

# مروری بر نانوذرات الماس و کاربردهای آن در داروسازی و پزشکی

دکتر محمدرضا روئینی<sup>۱</sup>، دکتر یلدا حسین‌زاده اردکانی<sup>۱</sup>، دکتر نوید نیشابوری‌نژاد<sup>۲</sup>

۱. گروه فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
۲. دستیار گروه فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

## ■ مقدمه

دارورسانی استفاده نمود. یکی دیگر از آلتروپ‌های کربن که در چند دهه اخیر خصوصاً در علوم پزشکی، بسیار مورد توجه قرار گرفته است، نانوذرات الماس یا به اختصار نانوالماس‌ها می‌باشند (۱).

در طی چند دهه اخیر، نانومواد بر پایه کربن (CBN) به دلیل خواص منحصر به فرد فیزیکی و شیمیایی مانند ویژگی هدایت حرارتی، الکتریکی و مقاومت مکانیکی بالا، خواص نوری و توانایی اتصال به طیف وسیعی از مولکول‌ها، بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. این نانوذرات به دسته‌های گوناگونی تقسیم می‌شوند که همگی آلتروپ‌های کربن محسوب می‌گردند. به‌عنوان مثال، از این دسته می‌توان به نانوتیوب‌های کربنی (Carbon Nano Tubes)، گرافن (Graphen)، فولرن (Fulleren) و کوانتوم دات‌های کربنی (Car-bon Quantum Dots) اشاره نمود. در کنار مزایای ذکر شده، مطالعه‌های سلولی و حیوانی نشان داده‌اند که می‌توان از این دسته از نانوذرات در سیستم‌های

## ■ تاریخچه نانوالماس‌ها

در سال ۱۹۶۳ دانشمندان مؤسسه تحقیقاتی All-Union شوروی، به‌صورت تصادفی متوجه شدند که در حین انفجارهای هسته‌ای که در فرآیند آغاز آن‌ها از چاشنی‌های انفجاری کربنی استفاده شده بود، نانوذراتی با ساختار الماس تشکیل می‌گردد. این اتفاق سرآغاز بررسی‌های بیشتر و یافتن کاربردهای متفاوت برای این دسته از نانومواد در حوزه‌های مختلف علمی از علوم مهندسی گرفته تا علوم پزشکی گردید (۲).

## ■ ساختار نانوالماس‌ها

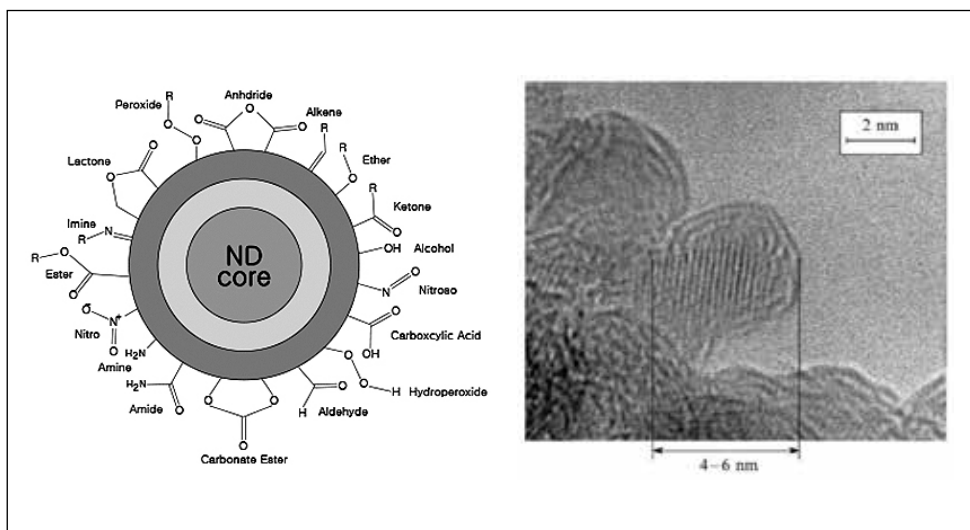
آزمایش‌ها و بررسی‌های مختلف نشان دادند که این نانوذرات دارای یک ساختار هسته-پوسته (Core-Shell) می‌باشند، به نحوی که در قسمت مرکزی (هسته) آن‌ها، ساختار کریستال به صورت الماس و در قسمت خارجی (پوسته) به صورت گرافیت قرار گرفته است. همچنین در بخش پوسته این نانوذرات، گروه‌های عاملی متنوعی از جمله فنل، سولفونیک اسید، کربوکسیلیک اسید و گروه هیدروکسیل نیز ممکن است وجود داشته باشند. وجود این گروه‌های عاملی و همچنین امکان ایجاد تغییر در آن‌ها این امید را به محققان داد که بتوانند از این نانوذرات در امر داروسازی و نیز سایر حوزه‌های داروسازی و پزشکی استفاده نمایند (شکل ۱) (۳).

## ■ روش‌های ساخت نانوالماس‌ها

□ روش‌های آزمایشگاهی ساخت نانوالماس‌ها  
تاکنون روش‌های گوناگونی برای ساخت و سنتز این نانوالماس‌ها استفاده شده است. از جمله روش‌های پرکاربردی که در مقیاس آزمایشگاهی استفاده می‌شوند می‌توان به سنتز هیدروترمال (Hydrothermal Synthesis)، سنتز الکتروشیمیایی (Electrochemical Synthesis)، سنتز با امواج فراصوت (Ultrasound Synthesis)، بمباران یونی (Ion Bombardment) و بمباران لیزری (Laser Bombardment) اشاره نمود (۴).

## □ روش صنعتی ساخت نانوالماس‌ها

از مزایای مهم این نانوالماس‌ها، وجود روش استاندارد تولید در مقیاس صنعتی می‌باشد که به آن سنتز انفجاری (Detonation Synthesis) و



شکل ۱ - تصویر شماتیک و تصویر میکروسکوپ الکترونی از نانوذرات الماس

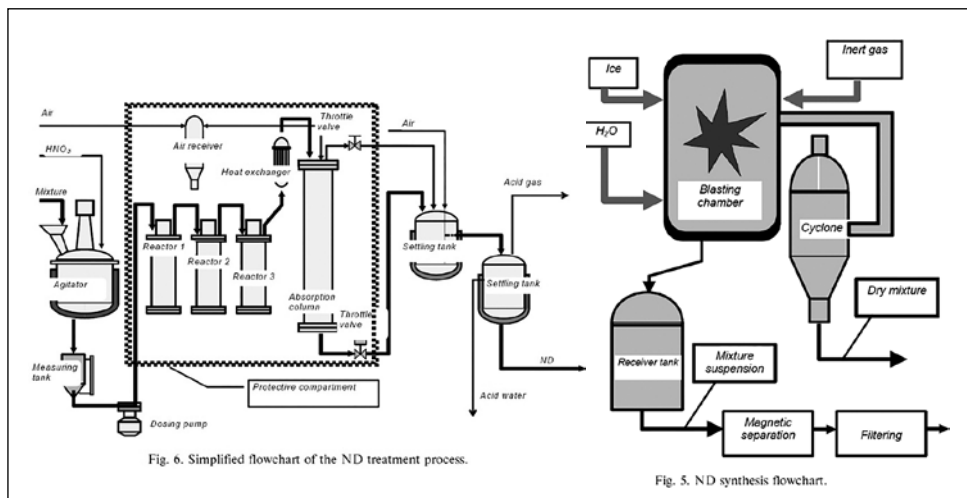


Fig. 6. Simplified flowchart of the ND treatment process.

Fig. 5. ND synthesis flowchart.

شکل ۲ - تصویر شماتیک از فرآیند صنعتی ساخت و خالص‌سازی نانوذرات الماس

که به‌منظور انجام مطالعه‌های تحقیقاتی، می‌توان نانوذرات آماده شده را با خلوص بالا و قیمت مناسب از شرکت‌های معتبر در زمینه تولید مواد اولیه، تهیه نمود (شکل ۲).

### ■ زیست‌سازگاری و ایمنی زیستی نانوالماس‌ها

یکی از عمده‌چالش‌های استفاده از نانوذرات در علوم پزشکی، بحث سمیت سلولی و بافتی این مواد می‌باشد و به همین دلیل نیز مطالعه‌های بسیاری در ارتباط با سمیت حاد، تحت حاد، تحت مزمن و مزمن این نانوذرات انجام گردیده و یا در حال انجام می‌باشد. نانوذرات کربنی هم از این قاعده مستثنی نمی‌باشند. مطالعه‌های اخیر حاکی از سمیت کمتر و ایمنی زیستی بالاتر نانوالماس‌ها در مقایسه با سایر آلوتروپ‌های کربن هستند و مطالعه‌های

به نانوذرات حاصل از آن نانوالماس‌های انفجاری (Detonation Nanodiamonds) می‌گویند. به صورت خلاصه در فرآیند تولید صنعتی نانوالماس‌ها مخلوطی از دو ماده انفجاری تری‌نیتروتولون (TNT) و هگزوزن یا اکتازن (T4/RDX) در یک محفظه فولادی مهر و موم شده و بدون حضور اکسیژن در فشار حدوداً ۱۵ گیگاپاسکال (GPa) و دمای حدوداً ۳۰۰۰ درجه کلوین (K) استفاده می‌گردد و پس از اتمام فرآیند، با کاهش دمای سریع محفظه با استفاده از اشکال گازی و یا مایع آرگون و آب و یا فوم‌های آبی سعی در افزایش بازده محصول به‌دست آمده از این روش سنتزی می‌گردد. هم‌چنین پس از اتمام فرآیند تولید، فرآیند خالص‌سازی و زدودن مواد اضافی از نانوالماس‌ها با استفاده از اوزون گازی و یا اکسیداسیون حاصل از نیتریک اسید انجام می‌گردد (۵). شایان ذکر است

هم‌چنین در تصویربرداری و حوزه تشخیص پزشکی استفاده‌های گسترده‌ای به‌عمل آورد.

### ■ کاربرد نانوالماس‌ها در تصویربرداری، ردگیری مولکولی و تشخیص پزشکی

همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، نوعی از نانوالماس‌ها (FND) دارای خاصیت فلورسنت بوده و می‌توان از آن در تصویربرداری و ردگیری مولکولی استفاده نمود. مطالعه‌های گوناگونی در ارتباط با این ویژگی نانوالماس‌ها به‌چاپ رسیده که از جمله آن‌ها می‌توان به ردگیری مولکول‌های مورد نظر در سطح سلول‌های زنده و هم‌چنین ردگیری سلول‌های بنیادی در پزشکی ترمیمی اشاره نمود (۹-۷). هم‌چنین در حوزه علوم تصویربرداری پزشکی، مطالعه‌هایی روی افزایش توانایی مواد ایجادکننده کنتراست مورد استفاده در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) مانند گادولونیوم (Gd) که به همراه نانوالماس‌ها هم‌رسانی (Co-delivery) شده‌اند، انجام شده است. بر طبق نتایج این مطالعه‌ها، نانوذرات الماس توانسته‌اند تا حدود ۱۰ برابر، میزان پارامتر آسایش مولکولی (Relaxivity) را افزایش و متناسب با آن زمان رسیدن به آسایش مولکولی ( $T_1$ ) را کاهش دهند که این امر امکان کاهش مقدار مصرف مورد نیاز از مواد حاجب را تا میزان ۱۰ برابر فراهم می‌سازد و هم‌چنین موجب افزایش رزولوشن تصویر می‌گردد (شکل ۳) (۱۰).

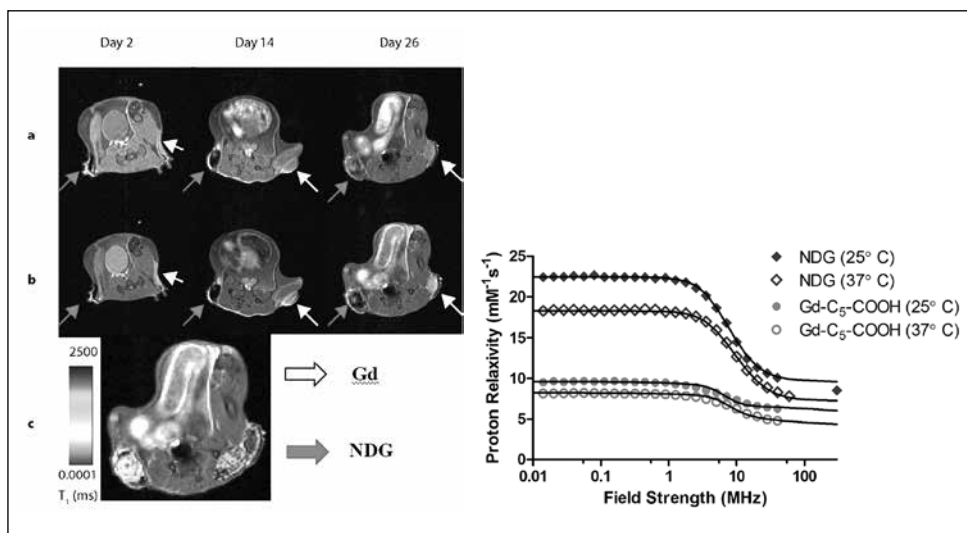
### ■ کاربرد نانوالماس‌ها در دارورسانی

همان‌گونه که اشاره گردید، به‌دلیل حضور

برون‌تن (In-vitro) و درون‌تن (In-vivo) نیز در این زمینه، مؤید این موضوع می‌باشند. یکی از کامل‌ترین مطالعه‌هایی که در این زمینه انجام گردید، مربوط به Moore, L و همکاران می‌باشد که به بررسی ایمنی زیستی (Safety) و زیست‌سازگاری (Biocompatibility) نانوالماس‌ها در موش‌های صحرایی (Rats) و پریمات‌ها (Non-human Primates) پرداخته‌اند. براساس یافته‌های این تحقیق، نانوالماس با مقادیر مصرف مختلف در مطالعه‌های تحت حاد (۲ هفته) در موش‌های صحرایی و مطالعه‌های مزمن (۶ ماه) در پریمات‌ها (هر دو جنس نر و ماده) دارای زیست‌سازگاری قابل قبولی بوده و هیچ‌گونه سمیت معنی‌داری در گروه‌های مورد آزمایش مشاهده نگردید. شایان ذکر است که این مطالعه شامل بررسی روی نمونه‌های خونی، ادراری و بافت شناختی بوده و بسیاری از پارامترهای بالینی را نیز مورد ارزیابی قرار داده است (۶).

### ■ کاربرد نانوالماس‌ها در حوزه تشخیصی و درمانی

با توجه به بررسی‌های فوق و سایر مطالعه‌های ایمنی‌سنجی این نانوذرات و هم‌چنین با در نظر گرفتن ویژگی‌های بسیار مناسب فیزیکوشیمیایی نانوذرات الماس برای استفاده در علوم زیستی و داروسازی از جمله توانایی حمل مولکول‌های درمانی گوناگون و دارا بودن ویژگی‌های تابش فلورسنت در برخی از آن‌ها، می‌توان از این نانوذرات به‌عنوان حامل در دارورسانی و سایر جنبه‌های درمانی مثل ژن درمانی و غیره و



**شکل ۳ -** تصویر گرفته شده از تومور به وسیله MRI در روزهای ۲، ۱۴ و ۲۶ (فلش خاکستری تصویر تومور حاوی گادولونیوم به همراه نانوذرات الماس و فلش سفید تصویر تومور حاوی گادولونیوم بدون حامل می‌باشد) و نمودار میزان افزایش آسایش مولکولی توسط فرمولاسیون گادولونیوم به همراه نانوذرات الماس (منحنی NDG) در مقایسه با گادولونیوم بدون حامل (منحنی Gd-C5) در دو دمای ۲۵ و ۳۷ درجه سانتی‌گراد

گروه‌های عاملی مختلف در سطح خارجی نانوالماس‌ها، امکان استفاده از این ذرات در دارورسانی‌های مختلف فراهم می‌گردد که در ذیل به برخی از مطالعه‌های به عمل آمده در این زمینه اشاره خواهد شد:

□ **استفاده از نانوالماس‌ها در درمان اوستئوپوروز**  
 در یک مطالعه توسط Tae-Kyung Ryu و همکاران از این نانوالماس‌ها برای افزایش دارورسانی داروی آندرونیت و همچنین افزایش اثربخشی آن در استخوان استفاده گردید. نتایج نشان داد که فرمولاسیون نانوالماس حاوی آندرونیت نسبت به آندرونیت بدون حامل و حتی آندرونیت همراه با نانوذرات

تنها به مقدار بیشتری جذب سلول‌های پیش استئوبلاستی موش شد بلکه در مطالعه‌های درون‌تن نیز که از تصویربرداری فلورسنت استفاده شده بود، این نانوالماس‌ها به میزان بیشتری در استخوان‌های ستون فقرات موش حضور پیدا کرده و متعاقباً به میزان بسیار کمتری در سایر بافت‌ها از جمله بافت کبدی، کلیوی، ربوی و غیره حضور داشتند. همچنین نتایج این مطالعه نشان داد که فرمولاسیون نانوذرات الماس حاوی آندرونیت در مقایسه با آندرونیت بدون حامل و آندرونیت فرموله شده در نانوذرات PLGA، با کارایی بیشتری موجب افزایش فعالیت استئوبلاستی و در نتیجه افزایش

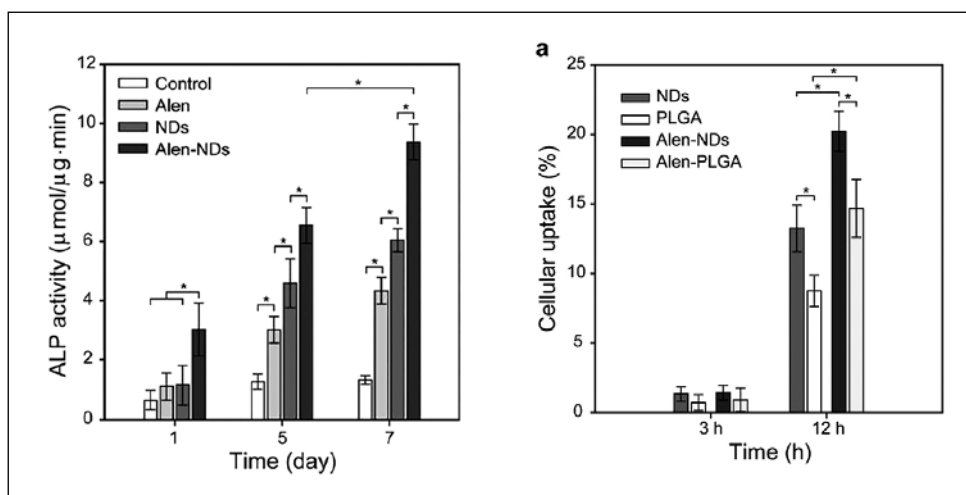
یک مطالعه مشاهده شد که اتصال سیس پلاتین (Cisplatin) به نانوالماس‌ها می‌تواند موجب پاسخ‌دهی فرمولاسیون به (pH-responsive) pH شود به گونه‌ای که فرمولاسیون حاصل، دارو را به مقدار بسیار کم در pH بالاتر از ۷ و به مقدار بسیار بیشتری در pHهای کمتر از ۶ آزاد نماید. این ویژگی موجب می‌گردد تا آزادسازی دارو به مقدار بیشتر در محیط اسیدی اطراف سلول‌های سرطانی رخ دهد که موجب کاهش عوارض جانبی ناشی از دارورسانی به سایر بافت‌ها و همچنین افزایش اثربخشی آن خواهد شد (شکل ۵) (۱۲).

همچنین از دیگر مشکلات شیمی‌درمانی در سلول‌های سرطانی، می‌توان به مقاومت دارویی (Multi Drug Resistance) ایجاد شده در این سلول‌ها به عوامل شیمی‌درمانی اشاره نمود. یکی

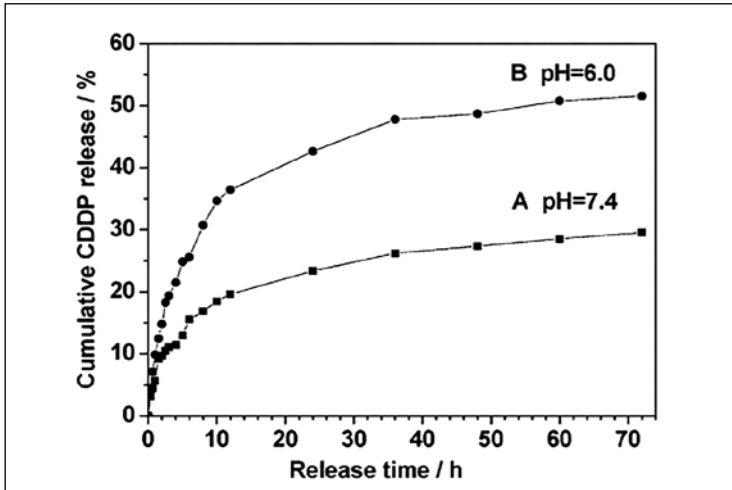
فعالیت آلکالین فسفاتاز (ALP) شده‌اند. محققان نتیجه بیان شده را به سختی بالا و زبر بودن سطح این ذرات و تمایل سلول‌های استئوبلاست به برداشت ذرات با سطوح ناصاف و زبر نسبت داده‌اند (شکل ۴) (۱۱).

### ■ کاربرد نانوالماس‌ها در درمان سرطان با استفاده از شیمی‌درمانی

مقاله‌های بسیاری در زمینه استفاده از نانوالماس‌ها در دارورسانی داروهای مورد استفاده در شیمی‌درمانی سرطان به چاپ رسیده است. در برخی از این مطالعات سعی شده تا با استفاده از این نانوذرات و اتصال آن‌ها به داروهای شیمی‌درمانی، دارو به صورت هدفمند و با کارایی بیشتر به محل مورد نظر رسانده شود. به‌عنوان مثال، در



**شکل ۴ -** نمودار برداشت سلولی فرمولاسیون داروی آنندرونیت به همراه نانوذرات الماس در مقایسه با سایر فرمول‌ها و نمودار میزان فعالیت آلکالین فسفاتاز (ALP) فرمولاسیون داروی آنندرونیت به همراه نانوذرات الماس در مقایسه با سایر فرمول‌ها



شکل ۵ - نمودار میزان آزادسازی تجمعی فرمولاسیون سیس‌پلاتین همراه با نانوذرات الماس در pH ۶ و ۷/۴ طی ۷۲ ساعت

به درمان، این فرمولاسیون نسبت به میتوکسانترون بدون حامل، موجب افزایش ۷ برابری در سمیت سلولی از طریق افزایش آزادسازی و مهار پمپ‌های مقاومت دارویی شده و در نهایت، موجب افزایش اثربخشی و کارایی میتوکسانترون گردیده است (۱۳، ۱۴).

### ■ کاربرد نانوالماس‌ها در درمان سرطان با هدف ژن درمانی

در چند دهه اخیر نقش ژن‌ها در بروز بسیاری از بیماری‌ها مشخص شده و از این رو، تلاش‌های بسیاری برای استفاده از ژن‌درمانی در کنترل بیماری‌ها صورت گرفته است. از آنجایی که به‌دلیل حضور آنزیم‌های تجزیه‌کننده ژن‌ها در گردش خون عمومی بدن و همچنین احتمال بروز

از مهم‌ترین علل مقاومت‌های دارویی، وجود حامل‌هایی در سطح این سلول‌ها است که موجب کاهش میزان داروی وارد شده به داخل سلول از طریق خروج آن از سلول می‌شوند که این امر موجب کاهش کارایی و اثر بخشی شیمی‌درمانی در این سلول‌ها می‌گردد. مطالعه‌های متعددی نشان داده‌اند که نانوذرات الماس توانایی مهار حامل‌های مذکور و در نتیجه افزایش میزان و مدت زمان حضور دارو در داخل سلول سرطانی را فراهم می‌سازند. به‌عنوان مثال، در یک مطالعه جهت دارورسانی داروی میتوکسانترون (Mitoxantrone) از این نانوالماس‌ها استفاده شد. نتایج نشان داد که نه تنها فرمولاسیون حاصل، از ویژگی پاسخ‌دهی به pH برخوردار است، بلکه در بررسی برون‌تن و سلول‌های سرطانی سینه مقاوم

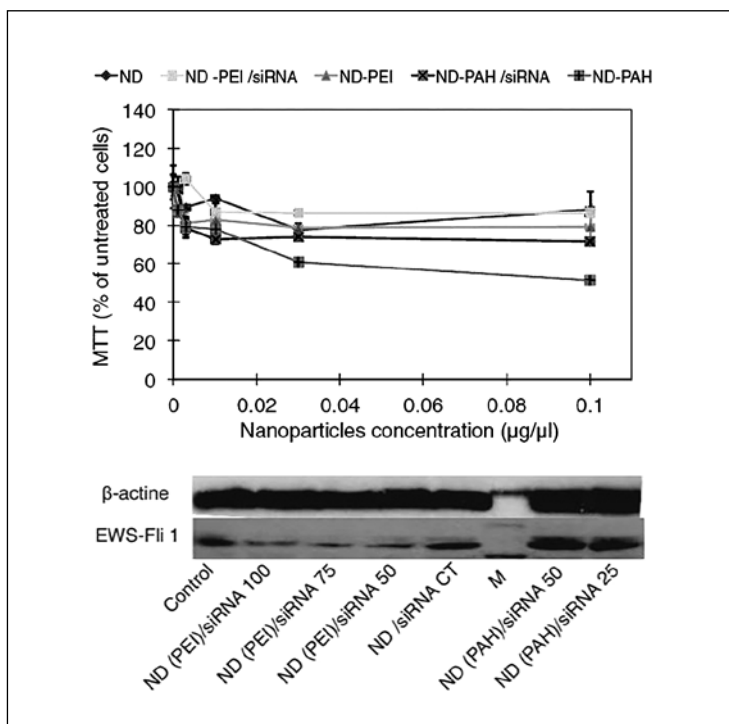
پلی اتیلن ایمین (PEI) به نانوذرات الماس، قادر به افزایش کارایی ژن مذکور (خاموشگر) خواهد شد. بررسی‌های بیان ژن و میزان پروتئین حاصل از آن و همچنین نتایج حاصل از ارزیابی‌های فلورسنت سلولی و در نهایت بررسی‌های سمیت سلولی نشان داد که نانوذرات الماس می‌توانند به‌عنوان یک حامل بی‌خطر و بدون سمیت سلولی معنی‌دار و همچنین مؤثر در رساندن ژن به محل اثر خود و جلوگیری از تخریب ژن خاموشگر پیش از رسیدن به محل مورد نظر، مورد استفاده قرار گیرند (شکل ۶) (۱۶).

#### ■ کاربرد نانوالماس‌ها در درمان HIV با استفاده از داروهای ضدویروس

از جمله مشکلات بیماری ایدز وجود ذخایر ویروسی در بافت‌ها و اندام‌هایی می‌باشد که داروهای موجود، توانایی دسترسی به این مناطق را ندارند. از جمله این اندام‌ها می‌توان به سیستم عصبی مرکزی (CNS) اشاره نمود. درمان بیماری ایدز اگرچه که می‌تواند به‌صورت مؤثری میزان ویروس در جریان خون و بسیاری از بافت‌ها را کاهش دهد، به‌دلیل عدم عبور مؤثر برخی داروهای ضد ویروس از جمله افویرنز از سد خونی - مغزی (BBB)، میزان ویروس در سیستم عصبی مرکزی بالا مانده و نه تنها در این قسمت ایجاد مشکلات متعددی برای بیماران می‌کند بلکه موجب ورود مجدد ویروس از سیستم عصبی مرکزی به گردش خون و آلودگی سایر اندام‌ها می‌گردد. در مطالعه‌ای توسط Upal Roy و همکاران مشاهده شد که فرمولاسیون نانوالماس به همراه افویرنز،

عوارض جانبی و اثر ناخواسته و غیراختصاصی، نمی‌توان ژن را به‌صورت آزاد و بدون حامل تجویز نمود. بنابراین، سعی شده تا از حامل‌های مناسب به‌منظور رساندن ژن به محل مورد نظر استفاده گردد. حامل‌های ژنی عمدتاً به دو دسته حامل‌های ویروسی (Viral Carriers) و حامل‌های غیر ویروسی (Non-viral Carriers) تقسیم می‌گردند. از مزایای حامل‌های ویروسی می‌توان به اثربخشی بالا در رساندن ژن به محل اثر نام برد ولی در کنار مزیت بیان شده، حامل‌های ویروسی، معایبی هم‌چون احتمال ایجاد جهش و متعاقب آن افزایش احتمال بروز سرطان و همچنین احتمال بروز پاسخ ایمنی (Immunogenicity) و کاهش اثربخشی فرمولاسیون در دفعات بعدی تجویز را نیز دارا می‌باشند. از این رو، محققان سعی کرده‌اند تا از حامل‌های غیر ویروسی مانند پلیمرها جهت رساندن ژن به محل اثر خود استفاده نمایند. با این که حامل‌های مذکور معایب حامل‌های ویروسی را ندارند، ولی اثربخشی آن‌ها نیز کمتر از حامل‌های مذکور می‌باشد. در این خصوص پژوهش‌هایی نیز جهت بررسی توانایی نانوذرات الماس در حمل ژن به محل اثر خود صورت پذیرفته است (۱۵). در یکی از این مطالعه‌ها، سعی شده تا با استفاده از رساندن نوعی از ژن خاموشگر (siRNA)، ژن ۱ EWS-Fli که به نظر می‌رسد یکی از علل اصلی در بروز سرطان بافت نرم و استخوان را که با نام Ewing Sarcoma می‌باشد، خاموش نمایند و بدین منظور از نانوالماس‌ها استفاده شد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که اتصال ژن خاموشگر به‌وسیله یک رابط کاتیونی با نام





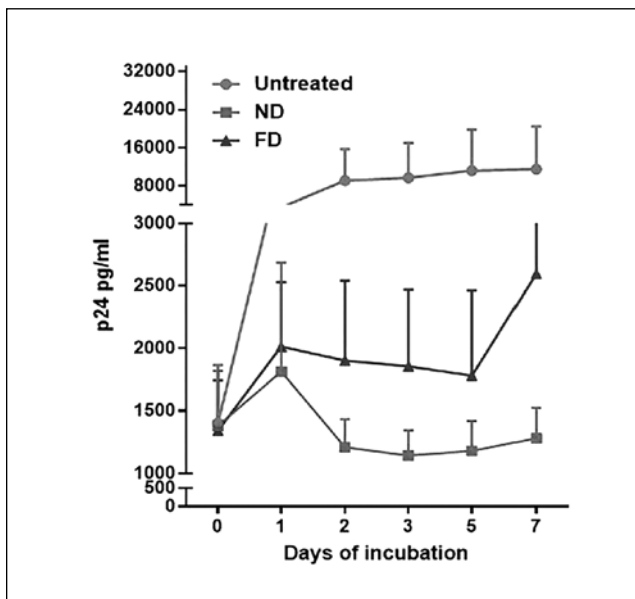
**شکل ۶-** نمودار بررسی سمیت سلولی فرمولاسیون‌های مختلف نانوذرات الماس به همراه ژن خاموشگر در مقایسه با شاهد و تصویر نتایج وسترن بلات جهت بررسی میزان بیان پروتئین حاصل از ژن القاکننده سرطان بعد از تجویر فرمولاسیون ژن خاموشگر به همراه نانوذرات الماس

مغزی بود که این امر می‌تواند به صورت مؤثری موجب کاهش حضور ویروس و افزایش اثربخشی دارودرمانی گردد (شکل ۷) (۱۷).

### نتیجه‌گیری

طی چند دهه اخیر استفاده از نانوذرات برای انواع کاربردهای زیستی، پزشکی و خصوصاً داروسازی به صورت گسترده‌ای مورد توجه محققان و دانشمندان این حوزه از علوم قرار گرفته است.

موجب عبور بهتر دارو از مدل سد خونی مغزی و کاهش میزان ویروس در ماکروفاژهای آلوده به ویروس گردید. همچنین با وجود گزارش آسیب سد خونی - مغزی در تجویز مقادیر مصرف بالا از این دارو، در استفاده از این دارو به همراه حامل نانوالماس، هیچ‌گونه آسیبی به سد خونی مغزی مشاهده نگردید و همچنین این حامل با ایجاد یک رهش پیوسته، قادر به عبور دارو در مدت زمان بیشتر و با غلظت‌های کمتر از سد خونی -



شکل ۷ - نمودار میزان کاهش لود ویروس HIV در طی ۷ روز تجویز فرمولاسیون داروی افاویرنز به همراه نانوذرات الماس در مقایسه با افاویرنز بدون حامل و کنترل

ویژگی مثبت این نانوالماس‌ها قابلیت استفاده در گستره وسیعی از علوم پزشکی و داروسازی از حوزه تشخیص گرفته تا حوزه درمان می‌باشد. لازم به ذکر است که تا رسیدن به داده‌ها و اطلاعات کافی در رابطه با اثربخشی، کارایی و از همه مهم‌تر ایمنی این نانوذرات الماس و بسیاری دیگر از نانوذرات جهت استفاده در بالین و نمونه‌های انسانی و نهایتاً ورود به بازار دارویی راهی پرچالش و سخت و شاید طولانی در پیش است اما با توجه مطالعه‌های گسترده و جامعی که روی این نانوالماس‌ها صورت گرفته و می‌گیرد، امید آن است که در آینده‌ای نه چندان دور شاهد حضور فرمولاسیون‌های مختلف از این نانوذرات چه به صورت تنها و چه همراه با

نانوذرات حاصل از آلوتروپ‌های کربن هم از این قاعده مستثنی نیستند و به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد خود مطالعه‌های گسترده‌ای روی آن‌ها صورت گرفته است. اگر چه که در کنار تمام مزایا، معایبی هم چون سمیت سلولی، موجب محدودیت در مصرف طولانی مدت آن‌ها در مطالعه‌های گوناگون شده است، در بین این آلوتروپ‌ها، به نظر می‌رسد که نانوالماس‌ها از خاصیت زیست سازگاری و ایمنی زیستی بیشتری برخوردار باشند. بنابراین، در دو دهه اخیر پژوهش‌های زیادی روی این دسته از نانوذرات انجام شده است و نتایج حاصل از این مطالعه‌ها، ایمنی و زیست سازگاری این نانومواد را تا حدودی به اثبات رسانده است. همچنین دیگر

مجوز به داروهای موجود در بازار مثل سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) باشیم.

سایر مولکول‌ها و مواد درمانی و تشخیصی در بازار دارویی و تحت تأیید سازمان‌های ارایه‌دهنده

#### منابع

- Nasir S. Hussein MZ. Zainal Z. Yusof NA. Carbon-Based Nanomaterials/Allotropes: A Glimpse of Their Synthesis, Properties and Some Applications. Materials (Basel). 2018; 11(2): 295 - 319.
- Danilenko VV. On the history of the discovery of nanodiamond synthesis. Physics of the Solid State. 2004; 46(4): 595 - 599.
- Ho D. Wang CH. Chow EK. Nanodiamonds: The intersection of nanotechnology, drug development, and personalized medicine. Sci Adv 2015; 1(7): e1500439.
- Kharisov BI. Kharissova OV. Chávez-Guerrero L. Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry. Synthesis and Reactivity in Inorganic Metal-Organic Nano-Metal Chem 2010; 40(2): 84 - 101.
- Dolmatov VY. Detonation-synthesis nanodiamonds: synthesis, structure, properties and applications. Russian Chem Rev 2007; 74(4): 3339 - 3360.
- Moore L. Yang J. Lan TT. Osawa E. Lee DK. Johnson WD. Biocompatibility Assessment of Detonation Nanodiamond in Non-Human Primates and Rats Using Histological, Hematologic, and Urine Analysis. ACS Nano 2016; 10(8): 7385 - 7400.
- Sotoma S. Iimura J. Igarashi R. Hirosewa KM. Ohnishi H. Mizukami S. Selective Labeling of Proteins on Living Cell Membranes Using Fluorescent Nanodiamond Probes. Nanomaterials (Basel) 2016; 6(4): 56 - 65.
- Whitlow J. Pacelli S. Paul A. Multifunctional nanodiamonds in regenerative medicine: Recent advances and future directions. J Control Release 2017; 261: 62 - 86.
- Wu TJ. Tzeng YK. Chang WW. Cheng CA. Kuo Y. Chien CH. et al. Tracking the engraftment and regenerative capabilities of transplanted lung stem cells using fluorescent nanodiamonds. Nat Nanotechnol 2013; 8(9): 682 - 689.
- Rammohan N. MacRenaris KW. Moore LK. Parigi G. Mastarone DJ. Manus LM. et al. Nanodiamond-Gadolinium(III) Aggregates for Tracking Cancer Growth In Vivo at High Field. Nano Lett 2016; 16(12): 7551 - 7564.
- Ryu TK. Kang RH. Jeong KY. Jun DR. Koh JM. Kim D. Bone-targeted delivery of nanodiamond-based drug carriers conjugated with alendronate for potential osteoporosis treatment. J Control Release 2016; 232: 152 - 160.
- Guan B. Zou F. Zhi J. Nanodiamond as the pH-responsive vehicle for an anticancer drug. Small 2010; 6(14): 1514 - 1519.
- Man HB. Kim H. Kim HJ. Robinson E. Liu WK. Chow EK. Synthesis of nanodiamond-daunorubicin conjugates to overcome multidrug chemoresistance in leukemia. Nanomedicine 2014; 10(2): 359 - 369.
- Toh TB. Lee DK. Hou W. Abdullah LN. Nguyen J. Ho D. Nanodiamond-mitoxantrone complexes enhance drug retention in chemoresistant breast cancer cells. Mol Pharm 2014; 11(8): 2683 - 2691.
- Zhang XO. Chen M. Lam R. Xu X. Osawa E. Ho D. Polymer-functionalized nanodiamond platforms as vehicles for gene delivery. ACS Nano 2009; 3(9): 2609 - 2616.
- Alhaddad A. Adam MP. Botsoa J. Dantelle G. Perruchas S. Gacoin T. Nanodiamond as a vector for siRNA delivery to Ewing sarcoma cells. Small 2011; 7(21): 3087 - 3095.
- Roy U. Drozd V. Durygin A. Rodriguez J. Barber P. Atluri V. Characterization of Nanodiamond-based anti-HIV drug Delivery to the Brain. Sci Rep 2018; 8(1): 1603.