است. حضور سدیم‌تری‌پلی‌فسفات (Sodium Tripolyphosphate) در نانوحامل باعث کاهش مقدار پتانسیل زتا و در نتیجه پایداری آن شده است [۲۴].

سینگ و همکاران در تحقیقی از نانوحامل پایه کیتوسان حاوی نانوذرات طلا و اسیدفولیک برای رهائش داروی ۵-فلوروراسیل در رده سلولی سرطان سینه استفاده کردند. نتایج اندازه ذرات نانوحامل نشان داد که این نانو حامل بدون حضور اسیدفولیک دارای شعاع هیدرودینامیکی ۱۲۶ نانومتر است و زمانی که اسیدفولیک به نانوحامل افزوده شود، دارای اندازه ذرات ۱۴۹/۳ نانومتر می‌شود. همچنین مقدار پتانسیل زتا برای نانوحامل کیتوسان حاوی نانوذرات طلا و داروی ۵-فلوروراسیل و نانوحامل کیتوسان حاوی نانوذرات طلا، اسیدفولیک و دارو به ترتیب برابر با ۶۱/۹ و ۵۷/۹ است. حضور اسیدفولیک باعث کاهش پتانسیل زتا شده است زیرا باعث کاهش گروه‌های آمینی (پروتون دهی) کیتوسان می‌شود و در نتیجه مقدار پتانسیل زتا کاهش می‌یابد. محدوده پتانسیل زتا بین منفی ۳۰ تا مثبت ۳۰ میلی‌ولت، مقداری مناسب برای طراحی نانوحامل‌های دارویی است [۲۵].

کیون و همکاران با ساقه‌های برنج حاوی سلولز که به صورت نانوذرات درآمده بود و نانوتاره (Nanowhisker)، نامگذاری



شکل ۱ ساختار داروی ضدسرطان ۵-فلوروراسیل [۷].

رهائش داروی ضد تومور ۵-فلوروراسیل می‌پردازد. در شکل ۱، ساختار داروی ضد تومور ۵-فلوروراسیل (5-FU) نشان داده شده است [۲۱].

۲ بررسی اندازه ذرات و مقدار پتانسیل زتا نانوحامل‌های دارویی به دست آمده از آزمون پراکنش نوری دینامیکی

در پژوهشی از سیکلودکسترین به همراه آلزینات و کیتوسان برای رهائش داروی ۵-فلوروراسیل در رده سلولی L929 استفاده شد. نتایج اندازه ذرات نانوحامل به دست آمده از آزمون پراکنش دینامیکی نشان داد که این مقدار با افزایش غلظت کیتوسان مطابق با جدول ۱ افزایش می‌یابد. همچنین مقدار پتانسیل بار سطحی برابر با ۸/۰۷+ است که نشان‌دهنده برهم‌کنش مناسب بین دارو و نانوحامل بوده و در نتیجه مقداری مناسب برای رهائش دارو است [۲۲].

چن و همکاران کیتوسان را برای رهائش داروی ۵-فلوروراسیل انتخاب کردند. نتایج اندازه ذرات و بار سطحی نشان داد که این مقادیر به ترتیب برابر با ۲۸۳/۹ نانومتر و ۴۵/۳ میلی‌ولت بودند. علاوه بر این، باتوجه به افزایش نفوذپذیری و اثر ماندگاری، ذرات کوچک تمایل به تجمع در محل تومور را دارند و ذرات بزرگ این عملکرد را ندارند [۱۶]. بنابراین

جدول ۱ اندازه ذرات نانوحامل سیکلودکسترین به همراه آلزینات و کیتوسان برای رهائش داروی ۵-فلوروراسیل [۲۲].

نمونه	نسبت جرمی (CS)	سایز (nm)	شارژ سطحی (mV)
کاتیون سیکلودکسترین / آلزینات کیتوسان	۰/۰۵	۲۹۸/۴	+۹/۹۰
	۰/۰۶	۴۱۶	+۱۴/۰۱
	۰/۰۷	۵۲۹	+۱۷/۱۶
	۰/۰۸	۶۷۷	+۱۹/۵۳

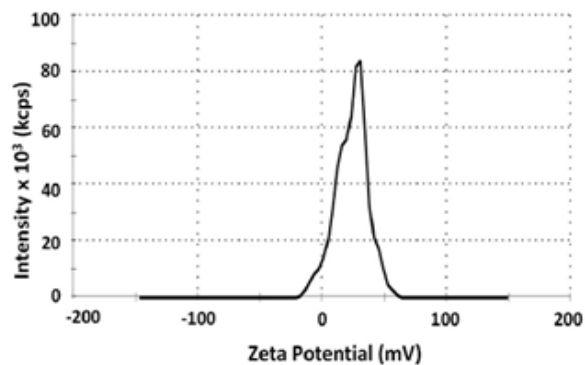
همچنین مقدار پتانسیل زتا به ترتیب برابر با $41/02$ و $31/06$ است. حضور آمین‌های کاتیونی روی سطح کیتوسان، باعث مثبت شدن مقادیر زتای پتانسیل شده است. این مقدار پتانسیل باعث کلوخه نشدن و پایداری نانوحامل طراحی شده است. مقدار 10 میلی‌گرم دارو برای این نانو حامل، مقدار مناسبی است؛ زیرا کلوخگی برای نانوحامل اتفاق نمی‌افتد [۲۹].

در پژوهشی کیتوسان به همراه عامل شبکه‌ای‌کننده تری‌پلی‌فسفات (TPP)، برای ره‌ایش داروی فلورواوراسیل بررسی شد. نتایج نشان داد که مقدار اندازه ذرات نانوحامل برابر با $212/25$ نانومتر و مقدار بار سطحی نانوحامل برابر $22/1$ میلی‌ولت است [۳۰].

یزدیان و همکاران نانوحامل کیتوسان حاوی آگارز برای ره‌ایش هم‌زمان دو دارو ۵ فلورواوراسیل و کورکومین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. نتایج این تحقیق نشان داد که مقدار پتانسیل زتا برابر با منفی $33/1$ میلی‌ولت و اندازه نانوحامل برابر با 341 نانومتر است. مقدار شاخص پراکنش نانوحامل $1/07$ است. با اضافه شدن آگارز شعاع هیدرودینامیکی آگارز افزایش می‌یابد؛ زیرا این ماده به‌عنوان پوشش و پوسته برای دارو عمل می‌کند. مقدار شاخص پراکنش کمی‌تر از $0/5$ مقدار مناسبی است؛ زیرا باعث تک‌پراکنش (Monodispersity) می‌شود. این شاخص مناسب برای نانوحامل دارای توزیع اندازه یکسان است [۳۱].

نانوحامل کیتوسان حاوی نانوذرات کربن کوانتوم‌دات، آپتامر و گاندربیک‌اسید برای ره‌ایش داروی ۵ فلورواوراسیل در رده سلولی سرطان سینه بررسی شد. نتایج نشان داد که اندازه نانوحامل و مقدار پتانسیل زتا به ترتیب برابر با $250/6$ نانومتر و مثبت $37/8$ میلی‌ولت است [۳۲].

ارشد فرید و همکاران نانوحامل پایه کیتوسان حاوی ژلاتین آلژینات برای بهبود درمان پوستی طراحی کردند. نتایج نشان داد که پتانسیل زتای منفی این نانوحامل به دلیل پتانسیل زتای منفی آلژینات است. نانوذرات آلژینات دارای بار سطحی منفی $43/67$ ولت بود. حضور دارو باعث افزایش پتانسیل زتا به مقدار منفی $38/72$ میلی‌ولت شد. مقدار پتانسیل زتای بسیار منفی دافعه بین نانوذرات را القا می‌کند و تمایل به تجمع را تا حد زیادی کاهش می‌دهد و نانوذرات را در محلول آبی بسیار پایدار می‌کند. مقادیر پتانسیل زتا بیشتر از $+30$ یا کمتر از منفی 30 میلی‌ولت پایداری نانوذرات را نشان می‌دهد و به جلوگیری از تجمع نانوذرات کمک می‌کند [۳۳]. بنابراین، نانوذرات کیتوسان حاوی آلژینات از دارو محافظت می‌کنند و حامل ایده‌آلی برای سامانه دارورسانی هستند. اندازه ذرات نانوحامل آلژینات حاوی



شکل ۲ نمودار پتانسیل زتای نانوحامل کیتوسان حاوی نانو اکسیدگرافن و آگارز برای بهبود ره‌ایش داروی ۵ فلورواوراسیل [۲۲].

کرده بودند توانستند با کیتوسان به‌عنوان پوشش و اکسید آهن، نانوحاملی برای بهبود ره‌ایش داروی ۵ فلورواوراسیل در بهبود درمان سرطان روده طراحی کنند. نتایج نشان داد که اندازه نانوحامل و پتانسیل زتا به ترتیب برابر با $181/31$ نانومتر و 23 میلی‌ولت است [۲۶].

در پژوهشی دیگر بدار و همکاران نانوحامل حاوی کیتوسان و اسید فولیک و نانوذرات چارچوب آلی فلزی از نوع (MIL-88B) برای بهبود درمان سرطان در رده سلولی SW480 و HEK293 بررسی شد. در این پژوهش اندازه نانوحامل بررسی نشد و تنها مقدار پتانسیل زتا گزارش شد. مقدار پتانسیل زتا برای این نانوحامل برابر با منفی $30/5$ است [۲۷].

مارتین پزو و همکاران کامپوزیت کیتوسان و پلی‌لاکتیک گلیکول‌اسید را برای بهبود ره‌ایش داروی ۵ فلورواوراسیل در سرطان روده بررسی کردند. نتایج نشان داد که اندازه نانوحامل برابر با 220 الی 330 نانومتر بوده و مقدار پتانسیل زتا برابر با منفی 23 تا منفی 44 میلی‌ولت است [۲۸].

محققان در سال 2023 ، نانوحامل کیتوسان حاوی نانو اکسیدگرافن و آگارز را برای بهبود ره‌ایش داروی ۵ فلورواوراسیل در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. نتایج آزمون پراکنش نوری دینامیکی نشان داد که میانگین اندازه ذرات برابر با 197 نانومتر است و همچنین مقدار پتانسیل زتا برابر با مثبت $23/5$ میلی‌ولت است (شکل ۲) [۲۸].

حمید و همکاران نانوحامل پایه کیتوسان حامل نانوسلنیوم را برای ره‌ایش داروی ضدسرطان فلورواوراسیل در بهبود درمان سرطان روده بررسی کردند. نتایج اندازه نانوحامل نشان داد که با حضور 10 و 20 میلی‌گرم از این دارو در نانو حامل، اندازه نانودارو به ترتیب برابر با $251/3$ نانومتر و $358/2$ نانومتر است.

جدول ۲ اندازه ذره و مقدار پتانسیل سطحی نانوحامل‌های ساخته‌شده [۴۰-۳۶].

پتانسیل زتا (میلی ولت)	اندازه ذرات (نانومتر)	دارو	نانو حامل
-----	۱۹۷/۵۶	۵ فلورووراسیل	کیتوسان-الیاف سلولز
۰/۷	۱۸۲/۸ - ۱۹۷/۹	۵ فلورووراسیل - کارمافور	پلی اتیلن گلیکول حاوی نانوذرات رزین استر (Rosin Ester)
۳۱/۲	۱۲۲/۷	۵ فلورووراسیل	کیتوسان، کربن کوانتوم ات و آپتامر
-----	۹۶۰/۸	۵ فلورووراسیل	نانوقفسه‌های کربنی و نانوکیتوسان
-----	۱۹۵	۵ فلورووراسیل	نانوطلا و ایزوپروپیل آکریل‌امید کو متیل آکریل‌اسید
۴۸/۲۴	۴۶۸/۳	۵ فلورووراسیل	کیتوسان حاوی نانوالومینا و نانوذرات اکسید آهن
۶۷	۲۷۲	۵ فلورووراسیل	کیتوسان حاوی آگارز و نانوگاما آلومینا
-----	۱۶۰	۵ فلورووراسیل	کیتوسان حاوی گالاکتوز و اسیداستیک
-----	۱۷۸/۹	۵ فلورووراسیل	کیتوسان با وزن مولکولی کم و تری‌پلی فسفات

دارو برابر با ۱۲۲/۷ نانومتر است و همچنین مقدار پتانسیل زتا برابر با مثبت ۳۱/۲ میلی‌ولت است. در جدول ۲، اندازه ذره و مقدار پتانسیل سطحی نانوحامل‌های ساخته‌شده از آزمون پراکنش نوری دینامیکی، جمع‌آوری شده است [۳۶].

۳ بررسی اندازه ذرات نانوحامل‌های دارویی به‌دست‌آمده از آزمون میکروسکوپ الکترونی

در پژوهشی از سیکلودکستین به همراه آلژینات و کیتوسان برای ره‌ایش داروی ۵ فلورووراسیل در رده سلولی L929، استفاده شد. نتایج اندازه ذرات نانوحامل به‌دست‌آمده از آزمون میکروسکوپ الکترونی نشان داد که اندازه ذرات نانوحامل برابر با ۲۷۰ نانومتر است. همان‌طور که در شکل ۳، مشخص است نانوحامل دارای ذرات کروی، متراکم و مجزا است. اندازه ذرات نانوحامل در آزمون پراکنش نوری دینامیکی بیشتر از این آزمون است. دلیل این تفاوت در آماده‌سازی نمونه در آزمون میکروسکوپ الکترونی است [۴۱].

چن و همکاران کیتوسان را برای ره‌ایش داروی ۵ فلورووراسیل انتخاب کردند. نانوحامل دارای ساختار کروی و سطح صاف بود. در این پژوهش اندازه ذرات نانوحامل به وسیله آزمون میکروسکوپ الکترونی، نشان داده نشد [۴۲].

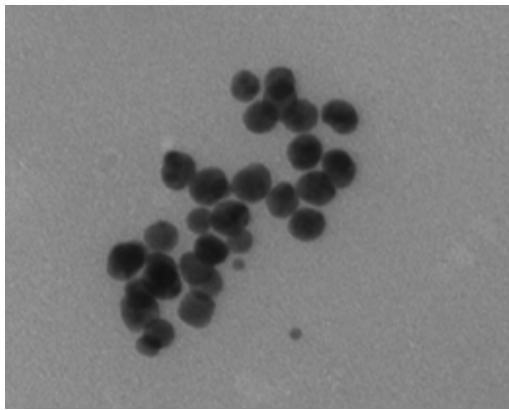
در پژوهشی دیگر، وانگ و همکاران نانوحامل پایه کیتوسان حاوی نانوذرات طلا را برای ره‌ایش داروهای دوکسوروبیسین و ۵ فلورووراسیل طراحی کردند. این تحقیق برای بهبود در

دارو برابر با ۲۵۴/۷۱ نانومتر است. محدوده اندازه ذرات بین ۵۰ تا ۵۰۰ نانومتر برای ره‌ایش دارو در پوست مناسب است. همچنین محدوده اندازه ذرات بین ۲۰ تا ۲۰۰ نانومتر برای تأثیرگذاری در محیط تومور سرطانی مفید است [۳۳].

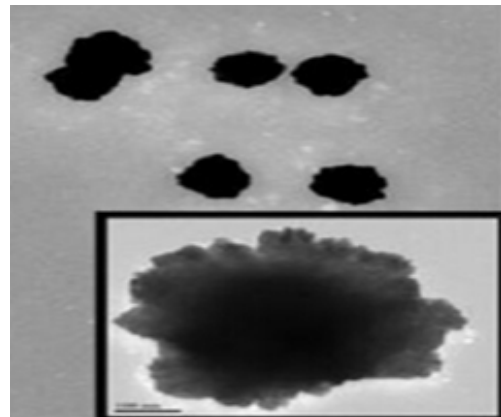
پژوهشگران نانوکامپوزیت حامل دارای ۵ فلورووراسیل حاوی پلی‌وینیل‌پیرولیدین، پلی‌آکرلیک‌اسید و نانولوله‌های کربنی طراحی کردند. نتایج نشان داد که، اندازه نانوذرات حدود ۲۸۰ نانومتر است که برای ره‌ایش دارو مناسب است. نانوکامپوزیت ساخته شده با دارو دارای مقدار پتانسیل زتای برابر منفی ۸ میلی‌ولت بود که نشان می‌دهد نانوکامپوزیت پایداری نسبتاً بالایی از خود نشان می‌دهد، زیرا برهم‌کنش بین بار مثبت نانوذره و بار منفی غشای سلولی منجر به این پایداری مناسب شده است. نانوکامپوزیت‌های با بار منفی در مقایسه با نانوذرات با بار مثبت، زیست‌سازگارتر هستند [۳۴].

فاضل و همکاران نانوحامل پایه کیتوسان حاوی نانوذرات اکسید آهن و پلی‌آکرلیک‌اسید برای ره‌ایش داروی ۵ فلورووراسیل بررسی کردند. نتایج نشان داد که، اندازه نانوحامل ۱۲۹ نانومتر است. کیتوسان و پلی‌آکرلیک‌اسید می‌تواند به‌عنوان پوسته‌ای برای نانوذرات اکسید آهن عمل کند و همچنین باعث افزایش اندازه نانوحامل می‌شود [۳۵].

محققان نانوحامل کیتوسان حاوی نانوذرات کوانتوم‌دات و آپتامر را برای ره‌ایش داروی ۵ فلورووراسیل در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. نتایج نشان داد که اندازه نانوحامل



شکل ۴ تصویر TEM نانوحامل پایه کیتوسان حاوی نانوذرات طلا و اسیدفولیک حاوی داروی ۵ فلورو اوراسیل [۴۴].



شکل ۳ تصویر TEM، سیکلودکسترین به همراه آلزینات، کیتوسان و داروی فلورو اوراسیل [۴۱].

مقدار کلوخگی کاهش می‌یابد. در این پژوهش اندازه نانوحامل به وسیله میکروسکوپ الکترونی، گزارش نشد [۴۶].

مارتین پزو و همکاران کامپوزیت کیتوسان و پلی‌لاکتیک گلیکول اسید را برای بهبود رهایش دارو ۵ فلورو اوراسیل در سرطان روده بررسی کردند. نتایج نشان داد که نانوحامل ساختار کروی دارد و اندازه ذرات نانوحامل برابر با اندازه به دست آمده از آزمون پراکنش دینامیکی (۲۲۰ الی ۳۳۰ نانومتر) است [۴۷].

محققان در سال ۲۰۲۳ نانوحامل کیتوسان حاوی نانواکسیدگرافن و آگارز را برای بهبود رهایش داروی ۵ فلورو اوراسیل در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. نتایج نشان داد که این نانوحامل ساختار کروی دارد و اندازه نانوحامل بین محدوده ۵۰ تا ۲۰۰ نانومتر است. ساختار کروی و همگن نانوحامل ساخته شده نشان از طراحی مناسب این نانوحامل برای رهایش مناسب دارو در محیط تومور است [۴۸].

در پژوهشی، کیتوسان به همراه عامل شبکه‌ای‌کننده تری‌پلی‌فسفات (TPP)، برای رهایش داروی فلورو اوراسیل در رده سلولی سرطان (B16F10) بررسی شد و نتایج نشان داد که اندازه ذرات نانوحامل برابر با ۲۱۲/۲۵ نانومتر و مقدار بار سطحی نانوحامل برابر ۲۲/۱ میلی‌ولت است [۴۹].

یزدیان و همکاران نانوحامل کیتوسان حاوی آگارز برای رهایش هم‌زمان دو دارو ۵ فلورو اوراسیل و کورکومین در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. نتایج نشان داد که مقدار اندازه ذرات نانوحامل برابر با ۳۴۱ نانومتر است. افزودن نانوذرات در هر مرحله برای ساخت نانوحامل باعث افزایش اندازه ذرات شده است و همچنین آزمون میکروسکوپ الکترونی ساختار هسته-پوسته را تأیید کرد [۵۰].

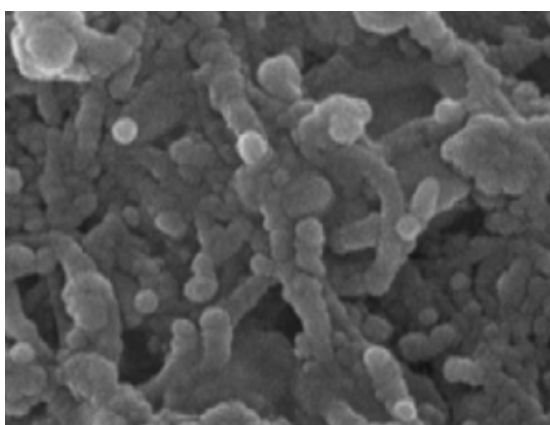
نانوحامل کیتوسان حاوی نانوذرات کربن کوانتوم‌دات، آپتامر

درمان تومور مغزی است. نتایج نشان داد که نانوحامل دارای شکل کروی و مثلثی است [۴۳].

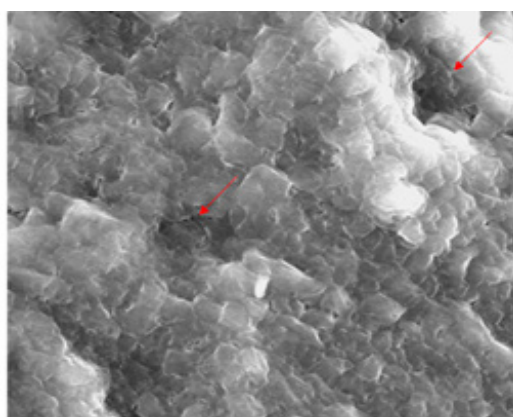
سینگ و همکاران در تحقیقی از نانوحامل پایه کیتوسان حاوی نانوذرات طلا و اسیدفولیک برای رهایش داروی ۵ فلورو اوراسیل در رده سلولی سرطان سینه استفاده کردند (شکل ۴). نتایج این تحقیق نشان داد که اندازه ذرات نانوحامل برابر با ۳۳ نانومتر است. اندازه ذرات به دست آمده از آزمون پراکنش نوری برابر با ۱۴۹/۳ نانومتر بود. دلیل این تفاوت این است که در آزمون پراکنش نوری به دلیل تورم نانوحامل در محیط آبی، مقدار اندازه ذرات نانوحامل بیشتر می‌شود و در آزمون میکروسکوپ الکترونی در حالت خشک اندازه‌گیری می‌شود. علاوه بر این، ممکن است مقداری کلوخگی نانوذرات موجود در نانوحامل در محیط آبی وجود داشته باشد که باعث افزایش اندازه ذرات نانوحامل می‌شود [۴۴].

کیون و همکاران با ساقه‌های برنج حاوی سلولز که به صورت نانوذره درآمده بود و نانو تاره (Nanowhisker)، نام‌گذاری کرده بودند، توانستند با کیتوسان به عنوان پوشش و اکسید آهن، نانوحاملی برای بهبود رهایش داروی ۵ فلورو اوراسیل در بهبود درمان سرطان روده طراحی کنند. نتایج نشان داد که اندازه نانوحامل برابر با ۳۷/۱۶ نانومتر بوده و همچنین دارای ساختار کروی است [۴۵].

در پژوهشی دیگر بدار و همکاران نانوحامل حاوی کیتوسان و اسیدفولیک و نانوذرات چارچوب آلی فلزی از نوع (MIL-88B) برای بهبود درمان سرطان در رده سلولی HEK293 و SW480 بررسی شد. نتایج نشان داد که حضور دارو در نانوذرات چارچوب آلی فلزی، باعث افزایش تورم این کامپوزیت می‌شود. همچنین پس از افزودن کیتوسان و اسیدفولیک به این کامپوزیت،



شکل ۶ تصویر TEM، نانوکامپوزیت حاوی پلی‌وینیل‌پیرولیدین، پلی‌آکریلیک‌اسید و نانولوله‌های کربنی و ۵ فلورووراسیل [۴۴].



شکل ۵ تصویر TEM، نانوحامل پایه کیتوسان حاوی ژلاتین، آلژینات و ۵ فلورووراسیل [۴۵].

نانولوله‌های کربنی به صورت طویل در این ساختار قرار گرفتند. این ساختار نشان‌دهنده این است که حضور نانولوله‌های کربنی در نانوحامل، باعث تغییر آن نشده است و به خوبی در این نانوحامل پراکنده شده است [۳۵].

فاضل و همکاران نانوحامل پایه کیتوسان حاوی نانوذرات اکسید آهن و پلی‌آکریلیک‌اسید برای رهایش داروی فلورووراسیل بررسی کردند. در این پژوهش اندازه نانوحامل گزارش نشد. همچنین افزودن نانوذرات اکسید آهن مورفولوژی سطح هیدروژل را تغییر داده است. با این حال، این ساختار می‌تواند منجر به رهایش آسان‌تر محلول بافر شده و منجر به انتشار سریع‌تر دارو از نانوحامل می‌شود [۲۸].

محققان نانوحامل کیتوسان حاوی نانوذرات کوانتوم‌دات و آپتامر را برای رهایش داروی ۵ فلورووراسیل در رده سلولی سرطان سینه بررسی کردند. نتایج نشان داد که اندازه نانوحامل برابر با ۱۲۲/۷ نانومتر است و همچنین نانوذرات کوانتوم‌دات ساختار کروی در نانوحامل دارند. وجود سطح ناهموار در نانوذره به دلیل وجود دارو در آن است. در جدول ۳، اندازه

و گاندریک‌اسید برای رهایش داروی ۵ فلورووراسیل در رده سلولی سرطان سینه بررسی شد. نتایج این پژوهش نشان داد که نانوحامل ساختار کروی دارد و محدوده اندازه ذرات بین ۱۰۰ تا ۳۰۰ نانومتر است [۴۸].

ارشد فرید و همکاران نانوحامل پایه کیتوسان حاوی ژلاتین، آلژینات برای بهبود درمان پوستی (داروی ۵ فلورووراسیل) طراحی کردند. نتایج نشان داد که نانوحامل ساختار شبکه‌ای متراکم و متخلخل (فلش قرمز رنگ) دارد. همچنین حفره‌های موجود در هیدروژل به دلیل وجود نانوذرات در الیاف است. وجود منافذ به آزادسازی دارو و نانوذرات از شبکه پلیمری کمک می‌کند. ساختار متراکم این نانوحامل نشان از پایداری هیدروژل ساخته شده دارد (شکل ۵).

پژوهشگران نانوکامپوزیت حاوی پلی‌وینیل‌پیرولیدین، پلی‌آکریلیک‌اسید و نانولوله‌های کربنی طراحی کردند (شکل ۶). در این نانوحامل داروی ۵ فلورووراسیل بارگذاری شد. نتایج نشان داد که اندازه ذرات در محدوده بین ۷۶ تا ۱۲۰ نانومتر است و همچنین نانولوله‌ها ساختار متراکم و ناهمواری دارد. همچنین

جدول ۳ اندازه ذره و مقدار پتانسیل سطحی به دست آمده از آزمون میکروسکوپ الکترونی [۴۰-۲۵].

اندازه ذرات (نانومتر)	دارو	نانوحامل
۱۲۷/۲ - ۲۲۲/۶	۵ فلورووراسیل و کارمافور	پلی‌اتیلن گلیکول حاوی نانوذرات رزین استر (Rosin Ester)
۵۰۰	کورکومین و ۵ فلورووراسیل	کیتوسان حاوی نانوذرات آگارز
۱۲۲/۷	۵ فلورووراسیل	کیتوسان، کربن کوانتوم دات و آپتامر
۳۰۰	۵ فلورووراسیل	کیتوسان حاوی نانو آلومینا و نانوذرات اکسید آهن

جدول ۴ اندازه نانوحامل‌های ساخته شده به دست آمده از آزمون میکروسکوپ الکترونی [۳۴-۴۴].

اندازه ذرات (نانو متر)	دارو	نانو حامل
۳۰	کورکومین	کیتوسان حاوی، آگارز و نانورس
۹۱۰-۸۶۰	کورکومین	کیتوسان حاوی نانوذرات اکسید آهن نوع سوم و نانوذرات اکسیدگرافن
۲۳-۳۴/۳	کورکومین	نانوذرات اکسید آهن، گرافن کوانتوم دات و فولیک اسید
۱۶۰	سیسپلاتین	فلوروسنت (Fluorescent ABC-Triblock)
۱۱۰-۷۵	کوئرستین	پلی وینیل پیرولیدون و پلی وینیل الکل حاوی نانوذرات اکسید تیتانیوم
۳۷۰-۲۰۰	کوئرستین	پلی آکرلیک اسید، پلی وینیل پیرولیدون
۴۵۰	کوئرستین	پلی وینیل پیرولیدون و ژلاتین حاوی نانوذرات اکسیدگرافن
۱۴۸/۲	کوئرستین	کیتوسان حاوی نانورس و نانوذرات اکسید آهن
۲۳۰	کورکومین	کیتوسان حاوی ژلاتین و نانوذرات کربن کوانتوم دات

انسان می‌شود. در بیشتر تحقیقات اندازه ذرات مناسب برای رهایش هدفمند نانوداروهای ضد تومور، مقدار کمتر از ۳۰۰ یا ۲۰۰ نانومتر گزارش شده است [۴۸]. در جدول ۵، اندازه ذرات نانوحامل‌های جدید طراحی شده به وسیله آزمون پراکنش نوری دینامیکی جمع‌آوری شده است.

۵ نتیجه‌گیری

محدوده پتانسیل زتا بین ۳۰- تا ۳۰+ میلی‌ولت برای طراحی نانوحامل بسیار مناسب است؛ زیرا باعث پایداری نانوحامل در جریان خون و همچنین ماندگاری زیاد در جریان خون می‌شود. نیروی دافعه الکترواستاتیکی بیش از ۳۰ میلی‌ولت باعث پایداری نانوحامل می‌شود. اگر اندازه ذرات کمتر از ۲۰۰ نانومتر باشد، منجر به بهبود توزیع در داخل سامانه و در بدن انسان می‌شود و در بافت تومور سرطانی می‌تواند نفوذ کند. پتانسیل زتای بالای مقدار ۳۰ میلی‌ولت بسیار مناسب است، زیرا باعث ایجاد دافعه الکترواستاتیکی می‌شود و می‌تواند از کلوخگی ذرات جلوگیری کند. با هر مرحله اضافه شدن نانوذرات به نانوحامل، اندازه نانوحامل افزایش می‌یابد. این افزایش بدان معناست که سنتز نانوحامل به درستی انجام شده است. همچنین، نانوکامپوزیت‌های با بار منفی طولانی‌تر در جریان خون باقی می‌مانند؛ زیرا آن‌ها آهسته‌تر از نانوکامپوزیت‌های با بار مثبت حرکت می‌کنند. در بیشتر تحقیقات استفاده از سطح فعال ۸۰، باعث ایجاد پتانسیل زتای منفی شده است. بر اساس تحقیقات گذشته، مقدار پتانسیل

ذره و مقدار پتانسیل سطحی نانوحامل‌های ساخته شده از آزمون میکروسکوپ الکترونی، جمع‌آوری شده است [۴۵].

۴ بررسی اندازه ذرات نانوحامل‌های دارویی برای رهایش داروهای ضد تومور به روش آزمون‌های میکروسکوپ الکترونی و پراکنش دینامیکی

در جدول ۴، اندازه ذرات از آزمون میکروسکوپ الکترونی گزارش شده است. به‌طور کلی تفاوت اندازه نانوحامل به دست آمده از FESEM و DLS، به دلیل این است که در آزمون پراکنش نوری، قطر هیدرودینامیکی هسته ذرات که پوشش یافته است، تعیین می‌شود و در حالت تعلیقی است ولی در آزمون میکروسکوپ الکترونی، اندازه‌گیری ذرات در حالت جامد است [۴۹]. بنابراین مطابق با پژوهش‌های اخیر در مورد نانوحامل، انتظار می‌رود که اندازه نانوحامل از DLS باید بیشتر از نتایج به دست آمده از FESEM باشد [۴۴-۵۰].

در جدول ۴، اندازه ذرات نانوحامل‌های جدید طراحی شده جمع‌آوری شده است. همان‌طور که مشخص است استفاده از داروی کورکومین و کوئرستین بسیار زیاد بوده است که به دلیل خواص پاداکسندگی و سمیت کم آن‌ها در شیمی‌درمانی بوده است. اندازه نانوذرات یکی از عوامل مهم و تأثیرگذار در نانوداروهای ضد تومور است [۴۷]. محدوده پتانسیل زتا بین ۳۰- تا ۳۰+ میلی‌ولت برای طراحی نانودارو بسیار مناسب است؛ زیرا باعث پایداری نانوسامانه در جریان خون در بدن

جدول ۵ اندازه ذرات نانوحامل‌های دارویی برای رهایش داروهای ضدتومور به روش آزمون پراکنش دینامیکی [۴۴-۵۰].

نانوحامل	دارو	اندازه ذرات (نانومتر)	پتانسیل زتا (میلی‌ولت)
کیتوسان حاوی، آگارز و نانورس	کورکومین	۳۴۰-۴۶۰	۴۷
کیتوسان حاوی نانوذرات آلبومین	متو ترکسات	۷۳۳-۲۳۴	۳۸/۷۰
کیتوسان حاوی نانوذرات اکسید آهن نوع سوم و نانوذرات اکسید گرافن	کورکومین	۹۱۰-۸۶۰	۳۴ تا ۳۷/۳-
کیتوسان حاوی نانولوله هالوزیت و نانولوله کربنی	کورکومین	۲۶۷/۳۷	۳۲/۵
فلوروسنت (Fluorescent ABC-Triblock)	سیسپلاتین	۱۶۰	-----
لیپوزوم حاوی نانوذرات چارچوب آلی فلزی از نوع نانوذرات آهن نوع سوم	دوکسوروبیسین	۲۸۷/۳	-----
پلی‌وینیل‌پیرولیدون و پلی‌وینیل‌الکل حاوی نانوذرات اکسید تیتانیوم	کوئرستین	۳۳۰	۵۱
کیتوسان، پلی‌وینیل‌پیرولیدون و نانوذرات اکسید آهن	دوکسوروبیسین	۲۴۷	۳۱/۲
پیرولیدون، هیدروکسی‌آپاتیت حاوی آگارز	کوئرستین	۵۳۶-۴۴۰	۲۸/۱ تا ۲۹/۵-
کیتوسان، پلی‌وینیل‌پیرولیدون حاوی نانوذرات آلومینا	دوکسوروبیسین	۱۴۱	۴۷-
پلی‌آکرلیک‌اسید، پلی‌وینیل‌پیرولیدون، حاوی نانوذرات گاما آلومینا	کوئرستین	۴۰۲/۴	۳۴/۹
نانولوله‌های کربنی چنددیواره و کربوکسی هیدرات لیگاند کربوهیدرات از نوع گالاکتوز، مانوز و لاکتوز باشد	دوکسوروبیسین	۱۵۷ و ۲۰۴، ۱۷۱	۱۵/۹ و ۱۶/۶، ۱۹/۷
کیتوسان، نانورس، و نانوذرات کربن کوانتوم‌دات حاوی نیتروژن	دوکسوروبیسین	۲۷۶/۸۰	۳۱/۵
ژلاتین و نانوذرات کربن کوانتوم‌دات	کورکومین	۲۱۶/۸	۲۵ تا ۷۵
کربوکسی متیل سلولز، ژلاتین و نانوذرات چارچوب آلی فلزی از نوع ایمیدازولات زئولیتی	کوئرستین	۲۵۰	۴۰/۱-
کربوکسی‌متیل سلولز و نشاسته حاوی نانوذرات اکسید گرافن کاهش یافته	کورکومین	۴۵۵-۲۴۷	۵۲/۶-
پلی‌وینیل‌پیرولیدون و ژلاتین حاوی نانوذرات اکسید گرافن	کوئرستین	۴۶۸	۴۰-
کیتوسان حاوی نانورس و نانوذرات اکسید آهن	کوئرستین	۱۶۱/۳	۵۳
کیتوسان حاوی نانو هالوزیت و نانوذرات گرافیت نیتريد کربن	کوئرستین	۴۵۴/۶۵	۵۵/۲۳

است و باعث ایجاد اثر EPR می‌شود. تفاوت اندازه نانوحامل به‌دست‌آمده از آزمون میکروسکوپ الکترونی و پراکنش نوری دینامیکی، به این دلیل است که در آزمون پراکنش نوری، قطر هیدرودینامیکی تعیین می‌شود و نمونه در حالت تعلیق است ولی در آزمون میکروسکوپ الکترونی، اندازه‌گیری ذرات در حالت جامد است.

زتای به‌دست‌آمده بیش از ۳۰ میلی‌ولت کاملاً پایدار در نظر گرفته می‌شوند. این مقدار بار سطحی دافعه الکترواستاتیکی کافی را القا می‌کند تا اطمینان حاصل شود که تجمع ذرات مشکلی برای نانوحامل ایجاد نخواهد کرد. در بیشتر تحقیقات اندازه ذرات مناسب برای رهایش هدفمند نانوحامل‌های دارویی را مقدار کمتر از ۳۰۰ یا ۲۰۰ نانومتر گزارش کرده‌اند. این مقدار مناسب برای کاربرد رهایش دارو برای انتشار در بین بافت‌ها

مراجع

1. Kazemi S., Pourmadadi M., Yazdian F., Ghadami A., The Synthesis and Characterization of Targeted Delivery Curcumin Using Chitosan-Magnetite-Reduced Graphene Oxide as Nano-Carrier, *Int J Biol Macromol*, 186,554-562, **2021**.
2. Pourmadadi M., Ahmadi MJ., Abdouss M., Yazdian F., Rashedi H., Navaei-Nigjeh M., Hesari Y., The Synthesis and Characterization of Double Nanoemulsion for Targeted Co-Delivery of 5-Fluorouracil and Curcumin Using pH-Sensitive Agarose/Chitosan Nanocarrier, *J Drug Deliv Sci Technol*, 70,102849, **2022**.
3. Omrani Z., Pourmadadi M., Yazdian F., Rashedi H., Preparation and Characterization of pH-Sensitive Chitosan/Starch/MoS₂ Nanocomposite For Control Release of Curcumin Macromolecules Drug Delivery; Application in The Breast Cancer Treatment, *Int J Biol Macromol*, 250,125897, **2023**.
4. Shakouri S., Pourmadadi M., Abdouss M., Rahdar A., Pandey S., pH-responsive Double Emulsion System for Targeted Anticancer Therapy Based on Polyacrylic Acid-Polyvinyl Pyrrolidone Containing Carbon Nanotubes for 5-Fluorouracil As an Anticancer Medication, *Inorg Chem Commun*, 158(Part 1),111494, **2023**.
5. Zoghi M., Pourmadadi M., Yazdian F., Navaei Nigjeh M., Rashedi H., Sahraeian R., Synthesis and Characterization of Chitosan/Carbon Quantum Dots/Fe₂O₃ Nanocomposite Comprising Curcumin For Targeted Drug Delivery in Breast Cancer Therapy, *Int J Biol Macromol*, 249,125788, **2023**.
6. EshaghiMM., Pourmadadi M., Rahdar A., Díez-Pascual AM., Improving Quercetin Anticancer Activity Through A Novel Polyvinylpyrrolidone/Polyvinyl alcohol/TiO₂ Nanocomposite, *J Drug Deliv Sci Technol*, 81,104304, **2023**.
7. Najafabadi AP., Pourmadadi M., Yazdian F., Rashedi H., Rahdar A., Díez-Pascual AM., pH-Sensitive Ameliorated Quercetin Delivery Using Graphene Oxide Nanocarriers Coated With Potential Anticancer Gelatin-Polyvinylpyrrolidone Nanoemulsion With Bitter Almond Oil, *J Drug Deliv Sci Technol*, 82,104339, **2023**.
8. Rahmani E., Pourmadadi M., Ghorbanian SA., Yazdian F., Rashedi H., Navaee M., Preparation of a pH-Responsive Chitosan-Montmorillonite-Nitrogen-Doped Carbon Quantum Dots Nanocarrier For Attenuating Doxorubicin Limitations in Cancer Therapy, *Eng Life Sci.* ,22,634-649, **2022**.
9. Abdouss A., Pourmadadi M., Zahedi P., Abdouss M., Yazdian F., Rahdar A., Díez-Pascual AM, Green Synthesis of Chitosan/Polyacrylic Acid/Graphitic Carbon Nitride Nanocarrier As a Potential PH-Sensitive System for Curcumin Delivery to MCF-7 Breast Cancer Cells, *Int J Biol Macromol*, 242(Part3), 125134, **2023**.
10. Pourmadadi M., Ahmadi MJ., Yazdian F., Synthesis of A Novel PH-Responsive Fe₃O₄/Chitosan/Agarose Double Nanoemulsion As a Promising Nanocarrier with Sustained Release of Curcumin to Treat MCF-7 Cell Line, *Int J Biol Macromol*, 235,123786, **2023**.
11. Bayat F., Pourmadadi M., Eshaghi MM., Improving Release Profile and Anticancer Activity of 5-Fluorouracil for Breast Cancer Therapy Using a Double Drug Delivery System: Chitosan/Agarose/ γ -Alumina Nanocomposite@Double Emulsion, *J Clust Sci.*, 34, 2565-2577, **2023**.
12. Rajaei M., Rashedi H., Yazdian F., Navaei-Nigjeh M., Rahdar A., Díez-Pascual AM., Chitosan/Agarose/Graphene Oxide Nanohydrogel As Drug Delivery System of 5-Fluorouracil in Breast Cancer Therapy, *J Drug Deliv Sci Technol*, 82,104307, **2023**.
13. Pourmadadi M., Darvishan S., Abdouss M., Yazdian F., Rahdar A., Díez-Pascual AM., pH-Responsive Polyacrylic Acid (PAA)-Carboxymethyl Cellulose (CMC) Hydrogel Incorporating Halloysite Nanotubes (HNT) For Controlled Curcumin Delivery, *Ind Crops Prod*, 197,116654, **2023**.
14. Oštovar S., Pourmadadi M., Shamsabadipour A., Mashayekh P., Nanocomposite of Chitosan/Gelatin/Carbon Quantum Dots As a Biocompatible and Efficient Nanocarrier For Improving the Curcumin Delivery Restrictions to Treat Brain Cancer, *Int J Biol Macromol*, 242, 124986, **2023**.
15. Gerami AE, Pourmadadi M, Fatoorehchi H, Yazdian F, Rashedi H, Nigjeh MN. Preparation of pH-Sensitive Chitosan/Polyvinylpyrrolidone/ α -Fe₂O₃ Nanocomposite for Drug Delivery Application: Emphasis on Ameliorating Restrictions, *Int J Biol Macromol*, 173,409-420, **2021**.
16. Samadi A., Pourmadadi M., Yazdian F., Rashedi H., Navaei-Nigjeh M., Eufrasio-da-silva T., Ameliorating Quercetin Constraints in Cancer Therapy with pH-Responsive Agarose-Polyvinylpyrrolidone-Hydroxyapatite Nanocomposite Encapsulated in Double Nanoemulsion, *Int J Biol Macromol*, 182,11-25, **2021**.
17. Ematollahi E., Pourmadadi M., Yazdian F., Fatoorehchi H., Rashedi H., Navaei Nigjeh M., Synthesis and Characterization of Chitosan/Polyvinylpyrrolidone Coated Nanoporous

- γ -Alumina As a pH-Sensitive Carrier for Controlled Release of Quercetin, *Int J Biol Macromol*, 183,600-613, **2021**.
18. Darvishan S., Pourmadadi M., Abdouss M., Mazinani S., Yazdian F., Rahdar A., Díez-Pascual AM., Gamma Alumina Coated-PAA/PVP Hydrogel As Promising Quercetin Nanocarrier: Physiochemical Characterization and Toxicity Activity, *J Drug Deliv Sci Technol*, 84,104500, **2023**.
19. Pourmadadi M., Aslani A., Abdouss M., Synthesis and Characterization of Biological Macromolecules Double Emulsion Based on Carboxymethylcellulose/Gelatin Hydrogel Incorporated with ZIF-8 As Metal Organic Frameworks for Sustained Anti-Cancer Drug Release. *Int J Biol Macromol*, 243,125168, **2023**.
20. jalli N., Pourmadadi M., Yazdian F., Rashedi H., Navaei-Nigjeh M., Díez-Pascual AM., Chitosan/Gamma-Alumina/Fe₃O₄@5-FU Nanostructures as Promising Nanocarriers: Physiochemical Characterization and Toxicity Activity, *Molecules*, 27,5369, **2022**.
21. Darvishan S., Pourmadadi M., Abdouss M., Mazinani S., Yazdian F., Rahdar A., Díez-Pascual AM., Gamma alumina coated-PAA/PVP Hydrogel as Promising Quercetin Nanocarrier: Physiochemical Characterization and Toxicity Activity, *J Drug Deliv Sci Technol*, 84,104500, **2023**.
22. Parvaneh S., Pourmadadi M., Abdouss M., Pourmousavi SA., Yazdian F., Rahdar A., Díez-Pascual AM., Carboxymethyl Cellulose/Starch/Reduced Graphene Oxide Composite as a pH-Sensitive Nanocarrier for Curcumin Drug Delivery, *Int J Biol Macromol*, 241,124566, **2023**.
23. Eshaghi M., Pourmadadi M., Rahdar A., Díez-Pascual AM., Novel Carboxymethyl Cellulose-Based Hydrogel with Core-Shell Fe₃O₄@SiO₂ Nanoparticles for Quercetin Delivery, *Materials*, 15,8711, **2022**.
24. Ahmadi MJ., Pourmadadi M., Ghorbanian SA., Yazdian F., Rashedi H., Ultra PH-Sensitive Nanocarrier Based on Fe₂O₃/Chitosan/Montmorillonite for Quercetin Delivery, *Int J Biol Macromol*, 191,738-745, **2021**.
25. Haseli S., Pourmadadi M., Samadi A., A Novel pH-Responsive Nanoniosomal Emulsion for Sustained Release of Curcumin From a Chitosan-Based Nanocarrier: Emphasis on the Concurrent Improvement of Loading, Sustained Release, and Apoptosis Induction, *Biotechnol Prog*, 38, 3280, **2022**.
26. Sabzini M., Pourmadadi M., Yazdian F., Khadiv-Parsi P., Rashedi H., Development of Chitosan/Halloysite/gGraphitic-Carbon Nitride Nanovehicle for Targeted Delivery of Quercetin to Enhance Its Limitation in Cancer Therapy: An in Vitro Cytotoxicity Against MCF-7 Cells. *Int J Biol Macromol*, 226,159-171, **2022**.
27. Karami MH., Pourmadadi M., Abdouss M., Kalae MR., Moradi O., Rahdar A., Díez-Pascual AM., Novel Chitosan/ γ -Alumina/Carbon Quantum Dot Hydrogel Nanocarrier For Targeted Drug Delivery, *Int J Biol Macromol*, 251,126280, **2023**.
28. Karami MH., Abdouss M., Kalae M.R., MoradiO., A Review of Hydrogels Containing Fibers in Drug Delivery Systems: A Review Study, Iran polymer technology, *Research and development*, In Press, **2023**.
29. Karami MH, Abdouss M, Kalae M, Moradi O. Chitosan-Based Nanocarriers for the Release of the Anticancer Drug Curcumin: A Review, *Nashrieh Shimi va Mohandesi Shimi Iran*, In Press, **2023**.
30. Karami MH., Abdouss M., Kalae M.R., MoradiO., Application of Hydrogel Nanocomposites in Biotechnology: A Review Study, Iran PolymerTechnology, *Research and Development*, In Press, **2023**.
31. Karami M., Abdouss M., Kalae M., Moradi O., Investigating the Antibacterial Properties of Chitosan Nanocomposites Containing Metal Nanoparticles For Using in Wound Healings: A Review Study, *Basparesh*, InPress, **2023**.
32. Karami M. H., Abdouss M., Kalae M., MoradiO. The Application of Chitosan-Based Nanocarriers in Improving the Release of the Anticancer Drug Quercetin: A Review Study, *Nano World*, 19, 21-11, **2023**.
33. Zhang Z., He Z., Liang R., Ma Y., Huang W., Jiang R., Fabrication of a Micellar Supramolecular Hydrogel for Ocular Drug Delivery, *Biomacromolecules*, 17,798-807, **2016**.
34. Satarkar NS., Biswal D., Hilt JZ., Hydrogel Nanocomposites: A Review of Applications as Remote Controlled Biomaterials, *Soft Matter*, 6,2364 -71, **2010**.
35. Sun X., Liu C., Omer AM., Lu W., Zhang S., Jiang X., PH Sensitive ZnO/Carboxymethyl Cellulose/Chitosan Bionanocomposite Beads for Colon-Specific Release of 5-Fluorouracil, *Int J Biol Macromol*, 128,468-79, **2019**.
36. Gholamali I., Hosseini SN., Alipour E., Yadollahi M., Preparation and Characterization of Oxidized Starch/CuO Nanocomposite Hydrogels Applicable in a Drug Delivery System, *Starch/Stärke*, 71,1800118, **2019**.
37. Meenach SA., Shapiro JM., Hilt JZ., Anderson KW., Characterization of PEG-Iron Oxide Hydrogel Nanocomposites for Dual Hyperthermia and Paclitaxel Delivery, *J Biomater Sci Polym Ed*, 24,1112-26, **2013**.
38. Zhao F., Yao D., Guo R., Deng L., Dong A., Zhang J., Composites of Polymer Hydrogels and Nanoparticulate Systems for

- Biomedical and Pharmaceutical Applications, *Nanomaterial*, 5, 2054 - 130, **2015**.
39. Sannino A., Demitri C., Madaghiele M., Biodegradable Cellulosebased Hydrogels: Design and Spplications, *Material*, 2,353- 73, **2009**.
40. Ma J., Li X., Bao Y., Advances in Cellulose-Based Super-absorbent Hydrogels, *RSC Adv*, 5, 59745-57, **2015**.
41. Lombardo D., KiselevMA., CaccamoMT., Smart Nanoparticles for Drug Delivery Application: Development of Versatile Nanocarrier Platforms in Biotechnology and Nanomedicine, *J Nanomed*, 2019,1-29, **2019**.
42. HeM., Zhao Y., Duan J.,Wang Z., ChenY., Zhang L., Fast Contact of Solid-Liquid Interface Created High Strength Multi-Layered Cellulose Hydrogels with Controllable Size, *ACS Appl Mater Interfaces*, 6,1872-8, **2014**.
43. Qiu X., Hu S., Smart Materials Based on Cellulose: A Review of the Preparations, Properties, and Applications, *Material*, 6,738- 81, **2013**.
44. Alipour H., Koosha M., Sarraf Shirazi M.J., and Jebali A., Modern Commercial Wound Dressings and Introducing New Wound Dressings for Wound Healing: A Review, *Basparesh*, 6,65-80, **2017**.
45. Chouhan D., Dey N., Bhardwaj N., and Mandal B.B., Emerging and Innovative Approaches for Wound Healing and Skin Regeneration: Current Status and Advances, *Biomaterials*, 216,119267, **2019**.
46. Yang J.A., Yeom J., Hwang B.W., Hoffman A.S., and Hahn S.K., In Situ Forming Injectable Hydrogels for Regenerative Medicine, *Prog. Polym. Sci*, 39, 1973-1986, **2014**.
47. Kamoun E.A., Kenawy E.-R.S., and Chen X., A Review on Polymeric Hydrogel Membranes for Wound Dressing Applications: PVA-Based Hydrogel Dressings, *J. Am. Acad. Derm*, 8, 217-233, **2017**.
48. Zahedi P., Rezaeian I., RanaciSiadat S.O., Jafari S.H., and Supaphol P., A Review on Wound Dressings with an Emphasis on Electrospun Nanofibrous Polymeric Bandages, *Polym. Adv. Technol*, 21, 77-95, **2010**.
49. Wood R., Williams R., and Hughes L., Foam Elastomer Dressing in the Management of Open Granulating Wounds: Experience with 250 Patients, *J. Brit. Surg*, 64, 554-557, **1977**.
50. Ruel-Gariepy E. and Leroux J.C., In Situ Forming Hydrogels-Review of Temperature Sensitive Systems, *Europ. J. Pharm. Biopharm*, 58, 409-426, **2004**.