



مروری بر داربست‌های نانو الیاف با تمرکز بر روی مواد سازنده و روش‌های تهیه

علی محمدی‌وش^۱، سمیرا آقبلاغی^{۲*}

۱- دانشجوی کارشناسی مهندسی شیمی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

۲- استادیار مهندسی شیمی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

پیام نگار: s.agbolaghi@azaruniv.ac.ir

چکیده

داربست‌های نانولیفی برای رهش کنترل‌شده دارو، سلول و ژن و نیز در درمان مؤثر بیماری‌های مختلف به کار رفته است. بسپارهای طبیعی و همنهشتی و مخلوطی از آن‌ها و نیز زیست‌سرامیک‌ها از اجزای سازنده داربست‌های نانویی هستند. از برتری‌های مهندسی بافت، کشت سه‌بعدی است که می‌تواند در اندام‌ها و بافت‌های اصلی یافت شود؛ بنا بر این در کشت دوبعدی، سلول‌ها و دیگر مواد نمی‌توانند جهت‌گیری مناسب و سه‌بعدی لازم را به دست آورند. به همین دلیل از روش‌های نوین ساخت داربست‌های نانولیفی بهره گرفته می‌شود. از تکنیک‌های مختلفی نظیر روش الکتروریسی، روش کششی، روش همنهشت الگویی، روش مش لیفی، روش خود تجمعی، روش اتصال رشته‌ای و فناوری ساخت فرم آزاد جامد (SFF) برای ساخت داربست‌های نانویی استفاده شده است. در این مقاله، علاوه بر مروری بر ویژگی‌ها و مواد سازنده داربست‌ها، روش‌های ساخت آن‌ها بررسی می‌شود. از ویژگی‌های بی‌همتای ساختارهای بر پایه نانوالیاف می‌توان به بازده بارگذاری بالا، عملکرد مکانیکی عالی، بسته‌بندی در محدوده‌های مختلف داروها، آزادسازی کنترل‌شده و پایداری مناسب در تحویل DNA پلاسمایی، پروتئین‌های بزرگ دارویی، مواد ژنتیکی و سلول‌های بنیادی به مکان هدف اشاره کرد.

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۷/۱۴

تاریخ پذیرش: ۹۹/۰۸/۲۲

شماره صفحات: ۶ تا ۱۶

کلیدواژه‌ها: داربست نانوالیاف، الکتروریسی، کششی، مش فیبری، خودتجمعی

۱. مقدمه

نانوالیاف مانند سطح بزرگ به نسبت حجم، استحکام کششی و انعطاف‌پذیری بالا در عملکردهای سطحی، نقش مهمی را در انتقال مولکول‌های زیست‌فعال به‌طور مؤثر به محل مناسب بدن ایفا می‌کند [۱]. برتری‌های عمده ساختارهای داربست نانوالیاف عبارت است از: پایداری مناسب، رهش بهتر، حداقل سمیت، ظرفیت بارگذاری مواد دارویی بالا، خواص مکانیکی استثنایی، بسته‌بندی در محدوده‌های مختلف داروها و مناسب برای داروهای مقاوم در برابر

نانوالیاف، نانومواد یک‌بعدی با قطر کمتر از ۱۰۰۰ نانومتر است که در حال حاضر، در سامانه‌های بهداشت و درمان به‌عنوان یک ابزار مورد استفاده برای تحویل دارو و سلول^۳ در درمان بیماری‌های مختلف مطرح است [۱]. خصوصیات فیزیکی و شیمیایی بی‌همتای

* تبریز، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، دانشکده مهندسی شیمی

1. Solid Freefrom Fabrication
2. Deoxy Ribonucleic Acid
3. Drugs and Cells' Delivery

چسبندگی سلولی عالی پشتیبانی می‌کند؛ بنابراین، در احیای بافت‌ها و مهندسی بافت کاربرد بسیاری یافته‌اند. برخی از خصوصیات منحصر به فرد و مهم نانوالیاف در ادامه آورده شده است.

۲-۱ سازگاری زیست‌شناختی

سازگاری زیست شناختی با رفتار زیست‌متریک مسئله بسیار مهمی است تا پاسخ مناسب میزبان، بدون ایجاد اثرات نامطلوب به دست آید [۵]. اگر داربست از نظر زیست شناختی فعال و غیرسمی باشد، با بافت اطراف یکپارچه می‌شود؛ اما اگر داربست از نظر زیست‌شناختی غیرفعال باشد، ممکن است با یک کپسول لیفی محصور شود و در بدترین حالت، هنگامی که داربست سمی باشد، ممکن است مرگ موضعی بافت اطراف رخ دهد [۶]. سابرامانیان^۱ و همکاران [۷] با استفاده از ترکیب زیست‌سازگار داربست الکتروروسی شده که مخلوطی از کوبسپار پلی (لاکتاید-گلیکولاید)-پلی (۳-هگزیل تیوفن) بود در مدل موش مطالعه کردند. نتایج نشان داد که فیبرهای بر پایه پلی (۳-هگزیل تیوفن) ساختار بافتی سازمان یافته‌ای را به نمایش می‌گذارد و پاسخ‌های معقولی را در ۲ هفته تحریک می‌کند [۷].

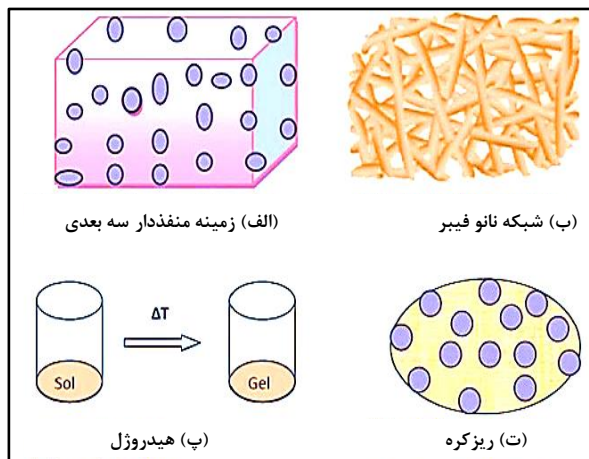
۲-۲ زیست تخریب پذیری

زیست تخریب‌پذیری شامل انحلال شیمیایی یک ماده به وسیله باکتری یا سایر مواد زیست‌شناختی مانند هورمون‌ها، اسیدها و مایعات بدن است [۸]. مواد موجود در داربست باید زیست تخریب‌پذیر باشد. محصولات رهایش نیز نباید سمی باشد و باید به وسیله بدن به راحتی از محل کاشت خارج و یا با بافت‌های اطراف ادغام شود [۲] تا نیاز به جراحی بیشتر را مرتفع سازد [۹]. میزان تخریب داربست باید طوری تنظیم شود که مطابق با میزان بازسازی بافت باشد و پس از ترمیم بافت کاملاً ناپدید شود.

۲-۳ تخلخل و سمیت

تخلخل درجه‌ای از فضای خالی مواد است و بخشی از حجم حفره‌ها بر حجم کل است [۱۰]. فرمول بندی نانوالیاف دارای ساختار منافذ باز و متصل است که اجازه می‌دهد تعامل مطلوبی با مولکول‌های زیست‌فعال به وجود آورد. همچنین دارای تخلخل کافی، توزیع اندازه ذرات و اتصالات مناسب بین حفره‌ها است که به رشد سلول و

گرما [۳]. برای تولید نانوساختارها از بسپارهای طبیعی (کلاژن، آلژینات و غیره)، بسپارهای همنهشتی (پلی‌کاپرولاکتون، پلی‌وینیل‌پیرولیدون و غیره) و چندسازه‌های بسپاری (ترکیبی از طبیعی-طبیعی، مصنوعی-طبیعی و مصنوعی-مصنوعی) استفاده می‌شود. شکل (۱) حالت‌های مختلف داربست‌های بسپاری را برای رهایش دارو، ژن و سلول نشان می‌دهد [۴].



شکل ۱. حالت‌های مختلف داربست‌های بسپاری برای رهایش دارو، ژن و سلول [۴].

اگرچه روش‌های مختلفی برای ساخت نانوالیاف با موفقیت به کار رفته است؛ اما از روش الکتروروسی به دلیل توانایی تولید الیاف با مقیاس نانومتر در مقیاس زیرمیکرون به‌طور گسترده‌ای استفاده می‌شود. اخیراً از نانوالیاف در زمینه‌های گسترده‌ای از جمله مهندسی بافت، رهش دارو، مواد آرایشی، لباس محافظ، پانسمان زخم و دستگاه‌های تصفیه استفاده شده است. پژوهش‌های آتی می‌توانند بر روی تحویل DNA پلاسمید، داروهای بزرگ پروتئین، مواد ژنتیکی و سلول‌های بنیادی از راه نانوالیاف به محل مورد نظر متمرکز شوند.

۲. ویژگی‌های داربست نانو الیافی

خصوصیات بی‌همتای داربست‌های نانولیفی از جمله سازگاری زیست شناختی، زیست تخریب‌پذیری و خاصیت مکانیکی عالی، آن‌ها را به انتخاب‌هایی ایده‌آل برای رهش دارو و سلول تبدیل کرده است. نانوالیاف همچنین به دلیل تخلخل عالی و اتصال متقابل منافذ، از

1. Subramanian

ثانویه برطرف شده، باعث راحتی هرچه بیشتر بیمار و کاهش هزینه‌ها می‌شود [۱۴].

این داربست‌ها برای بدن سمی نیست، با بافت زنده سازگار است و منجر به پاسخ ایمنی در بدن فرد پذیرنده نمی‌شود [۱۵]. بخش عمده‌ای از محدودیت داربست‌های زیستی وابسته به خواص مواد تشکیل‌دهنده آن است. مواد مختلف در استحکام، سرعت تخریب‌پذیری و سایر عوامل متفاوت عمل می‌کنند؛ بنا بر این باید جنس داربست با توجه به ویژگی‌های هدف به‌درستی انتخاب شود؛ برای مثال اگر داربستی از لحاظ مؤلفه استحکام در ترمیم استخوان مناسب باشد ولی دوره تجزیه آن بیش از زمان مورد نظر ما به طول انجامد، داربست نامناسبی است. بنا بر این برای حصول بهترین کارایی برای ترمیم بافتی باید مؤلفه‌ها بهینه‌سازی شوند [۱۴].

محدودیت در اندازه برای داربست‌ها به دو صورت بیان می‌شود: (الف) محدودیت در اندازه کلی داربست، به‌طوری که در محل لانه‌گزینی خود در بافت هدف، جایگزین شود و بیش از حد بزرگ یا کوچک نباشد. (ب) محدودیت در اندازه حفره‌ها و منافذ داربست؛ به‌طوری که سلول‌ها قادر به مهاجرت باشند و سیستم اکسیژن‌رسانی و تغذیه برقرار باشد. اکسیژن‌رسانی و تغذیه سلول‌ها در مراحل اولیه با رعایت محدودیت در اندازه رفع می‌شود؛ اما پس از مدتی، مسأله دیگری تحت‌عنوان عمق نفوذ سلولی^۱ مطرح می‌شود. سلول‌های اولیه پس از کاشت روی داربست، شروع به تکثیر و مهاجرت روی داربست می‌کنند ولی پس از مدتی شبیه‌سازی و ترشح ماتریس خارج سلولی به‌وسیله این سلول‌ها آغاز می‌شود. در این مدت نیز سلول‌ها نیاز به اکسیژن و مواد غذایی دارند و زمانی که روی سطح قرار گیرند این نیاز به راحتی تأمین می‌شود؛ ولی پس از این که سلول‌ها به داخل داربست مهاجرت می‌کنند و وارد نواحی عمیق‌تری می‌شوند، دچار کمبود اکسیژن و مواد غذایی می‌شوند. سلول‌ها تنها این توانایی را دارند که ۵۰۰ میکرومتر از سطح فاصله بگیرند [۱۶]. نفوذ بیشتر سلول‌ها به داخل داربست منجر به مرگ آنان می‌شود؛ به دلیل پوشیده شدن سطح داربست با لایه‌ای از سلول‌های اولیه، نفوذ

هم‌چنین عروق کمک می‌کند [۱۱]. سمیت، درجه‌ای است که یک دارو یا فرمول می‌تواند به یک اندامگان یا بر زیرساخت اندامگان (سلول‌ها و اندام) آسیب برساند [۱۲]. با توجه به ماهیت زیست‌سازگاری نانوالیاف، محصولات آن نظیر داربست‌ها و یا تخریب آن، هیچ سمی را در بدن نشان نمی‌دهد [۱۳].

۲-۴ برتری‌ها و کاستی‌های داربست‌ها

از برتری‌های مهندسی بافت، کشت سه‌بعدی است که می‌تواند در اندام‌ها و بافت‌های اصلی صورت پذیرد؛ بنا بر این در کشت دوبعدی، سلول‌ها و دیگر مواد نمی‌توانند جهت‌گیری مناسب و سه‌بعدی لازم را به دست آورند؛ در این حالت این سلول‌ها به‌صورت تصادفی مهاجرت می‌کنند و لایه دوبعدی به وجود می‌آورند. بنابراین، این سلول‌ها به‌سمت مسیرهای نادرستی که برای کشت بافت نامناسب هستند، هدایت می‌شوند. بنابراین، می‌توان برای بهتر شدن اتصال و شبیه‌سازی سلول‌ها و افزایش کارایی کشت، از کشت سه‌بعدی استفاده کرد. کشت روی داربست یا همان کشت سه‌بعدی، برتری‌های دیگری نیز دارد که عبارت است از:

۱- این نوع کشت ریخت‌شناسی سلولی بهتری را داراست.

۲- تعامل بین سلولی بهتر انجام می‌شود.

۳- از نظر زیستی و عملکرد بسیار شبیه به حالت واقعی است؛ در نتیجه می‌توان رفتار سلول‌ها را در این نوع کشت ارزیابی و بررسی کرد و آن را به حالت *In Vivo* تعمیم داد.

هدف اصلی استفاده از داربست، در بهینه‌سازی، بازسازی و ترمیم بافت است. به‌طوری که سلول‌های اولیه کشت‌شده بر روی داربست شروع به تقسیم و ناحیه لانه‌گزینی را پر می‌کنند. شاخصه‌های اتصال که در داخل محیط داربست تجمع پیدا می‌کنند با افزایش اتصال و مهاجرت سلول‌ها، طول دوره و مدت زمان بازسازی را کاهش می‌دهند. کنترل دقیق بر روی ساختار داربست باعث به حداقل رسیدن عوارض جانبی مانند التهاب و تخریب‌های آنزیمی زود هنگام می‌شود. به‌دلیل خاصیت تخریب‌پذیری این مواد، دیگر نیازی به حذف آن‌ها در بیماران پیوندزده شده نیست. برای حذف باید یک عمل جراحی مجدد بر روی بیمار انجام گیرد که با استفاده از این مواد تخریب‌پذیر عمل جراحی

بسپارهای همنهشتی شامل ساختاری قوی، ارزان، قابل اعتماد، اغلب به راحتی قابل الکتروروسی بودن، ساختار معین، خواص فیزیکی شیمیایی قابل کنترل، تخریب جنبشی و همچنین خواص مکانیکی است و به‌طور مداوم در مقادیر زیادی تهیه می‌شود. به هر حال، برخی از محدودیت‌ها مانند موقعیت شناخته‌شدن ضعیف برای شناسایی سلول‌ها و نداشتن وابستگی ضعیف سلولی به استفاده از بسپارهای همنهشتی مرتبط است.

۳-۳ مخلوط بسپاری

تعدادی از محققان با استفاده از مخلوط‌های بسپاری طبیعی - طبیعی، طبیعی - مصنوعی و مصنوعی - مصنوعی بر محدودیت‌های بسپارهای طبیعی و همنهشتی غلبه [۲۲] و ثابت کرده‌اند که این مواد توانایی ایجاد خواص مکانیکی، تخریب زیست‌شناختی و خصوصیات زیست‌شناختی را دارند.

۳-۴ زیست‌سرامیک‌ها

ذوب مواد خام معدنی برای ایجاد یک جسم جامد بی‌رنگ یا کریستالی به عنوان زیست‌سرامیک‌ها شناخته می‌شود؛ این محصولات نهایی متخلخل به‌طور عمده برای ساخت داربست‌ها کاربرد دارند. طبقه‌بندی زیست‌سرامیک‌ها به‌صورت نسبتاً بی‌اثر (آلومینا، نیتريد سیلیکون)؛ زیست فعال یا سطح فعال (نیمه بی‌اثر) به‌عنوان مثال سرامیک شیشه‌ای مانند هیدروکسی آپاتیت متراکم؛ تجزیه‌پذیر یا غیرقابل تجزیه (غیرساکن) مانند فسفات کلسیم، آلومینیوم کلسیم فسفات، فسفات تری کلسیم، اکسید کلسیم فسفات روی، فسفات کلسیم سولفات روی، اکسید کلسیم فسفریک آهن و آلومینات کلسیم است [۲۳].

۴. فناوری‌های ساخت داربست‌های نانویی

۴-۱ روش الکتروروسی^۲

الکتروروسی روشی است که به‌طور گسترده و موفق برای ساخت داربست‌های نانولیفی استفاده می‌شود. در این روش، بسپار و محلول دارو از راه دستگاه الکتروروسی با ولتاژ بالا عبور می‌کنند که حاصل آن تشکیل جوانه‌هایی از قطرات محلول بسپاری است و به‌دنبال آن تبخیر حلال، منجر به تشکیل الیاف ریز با قطر نانومتری در داربست

اکسیژن و مواد غذایی به عمق داربست تنها با کمک انتشار صورت می‌گیرد. عمق نفوذ سلولی، عمقی است که تا آن عمق سلول‌ها توانسته‌اند تنها با انتشار، مواد مورد نیاز خود را تأمین کنند و زنده بمانند؛ بنا بر این برای عمق‌های بیشتر از عمق نفوذ سلولی، سلول‌ها قادر به رشد نیستند. این محدودیت در داربست‌هایی که با استفاده از سامانه‌های مرسوم ساخته شده وجود دارد؛ چرا که قطر این داربست‌ها بسیار زیاد است و سلول‌های داخلی‌تر از بین می‌روند. بنا بر این برای کار با داربست نیاز به سامانه‌ی عروقی مصنوعی است که این سامانه باید قادر به رساندن اکسیژن و مواد غذایی به سلول و نیز حذف مواد مصرفی باشد.

۳. مواد مورد استفاده در ساخت داربست‌ها

دسته‌های مختلفی از مواد زیستی که به‌طور معمول به‌عنوان داربست برای سلول و رهش دارو استفاده می‌شوند در ادامه بحث و بررسی خواهند شد.

۳-۱ بسپارهای طبیعی

بسپارهای طبیعی شامل آگارز^۱، اسید آلژینیک^۲، کیتوسان، کلاژن، دکستران، الاستین، فیبرین، ژلاتین، پکتین، ابریشم و دیگر بسپارهای طبیعی است [۱۷]. از برتری‌های بسپارهای طبیعی می‌توان به سازگاری زیستی، غیرسمی بودن، دسترسی تجاری، شبیه‌بودن به مولکول‌های موجود در بدن انسان اشاره کرد. شبیه‌سازی دقیق‌تر ماتریس طبیعی خارج سلولی از بافت‌ها و خواص فیزیکی و شیمیایی قابل توجهی که آن‌ها را برای کاربردهای مختلف به‌عنوان سامانه‌های رهایش مناسب می‌سازد از مسایل مورد بحث پژوهشگران این حوزه است [۱۸]. گران‌قیمت بودن، وجود موانع ایمنی و بیماری‌زا، حساسیت به آلودگی متقابل و آسان‌نبودن کار الکتروروسی از کاستی‌های این نوع بسپارها به شمار می‌آید [۱۹].

۳-۲ بسپارهای همنهشتی

بسپارهای همنهشتی شامل پلی‌کاپرلاکتون، پلی‌گلیسرول، پلی‌وینیل‌الکل، پلی‌اتیلن‌گلیکول، پلی‌اکریلونیتریل، پلی‌اسید لاکتیک، پلی‌استایرن، پلی‌آیزیدین، پلی‌تیوفن و دیگر بسپارهای همنهشتی هستند [۲۰-۲۲]. برتری‌های استفاده از

3. Electrospinning Technique

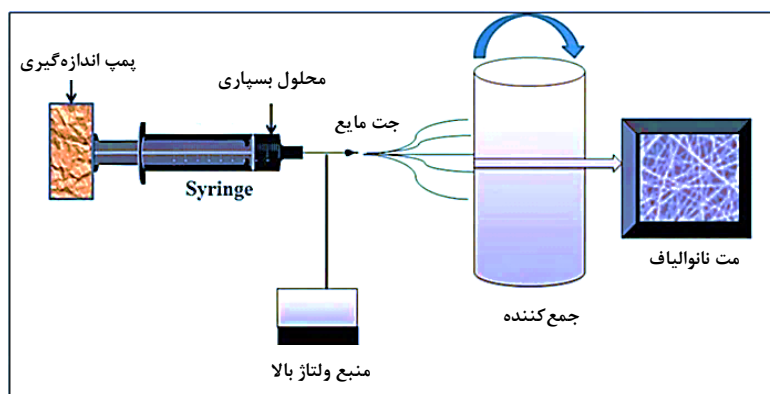
1. Agarose
2. Alginic Acid

۴-۲ روش کششی^۲

این تکنیک مشابه چرخش خشک^۳ در صنعت الیاف سازی است که می تواند نانوالیاف بسیار طولی را ایجاد کند. این فناوری به صورت طرحواره در شکل (۳) نشان داده شده است [۲۶]. عمدتاً سه مرحله در این روش دخیل است، که عبارتند از: (الف) یک میلی لیتر قطره محلول بسپاری بر روی ماده زیرلایه اعمال می شود؛ (ب) میکروپیپت سپس به سمت لبه قطره حرکت می کند؛ (پ) با تماس و حرکت مجدد میکروپیپت، الیاف از قطر بسپاری به میزان مشخصی کشیده می شود و در نهایت بسپار مایع در نانولیف شکل می گیرد. در این روش، سرعت استخراج^۴ الیاف باید در حدود 10^{-4} میلی ثانیه باشد. الیافی با قطر ۲ تا ۱۰۰ نانومتر تا چند میکرومتر حاصل می شود. در این روش، طول از ۱۰ میلی متر تا چند سانتی متر حاصل می شود. کیفیت نانوالیاف عمدتاً بسته به ترکیب مواد، سرعت کشش و تبخیر سریع حلال است. بسپارهای مختلف از قبیل پلی کاپرولاکتون، پلی وینیل الکل، مخلوط اسید هیالورونیک، ژلاتین ماهی، پلی وینیل بوتیل و پلی متیل متاکریلات برای ساخت این نوع نانوالیاف با موفقیت به کار می روند. این روش ساده، آسان، ارزان و به راحتی قابل تغییر و بدون نیاز به تخصص برای انجام آن است. با این حال، این روش محدودیت های عمده ای مانند زمان گیر بودن فرایند، قابل اجرا نبودن برای تمام بسپارها و تشکیل الیاف بسیار طولانی با شکل ضعیف دارد. زینگ^۵ و همکاران [۲۸] نانوجندساز^۶ پلی اتیلن تری تیلن ترفتالات انعطاف پذیر و کشسان^۶ را با روش کششی یک مرحله ای تهیه کردند.

متخلخل می شود [۲۴]. الیاف تشکیل شده دارای قطر ۵۰۰ تا ۸۰۰ نانومتر و منافذ در هم تنیده هستند [۲۵].

خصوصیات نانوالیاف به طور عمده به جنس بسپار، غلظت بسپار، ولتاژ اعمال شده و غیره بستگی دارد. شکل (۲) نشان دهنده روند الکتروریسی نانوالیاف بسپاری است [۲۶]. اساساً برای الکتروریسی سه مؤلفه وجود دارد، که عبارت است از: (الف) تأمین ولتاژ بالای مورد نیاز؛ (ب) لوله مویرگی با یک پیپت یا سوزن با قطر کوچک؛ (پ) صفحه جمع آوری فلزی و سیلندر چرخشی^۱. در این روش، پتانسیل ولتاژ بالا به یک سرنگ وصل می شود که یک فواره شدید الکتروسیته ای از محلول بسپاری را به وجود می آورد. سوزن سرنگ به عنوان یک الکتروود عمل می کند و جمع کننده به عنوان الکتروود دوم عمل می کند که در فاصله کوچک از یکدیگر قرار دارند. میدان الکتریکی در سراسر نوک سوزن دارای ولتاژ ۱ تا ۵۰ کیلو ولت است که مولکول قطره ای دارای بار منفی را ایجاد می کند. پس در این حالت بسپار به سمت قطب مثبت می رود و روی صفحه جمع کننده قرار می گیرد. بنابراین بسپار روی صفحه جمع کننده در حال جابه جایی بین دو قطب است و در این مسیر رفت و برگشت الیاف روی هم تنیده می شوند و داربست های لیفی را به وجود می آورند [۲۷]. از مهم ترین برتری های این روش می توان به ارزانی، سادگی، کنترل بر روی هندسه منافذ، سطح بالا و قابل استفاده برای طیف گسترده ای از مولکول های فعال زیستی اشاره کرد. البته محدودیت هایی نظیر نیاز به دستگاه برقی الکتروریسی و هم چنین نفوذ سلول در این روش وجود دارد.

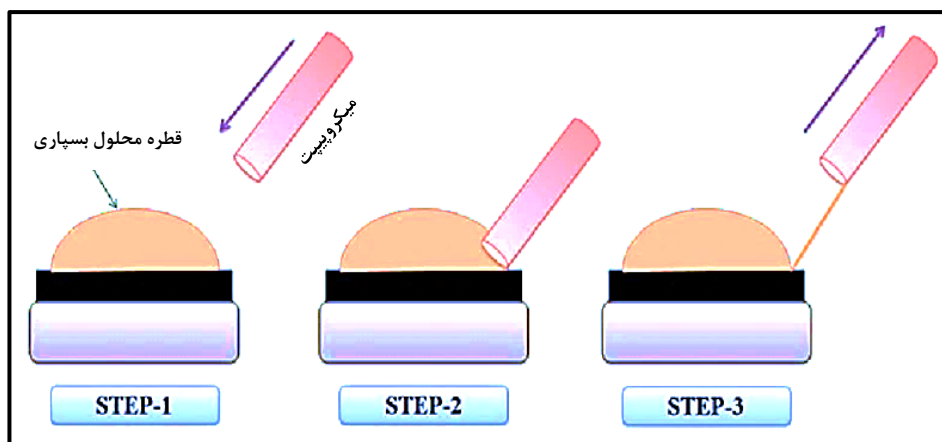


شکل ۲. تصویر فرایند تولید نانوالیاف با روش الکتروریسی [۲۶].

1. Rotating Cylinder
4. Speed Dextracting

2. Drawing Technique
5. Xing

3. Dry Spinning
6. Elastic

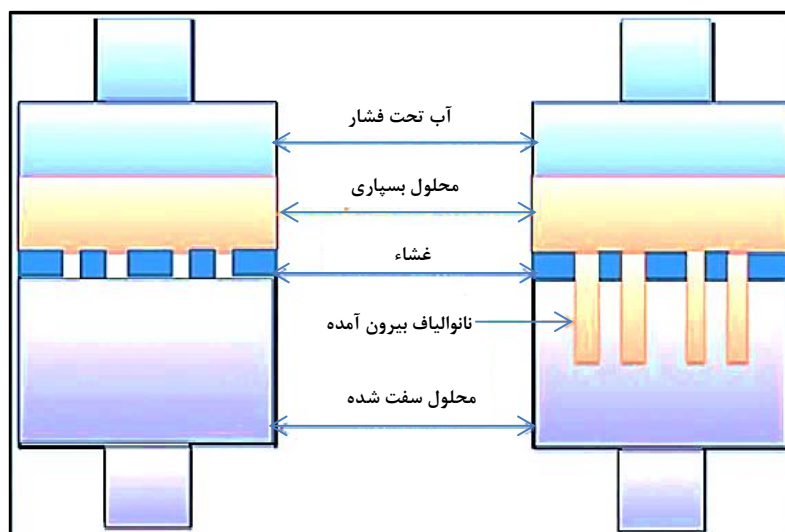


شکل ۳. فرایند تولید نانو چندسازه با استفاده از روش کششی [۲۶].

۳-۴ روش هم‌نهشت الگویی^۱

یک ویژگی مهم در این روش است. با این حال، این یک فرآیند زمان‌بر است و فقط در مقیاس آزمایشگاهی، از مراحل مختلف استفاده می‌شود و نمی‌تواند یک نانوالیاف با دوام ایجاد کند. چنگ آ و همکاران [۲۹] هم‌نهشت نانوفیبرهای پلی‌آنیلین و کاربرد آن‌ها را در باتری‌های قابل شارژ لیتیوم/پلی‌آنیلین بررسی کردند. نتایج به دست آمده نشان از عملکرد بهتر الکترودها به‌علت هدایت الکتریکی و انعطاف‌پذیری نسبی داشت [۲۹].

در این روش، نانوالیاف با استفاده از غشایی با روزنه‌های نانویی و مواد مختلف ساخته می‌شود. محلول بسپاری از راه لوله جامد توخالی منتقل می‌شود. آب تحت فشار، فشار محلول بسپاری را ایجاد می‌کند و به پایین غشا حرکت می‌دهد (شکل ۴) [۲۶]. غشا از موادی ویژه نظیر اکسید فلزی (آلومینا) ساخته شده است. با این روش، مواد خام مختلفی نظیر فلزات، نیمه‌هادی‌ها و کربن را می‌توان بدون کمک متخصص استفاده کرد. توانایی مدیریت قطر الیاف،



شکل ۴. تصویر فرایند تولید نانوفیبر با روش هم‌نهشت الگویی [۲۶].

1. Template Synthesis Technique

2. Cheng

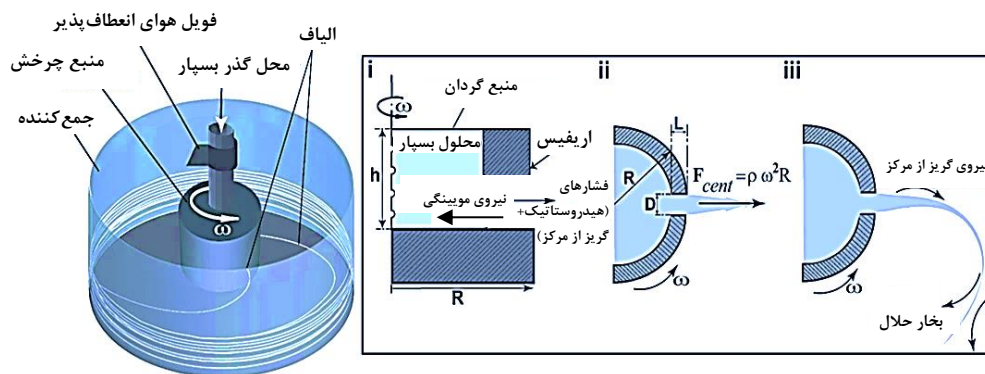
۴-۴ روش مش لیفی^۱

تمامی آن‌ها از نظر ویژگی‌های فیزیکی مانند اندازه و ویژگی‌های شیمیایی مشابه‌اند. در مهندسی معکوس و با حرکت از جزء به کل، شاهد کنار هم قرار گرفتن این ذرات هستیم. با تجمع این ذرات، ساختارهای متخلخل به دست می‌آید، که این ساختارها بر مبنای ماتریس خارج سلولی است. برای تجمع نانوالیاف از ماشین چرخاننده (روتور) نیز می‌توان استفاده کرد. در این صورت با حرکت دورانی و سریع محفظه، الیاف روی هم جمع و فشرده می‌شوند. داربست‌های نانوالیاف ساخته شده به وسیله این روش زیست‌سازگاراند ولی برای مثال، نانوتیوب‌های کربنی به کار رفته در آن‌ها تخریب‌ناپذیرند و بدین ترتیب تجزیه نمی‌شوند و حتی در شرایطی سمیت‌زا نیز هستند. تهیه داربست با این روش، آسان و کم هزینه و در کل بسیار پرکاربرد است [۳۱]. استفاده از روتور برای جمع‌آوری نانوالیاف در روش خودتجمعی در شکل (۵) گزارش شده است [۳۲].

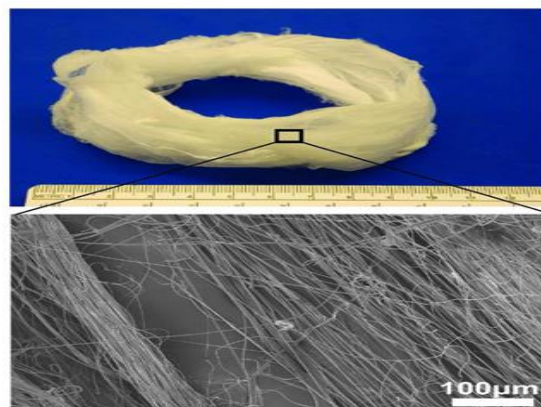
در این روش، محلول بسپاری بر روی یک بسپار دیگر ساخته شده از مش غیره بافته می‌شود و پس از تبخیر، باعث تشکیل شبکه‌ای از نانوالیاف می‌شود. انتشار سریع مواد مغذی، اتصال سلولی بالا، سطح بزرگ و یا بسپاری از موارد دیگر از برتری‌های این روش است. این روش هم‌چنین شرایط مطلوب برای بقا و رشد سلول را فراهم می‌کند؛ اما برخی از محدودیت‌ها مانند نداشتن استحکام ساختاری، سختی برای حفظ تخلخل، نداشتن قابلیت استفاده از تمام بسپارها و کارایی بارگیری پایین‌تر، این روش را دچار مشکل می‌کند [۳۰].

۴-۵ روش خودتجمعی^۲

یکی از روش‌های مرسوم برای ساخت داربست‌های زیستی، روش خودتجمعی است؛ برای روش خودتجمعی نانوذرات می‌تواند نامزد مناسبی باشد؛ چرا که در این روش، از ذراتی استفاده می‌شود که



(الف)



(ب)

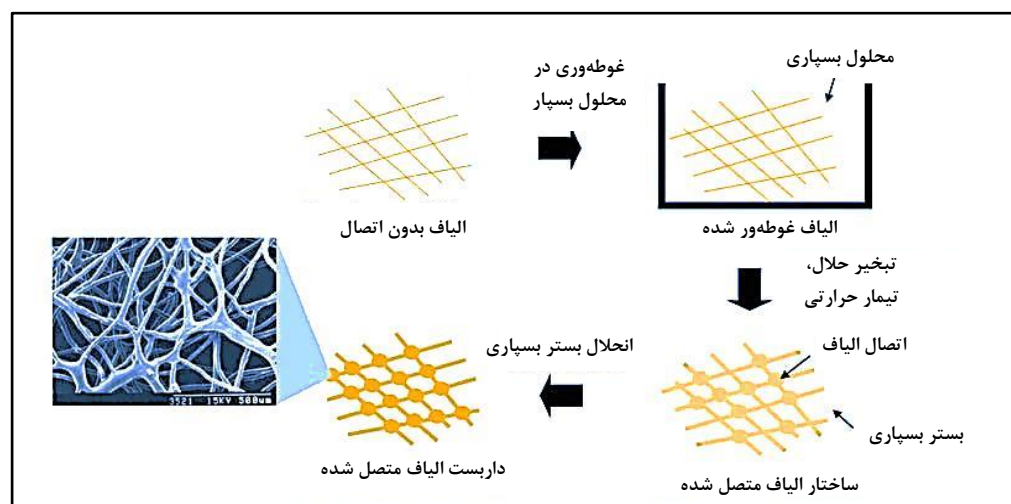
شکل ۵. استفاده از روتور برای جمع‌آوری نانوالیاف در روش خودتجمعی [۳۲].

۴-۶ روش اتصال رشته‌های^۱

در روش اتصال رشته‌ای، با اتصال الیاف به یکدیگر ساختمان متخلخل داربست به وجود می‌آید، به طوری که در نقطه تقاطعی الیاف حفره‌های داربست شکل می‌گیرند. این روش ساخت به نوعی از فناوری نساجی محسوب می‌شود که مواد اولیه آن شبکه‌ای غیر بافته شده از بسپارهای تخریب‌پذیر است. از بسپارهای پلی‌گلیکولیک اسید و پلی‌لاکتیک اسید در این روش استفاده شده است [۳۳]. در این روش پایداری داربست کم است؛ بنابراین با کاشت سلول‌ها روی داربست تغییراتی مشاهده می‌شود. بنابراین برای افزایش ویژگی‌های مکانیکی داربست باید تیمارهایی روی داربست انجام شود. در این حالت بسپار پلی‌لاکتیک اسید را در کلریدمتیلن حل می‌کنند، سپس به محلول حاصل پلی‌گلیکولیک اسید اضافه می‌کنند. سپس دمای محلول را کاهش داده، فرم منجمد از این دو بسپار حاصل می‌شود. پس از پلی‌لاکتیک اسید آن را با حل دوباره در کلریدمتیلن از محیط حذف می‌کنند. در پایان، داربستی از الیاف به هم بافته حاصل می‌شود [۳۴]. طرحواره‌ای از روش اتصال رشته‌ای و تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) از داربست در شکل (۶) نشان داده شده است [۳۵].

۴-۷ فناوری ساخت فرم آزاد جامد (SFF) و روش‌های مشابه روش ساخت فرم آزاد جامد فناوری جدیدی است که برای ساخت و

طراحی داربست‌ها به کار می‌رود (شکل (۷)). این روش با استفاده از نرم‌افزار و برنامه‌های کامپیوتری CAD/CAM^۲ انجام می‌شود. با استفاده از این روش می‌توان هر نوع داربستی را به هر شکل و اندازه درآورد به طوری که این داربست تنها برای محل جای‌گیری مختص (محل لانه‌گزینی در بافت هدف) خود باشد. با استفاده از این روش ساختار متخلخل داربست به طور دقیق، اختصاصی و حساس تهیه می‌شود. طراحی اولیه به وسیله نرم‌افزار انجام می‌شود، سپس این طرح به دستگاه SFF انتقال داده می‌شود تا داربست به صورت لایه به لایه و با کنترل دقیق و حساس ویژگی‌های ریخت‌شناسی، ترکیب شیمیایی و نیز ویژگی‌های مکانیکی در قالب فیزیکی ساخته شود [۳۶]. عمق داربست، اندازه منافذ، میزان تخلخل، توزیع میزان تخلخل، فاصله لایه‌ها از یکدیگر، میزان نفوذ اکسیژن و مواد غذایی به هر لایه و نیز سرعت انتشار مواد بین لایه‌ها به وسیله این برنامه تعیین شود و سپس به اجرا در می‌آید تا در پایان سامانه عروقی مصنوعی در داخل داربست برقرار شود. در هر لایه با کمک ریزکنترل‌ها می‌توان میزان نفوذ و انتشار مواد را در بازه‌های زمانی مختلف کشت بررسی کرد. در ابتدا دستگاه، لایه‌های داخلی‌تر و پایینی را می‌سازد و سپس به سمت سطح داربست برای ساخت لایه‌های سطحی نزدیک‌تر می‌شود.



شکل ۶. طرحواره‌ای از روش اتصال رشته‌ای و تصویر SEM از داربست [۳۵].

1. Fiber Bonding

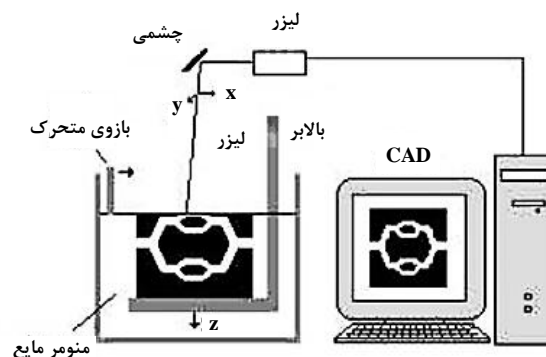
2. Computer Assisted Design And Manufacturing

فراهم کرده است. تاکنون تعداد محدودی از داربست‌هایی که در مرحله تحقیق و توسعه قرار دارند برای رهش دارو و سلول تجاری‌سازی شده‌اند؛ با این وجود، روند سریع اکتشافات جدید و اختراعات ثبت‌شده باعث افزایش کارایی و کارکرد عملی نانوالیاف در سال‌های آتی خواهد شد. کنترل خصوصیات فیزیکی و شیمیایی نانوالیاف در مقیاس‌های تولیدی بزرگ مهم‌ترین چالش مرتبط با تجاری‌سازی نانوالیاف است. عوامل مختلفی از قبیل محلول‌های بسیاری (اثرات غلظت، حلالیت، رسانایی، کشش سطحی)، محیط، سرعت تغذیه و غیره بر خصوصیات فیزیکی و شیمیایی نانوالیاف تأثیرگذار است. برای به‌دست آوردن نانوالیافی با خصوصیات از پیش تعیین شده رعایت کلیه مؤلفه‌ها ضروری است. داربست‌های نانولیفی را می‌توان با بهره‌گیری از روش‌هایی نظیر الکتروریسی، کششی، هم‌نهشت الگویی، مش لیفی، خود تجمعی، اتصال رشته‌ای و فناوری ساخت فرم آزاد جامد (SFF) تهیه کرد. هر یک از روش‌های فوق‌الذکر برتری‌ها و کاستی‌های خاص خود را دارند. از این میان، روش الکتروریسی اگرچه روشی قدیمی‌تر محسوب می‌شود؛ اما به‌دلیل ارزان بودن، سادگی فرایند، کنترل مناسب بر روی هندسه منافذ و قابلیت استفاده برای طیف گسترده‌ای از مولکول‌های فعال زیستی، بسیار مورد توجه قرار گرفته است. از سوی دیگر، روش ساخت داربست با فرم آزاد جامد (SFF) به‌دلیل به‌کارگیری فناوری زیست‌انفورماتیک، طراحی با نرم‌افزار و دقت بالا در طراحی داربست‌ها؛ انقلابی در طراحی و ساخت داربست‌های نانولیفی است.

مراجع

- [1] Chaudhary, S., Garg, T., Murthy, R. S., Rath, G., Goyal, A. K., "Recent approaches of lipid- based delivery system for lymphatic targeting via oral route", J. Drug Target, 22, pp. 1-12, (2014).
- [2] Garg, T., Singh, O., Arora, S. Murthy, R., "Scaffold: a novel carrier for cell and drug delivery", Crit Rev Ther Drug Carrier Syst., pp. 29, 1-63, (2012).
- [3] Utreja, P., Jain, S., Tiwary, A. K., "Novel drug delivery systems for sustained and targeted delivery of anti-cancer drugs: current status and future prospects", Curr. Drug Deliv., 7, pp. 152-61, (2010).
- [4] Tarun Garg., Onkar Singh., Saahil Arora, R. S. R. Murthy., Scaffold: "A Novel Carrier for Cell and Drug Delivery", Crit. Rev. Ther. Drug, 29, pp. 1-63, (2012).

دستگاه SFF در انواع مختلفی وجود دارد ولی اساس تمام آن‌ها یکسان است و تنها تفاوت آن در روش طرح‌زدن بر روی داربست است. برای مثال، در حالت چاپگر سه بعدی (3DP)، ریزقطرات از نوک چاپگر خارج و روی پودر بسیاری داربست طرح زده می‌شود [37]. برای عمل چاپگر می‌توان از حرارت نیز کمک گرفت [38]. در روش دیگر، می‌توان از روش حکاکی SLA² استفاده کرد؛ در این روش با کمک لیزر، قالب بسیاری داربست به صورت لایه به لایه تراشیده می‌شود [39]. در روش FDM³ نیز حرارت به کار برده می‌شود. این حرارت را می‌توان به میله‌ای با قابلیت ارتجاعی انتقال داد (در این حالت بسیار همانند ورقه‌های روی هم فشرده است)، به طوری که این میله طرح مورد نظر را بر روی هر لایه می‌زند؛ بنا بر این، بر روی هر ورقه، طرح داربست رسوب می‌کند به گونه‌ای که گویی این ورقه‌ها دارای نوشته می‌شوند و با ترکیب این ورقه‌ها بر روی هم داربست مورد نظر شکل می‌گیرد [39]. در روش پلاتر سه بعدی⁴ نیز از حرارت استفاده می‌شود که در آن طرح، لایه به لایه بر روی داربست زده می‌شود [40]. طرحواره‌ای از دستگاه SFF در شکل (7) گزارش شده است [41].



شکل 7. طرحواره دستگاه SFF [41].

5. نتیجه‌گیری کلی

خواص ویژه و فناوری به‌روز تهیه داربست، زمینه تولید مواد زیست‌شناختی مهمی را در راستای توسعه محصولات مهندسی بافت

1. Three Dimensional Printing
2. Stereolithography
3. Deposition Modelling Fused
4. 3D Plotter

- [5] Farhana, S. A., Shantakumar, S. M., Shyale, S., et al., "Sustained release of verapamil hydrochloride from sodium alginate microcapsules", *Curr. Drug Deliv.*, 7, pp. 98–108, 2010.
- [6] Hench, L. L., "Bioceramics", *J Am Ceram Soc.*, 81, pp. 1705-28, (1998).
- [7] Subramanian, A., Krishnan, U. M., Sethuraman, S., "In vivo biocompatibility of PLGA-polyhexylthiophene nanofiber scaffolds in a rat model", *Biomed. Res. Int.*, pp. 390–518, (2013).
- [8] Girlich, C., Scholmerich J., "Topical delivery of steroids in inflammatory bowel diseases", *Drug Deliv.*, 9, pp. 345–349, (2012).
- [9] Babensee, J. E., Mikos, A. G., Anderson, J. M. McIntire, L. V., "Host response to tissue engineered devices", *Adv Drug Del Rev.*, pp. 33, 111-39, (1998).
- [10] Abdelkader, H., Alany, R. G., "Controlled and continuous release ocular drug delivery systems: pros and cons", *Curr. Drug Deliv.*, 9, pp. 421–430, (2012).
- [11] Sarvari, R., Sattari, S., Massoumi, B., Agbolaghi, S., Beygi-Khosrowshahi, Y., Kahaie-Khosrowshahi, A., "Composite electrospun nanofibers of reduced graphene oxide grafted with poly (3-dodecylthiophene) and poly (3-thiophene ethanol) and blended with polycaprolactone", *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.*, 28, pp. 1740–1761, (2017).
- [12] Basile, L., Pignatello, R., Passirani, C., "Active targeting strategies for anticancer drug nanocarriers", *Curr. Drug Deliv.*, 9, pp. 68–255, (2012).
- [13] Sarvari, R., Akbari-Alanjaraghi, M., Massoumi, B., Beygi-Khosrowshahi, Y., Agbolaghi, S., "Conductive and biodegradable scaffolds based on a five-arm and functionalized star-like polyaniline–polycaprolactone copolymer with ad-glucose core", *New J. Chem.*, 41, pp. 6371–6384, (2017).
- [14] Cheung, H., Lau, K., Lu, T., Hui, D., "A critical review on polymer-based bio-engineered materials for scaffold development", *Composites B: Eng.*, 3, pp. 291–300, (2007).
- [15] Liyun, J., Yubao, L., Chengdong, X., "Preparation and biological properties of a novel composite scaffold of nano-hydroxyapatite/chitosan/carboxymethyl cellulose for bone tissue engineering", *J. Biomed. Sci.*, 16, p. 65, (2009).
- [16] Vunjak-Novakovic, G., Freed, L. E., "Culture of organized cell communities", *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 33, pp. 15–30, (1998).
- [17] Marwah, H., Garg, T., Goyal, A. K., Rath, G., "Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery", *Drug Deliv.*, pp. 1–15, (2014).
- [18] Kaur R., Garg T., Malik B., et al., "Development and characterization of spray-dried porous nanoaggregates for pulmonary delivery of anti-tubercular drugs", *Drug. Deliv.*, pp. 1–6, (2014).
- [19] Kaur, R., Garg, T., Das Gupta, U., Gupta, P., Rath, G., Goyal, A. K., "Preparation and characterization of spray-dried inhalable powders containing nanoaggregates for pulmonary delivery of anti-tubercular drugs", *Artif. cells, Nanomed., and Biotechnol.*, 44, pp. 182–187, (2016).
- [20] Sarvari, R., Massoumi, B., Zareh, A., Beygi-Khosrowshahi, Y., Agbolaghi, S., "Porous conductive and biocompatible scaffolds on the basis of polycaprolactone and polythiophene for scaffolding", *Poly. Bull.*, pp. 1–18, (2019).
- [21] Massoumi, B., Sarvari, R., Zareh, A., Beygi-Khosrowshahi, Y., Agbolaghi, S., "Polyanizidine and Polycaprolactone Nanofibers for Designing the Conductive Scaffolds", *Fibers Polym.*, 19, pp. 2157–2168, (2018).
- [22] Babu, R. J., Sathigari, S., Kumar, M. T., Pandit, J. K., "Formulation of controlled release gellan gum macro beads of amoxicillin", *Curr. Drug Deliv.*, 7, pp. 36–43, (2010).
- [23] Lyons, F., Partap, S., O'Brien, F. J., Part 1: "scaffolds and surfaces, *Technol. Health Care*", 16, pp. 17–305, (2008).
- [24] Sarvari, R., Agbolaghi, S., Beygi-Khosrowshahi, Y., Massoumi, B., Bahadori, A., "3D Scaffold Designing based on Conductive/Degradable Tetrapolymeric Nanofibers of PHEMA-co-PNIPAAm-co-PCL/PANI for Bone Tissue Engineering", *Journal of Ultrafine Grained and Nanostructured Materials*, 51, pp. 101–114, (2018).
- [25] Chung, H. J., "Park TG. Surface engineered and drug releasing pre-fabricated scaffolds for tissue engineering". *Adv Drug Deliv Rev.*, 59, pp. 249-59, (2007).
- [26] Garg, T., Rath, G., Goyal, A. K., "Biomaterials-based nanofiber scaffold: targeted and controlled carrier for cell and drug delivery", *J. Drug Target*, 23, pp. 202–221, (2015).
- [27] Ma, Z., Kotaki, M., Inai, R., Ramakrishna, S., "Potential of nanofiber matrix as tissue-engineering scaffolds", *Tissue Eng*, 11, pp. 101-9, (2005).
- [28] Xing, X., Wang, Y., Li, B., "Nanofibers drawing and nanodevices assembly in poly (trimethylene terephthalate)", *Opt. Express*, 16, pp. 10815–10822, (2008).
- [29] Cheng, F., Tang, W., Li, Ch., Chen, J., Liu, H., Shen, P., Dou, Sh., "Conducting poly(aniline) nano-tubes and nanofibers: controlled synthesis and application in lithium/poly(aniline) rechargeable batteries", *Chemistry*, 12, 3082–3088, (2006).
- [30] Paquay, Y. C., de Ruijter, A. E., van der Waerden, J. P., Jansen J. A., "A one stage versus two stage surgical technique. Tissue reaction to a percutaneous device provided with titanium fiber mesh applicable for peritoneal dialysis", *ASAIO J*, 42, pp. 7–961, (1996).

- [31] Lavik, E., Langer, R., "Nerve regeneration, in scaffolding in tissue engineering", Ma P, Elisseeff J (eds). CRC Press, pp. 481–499, (2005).
- [32] Badrossamay, M. R., McIlwee, H. A., Goss, J. A., Parker, K. K., "Nanofiber assembly by rotary jet-spinning", Nano Lett., 10, pp. 2257–2261, (2010).
- [33] Cima, L. G., Vacanti, J., Vacanti, C., Ingber, D., "Mooney D. and Langer R., Tissue engineering by cell-44 transplantation using degradable polymer substrates", J. Biomech. Eng., 113, pp. 143–151, (1991).
- [34] Kim, B. S., Mooney, D. J., "Engineering smooth muscle tissue with a predefined structure", J. Biomed. Mater. Res. A, 41, pp. 322–332, (1998).
- [35] Ko, Y. G., Chen, G., "Development of polymeric porous scaffolds using an ice particulate template for tissue engineering", PhD Thesis, University of Cincinnati, (2010).
- [36] Yang, S., Leong, K., Du, Z., Chua C., "The design of scaffolds for use in tissue engineering", Part II. Rapid- prototyping techniques, Tissue Eng., 8, pp. 1–11, (2002).
- [37] Sachs, E., Curodeau, A., Fan, T., Bredt, J., Cima, M., Brancazio, D., "Three dimensional printing system", US Patent, p. 5807437, (1998).
- [38] Sanders, Jr R., Forsyth, J., Philbrook, K., "3-D model maker", US Patent, p. 5506607, (1996).
- [39] Hull, C., "Method for production of threedimensional objects by stereolithography", US Patent, p. 4929402, (1990).
- [40] Crump, S., "Apparatus and method for creating three-dimensional objects", US Patent, p. 5121329, (1992).
- [41] Sachlos, E., Czernuszka, J. T., "Making tissue engineering scaffolds work. Review on the application of solid freeform fabrication technology to the production of tissue engineering scaffolds", Europ. Cells Mater., 5, pp. 29–40, (2003).