



الکترورسی پلی ساکاریدها

عسگری

نسل جدید الیاف ضد میکروبی پوشش دهی شده با نقره

تکنیک الکترورسی قادر است الیاف پیوسته را با ابعادی در مقیاس نانومتری از گسترده بزرگی از پلیمرهای طبیعی و مصنوعی تولید کند. مطالعات روی پلی ساکاریدهای الکترورسی شده و مشتقاتش که ظرفیت مفیدی برای کاربردهای پزشکی دارند، به طور چشم گیری در حال افزایش است. هرچند، سختی های فرآیند پذیری پلی ساکاریدها (مثل انحلال پذیری ضعیف و کشش سطحی بالا) کاربرد آنها را محدود کرده است. در این مقاله مروری، ما مشخصات پلی ساکاریدهای مختلفی مثل آلجینات، سلولز، کیتین، کیتوسان هیالورونیک اسید، نشاسته، دکستران و هپارین که هر یک یا در حال حاضر استفاده می شوند و یا ظرفیت استفاده شدن برای الکترورسی را دارند را خلاصه کرده ایم. پیشرفت های اخیر ماتریس های نانو لیفی پلی ساکاریدها و کاربردهای زیست پزشکی در مهندسی بافت، پوشش زخم، انتقال دارو و تثبیت آنزیم هم مورد بحث قرار گرفته است.

اسفنج های متخلخل، بیدها و الیاف میکرو که تمامی آنها برای کاربردهای مختلف زیست پزشکی کاربرد دارد شکل بگیرد. کاربردهای مهندسی بافت شامل ترمیم پوست، غضروف، استخوان، جگر و بافت قلب می باشد. آلجینات خصوصیات زیست سازگاری فوق العاده، سمیت کم، قیمت نسبتاً پائین و رفتار انعقادی ساده با کاتیونهای دو ظرفیتی مثل Sr^{2+} ، Ca^{2+} ، Mg^{2+} ، Ba^{2+} دارد. ترکیب، توالی وزن مولکولی معمولاً خصوصیات فیزیکی آلجینات را تامین می کند. آلجینات ذاتاً در شرایط فیزیولوژیکی غیر قابل تخریب است، اما ژل های کراسلینگ شده یونی، آلجینات میتوانند از طریق فرآیندی شامل از دست دادن

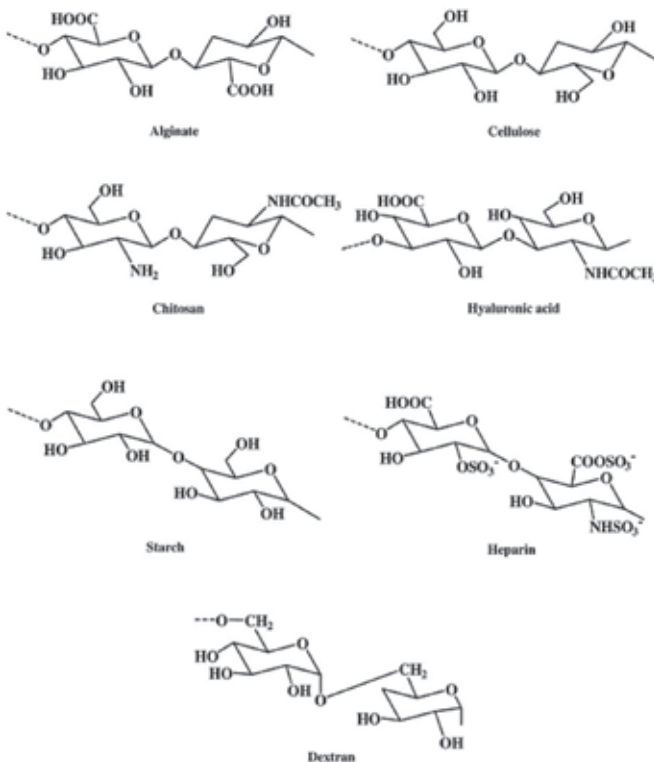
پیشرفت های اخیر در تکنیک الکترورسی تولید الیاف پیوسته در ابعاد نانومتری را ممکن کرده است. گستره بزرگی از پلیمرهای طبیعی و مصنوعی را می توان در قالب ماتریسهای نانولیفی و ساختار لیفی آرایش یافته (مثل غشاهای چند عامله، فیلترها، منسوجات و قالب های الیاف تو خالی) و کاربردهای زیست پزشکی (مثل داربست های مهندسی بافت، پوشش زخم، بافتهای عروقی و سامانه های رهایش دارو) الکترورسی کرد. پلی ساکاریدها، هموپلیمرها یا کوپلیمرهای تک ساکاریدی هستند. در طبیعت پلی ساکاریدها در خیلی ارگانسیم ها مثل پلی ساکاریدهایی با منشأ خزه ای (مثل آلجینات)، منشأ گیاهی (مثل سلولز و نشاسته)، منشأ میکروبی (مثل دکستران) و منشأ حیوانی (مثل کیتوسان و هیالورونیک اسید) پیدا کرد. پلی ساکاریدها را همچنین می توان از لحاظ ساختار شیمیایی (شکل ۱)، ترکیب شیمیایی، وزن مولکولی و ماهیت یونی متمایز کرد. در میان روش های تولید نانو الیاف، الکترورسی با داشتن مزایایی مختلف توسعه پیدا کرده است. تا امروز مطالعات زیادی برای استفاده از پلی ساکاریدها و مشتقاتشان برای تولید نانو الیاف الکترورسی شده که برای کاربردهای احیاء کننده پزشکی مفید هستند، صورت گرفته است. شکل ۲ مطالعات صورت گرفته در حد فاصل ۲۰۰۸-۲۰۰۲ را نشان می دهد. مهندسی بافت تلاش دارد بافتها یا اندام های بشر ساخت برای بیماری که از فقدان یا نقص بافت یا اندام رنج می برند را فراهم کند. بافتها یا اندام ها معمولاً با استفاده از ترکیبی از یک سلول خود بیمار و داربستهای پلیمری، ساخته می شود. داربستهای پلیمری مورد استفاده در این روش برای تقلید نقش های ماتریس های خارج سلولی (ECMS) بافت در بدن استفاده می شود.

اخیراً ماتریسهای نانولیفی بدلیل مساحت سطحی خیلی زیاد، تخلخل بالا، خصوصیات مکانیکی کنترل شده و قابلیت های آنها برای برهم کنش سلولها به شکلی که ECMS طبیعی را تقلید کنند جذب شده اند. این مقاله، مروری بر نانو الیاف الکترورسی شده از پلی ساکاریدها و کاربردهای زیست پزشکی آنها شامل داربستهای مهندسی بافت، پوشش زخم، سامانه های رهایش کنترل شده دارو و بسترهای تثبیت زیست کاتالیت ها و آنزیمها می باشند.

ظرفیت پلی ساکاریدها برای الکترورسی

۱. آلجینات

آلجینات پلی ساکارید آئونی مشتق شده از جلبک دریایی قهوه ای است. آلجینات یک کوپلیمر خطی است که حاوی ساختارهایی از $D-\beta-(4\alpha)$ مانورونیک اسید (M) و باقیمانده های α -D-گولورونیک اسید (G) است. آلجینات می تواند به شکل هیدروژلها،



شکل ۱. ساختار شیمیایی پلی ساکاریدهایی که در حال حاضر استفاده می شوند یا قابلیت استفاده دارند

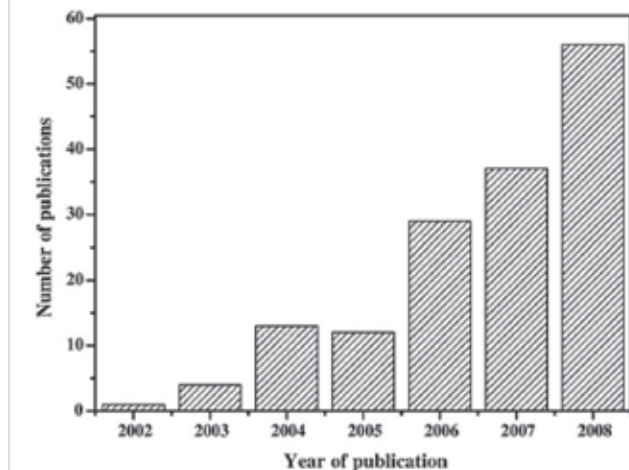


یک کمک حلال الکتروریسی می شود. نانوالیاف آلیجنات صاف و یکنواخت با تنظیم ساده نسبت حجمی گلایسرول و آب قابل الکتروریسی است. (شکل ۴)

گلایسرول، درگیری زنجیرهای آلیجنات را با شکل گیری پیوندهای هیدروژنی جدید افزایش می دهد. دو مدل طرحواره مختلف برای توضیح ترکیب زنجیرهای آلیجنات در محلول مائی با گلایسرول و بدون آن ارائه شده است.

برای غلبه بر قابلیت الکتروریسی ضعیف محلول مائی آلیجنات، پلیمرهای مصنوعی قابل انحلال در آبی، مثل پلی اتیلن اکساید (PEO) و پلی وینیل الکل (PVA) به محلول آلیجنات اضافه می شود.

به طور کلی با افزودن پلیمرهای مصنوعی، قابلیت الکتروریسی افزایش می یابد و نسبت های ۵۰/۵۰ یا کمتر آلیجنات/پلیمر مصنوعی تهیه می شود. نانو الیاف آلیجنات/پلی اتیلن اکساید یکنواختی خوب، ساختار پیوسته و سازگاری سلولی با سلولهای غضروفی کاندروسایت شکل (HTB-94) نشان می دهد. سلولها به خوبی چسبیده و خوشه های سلولی روی ماتریس های نانو الیافی آلیجنات/پلی اتیلن اکساید شکل گرفته و ویژگیهای رخ مانگی (شکل ۵) نشان می دهد. (شکل ۵). زیست پذیری سلول تقریباً ۹۵٪ تعیین شده است.

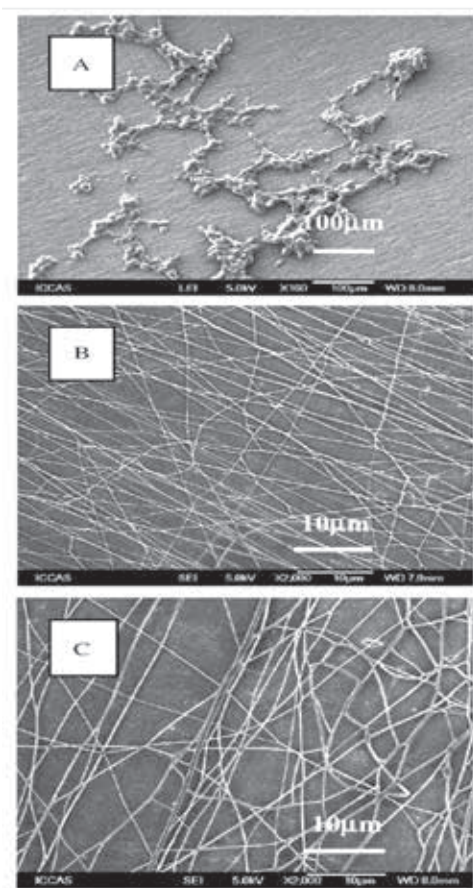


شکل ۲. انتشارات علمی روی نانوالیاف پلی ساکاریدی الکتروریسی شده

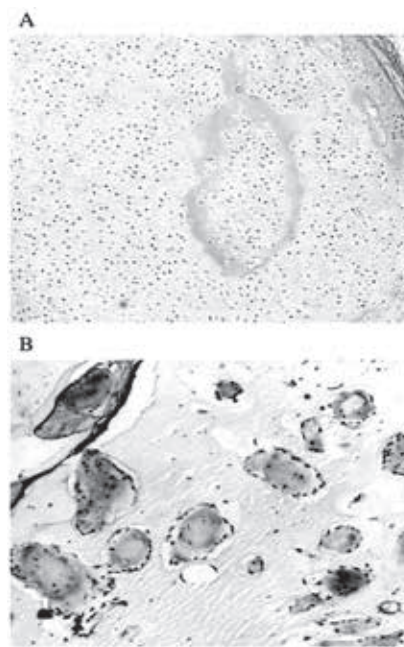
یونهای دو ظرفیتی به محیط اطراف بجای تخریب واقعی، حل شوند. آلیجنات با سدیم پریدات در محیط مایعی قابل تخریب بوده و برای انتقال کاندروسایت ها برای ترمیم غضروف قابلیت دارد. در حین کاشت بسته به PH و دمای محیط کاهش چشم گیری در وزن مولکول آلیجنات اکسید شده مشاهده می شود. ژلهای آلیجنات قابل تخریب به موشها تزریق شد و نتایج، تشکیل بافت غضروفی پس از ۷ هفته از القاء را نشان داد که با ظاهر غضروف طبیعی سازگار می باشد. (شکل ۳) هر چند آلیجنات به سادگی درون آب حل می شود، عدم درگیری زنجیرها بدلیل ساختار زنجیری سخت و کشیده در محیط مائی، دستیابی به ساختارهای نانولیفی یکنواخت و پیوسته از طریق الکتروریسی سخت است. بنابراین الکتروریسی محلول مائی آلیجنات هنوز چالش برانگیز است. نای و همکارانش گزارش کرده اند آلیجنات به طور موفقیت آمیز با استفاده از گلایسرول بعنوان

۲. سلولز

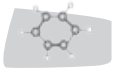
سلولز مرکب از واحدهای (۱ و ۴) -D-β-گلوکز بوده و بدلیل فراوانی آن بعنوان یک منبع تجدیدپذیر، زیست تخریب پذیر و زیست سازگار با سامانه های بیولوژیکی، به صورت ویژه



شکل ۴. تصویر SEM نانوالیاف الکتروریسی شده آلیجنات از محلول مائی آلیجنات در نسبت های مختلف حجمی گلایسرول به آب (A) ۷/۷ (B) ۱ و (C) ۲ [آلیجنات ۲٪]



شکل ۳. تصویر (A) ساختارهای آلیجنات/کوندروسایت قابل تخریب (B) ساختارهای غیر قابل تخریب آلیجنات/کاندروسایت، ۷ هفته پس از کاشت زیر پوستی در پشت موش



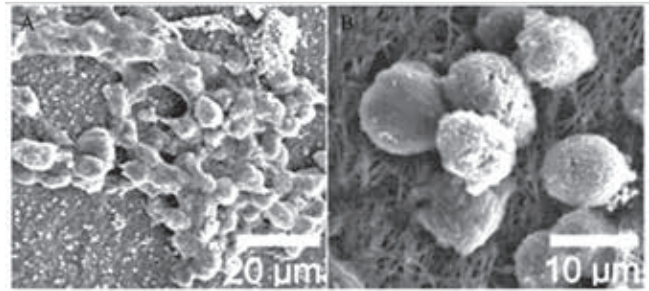
نانوالیاف الکتروریسی شده سلولزی تولید می‌شوند را خلاصه کرده است.

ماتریس‌های خیلی ظریف سلولز اکسیده شده (OC) از طریق اکسیداسیون ماتریس‌های سلولزی با الکتروریسی سلولز استات و سپس دی‌استیل‌ه کردن آن تهیه شد. ماتریس‌های بی‌بافت کاربردهای عملی از قبیل سدهای چسبی بی‌بافت که تحت شرایط فیزیولوژیکی، تخریب می‌شوند را خواهند داشت. زمانی که ماتریس‌های سلولزی خیلی ظریف ترکیبی از $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4\text{-NaNO}_2$ اکسید شد، الیاف کوچک و ذرات تجمع یافته‌ای بدست آمد (شکل ۶). خیل و همکارانش ماتریس‌های OC بامیزان کربوکسیل متفاوت را با استفاده از NO_2 بعنوان یک اکسیدان تولید کردند. کاهش وزن ماتریس‌های OC در چهار روز گشت در PBS بیش از ۹۰٪ بود.

غشاهای نانولیفی سلولز استات با سدیم پرپودات اکسید شد تا گروه‌های آلدیدی ایجاد شود که لیگاندهای پروتئینی A/G حاوی پیوند IgG بصورت کوالانسی اتصال بخورد. این غشا ابزار مناسبی برای تصفیه پادتن در یک مقیاس کوچک را ایجاد کرد. ژانگ و همکارانش هم غشای نانولیفی سلولزی بازبافتی عامل دار شده با گروه‌های دی‌ایتیل آمینواتیل (DEAE) را بعنوان یک گروه تعویض آنیون ضعیف تهیه کردند و ظرفیت‌های آن برای کاربردهای زیست‌جذب‌ی را بررسی کردند. این غشا ظرفیت پیوند زیادی برای بویون سرم آلبومین (BSA) نشان داد.

جدول ۱. نانوالیاف سلولزی الکتروریسی شده

پلیمر	حلال
سلولز	LiCl/DMAC, NMMO/wate
سلولز	AMIMCl/DMSO
سلولز استات	Acetone/water
سلولز استات	Acetone/DMAc
سلولز استات	Acetone/DMF/trifluoro-ethanol
سلولز استات	Acetic acid/water
سلولز استات	Acetone, chloroform, DMAc, DMF, DCM
سلولز تری استات	formic acid, methanol, pyridine, water
ایتیل سلولز	Methylene chloride/ethanol
ایتیل سیانواتیل سلولز	THF/DMAc
هیدروکسی پروپیل متیل سلولز	THF
هیدروکسی پروپیل متیل سلولز فتالات	Water/ethanol
متیل سلولز	Acetone/ethanol
سلولز استات/هیدروکسی اپتایت	Water/ethanol
سلولز استات/PEG	Acetic acid/acetone
سلولز استات/PEO	DMAc/acetone
کربوکسی متیل سلولز/PEO	DMF, DMF/dioxane

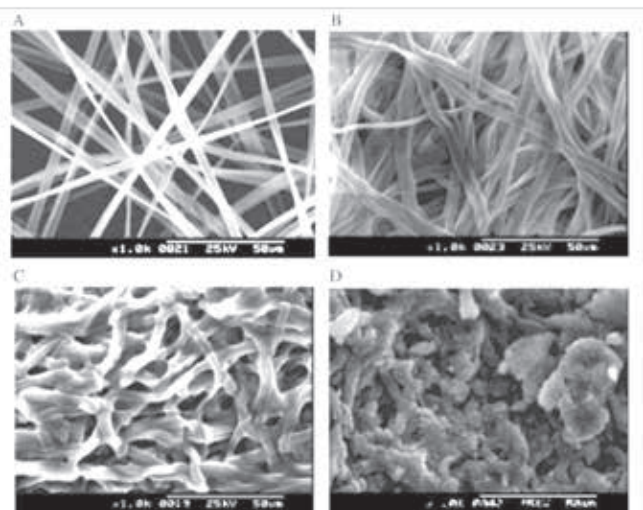


شکل ۵. تصویر SEM رشد کاندروسایته‌ها روی نانوالیاف ال‌جینات/PEO (ال‌جینات/PEO=۲۰/۸۰ w/w). تصویر با بزرگنمایی (A) کوچک (B) بزرگ

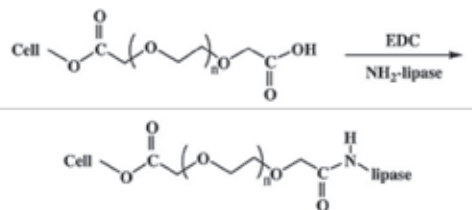
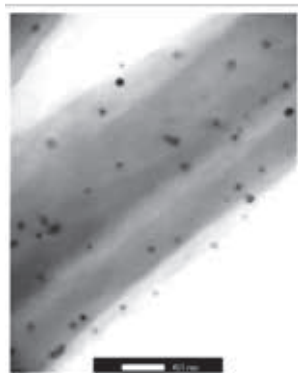
ای مورد توجه است. مواد بر پایه سلولز به طور گسترده‌ای در حوزه‌های دارویی و زیست پزشکی از قبیل بیدهای جاذب، فیلترها، بافت/پوست مصنوعی و لباسهای محافظ استفاده می‌شود. متاسفانه فرآیندپذیری سلولز بدلیل پیوندهای هیدروژنی بین مولکولی و درون مولکولی به شدت محدود می‌باشد. سلولز از نشاسته خیلی متبلورتر است و برای آمورف شدن در آب به دمای ۳۲۰ درجه سانتی‌گراد و فشار ۳۵ مگاپاسکال احتیاج دارد.

حلال‌های مورد استفاده برای انحلال سلولز به منظور الکتروریسی، N-میتل-مورفولین- N -کساید/آب (NMMO/آب) و لیتیم کلراید/دی‌میتیل استامید (LiCl/DMCA) هستند. ضمن اینکه مایعات یونی نیز اخیراً برای تولید نانو الیاف سلولزی الکتروریسی شده به کار گرفته شده‌اند. هرچند این حلال‌ها فراریت کمی دارند و در حین فرآیند الکتروریسی نمی‌توانند کاملاً متخیر شوند. ضمن اینکه، دمای الکتروریسی باید بالای دمای ذوب حلال (مثلاً تقریباً ۸۵ درجه برای NMMO/آب) نگه داشته شود. برای سامانه حلال لیتیم کلراید/دی‌میتیل استامید حذف کامل یونهای لیتیم یا کلراید پس از الکتروریسی از طریق انعقاد سخت است.

مشقات سلولز به طور گسترده‌ای برای افزایش انحلال پذیری سلولز و بهبود قابلیت الکتروریسی آن بکار به گرفته شده‌اند. مشتقات سلولز می‌توانند به آسانی الکتروریسی شوند و سپس به سلولز تبدیل شوند. این مشتقات شامل سلولز استات (CA)، سلولز تری دستات (CTA)، هیدروکسی پروپیل سلولز (HPC)، ایتیل سلولز (EC)، متیل سلولز (MC)، و ایتیل-سیانواتیل سلولز (E-CEC) می‌باشد جدول ۱ حلال‌های مختلفی که برای تولید



شکل ۶ - تصاویر SEM ماتریس‌های نانولیفی الکتروریسی شده (A) سلولز استات (B) سلولز استات دی‌استیل‌ه شده (C) سلولز اکسید شده با ترکیبی از $\text{HNO}_3/\text{H}_3\text{PO}_4\text{-NaNO}_2$ (D) سلولز اکسید شده با ترکیبی از $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4\text{-NaNO}_2$



شکل ۷- طرح‌واره‌ای برای تثبیت آنزیم با نانوالیاف سلولزی الکتروریسی شده با استفاده از پلی اتیلن گلیکول

شکل ۸ تصویر TEM نانوالیاف سلولزی استات الکتروریسی شده حاوی نیترات نقره پس از تابش نور UV در ۳۶۵ نانومتر بمدت ۲۴۰ دقیقه

۳. کیتین و کیتوسان

کیتین متشکل از (۱و۴)-N-استیل D-β-گلوکز آمین، دومین پلیمر طبیعی فراوان در جهان است که از پوست نهنگ و خرچنگ بدست می‌آید. زمانیکه درجه دی استیلاسیون (DD) کیتین تقریباً به ۵۰٪ برسد در محلول‌های اسیدی حل می‌شود و کیتوسان نامیده می‌شود. کیتوسان ساختار تکرار شونده (۱و۴)-D-β-گلوکز آمین و PKa معادل ۶/۵ دارد. محصولات تجاری متشکل از ۸۰٪ D-β-گلوکز آمین و ۳۰٪ N-استیل D-β-گلوکز آمین می‌باشند. کیتوسان معمولاً در PHهای زیر ۶ حل می‌شود و خصوصیات انحلال پذیری اش به وزن مولکول، درجه دی استیلاسیون و توزیع گروه‌های استیل در ساختار بستگی دارد.

کیتوسان یک پلیمر کاتیونیک است و بدلیل زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری، قابلیت پیوند سلولی، سرعت ترمیم زخم و خصوصیات ضد باکتریایی و ضدقارچی به طور گسترده‌ای در کاربردهای مختلفی مخصوصاً زیست پزشکی کاربرد دارد. فرم‌های مختلفی چون بید، فیلم، اسفنج، لوله، پودر و لیف می‌توان از کیتوسان بدست آورد. کیتوسان با آنزیم‌هایی چون لیزوزیم و کیتوساناز قابل تخریب است و نرخ تخریب به دما، قدرت یونی و pH و محیط آزمایشگاهی بستگی دارد. کلاً نرخ درجه دی استیلاسیون کیتوسان معادل نرخ تخریب بیشتر است. کیتوسان بدلیل داشتن گروه‌های آمینی در ساختار قابلیت پلی کاتیونیک در محیط اسیدی داشته و الکتروریسی آن مشکل است. ماهیت پلی الکترولیت آن، کشش سطحی محلول را بشدت افزایش می‌یابد. بنابراین نیروی الکتریکی زیادی برای تولید نانوالیاف کیتوسان نیاز است و غالباً بید شکل خواهد گرفت که احتمالاً بدلیل نیروهای دافعه بین گروه‌های یونی ساختار کیتوسان در محیط اسیدی است.

ساختار لیفی کیتوسان بطور موفقیت آمیز در محلول استیک اسید ۹۰٪ یا حلال‌هایی مثل تری فلوئورو استیک اسید (TFA) یا TFA/دی کلرومتان (DCM) که از لحاظ زیست محیطی مضر و سمی هستند، الکتروریسی می‌شود. کیتوسان ابتدا نمک‌های پایدار در TFA تشکیل می‌دهد که می‌تواند بر همکنش‌های قوی بین زنجیرهای کیتوسان، تخریب کرده و آن را برای الکتروریسی مناسب تر سازد. ضمن اینکه فراریت بالای آن برای جامدشدن سریع جت میدان الکتریکی محلول‌های کیتوسان/TFA می‌تواند مزیت باشد. همچنین می‌توان نانوالیاف کیتوسان را از دی استیل‌ه کردن الیاف کیتوسان تهیه شده با حلال ۱و۱و۳و۳و۳-هگزافلوئورو-۲-پروپانول تهیه کرد. با توجه اینکه الیاف کیتوسان در محیط مائی متورم می‌شوند، برای حفظ ساختارشان نیاز به کراسلینک کردن دارند.

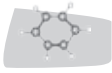
از آنجا که الکتروریسی کیتوسان سخت است، با پلیمرهای طبیعی و مصنوعی چون PEO، PVA، پلی لاکتیک اسید (PLA) یا کوپلیمرهایش، فیبروئین ابریشم (SF) و کلاژن ترکیب شود. پیشنهاد دیگر برای بهبود انحلال و ایجاد قابلیت الکتروریسی کیتوسان استفاده از مشتقات کیتوسان مثل هگزانویل کیتوسان، کیتوسان اصلاح شده با نمک‌های

الیاف سلولزی خیلی ظرفیت با قطر ۱۰۰ نانومتر از طریق الکتروریسی و هیدرولیز قلبایی سلولزی استات بدست آمد. سطح نانوالیاف الکتروریسی شده از طریق واکنش با PEG دی آسید کلراید که متعاقب آن با استفاده از ساختار کربودی ایمید، با لیپاز پیوند کوالانسی داده شده فعال گردید (شکل ۷). پیوند لیپاز فعالیت کاتالیزی چشم گیر تر ۱۰-۸ برابر بیشتر در ۶۰-۷۰°C نشان دادند. نانو الیاف الکتروریسی شده سلولزی و مشتقاتش با داخل کردن ترکیبات عامل دار (مثل دارو) درون محلول سلولزی تولید شد. عشا‌های نانولیفی سلولزی استات ضد میکروبی با اضافه کردن نیترات نقره به محلول سلولزی استات در حلال با نسبت (W/W) ۸۰/۲۰ استون/آب تهیه شد. یونهای نقره متعاقباً با تابش تحت نور فرابنفش به نانوذرات تبدیل شد. ذرات با اندازه در محدوده ۲۰-۱۰ نانومتر به طوریکه ناخواست در روی سطح الیاف دیسپرس شدند (شکل ۸). الیاف سلولزی استات حاوی نانوذرات نقره فعالیت ضدباکتریایی خیلی قوی در مقابل اس، آنروس، کا، پنومونیا، ای. کلائی و پی. آنوگینوزا نشان دادند. نانوالیاف با خصوصیات ضد باکتری کشی همچنین از الکتروریسی محلول سلولزی استات حاوی کلرهکسیدین (CHX) بعنوان یک ماده باکتری کش و تیتانات تیزور تی ای (TTE) آلی بعنوان کراسلینک کننده تهیه شد. ماتریس لیفی حاصل خصوصیات باکتری کشی در مقابل اس، اپی، درمیدیس و ای. کلائی روی تماس با CHX تثبیت شده

روی الیاف و درون ناحیه عدم رشد به دلیل آزادسازی CHX پیوند نخورده نشان داد. نانوالیاف الکتروریسی شده ماتریس‌های سلولزی استات مملو از ویتامین به طور موفقیت آمیزی از طریق الکتروریسی محلول ۱۷wt% سلولزی استات در استون/دی متیل استات (۷/۷) (۲/۲) تهیه شد. ویتامین‌های A، E به عنوان داروهای مدل اضافه شد. ماتریس‌های حاصل افزایش تدریجی و یکنواخت در آزاد سازی تراکمی ویتامین‌ها به مرور زمان نشان داد در حالیکه آزادسازی انفجاری ویتامین‌ها از فیلم نیز مشاهده می‌شود. ماتریس‌های نانولیفی سلولزی استات حاوی چهار نوع داروی مدل ناپروکسن (NAP)، ایندومتاسین (IND)، ایبوپروفن (IBU) و سولیداس (SUL) با روش الکتروریسی تهیه شد. میزان داروهای آزاد شده از ماتریس‌های نانولیفی در محلول بافر استات در ۳۷ درجه سانتیگراد از فیلم بیشتر بود. آزادسازی تراکمی دارو از ماتریس‌های نانولیفی سلولزی استات ترتیب زیر را نشان داد:



و ننگ و همکارانش ماتریس‌های هیدروکسی پروپیل میتل سلولزی فتالات نانولیفی الکتروریسی شده حاوی ارمی ترومایسین با قطرهای مختلف را با روش الکتروریسی تولید کردند. قطر الیاف نقش مهمی در کنترل نرخ آزادسازی و میزان کل داروی آزاد شده در شکم و معده نشان داد. ماتریس‌های لیفی سلولزی استات خیلی ظرفیت حاوی ترکیبات گیاهی (مثل ماده رنگی زردچوبه و...) الکتروریسی شده و به عنوان یک ماده پوستی نرمال غیر سمی که ظرفیت کاربرد برای وصله‌های پوستی یا پوشش‌های زخم را دارد نشان داد. ماتریس‌های لیفی زیست سازگار سلولزی با ترکیب دوجزئی سلولزی استات بل پلیمرهای مصنوعی مثل PVA و PEO نیز تهیه شده است. همچنین کامپوزیت‌های آلی/غیر آلی با الکتروریسی محلول سلولزی استات ترکیب شده با هیدروکسی اپتائیت (HAP) تولید شده است.



کیتوسان در هم آمیخته شود تا از رها سازی بیش از دو هفته حمایت کند (شکل ۱۰). با وجود اینکه تاکنون مطالعات کمی برای استفاده از ماتریسهای نانولیفی کیتوسان در کاربردهای احیا کننده پزشکی گزارش شده، مطالعات زیادی روی کاربردهای انتقال دارویی میکرو یا نانوذرات کیتوسان وجود دارد که احتمالاً بدلیل آسانی تولید آنست. غشاهای نانولیفی الکترونیسی شده بدلیل سطح مخصوص بالا و ساختار متخلخلشان برای تثبیت آنزیمها هم مورد توجه قرار گرفته اند. هوانگ و همکارانش لیپاز را با استفاده از گلو تارالدهید بعنوان ماده جفت کننده در غشای کیتوسان/PVA تثبیت کردند. لیپاز قرار گرفته روی این غشای نانولیفی ۶۳/۶ میلی گرم بر گرم بود و فعالیت باقیمانده های آنزیم تثبیت شده پس از ۳۰ روز بیش از ۵۰ درصد بود که دلالت بر قابلیت استفاده مجدد و پایداری ذخیره سازی آن دارد. کیتوسان بدلیل ماهیت کاتیونیکش به عنوان یک ماده ضد میکروبی خود شناخته شده است. پلی اتیلن ترفتالات (PET) در ایمپلنتهای قلبی که شامل رگهای خونی مصنوعی و حلقه های دوخت قلب مصنوعی می شود. ژانگ و همکارانش ماتریسهای الکترونیسی شده کیتوسان/PET را با استفاده از حلال TFA/HFIP تهیه کردند که نسبت به ماتریسهای خالص PET بطور موثرتری از رشد اس. آئروس و ک. پنومونیا جلوگیری می کند. اسپاسف و همکارانش اثر پتاسیم ۵ نیترو-۸-کوئینولینولات (K5N8Q) قرار گرفته در ماتریسهای نانولیفی کیتوسان/PEO روی فعالیت ضد میکروبی و ضد قارچی در مقابل باکتریهای گرم منفی و گرم مثبت (ای. کلای و اسو آئروس) و قارچ (سی. آلبیکانس) را مورد بررسی قرار دارند. نواحی استریل شده برای ماتریسهای نانولیفی حاوی K5N8Q مشاهده شد. عامل دار شدن موثر ماتریسهای میکرو لیفی یا نانولیفی الکترونیسی شده با یک پوشش ساده فیلم کیتوسان مشاهده شد. ماتریسهای لیفی PLA و PLA/PEG با الکترونیسی و سپس پوشش با کیتوسان تهیه شدند. فعالیت توقف کردن خونریزی ماتریسها با افزایش میزان کیتوسان افزایش یافت. همچنین رفتار ضد باکتریایی ماتریسهای هیبریدی پوشش داده شده با کیتوسان در مقابل اس. آئروس نیز ثابت شد.

۴ هیالورونیک اسید

هیالورونیک اسید (HA) پلی ساکاریدی خطی متشکل از واحدهای دی ساکاریدی متناوب (۱ و ۳) α -D-گلوکونیک اسید و (۱ و ۳) β -N-استیل-D-گلوکزامین می باشد. HA یک جز اصلی از ECM بافتهای متصل کننده است و کارکردهای بیولوژیکی مهم و متنوعی دارد. HA و مشتقاتش بدلیل زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری، بطور گسترده ای در حوزه های زیست پزشکی شامل داربست های مهندسی بافت، پوشش های زخم، سامانه های انتقال دارو و مواد ایمپلنتی استفاده می شوند.

به عنوان یک جز عمده ECM طبیعی، HA هم توجهات زیادی را برای الکترونیسی بسوی خود جلب کرده است. الکترونیسی محلول HA هم مثل آلجینات معمولاً بدلیل

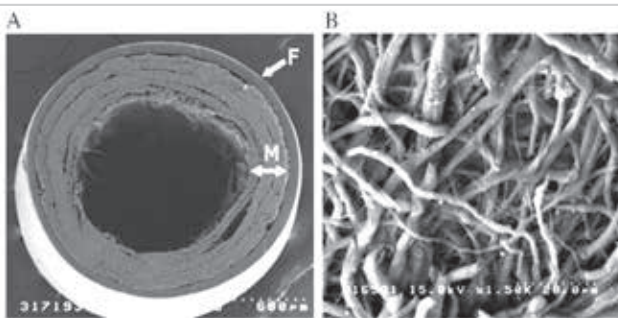
چهار ظرفیتی، N-کربوکسی اتیل کیتوسان و سنتز ترکیبات گرفت شده کیتوسان با ال-لاکتید یا الیگومر PEG و الکترونیسی با یا بدون افزودنیهای پلیمری است.

از آنجا که نانوالیاف الکترونیسی شده بر پایه ی کیتین و کیتوسان از لحاظ ساختاری شبیه به گلائیکوژامینوگلیسان در ECM است و بدلیل نزدیکیشان به ساختارهای مورفولوژیکی کلاژن در ECM در مقیاس نانومتری (قطر ۵۰-۵۰۰ نانومتری) برای کاربردهای مختلف زیست پزشکی، ظرفیتهایی نشان داده است. همچنین زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری و همینطور زیست عامل دار بودن و خصوصیات ترمیم زخم خوبی دارد. بنابراین استفاده از ماتریسهای نانوالیاف کیتوسان برای شبیه سازی ECM طبیعی که برای اتصال سلولها، تکثیر و تفکیک استفاده می شوند مورد انتظار است. ماتریسهای نانولیفی کیتین (Chi-N) ساخته شد و زیست تخریب پذیری و رفتار سلولی آن با یک میکروالیاف کیتین

تجاری در دسترس (Beschitin W®, Chi-M) مقایسه شد. Chi-N (میانگین قطری ۱۶۳ نانومتر) تقریباً کوچکتر از Chi-M (میانگین قطری ۱۷۷ میکرومتر) بود و بنابراین Chi-N نسبت به Chi-M در محیط آزمایشگاهی و در محیط طبیعی سریع تر تخریب می شود. Chi-N اتصال و انتشار کراتینوسایت های روپوستی انسانی نرمال (NHEKS) و فیبروبلاستهای روپوستی انسانی نرمال (NHEFs) در مقایسه با Chi-M بهتر عمل می کند. ماتریس های لیفی Chi-N برای ترمیم زخم و بازبایی پوست و غشای مخاطی دهان مناسب شناخته شده اند.

ماتریس کامپوزیت نانوساختار از PLGA/کیتین در نسبت وزنی ۸۰/۲۰ با روش الکترونیسی تهیه شد. نانوالیاف PLGA با میانگین قطری ۳۱۰ نانومتری با الکترونیسی محلول ۱۵ درصد وزنی PLGA در HFIP بدست آمد. کیتین بطور مشابه به شکل ذرات نانویی درآمد زیرا خود کیتین حتی در غلظتهای بالا قادر به ایجاد لیاف پیوسته نیست. وقتی کراتینوسایت های روپوستی انسانی نرمال (NHEKS) روی ماتریس نانولیفی کاشته شد، اساساً چسبندگی و انتشار سلولی در مقایسه با ماتریسهای PLGA بهبود یافت. همچنین واکنش NHEKS و NHEFs به ماتریسهای دوجزئی نانولیفی و مخلوط کیتین/فیبروین ابریشم هم بطور چشم گیری بهبود یافت. ماتریسهای هیبریدی PLGA-کیتوسان/PVA هم با الکترونیسی تهیه و برای کشت فیبروبلاستهای پوستی جنین انسانی بطور امیدوار کننده ای مورد ملاحظه قرار گرفت. بهاتارای و همکارانش نانوالیاف بر پایه کیتوسان را با الکترونیسی محلول ترکیبی کیتوسان، PEO و تریتون X-100 تولید کردند. ماتریس لیفی با نسبت کیتوسان/PEO (۱۰/۹۰، w/w)، یکپارچگی ساختاری فوق العاده اش در آب را حفظ کرد و اتصال کاندروسایاتها را بهبود بخشید. ونگ و همکارانش لوله کیتوسان دولایه ای متشکل از یک لایه خارجی فیلم کیتوسان و یک لایه داخلی شبکه نانو میکرو بی بافت کیتوسان (شکل ۹) با الکترونیسی تهیه کردند. بازبایی عصب در حیوانات با لوله های کیتوسان موثر و ایزوگرفت برای داربست هایی ترمیم جانبی عصب امیدوار کننده نشان دادند.

داربست کامپوزیتی آلی/معدنی هیدروکسی اپتایت (HAp) و ماتریس نانولیفی الکترونیسی شده با غشاهای الکترونیسی شده کیتوسان/پلی وینیل الکل (CS/PVA) و N-کربوکسی اتیل کیتوسان/PVA (CECS/PVA) و HAp در محلول CaCl_2 و KH_2PO_4 تهیه شد. به نظر می رسد اضافه کردن پلی اکریلیک اسید (PAA) به محلول کشت، تشکیل HAp با توزیع یکنواخت روی غشا را بهبود می بخشد. فیبروبلاستهای موش (۱۹۲۹) روی سطح غشای نانولیفی HAp-CECS/PVA رشد کردند و مورفولوژی سل و قابلیت دوام آن خوبی حفظ شد که دلالت بر کاربردهای بالقوه آن در مهندسی بافت استخوان دارد. اخیراً ماتریسهای نانولیفی الکترونیسی شده به عنوان سامانه انتقال دارو ظرفیت پیدا کرده اند. جیانگ و همکارانش غشاهای کامپوزیتی حاوی ایبوپروفن متشکل از PLGA و PEG گرفت شده روی کیتوسان را آماده کردند. حضور PEG گرفت شده روی کیتوسان خروج اولیه ایبوپروفن از غشاهای الکترونیسی شده PLGA را بطور قابل توجهی کاهش می دهد. ضمن اینکه ایبوپروفن می تواند به زنجیرهای جانبی PEG-



شکل ۹. تصویر SEM (A) لوله دو لایه کیتوسان (F) فیلم کیتوسان، M، بزرگنمایی شبکه نانوالیاف الکترونیسی شده/میکروالیاف (B) بزرگنمایی شبکه نانو الیاف الکترونیسی شده/میکروالیاف



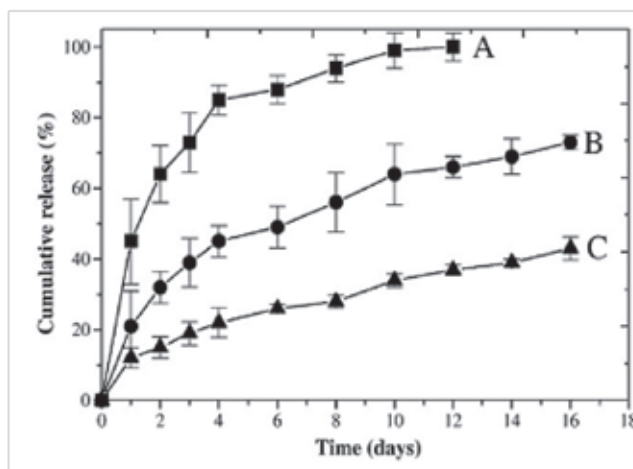
پروپانیک دی هیدرازید)-هیلارونیک اسید اصلاح شده: HA-DTPH) سنتز شد و بفرم ماتریسهای نانولیفی الکترورسی شد (شکل ۱۱).
فیبروبلاستهای NIH ۳ T۳ به ماتریس متصل و با یک مورفولوژی درختسان مبسوط درون ماتریس، که کاربردهای بالقوه ماتریسهای نانولیفی HA-DTPH در کپسول سلولی و احیاء بافت را نشان می دهد، انتشار یافت.

۵. سایر

پلی ساکاریدهای دیگر از قبیل نشاسته، دکستران و هیپارین هم به همراه مشتقاتشان و یا بدون آنها در فرایند الکترورسی قابلیت نشان داده اند. نشاسته ذخیره کربوهیدراتی بزرگی در گیاهان است و شامل دو نوع مولکول آمیلوز (معمولاً ۳۰-۲۰٪) و آمیلوپکتین (معمولاً ۷۰-۸۰٪) می باشد. آمیلوز متشکل از یک زنجیر خطی واحدهای (۱-۴)-D-α-گلوکز و آمیلوپکتین متشکل از (۱-۶) شاخه‌ای ساختار (۱-۴)-D-α-گلوکز می باشد. داربستهای ترکیبی لیف میکرو و نانو بر پایه نشاسته (SPCL) با فرایند پیوندزنی الیاف از مخلوط (۳۰/۷۰، w/w) نشاسته/پلی (۴-کاپرولاکتان) تهیه شد. سلولهای استخوان ساز گونه های بشری (SaOs-2) برای پل زدن بین میکروالیاف و نانوالیاف موجود سازماندهی شدند تا توزیع سلول ها را سازماندهی کنند. ضمن اینکه سطح فعالیت فسفاتاز قلیایی سلولهای کاشته شده روی داربست های ترکیبی افزایش یافت که نشان می دهد ترکیب نانو و میکروالیاف می تواند ساختار مناسبی برای چسبندگی سلول، سازماندهی و تفکیک ایجاد کند

دکستران، پلی ساکاریدی قلیایی است که متشکل از باقیمانده های (۱-۶)-D-α-گلوکوپیرانوز با چندین شاخه ۴ و ۱-α می باشد. دکستران با ال. مسترویدز و اس. مونتازن از منابع سنتز می شود. دکستران و مشتقاتش بدلیل خصوصیات زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری، غالباً بعنوان ذخایر خونی و حمل کننده های انتقال دارو استفاده می شوند. جیانگ و همکارانش ساختارهای لیفی پوسته مغزی زیست تخریب پذیر را با پلی (۴-کاپرولاکتان) بعنوان پوسته و بوین سرم آلبومین (BSA) را بعنوان مغزی با الکترورسی هم محور تولید کردند. راندمان BSA موجود در الیاف و نرخ رهایش آن با افزایش نرخ تغذیه بخش داخلی افزایش یافت.

هیپارین یک گلایکوزامینوگلیسان خطی بشدت سولفاته شده است که نقش بحرانی در تنظیم فعالیت های بیولوژیکی مختلف ایفا می کند و بطور گستردهای بعنوان پادبند استفاده می شود. رایج ترین واحد دی ساکاریدی هیپارین متشکل از ایدورونیک اسید ۲-O-سولفاته و باقی مانده های ۶-O-سولفاته و N-سولفاته گلوکوزامین می باشد. ماریسهای الیاف PCL یا سلولز با هیپارین حاوی هیپارین تخریب پذیر بشکل موفقیت آمیزی با الکترورسی تهیه شد. هیپارین بطور یکنواخت در سراسر نانوالیاف الکترورسی شده توزیع شد. آزادسازی دائمی هیپارین از نانوالیاف در مدت ۱۴ روز دلالت بر ظرفیت سامانه انتقال هیپارین به مکانهای عروقی پیوندها دارد.

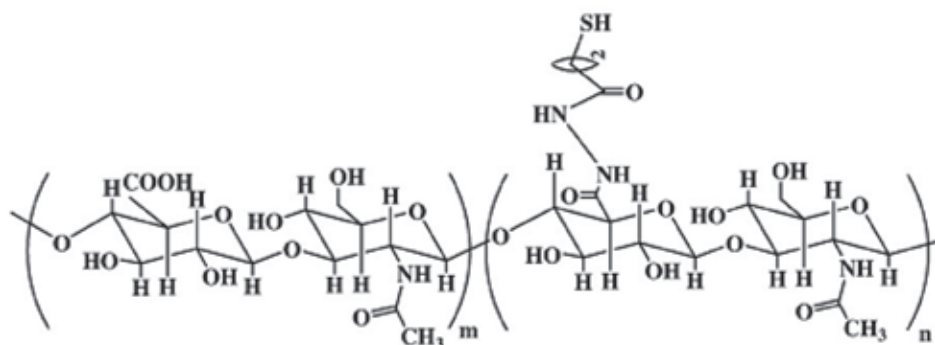


شکل ۱۰- پروفایل آزادسازی ایوپوروفن از سازه الکترورسی شده (A) غشای PLGA/PEG-g-chitosan (۵٪ ایوپوروفن) (B) غشای PLGA/PEG-g-chitosan (۱۰٪ ایوپوروفن) (C) غشای PLGA/PEG-g-chitosan (۲۰٪ ایوپوروفن). غشای الکترورسی شده در ۱/۰ مولار PBS با ایوپوروفن (۴،۴٪ ایوپوروفن). غشای الکترورسی شده در ۱/۰ مولار PBS با ایوپوروفن (۷/۴ pH) در ۳۷ درجه سانتی گراد کشت داده شد.

ویسکوزیته و کشش سطحی زیاد محلول خیلی سخت است. ضمن اینکه قابلیت بالای حفظ آب HA منجر به امتزاج نانوالیاف الکترورسی شده روی سطح جمع کننده بدلیل تبخیر نامناسب حلالها در حین الکترورسی می شود. تهیه غشاهای نانولیفی HA از محلول مائی تنها پس از توسعه الکترورسی بر پایه روشهای دمشی (سامانه الکترودمش) موفقیت آمیز بود. نانوالیاف HA با استفاده از حلال ترکیبی DMF/آب (میانگین قطری ۲۰۰ نانومتر) تهیه شد. استفاده از DMF بطور قابل توجهی کشش سطحی را بدون تغییر ویسکوزیته محلول HA کاهش می دهد. ماتریسهای نانولیفی HA/ژلاتین هم با این روش قابل تولید هستند (میانگین قطری ۵۰۰-۱۹۰ نانومتر).

HA همچنین از طریق ترکیب با ژلاتین، پلی اتیلن اکساید و ژئین که پروتئین عمده موجود در ذرت است، الکترورسی شده است. افزودن HA قابلیت الکترورسی محلول آبی ژلاتین به شکل غشاهای نانولیفی ژلاتین/HA را بهبود بخشید. مجموعه ای از غشاهای لیفی مخلوط ژلاتین/HA با متیلن دی فنیل دی ایزوسیانات (MDI) کراسلینک شد و قطر میانگین الیاف مخلوط با افزایش میزان ژئین افزایش یافت.

غشاهای نانولیفی برپایه HA شدیداً بعنوان داربستهای شبیه سازی مهندسی بافت، مواد ترمیم کننده زخم و سامانه های انتقال دارو جذابیت دارند. برای شبیه سازی معماری ECM طبیعی با الکترورسی، مشتق HA تیول دار شده‌ای (مثل ۳ و ۳'-دی تیوبیس



شکل ۱۱. ساختار ۳ و ۳'-دی تیوبیس (پروپانیک دی هیدرازید)-هیلارونیک اسید اصلاح شده: HA-DTPH)