

Review Article



DOI: 10.22034/ijche.2021.280638.1101



DOR: 20.1001.1.17355400.1401.21.120.4.4



This journal is an open access journal licensed under an Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International license (CC BY-NC-ND 4.0).

Investigation of Properties and Applications of Chitosan-Vanillin Hydrogels: A Review

M. Sadeghi¹, H. Eghbali^{2*}

1- M. Sc. Student of Chemical Engineering, Vali-e-Asr University of Rafsanjan

2- Assistant Professor of Chemical Engineering, Vali-e-Asr University of Rafsanjan

Email: h.eghbali@vru.ac.ir

Abstract

Nowadays, chitosan hydrogels are widely used due to their biocompatibility, biodegradability, cheapness, antibacterial and non-toxic properties. Chitosan hydrogels are made of various crosslinkers, which most of them are toxic and hazardous. Due to many applications of the hydrogels in medicine, drug delivery, tissue engineering and food industry, it is better to use safe and non-toxic crosslinkers in order to produce chitosan hydrogels. Vanilla is a natural and non-toxic aldehyde that can be used as a crosslinker. In addition, vanilla enhances the antimicrobial and mechanical properties of chitosan hydrogels. This paper reviews the various properties and applications of the chitosan-vanilla compound, including applications in antimicrobial and anticancer agents, drug delivery, metal ion absorption from water, perfume production and food preservatives and agricultural coatings.

Received: 11 April 2021

Accepted: 18 July 2021

Page Number: 47-59

Keywords:

Chitosan,
Vanillin,
Hydrogel,
Antibacterial Properties,
Crosslinker

Please Cite this Article Using:

Sadeghi, M., Eghbali, H., "Investigation of Properties and Applications of Chitosan-Vanillin Hydrogels: A Review", Iranian Chemical Engineering Journal, Vol. 21, No. 120, pp. 46-59, In Persian, (2022).



مروری بر خواص و کاربردهای هیدروژل کیتوسان - وانیل

محسن صادقی^۱، حدیث اقبالی^{۲*}

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی شیمی، دانشگاه ولی عصر (عج) رفسنجان

۲- استادیار مهندسی شیمی، دانشگاه ولی عصر (عج) رفسنجان

پیام نگار: h.eghbali@vru.ac.ir

چکیده

امروزه هیدروژل های کیتوسان به دلیل داشتن خواص زیست سازگاری، زیست تجدیدپذیری، ارزانی، ضدباکتریایی و غیرسمی بودن، بسیار پرکاربرد هستند. برای تولید هیدروژل های کیتوسان، از مواد اتصال دهنده عرضی مختلفی استفاده می شود که اغلب آن ها سمی و خطرناک هستند. با توجه به کاربردهای فراوان هیدروژل های کیتوسانی در پزشکی، دارورسانی، مهندسی بافت، صنایع غذایی و کشاورزی بهتر است که برای تولیدشان از اتصال دهنده های عرضی امن و غیرسمی استفاده شود. وانیل، آلدئیدی طبیعی و غیرسمی است که می تواند به عنوان اتصال دهنده عرضی، در تولید هیدروژل های کیتوسانی به کار رود. علاوه بر این، وانیل باعث افزایش خواص ضد میکروبی و مکانیکی هیدروژل کیتوسان می شود. در این مقاله، خصوصیات و کاربردهای مختلف ترکیب کیتوسان - وانیل از جمله کاربرد در مواد ضد میکروبی و ضد سرطان، دارورسانی، جذب یون های فلزی از آب، چسب زخم، مهندسی بافت، تولید عطر و پوشش های نگهدارنده مواد غذایی، محصولات کشاورزی و نساجی مرور می شود.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۱/۲۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۴/۲۷

شماره صفحات: ۴۷ تا ۵۹

کلیدواژه ها:

کیتوسان،

وانیل،

هیدروژل،

خواص ضدباکتری،

اتصال دهنده عرضی

* رفسنجان، دانشگاه ولی عصر (عج)، گروه مهندسی شیمی، آزمایشگاه مهندسی شیمی

استناد به مقاله:

صادقی، م.، اقبالی، ح.، "مروری بر خواص و کاربردهای هیدروژل کیتوسان - وانیل"، نشریه مهندسی شیمی ایران، سال بیست و یکم، شماره ۱۲۰، صص. ۴۷-۵۹، (۱۴۰۱).

۱. مقدمه

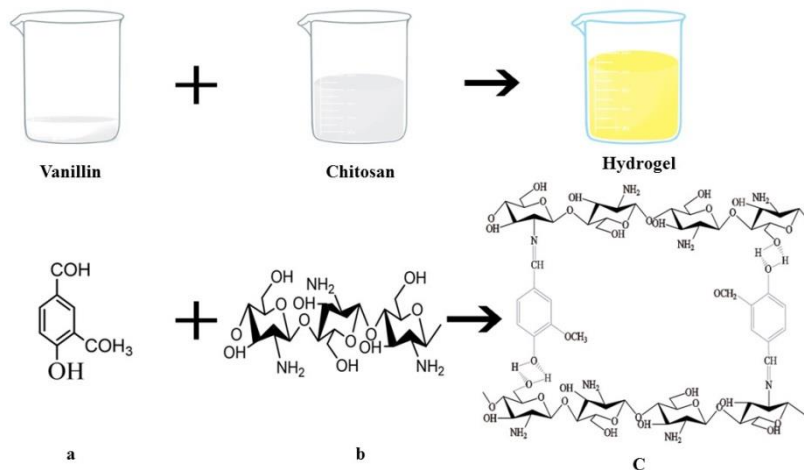
کیتوسان مشتق استیل‌زدایی‌شده کیتین و با فرمول شیمیایی $(C_6H_{11}O_4N)$ ، دارای خصوصیات زیست‌سازگاری بالا، سمیت پایین و خواص ضد میکروبی است [۱-۳]. کیتوسان یک زیست‌بسیار طبیعی، تجدیدپذیر و ارزان است که در صنایع مختلف از جمله پزشکی (چسب زخم و نخ بخیه)، داروسازی (دارورسانی)، تصفیهٔ پساب‌های صنعتی (جذب یون‌های فلزی)، بسته‌بندی مواد غذایی (تولید کاغذهای مقاوم و ضد میکروب)، کشاورزی (رشد بذر)، مواد آرایشی (به‌عنوان مرطوب‌کننده) و غیره کاربرد دارد [۴-۶].

هیدروژل‌ها شبکه‌های سه‌بعدی با اتصالات عرضی هستند که توانایی نگهداری مقدار قابل توجهی آب (بدون آن که در آن حل شوند) را دارند و کیتوسان یکی از پرکاربردترین هیدروژل‌هاست. برای تولید هیدروژل‌های کیتوسان روش‌های فیزیکی و شیمیایی مختلفی استفاده می‌شود؛ روش‌های شیمیایی مانند: ۱- استفاده از مواد اتصال‌دهندهٔ عرضی مانند دی‌آلدئیدها (گلو تارآلدئید، فرمالدئید و اتیلن گلیکول دی‌گلیسیدیل‌اتر)، ۲- ایجاد اتصال عرضی در کیتوسان با استفاده از نور فرابنفش، ۳- ترکیب کیتوسان با یک بسیار دیگر و ایجاد بسیار شبکه‌ای درهم‌نمود کرده. روش‌های فیزیکی شامل تعامل آب‌گریز، هم‌تافت پلی‌الکترولیت و فرایند انجماد-ذوب هستند. ایراد اساسی روش‌های شیمیایی با اتصال‌دهنده‌های عرضی، سمی بودن این مواد است که بر روی ماهیت مواد اثر می‌گذارد [۲]؛ بنابراین انتخاب مادهٔ اتصال‌دهندهٔ مناسب اهمیت ویژه‌ای دارد. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که می‌توان از «وانیل» به‌عنوان یک مادهٔ اتصال‌دهندهٔ عرضی استفاده کرد [۷-۹]. تفاوت مهمی که وانیل با سایر مواد اتصال‌دهندهٔ عرضی دارد این است که برخلاف سایر آلدئیدها، سمی نیست و سازگاری بهتری با سلول‌ها دارد و دارای اثرات آنتی‌باکتریایی و آنتی‌اکسیدانی است [۱۰، ۱۱]. وانیل دو نوع پیوند با کیتوسان برقرار می‌کند؛ یکی پیوند ایمین که شامل تعامل بین دو گروه عاملی آمین و آلدئید است و دیگری پیوند هیدروژنی که وابسته به pH است و قدرتی مشابه با پیوندهای مکانیکی دارد، به‌طوری که در pH‌های اسیدی این پیوند ضعیف می‌شود (شکل (۱)) [۱۲]؛ بنابراین هیدروژل حاصل از کیتوسان-وانیل، خواص مکانیکی کمتری نسبت به هیدروژل‌های کیتوسان و سایر آلدئیدها دارد؛ به‌گونه‌ای که مطالعات در زمینهٔ هیدروژل

کیتوسان-وانیل محدود به استفاده از آن به شکل میکروهیدروژل (هیدروژل در اندازهٔ میکرومتر) در دارورسانی و هیدروژل به شکل فیلم‌های زیستی ضد میکروبی در کشاورزی شده است [۱۵-۱۳، ۱۷]. از کاربردهای هیدروژل کیتوسان-وانیل می‌توان به دارورسانی، پزشکی و مهندسی بافت، کشاورزی، جذب یون‌های فلزی از آب (تصفیهٔ آب)، نگهداری میوه‌ها، بسته‌بندی و نساجی اشاره کرد. در این مقاله مروری بر کاربردهای بسیار کیتوسان-وانیل انجام گرفته است.

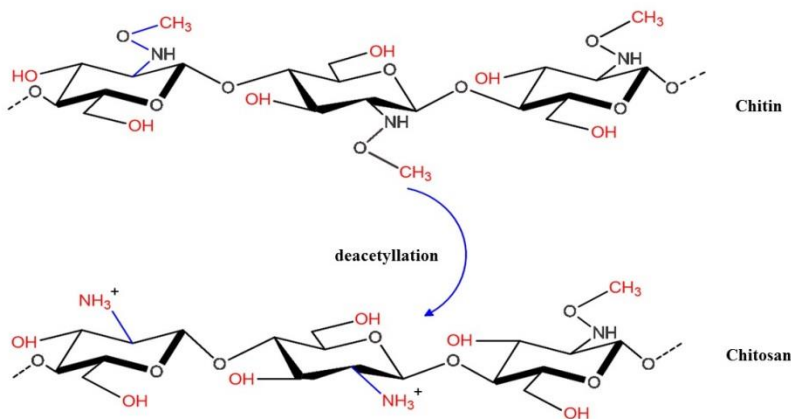
۲. کیتوسان

کیتوسان بسیاری آب‌دوست و کاتیونی است که از استیل‌زدایی کیتین به‌دست می‌آید. ساختار این بسیار در شکل (۲) نشان داده شده است. کیتین بعد از سلولز، از فراوان‌ترین بس‌قندی‌های طبیعی است [۱۶، ۱۸]. کیتوسان را می‌توان از کیتین در انواع مختلف با وزن مولکولی و درجهٔ استیل‌زدایی متفاوت تهیه کرد [۱۷]. برای تولید کیتوسان از بی‌مهرگان دریایی، حشرات، باکتری‌ها و قارچ‌ها استفاده می‌شود [۱۹، ۱۸]. مهم‌ترین و ارزان‌ترین منبع، پوستهٔ سخت‌پوستان دریایی، هم‌چون میگو، خرچنگ و کریل است [۴]. تفاوت بین کیتین و کیتوسان در درصد گروه‌های استیل موجود در ساختار شیمیایی آن‌هاست؛ به‌طوری که بسیار با درجهٔ استیل‌زدایی کمتر از ۵۰ درصد را «کیتین» و بسیار با درجهٔ استیل‌زدایی بیش از ۵۰ درصد را «کیتوسان» می‌نامند [۲۰]. وزن مولکولی کیتوسان و درجهٔ استیل‌زدایی آن می‌تواند بر روی خواصی مانند زنده‌مانی سلولی، پاسخ‌های التهابی و خواص ضدباکتریایی مؤثر باشد. کیتوسان به‌دلیل درجهٔ استیل‌زدایی بیشتر نسبت به کیتین، خواص کشت سلولی بهتری دارد [۴] و با مساحت سطح بالا دارای گروه‌های آمین و هیدروکسیل (یک گروه آمین و دو گروه هیدروکسیل در هر تک‌پارکیتوسان) است که باعث خاصیت جذب بالا و تولید مشتقات زیاد و پرکاربرد از آن می‌شود [۲۱]. کیتین و کیتوسان دارای خواص نظیر زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری و غیرسمی بودن و خصوصیات زیستی مانند چسبندگی زیستی، ضدسرطانی، ضد میکروبی و قارچی، کاهش‌دهندگی التهاب و درد، آنتی‌اکسیدانی، منعقدکنندگی خون و کاهش‌دهندگی کلسترول هستند [۵، ۲، ۴، ۱۸]. کیتوسان به‌دلیل تجزیه‌پذیری و ارزان بودن، جایگزین مناسبی برای بسیارهای مصنوعی است [۲۲، ۱۶، ۸]. کیتوسان رشد طیف



شکل ۱. (a) ساختار وانیل، (b) ساختار کیتوسان، (c) ساختار شیمیایی زنجیره‌های بسپاری هیدروژل کیتوسان-وانیل و اتصالات عرضی زنجیره‌های کیتوسانی به وسیله وانیل.

Figure 1. (a) Vanilla structure, (b) Chitosan structure, (c) Chemical structure of chitosan-vanilla hydrogel polymer chains and cross-linking of chitosan chains by vanilla.



شکل ۲. ساختار کیتین و فرم استیل‌زدایی آن (کیتوسان).

Figure 2. chitin structure and deacetylation form(Chitosan).

می تواند با اتصال با اسید نوکلئیک بر بیان DNA تأثیر بگذارد [۲۸]. کیتوسان در برابر باکتری‌های گرم مثبت مانند استافیلوکوکوس اورئوس^۱ و استرپتوکوکوس پیوژنس^۲ و در برابر باکتری‌های گرم منفی مانند اشریشیا کولای^۳ و سودوموناس آئروژینوزا^۴ مقاوم است [۹،۲۹]. حل نشدن کیتوسان در محیط آبی، اثر ضد میکروبی آن

گسترده‌ای از باکتری‌ها (گرم مثبت و منفی) و قارچ‌ها را مهار می‌کند [۲۳]. فعالیت ضد قارچ و باکتری کیتوسان می‌تواند به دلیل خاصیت پلی کاتیونی آن باشد [۲۴،۲۵]. گروه‌های آمین کیتوسان با گروه‌های آنیونی بر روی سطح سلول باکتری مانند پپتیدوگلیکان‌ها واکنش می‌دهند و عمل سلول را مختل می‌کنند [۴،۲۶]. هم‌چنین کیتوسان، نوتروفیل‌ها را به محل عفونت باکتریایی جذب می‌کند [۲۷]. نتایج برخی از تحقیقات نشان می‌دهد که کیتوسان

1. S. Aureus
2. S. Pyogenes
3. E. Coli
4. P. Aeruginosa

غذایی و نوشیدنی‌ها؛ ۳۳ درصد، به عطر و لوازم آرایشی و ۷ درصد، به مصارف دارویی می‌رسد [۳۲].

امروزه وانیل در زمینهٔ بسیار، توجه زیادی را به خود جذب کرده است و به‌طور بالقوه برای تهیهٔ بسیاری از انواع بسیار می‌توان از آن استفاده کرد؛ به‌ویژه در تهیهٔ بسیاری از گرامسخت با عمل‌کرد بالا مانند بسیاری از اپوکسی یا پلی‌بنزوکسازین‌ها که نتایج اولیه در این زمینه بسیار امیدوارکننده به نظر می‌رسد. وانیل هم‌چنین برای بسیاری از ترموپلاستیک که نیاز به تک پارهای معطر دارند؛ مانند پلی‌استرها، توانایی خوبی از خود نشان داده است [۱۰] و چون یک مادهٔ اتصال‌دهندهٔ عرضی امن (غیرسمّی) است، در ساخت هیدروژل کیتوسانی نیز می‌تواند استفاده شود [۳۶، ۳۷].

۴. خواص ضدباکتری و قارچی ترکیب کیتوسان-وانیل

کیتوسان خاصیت ضدباکتریایی دارد و تحقیقات نشان داده است که ترکیبش با وانیل، این خاصیت را تقویت می‌کند [۳۸]. کناوی^۱ و همکارانش اثر ضد میکروبی مشتقات کیتوسان با وانیل را بر روی قارچ‌ها و باکتری‌ها بررسی کردند. نتایج نشان داد که اثر آن‌ها بر روی باکتری‌ها نسبت به قارچ‌ها و هم‌چنین بر روی باکتری‌های گرم منفی نسبت به گرم مثبت بیشتر است. آن‌ها در پژوهش دیگری، جهت‌گزینی عامل آمینی کیتوسان را اصلاح کردند و فعالیت ضد میکروبی هیدروژل بسیار کیتوسان-وانیل را بررسی کردند. نتایج گویای افزایش این فعالیت بر روی قارچ‌ها بوده است [۴۰، ۳۹] (جدول (۱)). در پژوهش مقصودی و همکارانش، اثر ضد میکروبی پوشش کیتوسان-وانیل در نگهداری توت‌فرنگی بررسی شد. نتایج نشان داد که با افزودن وانیل به ترکیب کیتوسان، رشد و فعالیت میکروب‌ها کاملاً متوقف شده است؛ به‌طوری که افزایش درصد کیتوسان از ۰/۳ به ۰/۵ یا حتی ۲، تأثیر چندانی در روند رشد ریزاندامگان نداشته؛ اما با افزودن وانیل به ترکیب محلول کیتوسان، رشد و فعالیت آن‌ها کاملاً متوقف شده است [۳۸] (جدول (۱)). در پژوهش سانگ سووان^۲ و همکارانش، استفاده از فیلم هیدروژل کیتوسان-متیل سلولز همراه با وانیل، بر روی طالبی و آناناس بررسی شد. فیلم وانیلی دارای اثرات ضدباکتری و مخمر بیشتری نسبت به فیلم بدون وانیل بود. در میوه‌ای با pH کم، اثر وانیل در

را به محیط اسیدی محدود می‌کند و قادر به فعالیت ضدباکتریایی مؤثر در pH قلیایی نیست. یکی از توضیحات احتمالی این محدودیت خنثی‌سازی، بار مثبت در pH بالاتر است [۲۶]. در اهمیت کیتوسان می‌توان به کاربردهای آن در صنایع مختلف از جمله کشاورزی (افزایش رشد بذرها و خاصیت ضدقارچی برای جلوگیری از فساد مواد غذایی)، آرایشی (کیتوسان دارای وزن ملکولی بالایی است و نمی‌تواند در پوست نفوذ کند؛ به همین دلیل از آن به‌عنوان مرطوب‌کننده در مواد آرایشی-بهداشتی استفاده می‌کنند)، پزشکی (تولید نخ بخیه، داربست سلولی، پوست مصنوعی و داروهای ضد حساسیت) و تصفیهٔ آب اشاره کرد [۲، ۵]. مطالعات روبه‌رشد در مورد کیتوسان در طی سال‌های اخیر، بیانگر اهمیت روزافزون این بسیار طبیعی است (جدول (۱)).

۳. وانیل

وانیل (۴-هیدروکسی-۳-متوکسی بنزالدئید) یک ترکیب آروماتیک، با پایهٔ زیستی و مؤلفهٔ اصلی عصارهٔ لوبیای وانیل است که به‌صورت مصنوعی نیز تولید می‌شود [۱۰]. ترکیب اصلی وانیل، وانیلین است که عامل بو، عطر و طعم، خواص آنتی‌اکسیدانی و زیستی آن است. وانیلین در حضور اکسیژن، نور و رطوبت، بسیار ناپایدار است و هم‌چنین پایداری حرارتی ضعیف، طبیعت فرّار و عمر کوتاهی دارد، به‌طوری که استفاده و نگهداری‌اش را پیچیده می‌کند؛ از همین رو برای حفظ، ذخیره و ترکیب عطر و طعم آن از فن‌های میکروکپسوله کردن استفاده می‌کنند [۳۰، ۳۱]. برای تولید وانیل روش‌های مختلفی از جمله روش تولید میکروبی و روش مهندسی ژنتیک جانداران ریز و گیاهان وجود دارد؛ اما ارزان‌ترین روش، تولید شیمیایی است [۳۲]. وانیل یکی از افزودنی‌های مجاز مواد غذایی است و به‌عنوان طعم‌دهنده و نگهدارنده در مواد غذایی و نوشیدنی، دارویی و آرایشی کاربرد دارد [۹، ۳۳، ۳۴] و نیز به‌عنوان ضدصرع و ضد تشنج استفاده می‌شود. تحقیقات نشان داده است که وانیل باعث ترمیم و محافظت از سلول‌های عصبی می‌شود [۱۱] و مادهٔ افزودنی بی‌خطری است که در مقابل تومورها، باکتری‌ها، قارچ‌ها و مخمرها، خاصیت زیست‌فعال‌کنندهٔ آنتی‌اکسیدانی و ضد میکروبی دارد؛ این خاصیت وانیل ناشی از گروه فنولی در ساختار شیمیایی آن است [۳۵]. حدود ۶۰ درصد از وانیل تولیدشده، به مواد

1. Kenawy
 2. Sangsuwan

مه‌ار ریزاندامگان مؤثرتر بود. هم‌چنین کاهش شدید اسیدآسکوربیک
 شد. فیلم کیتوسان-وانیل مقدار ریزاندامگان را به میزانی بیشتر و
 که نشان‌دهندهٔ ویتامین C آناناس است، در فیلم وانیلی مشاهده
 در مدت زمانی طولانی‌تر کاهش داد [۴۱].

جدول ۱. مطالعات بر روی هیدروژل کیتوسان-وانیل.

Table 1. Review on chitosan-vanillin hydrogel studies.

Applications	Type of bacteria or cell	Special items review	Target	Reference
Antibacterial, antifungal	Bacillus subtilis, Escherichia coli and Staphylococcus aureus, Candida albicans, Aspergillus flavus, Physazium oxisporium	Antibacterial and antifungal effect	Investigation of antifungal and antibacterial properties of chitosan-vanillin hydrogel	[40]
Copper absorption	-	Effect of adsorption of metal ions (copper)	Production of chitosan-vanillin membranes to adsorb metal ions (copper) from water	[42]
Preservation of fruits	A fungus obtained from the rot of strawberries	Antimicrobial effect	Making chitosan-vanillin coating for storing fruits and vegetables	[38]
packaging	-	Effect of vanillin on optical and thermal mechanical properties	Effect of vanillin and plasticizer on the properties of chitosan-methylcellulose-based hydrogel film	[43]
packaging	Bacteria of Escherichia coli and Saccharomyces cerevisiae	Antimicrobial and fungal effect, effect on pineapple active ingredients	The effect of chitosan-methylcellulose-vanillin hydrogel films on microbial properties and quality of fresh canned and pineapple	[41]
Adsorption of metal ions	-	Effect of copper adsorption on industrial wastes	Chitosan-vanillin microhydrogel to adsorb metal ions from water	[44]
Drug delivery	-	Drug effect (resveratrol)	Manufacture of chitosan-vanillin microhydrogels to encapsulate the drug	[16]
Perfume making	-	Long preservation	Preparation of chitosan-vanillin aromatic microhydrogels	[45]
Smart drugs	-	Drug delivery effect	Chitosan-vanillin microhydrogel for encapsulation of the drug	[46]
packing	Aspergillus flavus	Antibacterial effect and mechanical properties	Production of chitosan-vanillin hydrogel films by casting method	[47]
Their application in cotton (textile) fabric	-	The effect of increasing the strength of the fabric	Production of chitosan-vanillin microcapsules by drying method, spray	[31]

Applications	Type of bacteria or cell	Special items review	Target	Reference
Drug delivery	HT-29 cancer cells	Drug delivery effect	Development of chitosan-vanillin nanoparticles with drug charge and toxicity against HT-29 cells	[9]
Bio medicine	-	Effect of chitosan-vanillin compounds	Synthesis and characterization of chitosan-vanillin base compounds	[34]
Fruit storage (strawberry)	Rhizopus	The effect of chitosan-vanillin in the control of fungal diseases	Evaluation of the effect of chitosan-vanillin and acetic acid in the control of fungal diseases in strawberries	[14]
Antimicrobial properties	Salmonella typhi and Pseudomonas aeruginosa / Staphylococcus aureus	Effect of antibacterial activity	Investigation of antimicrobial properties of chitosan-vanillin	[39]
packaging	-	Effect of increasing mechanical properties	Preparation of chitosan-vanillin composite hydrogel films using solvent evaporation method	[8]
Drug delivery	Tetanus-diphtheria toxins	Drug delivery effect	Fabrication of chitosan-vanillin microhydrogels to encapsulate antigen proteins	[37]
Drug delivery	Human osteoblast osteoblasts	Drug delivery effect	Production of chitosan-vanillin microhydrogel	[48]
Drugs delivery, packaging	-	Effect of drug delivery and increase of mechanical properties	Preparation of chitosan-vanillin combined hydrogel films	[35]
Packaging, cosmetics	Escherichia Cola	Effect of antimicrobial properties	Production of chitosan-vanillin hydrogel films	[7]
Drug delivery	Osteoblast cells	Drug delivery effect	Chitosan-vanillin microhydrogel for encapsulation of the drug	[36]
Antibacterial effect	Escherichia coli	Antibacterial effect	Chitosan-vanillin antibacterial biofilm	[49]
Water treatment	-	Effect of adsorption of metals (cobalt) from water	Adsorption of cobalt ions from water by chitosan-vanillin coating	[50]
Drug delivery	Breast cancer cells	Drug delivery effect	Obtaining Vanillin-Chitosan-CFNP Calcium Ferrite Combined Nanoparticles by Ion Gel Method	[51]
Self-healing property (wound adhesive)	-	The effect of hydrogel self-medication	Making chitosan-vanillin macrohydrogel for wound adhesive	[11]

Applications	Type of bacteria or cell	Special items review	Target	Reference
Adsorption of metal ions (cadmium) from water	-	Effect of adsorption of metal ions from wastewater	Application of vanillin chitosan coating in adsorption of cadmium ions from wastewater	[52]
Wound healing	Endothelial cells	Therapeutic effect in diabetic wounds	Chitosan-vanillin biofilm for diabetic wound adhesive	[53]
Adsorption of lead metal ions from water	-	Effect of adsorption of metal ions from water	Removal of lead metal ions from aqueous solutions using chitosan-vanillin derivatives	[54]
Making electrodes	-	Effect of stability on biochemical polymer electrodes	Vanillin coated chitosan as electrode material for sustainable energy storage	[55]
Packaging	Control of anthracnose fungi	Effect of chitosan-vanillin on fungal control	The effect of chitosan-vanillin coated paper on anthracnose control and mango quality	[56]

نشان داد [۵۰] (جدول (۱))، لی^۲ و همکاران در پژوهش خود، نانوذرات کیتوسان- وانیل با بار دارویی را در برابر سلول‌های HT-29 بررسی کردند و نتایج نشان داد که نانوذرات کیتوسان-وانیل، ترکیب امیدوارکننده‌ای برای تحویل داروهای ضدسرطان به روده بزرگ است [۳۱] (جدول (۱)).

۶. چسب زخم

به هرگونه آسیب یا اختلال در ساختار و عمل‌کرد سالم پوست، زخم می‌گویند. روند بهبود زخم می‌تواند منجر به مشکلات پیچیده بالینی شود؛ از این رو یافتن یک روش کارآمد برای تقویت روند بهبود، ضروری است. یک پانسمان ایده‌آل باید زخم‌ها را با هزینه‌های معقول و با کمترین دردسر برای بیمار درمان کند [۲۹]. مشکل اصلی در درمان و بهبود زخم‌ها، مقاومت ریزاندامگان در برابر آنتی‌بیوتیک است که همین امر باعث تأخیر در بهبود زخم می‌شود [۵۲]. روند ترمیم زخم شامل وقایع بسیار پیچیده و پویایی است که امکان برقراری مجدد یک پارچگی ساختاری پوست را فراهم می‌کند؛ بنابراین یک پانسمان ایده‌آل برای زخم باید امکان حفظ محیط مرطوب و تبادل گاز و هم‌چنین جذب ترشحات، پشتیبانی از تکثیر سلولی و جلوگیری از رشد باکتری‌ها را فراهم کند [۵۶]. کیتوسان در مراحل مختلف روند ترمیم زخم، تأثیرات

۵. خواص ضدسرطانی ترکیب کیتوسان - وانیل

رسوراترول یک فیتوآلکسین پلی فنولیک طبیعی است که به‌وسیله طیف گسترده‌ای از گونه‌های گیاهی، همنهشت می‌شود. به‌تازگی رسوراترول به‌دلیل تأثیرات مفید آن، برای مقابله با بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان کاربرد دارد؛ با این حال رسوراترول دارای اشکالاتی مانند نداشتن ثبات، پایداری ضعیف و غیره است که استفاده آن را محدود می‌کند. به‌منظور حل این مشکل، رسوراترول را در یک ماتریس بسپاری ادغام می‌کنند. گروه‌های آلدئید می‌توانند در وانیل و گروه‌های آمین موجود در کیتوسان، تحت واکنش پایگاه شیف قرار بگیرند و یک ساختار شبکه‌ای تشکیل دهند که به ثبات و انتشار کنترل‌شده رسوراترول کمک کند [۱۶]. پنگ^۱ و همکاران در پژوهش خود، رسوراترول را در میکروهیدروژل کیتوسان- وانیل ادغام کردند و اثر انتشار کنترل‌شده و تثبیت رسوراترول را بررسی کردند. نتایج نشان دهنده رهاسازی کنترل‌شده رسوراترول و تأثیر بهتر و مداوم آن در بدن بود [۱۶] (جدول (۱)). در پژوهش دیگری که کمارج^۲ و همکاران انجام دادند، تحویل داروی کورکومین به‌وسیله میکروهیدروژل کیتوسان- وانیل پوشیده از نانوذرات ترکیبی فریت کلسیم به‌عنوان حامل دارو بر روی سلول‌های سرطانی پستان بررسی شد. نتایج، اثر ضدسرطانی این ترکیب را

1. Peng
2. Kamaraj

۷. مهندسی بافت

مهندسی بافت از چهار رکن اصلی یعنی سلول‌های بنیادی، محیط کشت و مشخصه‌های رشد، بیوراکتورها و داربست‌های سلولی تشکیل شده است [۵۸]. داربست‌ها برای استفاده در مهندسی بافت باید دارای ویژگی‌های خاصی از جمله زیست‌سازگاری، عدم سمیت برای سلول‌ها، داشتن قدرت مکانیکی کافی با توجه به بافت هدف، زیست تخریب پذیری و از همه مهم‌تر، مکان مناسبی برای چسبیدن سلول‌ها و رشد و نمو، تکثیر و تمایز سلولی باشند و لازمه آن داشتن ساختاری مویرگی شبیه به بافت طبیعی است؛ بنابراین داربست‌ها بهتر است متخلخل باشند تا مواد غذایی بتوانند از سطح داربست به سلول‌های میانی داربست برسند و مواد زاید نیز از سلول‌ها دفع شوند [۵۹]. هیدروژل کیتوسان- وانیل می‌تواند ساختار متخلخلی را ایجاد کند که برای حمل اکسیژن و مواد مغذی به سلول‌ها در داربست‌های سلولی و هم‌چنین برای ترمیم زخم‌ها مؤثر باشد [۱۱]. در تحقیق ساشیکالا^۱ و همکاران، ترکیبات کیتوسان- وانیل تهیه شد و نتایج نشان داد که در هیدروژل تخلخل افزایش می‌یابد و می‌توان از آن در بخش‌های زیست‌پزشکی استفاده کرد [۳۴] (جدول (۱)).

۸. کشاورزی

امروزه مهم‌ترین عامل برای جلوگیری از کاهش محصولات کشاورزی، کنترل بیماری‌های گیاهی و بهبود روش‌های حفظ و نگهداری از محصولات است. ترکیب مواد ضد میکروبی در بسته‌بندی می‌تواند محیطی را در داخل بسته ایجاد کند که ممکن است رشد ریزاندامگان را بر روی سطح محصول به تأخیر اندازد یا مانع از رشد آن شود [۴۱]. از کیتوسان با خواص ضد میکروبی و ضد قارچی، برای مهار باکتری‌ها و قارچ‌های بیماری‌زا در فیلم‌های هیدروژلی ضد میکروبی و پوشش‌های خوراکی استفاده می‌شود. کیتوسان به غشای سلولی با بار منفی در ریزاندامگان متصل می‌شود و منجر به نشت اجزای پروتئین داخل سلول و سایر مؤلفه‌های ریزاندامگان می‌شود و با کشتن ریزاندامگان بیماری‌زا، از فساد مواد غذایی جلوگیری می‌کند [۴۶، ۱۴]. هم‌چنین کیتوسان با فعال کردن تعدادی آنزیم نظیر فیتوالکسین‌ها و کیتینازها، مقاومت گیاه را در برابر شرایط جوی و آفت افزایش می‌دهد [۲۴].

مثبتی را نشان می‌دهد [۲]. گروه آلدئید وانیل و گروه‌های آمینه کیتوسان قادر به ایجاد پیوند شیف هستند و هیدروکسیل وانیل قادر به ایجاد پیوند هیدروژن با گروه‌های هیدروکسیل یا آمینوها در کیتوسان است. از آنجایی که پیوند هیدروژن نسبت به pH آنزیم‌ها و ویتامین‌ها حساس است، هیدروژل‌های کیتوسان- وانیل می‌توانند برای پاسخ به محرک‌های شیمیایی و بیولوژیکی استفاده شوند؛ از دیگر سو، هیدروژل‌ها دارای یک ساختار شبکه‌سبب‌دهی متخلخل هستند که آن‌ها را برای حمل اکسیژن و مواد مغذی در مهندسی بافت و ترمیم زخم‌ها مناسب می‌کند [۱۱]. ماهیت کاتیونی کیتوسان در القای هموستاز بهره‌برداری می‌شود؛ زیرا سطح پلاکت‌ها و گلبول‌های قرمز به دلیل وجود گروه‌های فسفاتیدیل کولین، فسفاتیدیل اتانولامین و اسیدسیالیک، بارهای منفی از خود نشان می‌دهند [۲۶]. یکی دیگر از خواص مهم کیتوسان که برای پانسمان زخم استفاده می‌شود، فعالیت ضد میکروبی آن است که از بروز عفونت در زخم جلوگیری می‌کند [۲۶]. پانسمان‌های کیتوسانی علیه باکتری‌های سودوموناس، آئروژینوزا و اشیشیا کولای هستند و از عفونت‌های ناشی از این عوامل باکتریایی، بدون نیاز به مصرف آنتی‌بیوتیک (که همراه با عوارض جانبی است) جلوگیری می‌کنند. هم‌چنین این چسب‌ها به علت سازگاری با بدن، احتمال پاسخ‌های دفاعی بدن را پایین می‌آورند [۵۷]. کیتوسان مانع از فیبروپلازی در ترمیم پوست می‌شود و رشد بافت را سرعت می‌بخشد. گلوکان عامل فعال‌سازی ماکروفاژها است و تولید سیتوکین را افزایش می‌دهد. کیتوسان نیز بس‌قندی مانند گلوکان است که سیتوکین تولید می‌کند و فرایند ترمیم زخم را سرعت می‌بخشد [۵۷]. ژو^۱ و همکاران، از پوشش کیتوسان- وانیل برای ترمیم زخم استفاده کردند و نتایج بیانگر تعادل خوب بین توانایی خودترمیمی چسب زخم و استحکام مکانیکی آن بود [۱۱] (جدول (۱)). در پژوهش د آراگو^۲ و همکاران بر روی موش صحرایی با زخم دیابت، مشخص شد که پوشش کیتوسان- وانیل می‌تواند در درمان این نوع زخم مؤثر باشد [۵۲] (جدول (۱)).

3. Sashikala

1. Xu
2. De Aragão

در پژوهش‌های متمرکز بر ترکیب کیتوسان - وانیل در زمینه کشاورزی، نتایج زیر به دست آمد: در تولید کاغذهای بسته‌بندی انبه از خواص ضد میکروبی استفاده شد. این کاغذها بیشترین مقدار جذب اتیلن را داشتند [۵۵] (جدول (۱)). استفاده از ترکیب کیتوسان - وانیل به‌عنوان یک عامل ضد میکروب، پوشش مناسبی برای طولانی کردن عمر توت‌فرنگی گزارش شد [۳۸، ۱۴]. وانیل در مخلوط کیتوسان - متیل سلولز باعث افزایش انتقال اکسیژن در فیلم‌های ضد میکروب بود [۴۳]. فیلم‌های هیدروژل کیتوسان - وانیل به‌روشنی ریخته‌گری تهیه شدند و فعالیت ضد میکروبی آن‌ها بررسی شد و نتایج نشان داد که افلاتوکسین‌های تولیدشده با قارچ، در حضور این فیلم، کاهش چشمگیری داشته است [۴۶]. هم‌چنین در پژوهش دیگری، خواص ضد قارچ در برابر اسپرزیلوس فلاووس بررسی شد؛ کاهش متوسط در تکثیر زیست‌توده تشخیص داده شد و هم‌چنین کاهش چشمگیری از افلاتوکسین تولیدشده به‌وسیله قارچ نمایان شد [۱۰] (جدول (۱)). وانیل باعث افزایش خواص مکانیکی فیلم‌های کیتوسانی شد [۸]. هم‌چنین اثر وانیل و نرم‌کننده در خواص فیلم‌های هیدروژل کیتوسانی بررسی شد و اثر غلظت وانیل در بهبود خواص مکانیکی، نوری و حرارتی نسبت به پلاستیک ساز، بیشتر گزارش شد [۴۱] (جدول (۱)).

۹. نساجی

منسوجات پنبه‌ای با خواص جذب آب، استحکام کششی و مقاومت بالا، دارای ایراد اساسی هم‌چون تمایل به چین و چروک و ایجاد محیطی مناسب برای رشد باکتری‌ها و قارچ‌ها هستند؛ پس ضد میکروب و ضد چروک کردن آن‌ها اهمیت زیادی دارد. یکی از پیشنهادها برای رفع این مشکل، استفاده از کیتوسان است [۶۰]. میکروکپسول‌های کیتوسان - وانیل (میکرو هیدروژل) می‌توانند در فواصل فیبرهای پارچه‌ای، نفوذ و از راه اتصال عرضی، با الیاف پیوند برقرار کنند و باعث افزایش خواص مکانیکی پارچه شوند. هم‌چنین این ترکیب باعث ایجاد پارچه‌های مقاوم، ضدباکتریایی و ضدبو می‌شود [۵، ۳۱]. در پژوهش یانگ^۱ و همکاران، از میکروکپسول‌های کیتوسان - وانیل با قابلیت نفوذ در فیبرهای پارچه‌ای استفاده شد که نتایج بیانگر افزایش دوام پارچه‌هاست [۱۳] (جدول (۱)).

۱۰. تصفیه آب

بیش از ۳۰ سال است که از کیتوسان در تصفیه آب و پساب استفاده می‌شود. کیتوسان جاذب ترکیبات روغنی، فلزات سنگین و ذرات ریز داخل آب است. هم‌چنین خاصیت ضدباکتریایی دارد [۶۱]. کیتین و کیتوسان جایگزین بسیار مناسب و مقرون‌به‌صرفه‌تری نسبت به کربن در جذب فلزات سنگین (مانند کادمیوم، آرسنیک، جیوه، سرب و کبالت) هستند [۴۲]. در پژوهش سستاری^۲ و همکارانش از غشاهای هیدروژل کیتوسان - وانیل با چگالی کم به‌عنوان جاذب مس از محلول‌های آبی استفاده شد و نتایج نشان داد که این ترکیب می‌تواند به‌عنوان یک ماده مؤثر برای زدودن غلظت کم مس از محلول‌های آبی استفاده شود. هم‌چنین مشخص شد که دما بر ظرفیت جذب مس مؤثر است [۴۲] (جدول (۱)). کریشناپریا^۳ و همکاران، مشتق هیدروژل کیتوسان - وانیل را در جذب یون‌های فلزی از آب بررسی کردند؛ نتایج بیانگر افزایش جذب یون مس بود؛ به‌طوری که می‌توان از آن به‌عنوان جاذب در پساب‌های صنعتی استفاده کرد [۴۴] (جدول (۱)).

۱۱. عطرسازی

سامانه‌های موجود در کنترل عطر بر پایه ایجاد یک مانع فیزیکی مانند گرفتارشدن مولکول‌های معطر داخل میکرو یا نانو حوزه‌ها با یک سد شیمیایی مانند پیوندهای شیمیایی است [۴۵]. تری ادام^۴ و همکاران، میکرو هیدروژلی بر پایه کیتوسان - وانیل تهیه کردند که مولکول‌های عطر به گروه‌های آمینی کیتوسان متصل می‌شدند. نتایج نشان داد که عمر عطر حبس‌شده در میکرو هیدروژل کیتوسان - وانیل تا ۸۵ برابر افزایش یافت و هم‌چنین انتشار طولانی مدت عطر در سوسپانسیون آب و به‌ویژه در حالت خشک نشان داده شد [۴۵] (جدول (۱)).

۱۲. نتیجه‌گیری

در این مطالعه پژوهش‌های انجام‌شده در زمینه هیدروژل کیتوسان - وانیل و کاربردهای آن مرور شد؛ نتایج مطالعات نشان می‌دهد که استفاده از وانیل به‌عنوان یک ماده طبیعی، امن، ضدبو، ضدسرطان و ضدباکتری در کیتوسان، سبب افزایش این خواص و

2. Cestari
3. Krishnapriya
4. Tree-Udom

1. Yang

- [10] Fache, M., Boutevin, B., Caillol, S., "Vanillin, akey-intermediate of biobased polymers". *European polymer journal*, 68, pp. 488-502, (2015).
- [11] Xu, C., Zhan, W., Tang, X., Mo, F., Fu, L., Lin, B., "Self-healing chitosan/vanillin hydrogels based on Schiff-base bond/hydrogen bond hybrid linkages". *Polymer testing*, 66, pp. 155-163, (2018).
- [12] Ghorpade, V. S., "Preparation of hydrogels based on natural polymers via chemical reaction and cross-Linking". In *Hydrogels Based on Natural Polymers*, pp. 91-118. Elsevier, (2020).
- [13] Yang, Z., Zeng, Z., Xiao, Z., Ji, H., "Preparation and controllable release of chitosan/vanillin microcapsules and their application to cotton fabric". *Flavour and fragrance journal*, 29(2), pp.114-120, (2014).
- [14] Yarahmadi, M., Safaei, Z., Azizi, M., "Study the effect of chitosan, vanillin, and acetic acid on fungal disease control of *Rhizopus stolonifer* in strawberry fruits in vitro and in vivo". *European Journal of Experimental Biology*, 4(3), pp. 219-225, (2014).
- [15] Wang, G., Li, P. W., Peng, Z., Huang, M. F., Kong, L. X., "Formulation of vanillin cross-linked chitosan nanoparticles and its characterization". In *Advanced Materials Research*, Vol. 335, pp. 474-477. Trans Tech Publications Ltd, (2011).
- [16] Peng, H., Xiong, H., Li, J., Xie, M., Liu, Y., Bai, C., Chen, L., "Vanillin cross-linked chitosan microspheres for controlled release of resveratrol". *Food Chemistry*, 121(1), pp. 23-28, (2010).
- [17] Kean, T., Thanou, M., "Biodegradation, biodistribution and toxicity of chitosan". *Advanced drug delivery reviews*, 62(1), pp. 3-11, (2010).
- [18] Mengelizadeh, N., Jafarzadeh Haghhighifard, N., Takdastan, A., Hormozinejad, M., "Physicochemical characterization of biopolymer chitosan extracted from shrimp shells". *Iranian journal of Polymer Science and Technology*. Vol. 27-No.6, pp.371-380, In Persian, (2015).
- [19] Wei, S., Ching, Y. C., Chuah, C. H., "Synthesis of chitosan aerogels as promising carriers for drug delivery: A review". *Carbohydrate polymers*, 231, p. 115744, (2020).
- [20] Viarsagh, M. S., Janmaleki, M., Falahatpisheh, H. R., Masoumi, J., "Chitosan preparation from persian gulf shrimp shells and investigating the effect of time on the degree of deacetylation". *Archives of Advances in Biosciences*, 1(2), (2010).
- [21] Ekhlasi, L., Younesi, H. Mehrabanm Z., Bahramifar, N., "Synthesis and application of chitosan nanoparticles for removal of lead ions from aqueous solutions". *Journal of Water and Wastewater*. Vol. 24-No. 11, pp.10-18, In Persian, (2013).
- هم چنین خواص مکانیکی هیدروژل حاصل خواهد شد. هیدروژل کیتوسان-وانیل می تواند به نحو مطلوبی در صنایع غذایی، پزشکی، تصفیه آب، دارورسانی، مهندسی بافت، کشاورزی و غیره به کار رود و هم چنین امید است در آینده از آن به عنوان یک ترکیب زیست سازگار، زیست تخریب پذیر، غیرسمی و کارآمد، در زمینه های پژوهشی مختلف استفاده شود.

مراجع

- [1] Ahmed, F., Soliman, F. M., Adly, M. A., Soliman, H. A., El-Matbouli, M., Saleh, M., "Recent progress in biomedical applications of chitosan and its nanocomposites in aquaculture: A review". *Research in veterinary science*, 126, pp. 68-82, (2019).
- [2] Hamedi, H., Moradi, S., Hudson, S. M., Tonelli, A. E., "Chitosan based hydrogels and their applications for drug delivery in wound dressings: A review". *Carbohydrate polymers*, 199, pp. 445-460, (2018).
- [3] Benhabiles, M. S., Salah, R., Lounici, H., Drouiche, N., Goosen, M. F. A., Mameri, N., "Antibacterial activity of chitin, chitosan and its oligomers prepared from shrimp shell waste". *Food hydrocolloids*, 29(1), pp. 48-56, (2012).
- [4] Kravanja, G., Primožič, M., Knez, Ž. Leitgeb, M., "Chitosan-based (Nano) materials for novel biomedical applications". *Molecules*, 24(10), p. 1960, (2019).
- [5] Toiserkani, H., Sadaghat, F., "Chitin and chitosan: structure, properties and applications". *Journal of Aquatic Ecology*, 2(3), pp. 40-26, (2013).
- [6] Yang, R., Li, H., Huang, M., Yang, H., Li, A., "A review on chitosan-based flocculants and their applications in water treatment". *Water research*, 95, pp. 59-89, (2016).
- [7] Stroescu, M., Stoica-Guzun, A., Isopencu, G., Jinga, S.I., Parvulescu, O., Dobre, T., Vasilescu, M., "Chitosan-vanillin composites with antimicrobial properties". *Food Hydrocolloids*, 48, pp. 62-71, (2015).
- [8] Zhang, Z. H., Han, Z., Zeng, X. A., Xiong, X. Y., Liu, Y. J., "Enhancing mechanical properties of chitosan films via modification with vanillin". *International Journal of biological macromolecules*, 81, pp. 638-643, (2015).
- [9] Harkins, A. L., Duri, S., Kloth, L. C., Tran, C. D., "Chitosan-cellulose composite for wound dressing material. Part 2. Antimicrobial activity, blood absorption ability, and biocompatibility". *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 102(6), pp. 1199-1206, (2014).

- [22] Matusiak, J., Grządka, E., Bastrzyk, A., "Stability, adsorption and electrokinetic properties of the chitosan/silica system". *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 554, pp. 245-252, (2018).
- [23] Fei Liu, X., Lin Guan, Y., Zhi Yang, D., Li, Z., De Yao, K., "Antibacterial action of chitosan and carboxymethylated chitosan". *Journal of applied polymer science*, 79(7), pp. 1324-1335, (2001).
- [24] Roller, S., Covill, N., "The antifungal properties of chitosan in laboratory media and apple juice". *International journal of food microbiology*, 47(1-2), pp. 67-77, (1999).
- [25] Guo, Z., Xing, R., Liu, S., Zhong, Z., Ji, X., Wang, L., Li, P., "Antifungal properties of Schiff bases of chitosan, N-substituted chitosan and quaternized chitosan". *Carbohydrate research*, 342(10), pp. 1329-1332, (2007).
- [26] Khan, M. A., Mujahid, M., "A review on recent advances in chitosan based composite for hemostatic dressings". *International journal of biological macromolecules*, 124, pp. 138-147, (2019).
- [27] Sowjanya, J. A., Singh, J., Mohita, T., Sarvanan, S., Moorthi, A., Srinivasan, N., Selvamurugan, N., "Biocomposite scaffolds containing chitosan/alginate/nano-silica for bone tissue engineering". *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 109, pp. 294-300, (2013).
- [28] Li, J., Zhuang, S., "Antibacterial activity of chitosan and its derivatives and their interaction mechanism with bacteria: current state and perspectives". *European Polymer Journal*, p. 109984, (2020).
- [29] Moeini, A., Pedram, P., Makvandi, P., Malinconico, M., d'Ayala, G. G., "Wound healing and antimicrobial effect of active secondary metabolites in chitosan-based wound dressings: a review". *Carbohydrate polymers*, 233, p. 115839, (2020).
- [30] Hernández-Fernández, M. Á., García-Pinilla, S., Ocampo-Salinas, O. I., Gutiérrez-López, G. F., Hernández-Sánchez, H., Cornejo-Mazón, M., Perea-Flores, M. D.J., Dávila-Ortiz, G., "Microencapsulation of Vanilla Oleoresin (*V. planifolia* Andrews) by Complex Coacervation and Spray Drying: Physicochemical and Microstructural Characterization". *Foods*, 9(10), p. 1375, (2020).
- [31] Li, P. W., Wang, G., Yang, Z. M., Duan, W., Peng, Z., Kong, L. X., Wang, Q. H., "Development of drug-loaded chitosan-vanillin nanoparticles and its cytotoxicity against HT-29 cells". *Drug delivery*, 23(1), pp. 30-35, (2016).
- [32] Korthou, H., Verpoorte, R., "Vanilla". In *Flavours and fragrances* (pp. 203-217). Springer, Berlin, Heidelberg, (2007).
- [33] Ramachandra Rao, S., Ravishankar, G. A., "Vanilla flavour: production by conventional and biotechnological routes". *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80(3), pp. 289-304, (2000).
- [34] Sashikala, S., Shafi, S. S., "Synthesis and characterization of chitosan Schiff base derivatives". *Pharm. Lett*, 6, pp. 90-97, (2014).
- [35] Ravindra, C., Deepak, K., Saraswati, M., Gani, R., "Preparation and characterization of binary blend films containing chitosan and vanillin". *Am. J. Adv. Drug Deliver*, 3, pp. 181-195, (2015).
- [36] Zhou, G., Zhang, J., Tai, J., Han, Q., Wang, L., Wang, K., Wang, S., Fan, Y., Comparison of chitosan microsphere versus O-carboxymethyl chitosan microsphere for drug delivery systems. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 32(5), pp. 469-486, (2017).
- [37] Walke, S., Srivastava, G., Nikalje, M., Doshi, J., Kumar, R., Ravetkar, S., Doshi, P., "Fabrication of chitosan microspheres using vanillin/TPP dual crosslinkers for protein antigens encapsulation". *Carbohydrate polymers*, 128, pp. 188-198, (2015).
- [38] Maghsoodi, V., Razavi, J., Rajabi, N., "Chitosan and vanillin as preservatives to prolong the shelf life of strawberry". *Journal of food science and technology (Iran)*. Vol. 34- No. 9, pp. 77-83, In Persian, (2012).
- [39] Kenawy, E., Abdel-Hay, F. I., Eldin, M. M., Tamer, T. M., Abo-Elghit, E. M., "Novel aminated chitosan-aromatic aldehydes schiff bases: Synthesis, characterization and bio-evaluation". *Int. J. Adv. Res*, 3(2), pp. 563-572, (2015).
- [40] Kenawy, E. R., Abdel-Hay, F. I., El-Magd, A. A. and Mahmoud, Y., "Biologically active polymers: Modification and anti-microbial activity of chitosan derivatives". *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 20(1), pp. 95-111, (2005).
- [41] Sangsuwan, J., Rattanapanone, N., Rachtanapun, P., "Effect of chitosan/methyl cellulose films on microbial and quality characteristics of fresh-cut cantaloupe and pineapple". *Postharvest Biology and Technology*, 49(3), pp. 403-410, (2008).
- [42] Cestari, A. R., Vieira, E. F., Mattos, C. R., "Thermodynamics of the Cu (II) adsorption on thin vanillin-modified chitosan membranes". *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 38(9), pp. 1092-1099, (2006).
- [43] Sangsuwan, J., Rattanapanone, N., Rachtanapun, P., "Effects of vanillin and plasticizer on properties of chitosan-methyl cellulose based film". *Journal of applied polymer science*, 109(6), pp. 3540-3545, (2008).
- [44] Krishnapriya, K. R., Kandaswamy, M., "A new chitosan biopolymer derivative as metal-complexing agent: synthesis, characterization, and metal (II) ion adsorption studies". *Carbohydrate research*, 345(14), pp. 2013-2022, (2010).

- [45] Tree-udom, T., Wanichwecharungruang, S. P., Seemork, J., Arayachukeat, S., "Fragrant chitosan nanospheres: controlled release systems with physical and chemical barriers". *Carbohydrate polymers*, 86(4), pp. 1602-1609, (2011).
- [46] Jagadish, R. S., Divyashree, K. N., Viswanath, P., Srinivas, P., Raj, B., "Preparation of N-vanillyl chitosan and 4-hydroxybenzyl chitosan and their physico-mechanical, optical, barrier, and antimicrobial properties". *Carbohydrate Polymers*, 87(1), pp. 110-116, (2012).
- [47] Zou, Q., Li, J., Li, Y., "Preparation and characterization of vanillin-crosslinked chitosan therapeutic bioactive microcarriers". *International journal of biological macromolecules*, 79, pp. 736-747, (2015).
- [48] Fatoni, A., Hariani, P. L., Hermansyah, H., Lesbani, A., "A Adsorbent of Chitosan Linked by Methylene Bridge and Schiff Base of 4, 4-diaminodiphenyl Ether-vanillin: Synthesis, Characterization and Its Application After Reacted by Zn (II) Ion as Antibacterial Agent", *Science and Technology Indonesia*, 3(4), pp. 173-177, (2018).
- [49] Al-Shahrani, H., Alakhras, F., Al-Abbad, E., Al-Mazaideh, G., Hosseini-Bandegharai, A., Ouerfelli, N., "Sorption of cobalt (II) ions from aqueous solutions using chemically modified chitosan". *Global NEST Journal*, 20(3), p. 620, (2018).
- [50] Kamaraj, S., Palanisamy, U. M., Mohamed, M. S. B. K., Gangasalam, A., Maria, G. A., Kandasamy, R., "Curcumin drug delivery by vanillin-chitosan coated with calcium ferrite hybrid nanoparticles as carrier". *European journal of pharmaceutical sciences*, 116, pp. 48-60, (2018).
- [51] Alabbad, E. A., "Estimation the sorption capacity of chemically modified chitosan toward cadmium ion in wastewater effluents". *Oriental Journal of Chemistry*, 35(2), p. 757, (2019).
- [52] De Aragão Tavares, E., de Medeiros, W. M. T. Q., de Assis Pontes, T. P., Barbosa, M. M., de Araújo, A. A., de Araújo Jr, R. F., Figueiredo, J. G., Leitão, R. C., da Silva Martins, C., da Silva, F.O.N., de Brito Pontes, A. C. F., "Chitosan membrane modified with a new zinc (II)-vanillin complex improves skin wound healing in diabetic rats". *Frontiers in pharmacology*, 9, p. 1511, (2019).
- [53] Alakhras, F., Al-Shahrani, H., Al-Abbad, E., Al-Rimawi, F., Ouerfelli, N., "Removal of Pb (II) metal ions from aqueous solutions using chitosan-vanillin derivatives of chelating polymers", (2018).
- [54] Ilic, I. K., Meurer, M., Chaleawlert-Umpon, S., Antonietti, M., Liedel, C., "Vanillin decorated chitosan as electrode material for sustainable energy storage". *RSC advances*, 9(8), pp. 4591-4598, (2019).
- [55] Jaimun, R., Sangsuwan, J., "Efficacy of chitosan-coated paper incorporated with vanillin and ethylene adsorbents on the control of anthracnose and the quality of Nam Dok Mai mango fruit". *Packaging Technology and Science*, 32(8), pp. 383-394, (2019).
- [56] Miguel, S. P., Moreira, A. F., Correia, I. J., "Chitosan based-asymmetric membranes for wound healing: A review". *International journal of biological macromolecules*, 127, pp. 460-475, (2019).
- [57] Boorboor, Z., Alem Aref, M., Sadri, M., Rasoli Vani, J., Aryafar, M., Arab, S., Herfehdoost, Gh., "The Prepared Of Chitosan /Polyethylene Oxide /Henna Extract And Evaluate Its Anti-Bacterial Properties", *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences*, Volume 39, Number 2, pp. 14-18, In Persian, (2017).
- [58] Eghbali, H., Nava, M. M., Mohebbi-Kalhari, D., Raimondi, M. T., "Hollow fiber bioreactor technology for tissue engineering applications". *The International journal of artificial organs*, 39(1), pp. 1-15, (2016).
- [59] Eghbali, H., Nava, M. M., Leonardi, G., Mohebbi-Kalhari, D., Sebastiano, R., Samimi, A., Raimondi, M. T., "An experimental-numerical investigation on the effects of macroporous scaffold geometry on cell culture parameters". *The International journal of artificial organs*, 40(4), pp. 185-195, (2017).
- [60] Khajavi, R., Hassan Khan, P., Maleknia, L., "Antibacterial and anti-wrinkle properties of cotton fabric treated with polycarboxylic acids, chitosan and nanosilver". *Textile Technology (Textile Science and Technology)*, Vol. 7- No. 1, pp.171-180, In Persian, (2012).
- [61] Bakshi, P. S., Selvakumar, D., Kadirvelu, K., Kumar, N. S., "Chitosan as an environment friendly biomaterial—a review on recent modifications and applications". *International journal of biological macromolecules*, 150, pp. 1072-1083, (2020).