

## مروری بر هیدروژل‌های حاوی الیاف در سامانه‌های دارورسانی

- محمدحسین کریمی<sup>۱\*</sup>، مجید عبدوس<sup>۲\*</sup>، محمدرضا کلایی<sup>۳\*</sup>، امید مرادی<sup>۴</sup>، ماندانا کریمی<sup>۵</sup>  
 ۱- تهران، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، دانشکده شیمی، پژوهشگر پسا دکتری  
 ۲- تهران، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، دانشکده شیمی  
 ۳- تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، دانشکده فنی و مهندسی، گروه مهندسی پلیمر  
 ۴- تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر قدس، گروه شیمی  
 ۵- تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، مرکز تحقیقات فن‌آوری نانو  
 ۶- تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران

### چکیده ...

هیدروژل‌ها شبکه‌های سه‌بعدی از پلیمرهای آب‌دوست هستند که قادر به جذب و نگهداری مقادیر قابل‌توجهی از مایعات هستند. همچنین به‌طور گسترده در بهبود زخم، مهندسی بافت غضروف، مهندسی بافت استخوان، رهایش پروتئین‌ها، فاکتورهای رشد و آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده می‌شود. در دهه‌های گذشته، تحقیقات زیادی برای تسریع بهبود زخم و رهایش دارو انجام شده است. داربست‌های مبتنی بر هیدروژل در هر دو مورد یک راه‌حل تکراری بوده‌اند. با وجود این‌که پایداری مکانیکی آن‌ها همچنان چالش محسوب می‌شود، برخی از آن‌ها در حال حاضر به بازار رسیده‌اند. برای غلبه بر این محدودیت، تقویت هیدروژل‌ها با الیاف مورد بررسی قرار گرفته است. شباهت ساختاری کامپوزیت‌های هیدروژل حاوی الیاف به بافت‌های طبیعی نیروی محرکه‌ای برای بهینه‌سازی و کاربرد این سامانه‌ها در زیست‌پزشکی بوده است. ترکیب فنون تشکیل هیدروژل و روش‌های ریسندگی الیاف در توسعه سامانه‌های داربست با استحکام مکانیکی بهبودیافته و خواص دارویی بسیار مهم بوده است. هیدروژل توانایی جذب ترشحات و حفظ تعادل رطوبت در محل زخم را دارد و الیاف از ساختار ماتریس سلول خارجی پیروی می‌کند. انتظار می‌رود ترکیب این دو ساختار در داربست با ایجاد محیطی مناسب با شناسایی و اتصال سلولی با فضای مرطوب و تنفسی مورد نیاز برای تشکیل بافت سالم، بهبود را تسهیل کند. اصلاح سطح الیاف به روش فیزیکی و شیمیایی باعث بهبود عملکرد کامپوزیت‌های هیدروژل حاوی الیاف می‌شود.

### واژه‌های کلیدی:

کامپوزیت‌های هیدروژلی  
 حاوی الیاف،  
 دارورسانی،  
 زخم‌پوش،  
 پلیمرهای زیست‌سازگار،  
 داربست

\*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

phdabdouss44@aut.ac.ir

## ۱ مقدمه

مواد زیستی به عنوان موادی با دوام کم ولی قابلیت استفاده در دستگاه‌های پزشکی که دارای توانایی تعامل با سامانه‌های زیستی برای ارزیابی، درمان، جایگزینی یا بهبود عملکرد هر بافتی هستند، تعریف می‌شوند [۱]. مواد زیستی به روش‌های مختلفی طبقه‌بندی می‌شوند. متداول‌ترین آن‌ها به ماهیت شیمیایی آن‌ها اشاره دارد و به مواد فلزی (آهنی و غیرآهنی) و غیرفلزی (پلیمرها، مواد زیستی، سرامیک و شیشه) تقسیم می‌شود. کامپوزیت‌ها یکی دیگر از کلاس‌های بسیار مهم زیست‌مواد در نظر گرفته می‌شوند و از ترکیب دو دسته از مواد حاصل می‌شوند که با هم‌افزایی برای بهبود خواص محصول نهایی بالاتر از خواص اجزای جداگانه کار می‌کنند. ادامه تحقیقات در این زمینه سطح ویژگی مواد زیستی توسعه‌یافته را افزایش داده و بنابراین تأثیر آن را در بازار جهانی مراقبت‌های بهداشتی افزایش داده است. پلیمرها بخش بزرگی از تمام مواد زیستی مورد استفاده در زمینه زیست‌پزشکی (حدود ۴۵٪) را نشان می‌دهند و به نظر می‌رسد کاربرد آن‌ها پایانی ندارد [۲]. آن‌ها را می‌توان به شکل ذرات، فوم، فیلم، غشا، هیدروژل و الیاف و ترکیبی از این‌ها پردازش کرد. سپس می‌توان ساختارها را برای سامانه‌های زیست‌پزشکی به صورت تخصصی ایجاد کرد. زیست‌پزشکی برای درک فرایندهای زیستی خاص و مهندسی درمان‌های با کارایی بالا برای درمان انواع بیماری‌ها به این ساختارها متوسل شده است [۳]. نیاز به تطابق عملکردها و ویژگی‌های مورد نظر بافت یا سلول معین، ترکیب کلاس‌های مختلف مواد زیستی در ساختارهای پیچیده مانند هیدروژل کامپوزیت حاوی الیاف را هدایت کرده است تا بتواند به‌طور موثر به نیازهای محلی پاسخ دهد و ابزار لازم را برای رسیدن به اهداف مورد نظر فراهم کند [۳]. سال‌های اخیر، کامپوزیت‌های الیاف هیدروژل به عنوان یکی از آن سامانه‌هایی معرفی شده‌اند که ساختارهای مختلف را برای بهبود ویژگی‌های فردی و افزایش مزایای ذاتی برای دستیابی به نتایج موفق ترکیب می‌کنند. در مهندسی زیست‌پزشکی، اهمیت این سازه‌ها به ویژه در بهبود زخم و دارورسانی قابل توجه است. در هر دو زمینه، کامپوزیت‌های هیدروژل حاوی الیاف، می‌تواند جایگزین خوبی برای استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها یا تجویز کنترل‌شده آن‌ها باشد [۴]. در این پژوهش، با معرفی مفاهیم اساسی مرتبط با خواص پلیمر و پردازش در قالب الیاف و هیدروژل آغاز کرده و سپس به سمت ترکیب این دو در یک ساختار برای پاسخگویی موفقیت‌آمیز به نیازهای خاص حرکت می‌کنیم. جدیدترین مطالعاتی که کامپوزیت‌های الیاف هیدروژل را برجسته می‌کنند، در اینجا شناسایی شده‌اند و توجه ویژه‌ای به

مهندسی زخم‌پوش‌ها و سامانه‌های تحویل دارو می‌دهند.

## ۲ پلیمرهای طبیعی سنتز شده

واژه پلیمر از واژه یونانی Poly و Meros به ترتیب به معنای بسیار و اجزا گرفته شده است. پلیمرها درشت‌مولکول‌هایی هستند که از تکرار مولکول‌های کوچک‌تر به وجود می‌آیند. ماهیت مونومرها و پیوندهای خاص ایجادشده بین آن‌ها و بازآرایی زنجیره پلیمری آن‌ها خواص پلیمر ساخته‌شده را تعیین می‌کند. فرایندی که از طریق آن پلیمری تشکیل می‌شود پلیمری شدن نامیده می‌شود و می‌توان آن را به عنوان واکنشی شیمیایی توصیف کرد که در آن پلیمر با ترکیب یک یا چند مونومر تشکیل می‌شود. پلیمرها همچنین می‌توانند به صورت سنتز طبیعی یا مصنوعی تولید شوند [۵]. پلیمرهای طبیعی در طبیعت در طول چرخه زندگی سامانه‌های زیستی مانند گیاهان، ریزاندام‌واره‌ها و حیوانات ایجاد می‌شوند. این پلیمرها به دلیل سازگاری زیستی، غیرسمی بودن، زیست‌تخریب‌پذیری و زیست‌فعالیت، به‌ویژه خواص ذاتی ضدالتهابی و ضدباکتریایی، به‌طورگسترده در مهندسی بافت، پوشش‌های زخم و سامانه‌های دارورسانی استفاده می‌شوند [۶]. این پلیمرها شامل پلی‌ساکاریدها و پلی‌پپتیدها هستند. پلی‌ساکاریدها، فراوان‌ترین دسته‌ی زیست‌پلیمرها هستند. مولکول‌های کربوهیدرات پلیمری که توسط پیوندهای گلیکوزیدی با ساختارها و خواص متفاوت بسته به وزن مولکولی و ترکیب شیمیایی تشکیل می‌شوند. به‌طور خاص، پلی‌ساکاریدها، در مقایسه با پلی‌پپتیدها، عموماً پایدارتر هستند و معمولاً در هنگام گرم شدن ساختارهای مولکولی آن‌ها دچار تغییر نمی‌شوند [۷]. آن‌ها با توجه به خواص شیمیایی چند کارکرد دارند، واکنش شیمیایی بالا، دستوارگی، کی‌لیت‌سازی و ظرفیت جذب که به آن‌ها اجازه می‌دهد تا به راحتی از نظر شیمیایی و بیوشیمیایی اصلاح شوند. این تغییرات منجر به مشتقات مختلف پلی‌ساکارید می‌شود که دامنه کاربردها را افزایش می‌دهد. آلژینات، اسیدهیالورونیک (HA)، سلولز و کیتوسان (CS) در بین پلی‌ساکاریدها به دلیل بیشترین استفاده در زیست‌پزشکی در این تحقیق در جدول ۱ جمع‌آوری شده‌اند [۸]. پلی‌ساکاریدها و پلی‌پپتیدها توسط ریزاندام‌واره‌ها تولید می‌شوند. پلی‌پپتیدها درشت‌مولکول‌هایی هستند که از واحدهای مکرر اسیدهای آمینه که توسط پیوندهای پپتیدی به هم متصل شده‌اند، تشکیل شده‌اند. تطبیق‌پذیری، انعطاف‌پذیری، عملکرد خوب در انطباق متابولیک و تقلید از ماتریس خارج سلولی آن‌ها را به گزینه‌ی خوبی برای داربست بافتی و رهایش دارو از نوع دارو-ژن تبدیل کرده است [۹]. رایج‌ترین

جدول ۱ کاربرد پلیمرهای طبیعی و مصنوعی در زخم‌پوش، مهندسی بافت و کاربردهای دارورسانی [۱۰-۴].

کاربرد	نوع سنتز	
محلول در آب، محلول در الکل های پلی هیدریک، غیر آنتی ژنیک، مشابه کلاژن	مواد پانسمان زخم، مهندسی بافت، بازسازی استخوان	پوست و استخوان ماهی و موجودات دریایی، خوک و گاو
بسیار آبدوست، آنتی ژن کم، پاسخ سیتوتوکسمیک کم، آنتی اکسیدان	حامل برای دارو و حامل برای آزادسازی پروتئین	حیوانات (تاندون آشیل، پوست گاو)
محلول در آب؛ سمیت کم؛ قابل تجزیه زیستی	ایمپلنت های زیست پزشکی، انتشار دارو	پلیمر شدن حلقه باز اتیلن اکسید
نرخ تخریب تدریجی؛ غیر سمی؛ قابل تجزیه زیستی	بازسازی پوست؛ داربست های عروقی	پلیمر شدن حلقه باز
شکل پذیری ضعیف، استحکام کم، قابل جذب زیستی	ترمیم تاندون؛ استنت های عروقی؛ ترمیم استخوان	پلیمر شدن تراکمی
زیست تخریب پذیر، افزایش انعطاف پذیری، کوپلیمر آلیفاتیک خطی	آنتی بیوتیک، پروتئین، ترمیم زخم	حلقه لاکتیک با پلیمر شدن باز گلیکولیک اسید
آب دوست، غیر زیست تخریب پذیری	پانسمان زخم	پلیمر شدن رادیکال آزاد پلی وینیل پیرولیدون
پایداری شیمیایی عالی، پلیمر خطی، زیست تخریب ناپذیر	پروتئین، دارو	وینیل استات استری شده با اتانول

با پلیمرهای طبیعی ترکیب شوند. پلیمرهای هیبرید می‌توانند از ترکیب کلی یا جزئی پلیمرهای طبیعی و مصنوعی حاصل شوند. همان‌طور که در مورد ترکیب PLGA (پلیمر مصنوعی) و CS (پلیمر طبیعی) است که باعث تشکیل آنتی بیوتیک PL-GA-CS می‌شود که ترکیب هیبریدی است و در چندین زمینه یعنی در زمینه رهایش درمانی (Therapeutic Delivery)، مورد مطالعه قرار گرفته است [۱۳]. انتخاب پلیمرها برای تشکیل داربست‌ها، بر اساس ویژگی‌های آن‌ها، در خواص و کاربرد داربست‌ها بسیار مهم است. در حال حاضر، هم‌افزایی بین مواد زیستی مصنوعی و طبیعی در قالب داربست‌های سه‌بعدی، مانند هیدروژل‌ها و نمدهای نانوالیافی، تقاضای زیادی برای کاربردهای زیست‌پزشکی دارند و اغلب بر سازه‌های ساخته شده از پلیمرهای متعلق به تنها یکی از این دسته‌ها ترجیح داده می‌شوند [۱۴].

### ۳ هیدروژل

هیدروژل‌ها شبکه‌های سه‌بعدی از پلیمرهای آب‌دوست هستند که قادر به جذب و نگهداری مقادیر قابل توجهی از مایعات

پلی‌پتیدهای مورد استفاده در زیست‌پزشکی کلاژن و ژلاتین هستند. با این حال، محدودیت‌های شناخته شده پلیمرهای طبیعی شامل پایداری ابعادی بسیار کم، حساسیت به پاسخ‌های ایمنونژنیک و امکان انتقال پاتوژن و تنوع زیاد است. به همین دلیل، پلیمرهای مصنوعی زیست تخریب‌پذیر اغلب به‌عنوان جایگزین استفاده می‌شوند [۱۰]. در واقع، برخی از مزایای کلیدی پلیمرهای مصنوعی، تکرارپذیری در تولید آن‌هاست که امکان تولید انبوه و توانایی تنظیم آن‌ها بر اساس الزامات خاص را فراهم می‌کند و همچنین مشخصات تخریب آن‌ها را نیز می‌توان به راحتی از طریق گروه‌های هیدرولیتیک آن‌ها تغییر داد. علاوه بر این، پلیمرهای مصنوعی از نظر زیستی خنثی هستند؛ بنابراین بدون تأثیر درمانی، باعث التهاب مزمن می‌شوند [۱۱]. نمونه مواد به کاررفته در زیست‌پزشکی مانند، پلی‌اتیلن‌اکسید (PEO)، پلی‌کاپرولاکتون (PCL)، پلی‌لاکتیک‌اسید (PLA)، پلی‌لاکتیک-کو-گلیکولیک‌اسید (PLGA)، پلی‌وینیل‌پیرولیدون (PVP) و پلی‌وینیل‌الکل بیشترین پلیمرهای مورد مطالعه در این زمینه را تشکیل می‌دهند که در (جدول ۱) جمع‌آوری شده‌اند [۱۲]. آن‌ها همچنین ممکن است

جدول ۲ طبقه‌بندی هیدروژل‌ها با توجه به نوع خواص [۱۹].

نوع پلیمر	ساختار پلیمر
غیر یونی، یونی	سطح
نیمه شبکه‌ای شدن-شبکه‌ای شدن	کامپوزیت
نیمه کریستال-کریستال-آمورف	ساختار
زیست تخریب پذیر-غیر زیست تخریب پذیر	تخریب
زیست شیمیایی، شیمی فیزیکی	پاسخ
شیمیایی یا فیزیکی	انواع شبکه‌ای شدن

درهم نفوذ کرده، کلاس مهمی هستند که از دو جزء پلیمری مصنوعی یا طبیعی متصل به شبکه مستقل تشکیل شده است که در آن شبکه پلیمری هیدروژل جدید در داخل پلیمری می‌شود. در صورتی که فقط یک شبکه پلیمری از این دو به هم متصل باشد، هیدروژل‌ها به عنوان نیمه‌شبکه‌های پلیمری درهم‌نفوذ کرده (Semi-IPNs) تعیین می‌شوند [۱۹].

شبکه‌های هیدروژل، بسته به ترکیب فیزیکی و ترکیب شیمیایی، مخلوط نیمه‌بلوری از فازهای بلوری و همچنین آمورف هستند. این خصوصیات همچنین ممکن است بر سرعت تخریب هیدروژل که به ساختارهای تجزیه‌پذیر یا غیرقابل تجزیه تقسیم می‌شوند، تأثیر بگذارند. اکثر هیدروژل‌های مورد استفاده در مهندسی بافت و سامانه‌های دارورسانی زیست‌تخریب‌پذیر هستند و برای تجزیه به مولکول‌های قابل قبول زیستی (دو محصول تخریب غیرسمی) توسعه یافته‌اند [۲۰].

تنان و همکاران هیدروژل نیمه‌شبکه‌ای شده متشکل از مخلوطی از نشاسته کاساوا/پلی‌اکریلیک‌اسید/لاستیک طبیعی و پلی‌وینیل‌الکل آماده کردند. این هیدروژل ظرفیت نگهداری آب بسیار خوبی از خود نشان داد و ثابت کرد که به غلظت نمک و نوع کاتیون‌ها بسیار حساس است. pH و زمان تورم علاوه بر این تجزیه‌زیستی خوبی را با نرخ ۰/۶۲۶ درصد وزنی در روز نشان داد [۲۱]. از نظر خواص فیزیکی، هیدروژل‌ها را می‌توان در دو دسته‌ی معمولی یا هوشمند طبقه‌بندی کرد. هیدروژل‌های معمولی به‌طور کلی با نرخ پاسخ پایین مشخص می‌شوند. آن‌ها به دلیل اندازه ماتریس کوچکشان دارای نرخ تورم بسیار پایینی هستند. این محدودیت باعث علاقه بیشتر به هیدروژل‌های ماکروسکوپی شده است، جایی که اندازه منافذ امکان تورم بالاتری را فراهم می‌کند [۲۲]. هیدروژل‌های هوشمند هیدروژل‌هایی هستند که به تغییرات شرایط محیطی (محرک‌های خارجی) با تورم یا فروپاشی برگشت‌پذیر (Reversibly Collapsing) واکنش نشان می‌دهند. هیدروژل‌ها می‌توانند فیزیکی، شیمیایی یا شیمیایی/زیستی در رابطه با نوع پاسخ محرک باشند. محرک‌های فیزیکی مانند دما، میدان الکتریکی، میدان مغناطیسی، نور و فشار و محرک‌های شیمیایی مانند pH، ترکیب حلال و قدرت یونی می‌توانند حالت تورم هیدروژل را تغییر دهند. هیدروژل‌ها با پاسخ‌های بیوشیمیایی/زیستی قادر به تعامل با محیط اطراف هستند [۲۳]. از نظر تولید، هیدروژل‌ها را می‌توان با اتصال عرضی فیزیکی یا شیمیایی پلیمرها تشکیل داد که در بخش‌های بعدی مورد بحث قرار خواهد گرفت. هیدروژل‌ها را همچنین می‌توان بر اساس بار آن‌ها به غیر یونی (خشتی)، یونی (آنیونی یا کاتیونی)،

هستند که همچنین به‌طور گسترده در بهبود زخم، مهندسی بافت غضروف، مهندسی بافت استخوان، رهایش پروتئین‌ها، فاکتورهای رشد و آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده می‌شود [۱۴]. هیدروژل‌ها را می‌توان بر اساس منبع آن‌ها، یعنی پلیمرهای سازنده، به صورت طبیعی یا مصنوعی طبقه‌بندی کرد (جدول ۲). بنابراین، هیدروژل‌های مشتق‌شده از طبیعت ممکن است از پلی‌ساکاریدها یا پلی‌پپتیدهای طبیعی تشکیل شده باشند که مکان‌های شناسایی مولکولی را قادر می‌سازند [۱۵]. از سوی دیگر، هیدروژل‌های مبتنی بر پلیمرهای مصنوعی معمولاً از نظر مکانیکی انعطاف‌پذیر هستند و خاصیت ارتجاعی برتری را نشان می‌دهند. با این حال، بی‌اثری زیستی آن‌ها که مانع از هر گونه شانس تنظیم رفتار سلولی به سمت وضعیت سالم‌تر می‌شود، استفاده از آن‌ها را در زیست‌پزشکی محدود می‌کند. هیدروژل‌های ترکیبی، ترکیب پلیمرهای طبیعی و مصنوعی برای ایجاد هیدروژل‌های هوشمند به عنوان مثال آلژینات/پلی‌اتیلن‌اکسید پیوند داده شده با پلی‌پروپیلن‌اکسید، در مواد زیست‌پزشکی پلی‌وینیل‌الکل/کلاژن و در کاربردهای مهندسی بافت کیتوسان/پلی‌کاپرولاکتون می‌توان اشاره کرد [۱۶]. ترکیب پلیمری آن‌ها همچنین ممکن است هیدروژل‌ها را در هموپلیمرها، کوپلیمرها، چندپلیمرها یا شبکه‌های پلیمری متقابل تقسیم کند. هیدروژل‌های هموپلیمر از شبکه‌های پلیمری شبکه‌ای ساخته شده‌اند که از یک نوع واحد ساختاری پایه (مونومر) مشتق شده‌اند [۱۷]. هیدروژل‌های کوپلیمری شبکه‌های پلیمری متقاطع هستند که از دو واحد هم‌مونومری با حداقل یک جزء آب‌دوست (غیر محلول در آب) تشکیل شده‌اند. این شبکه‌ها می‌توانند سه نوع پیکربندی را در نظر بگیرند، دلخواه، مسدود یا ممکن است به‌طور متناوب بین هر دو در طول زنجیره هیدروژل‌های چندپلیمری نتیجه واکنش سه یا چند مونومر مشترک باشند [۱۸]. شبکه‌های پلیمری

را برای کنترل زمان رهایش دارو ایجاد می‌کند [۲۰]. وون و همکاران از طریق اتصال عرضی شیمیایی هیدروژل‌های حساس به pH مبتنی بر هیدروکسی‌اتیل سلولز و هیالورونیک‌اسید، رهایش پوستی داروی ایزولیکوئیریتیگنین (Isoliquiritigenin) را بررسی کردند. در pH برابر ۷، دافعه‌های الکترواستاتیکی بین گروه‌های کربوکسیلات هیالورونیک‌اسید منجر به رهایش بهتر داروی مورد نظر شد. محققان اثربخشی بیش از ۷۰ درصد رهایش دارو را به دلیل pH و خواص چسبندگی عالی هیدروژل اعلام کردند که آن را به گزینه‌ای خوب برای درمان ضایعات پوستی تبدیل می‌کند [۲۳].

#### ۴ روش‌های آماده‌سازی هیدروژل

با توجه به اینکه بسیاری از هیدروژل‌ها در سامانه‌های زیستی یا در تماس با سیالات مبتنی بر آب بسیار آسان تجزیه می‌شوند، هدف از فرایند اتصال عرضی، بهبود نامحلول بودن، استحکام مکانیکی و سختی شبکه پلیمری است. هیدروژل‌ها می‌توانند از نظر فیزیکی یا شیمیایی به صورت متقاطع باشند (جدول ۳). هیدروژل‌های فیزیکی شبکه‌هایی با اتصالات گذرا (اتصالات برگشت‌پذیر) هستند که به‌طور سنتی بی‌نظم و شکننده هستند

آمفوتریک (گروه‌های اسیدی و بازی) یا زوئتریونی (گروه‌های آنیونی و کاتیونی در هر واحد ساختاری) طبقه‌بندی کرد [۱۹]. هیدروژل‌ها از درجه بالایی از انعطاف‌پذیری، گرانش‌کشسانی قابل تنظیم، زیست‌سازگاری، نفوذپذیری بالا در برابر اکسیژن و مواد مغذی ضروری، محتوای آب بالا و کشش سطحی کم با محیط آبی بهره می‌برند. زیست‌سازگاری هیدروژل، توانایی آن برای انجام عملکرد مورد نظر خود بدون ایجاد عوارض جانبی است. در مورد زخم‌ها، چسبندگی محدود آن‌ها ممکن است بدون ایجاد ضربه اضافی یا تخریب بافت‌های تازه تشکیل‌شده، از بستر زخم خارج شود [۱۸]. برخی از هیدروژل‌ها حتی ظرفیت تغییر حالت تورم خود را در پاسخ به تغییرات محیطی دارند. این‌ها به‌عنوان محرک‌هایی برای تغییر خواص فیزیکی یا شیمیایی هیدروژل عمل می‌کنند. به‌عنوان مثال، در مورد هیدروژل‌های حساس به pH، پلیمرهایی که هیدروژل را تشکیل می‌دهند حاوی بخش‌های آب‌گریز هستند که در آب با توجه به pH محیط خارجی متورم می‌شوند. بنابراین در غیاب این محرک هیدروژل حالت تورم اولیه خود را حفظ می‌کند. این ویژگی آن‌ها را گزینه خوبی برای سامانه‌های دارورسانی می‌کند. در این مورد، تغییر حالت تورم در پاسخ به تغییر pH فرصت‌هایی

جدول ۳ محدودیت‌های انواع مختلف اتصالات عرضی [۲۰-۱۵].

نوع هیدروژل	روش ساختن هیدروژل	معایب	مزایا
فیزیکی	برهم‌کنش الکترواستاتیکی، برهم‌کنش یونی	مقاومت مکانیکی محدود، پایداری کم در محیط‌های فیزیولوژیکی	خود درمانی، ساده
	پیوند هیدروژنی	بسیار منتشر و به سرعت در بدن ظرف چند ساعت رقیق می‌شود	عدم وجود حامل شیمیایی
	تعامل آب‌گریز	خواص مکانیکی پایین	بدون خاصیت خود درمانی، حافظه شکل
	تبلور	فرآیندهای ذوب، انجماد	روش ساده، خواص مکانیکی و پایداری را می‌توان با افزایش زمان انجماد بهبود بخشید.
شیمیایی	توسط نور به هم پیوند خورده است	تولید رادیکال‌های آزاد	هیچ عامل اتصال متقابل سمی مورد نیاز نیست. انتخاب مکان و زمان عالی؛ هزینه پردازش کم و نیاز به انرژی
	واکنش آنزیمی	بی‌ثباتی و دسترسی ضعیف آنزیم‌های خاص	زیست‌سازگاری خوب، بازده بالا، انتخاب‌پذیری غیرسمی
	مولکول‌های شبکه‌ای	قادر به انجام سمیت سلولی عامل اتصال متقابل	سهولت استفاده و رویکرد انطباق‌پذیر
	پلیمر-پلیمر	این نیاز به اصلاح زنجیره‌های پلیمری قبل از ترکیب دارد	از مولکول‌های شبکه‌ای شده استفاده نمی‌کند

است. در مطالعه دیگری، وانگ و همکاران (Wang et al)، هیدروژلی مبتنی بر ژلاتین متاکریلامین/پلی اتیلن گلیکول دی آکریلات (GelMA/PEGDA) از طریق شبکه‌ای شدن نوری ایجاد شد. نتایج نشان داد که هیدروژل مهندسی شده دارای خواص مکانیکی قوی‌تری نسبت به هیدروژل‌های متاکریلامین/پلی اتیلن گلیکول دی آکریلات خالص و سرعت تخریب به مدت ۴ هفته طول می‌کشد. در اینجا، استئوبلاست‌ها (Osteoblast) توانستند در امتداد سطح بچسبند و تکثیر شوند و زنده ماندن سلولی و زیست‌سازگاری زیادی را نشان دادند. چنین ویژگی‌هایی این هیدروژل را به گزینه‌ای مناسب برای التیام استخوان تبدیل می‌کند [۳۱]. در جدول ۴ و ۵، برخی از نمونه‌های اخیر هیدروژل‌های فیزیکی، شیمیایی و ترکیبی به‌کاررفته در زیست‌پزشکی و فنون تولید آن‌ها جمع‌آوری شده است.

## ۵ الیاف

استفاده و تولید الیاف بر پایه پلیمر توسط انسان از دوران ماقبل تاریخ گزارش شده است. اولین گزارش استفاده زیست‌پزشکی از الیاف در تزئینات غارهای تاسیلی، حکاکی شده بین ۵۰۰۰ تا ۲۵۰۰ قبل از میلاد پیشنهاد شده است [۳۱]. اسناد باستانی، آغاز استفاده از پنبه را به نیمه اول هزاره ششم قبل از میلاد و کشت کرم ابریشم برای تولید الیاف ابریشم را به هزاره چهارم قبل از میلاد می‌رساند [۳۴]. با انقلاب صنعتی، نیاز به ایجاد راهبردهای کارآمدتر تولید الیاف وجود داشت. در قرن چهاردهم، دوک برای تولید الیاف پشم و پنبه پدیدار شد. تکامل در این زمینه راکد نشد و تولید الیاف تا قرن ۱۹ ادامه یافت و به‌طور چشمگیری استفاده از الیاف طبیعی در دهه ۱۹۴۰ افزایش یافت [۳۰]. سال‌ها بعد، در اواسط قرن بیستم، تولید الیاف مصنوعی آغاز شد [۱۱]. امروزه، این منطقه به‌طور مداوم در حال تکامل است و چندین روش با دقت بالا برای تولید الیاف در دسترس است [۱۲]. کاربرد الیاف در زیست‌پزشکی در چندین زمینه رخ می‌دهد، از جمله در پانسمان زخم [۱۰]، مهندسی بافت استخوان [۱۳]، انتشار کنترل شده با دارو [۳۲] و موارد دیگر. الیاف را می‌توان به دو دسته طبیعی و مصنوعی تقسیم کرد. الیاف طبیعی را می‌توان از گیاهان، حیوانات یا مواد معدنی استخراج کرد. الیاف مصنوعی یا غیرطبیعی معمولاً از پردازش شیمیایی به وجود می‌آیند. به‌طور کلی، تمام الیاف مشتق‌شده از گیاه از سلولز تشکیل شده‌اند، در حالی که الیاف مشتق‌شده از حیوانات حاوی پروتئین هستند [۳۳]. الیاف طبیعی از میلیون‌ها لیفچه ساخته شده‌اند که به‌نوبه خود توسط نانوالیاف [۳۴]، تشکیل شده‌اند. آن‌ها عمدتاً از سلولز بلوری (۳۰ تا ۹۰

که از فعل‌وانفعالاتی مانند پیوند یونی، پیوند هیدروژنی [۲۴]، برهم‌کنش‌های آب‌گریز [۲۵] و تبلور حاصل می‌شوند. انحلال هیدروژل‌های مقاطع فیزیکی می‌تواند در پاسخ به تغییرات دما، اعمال تنش، قدرت یونی، pH و ترکیب حلال رخ دهد. به‌دلیل ویژگی برگشت‌پذیر آن‌ها، محلول پلیمری حاصل از فرایند انحلال ممکن است دوباره تحت ژل شدن قرار گیرد و ویژگی‌های هیدروژل اصلی را بازیابی کند. بر خلاف هیدروژل‌های فیزیکی، هیدروژل‌های شیمیایی شبکه‌های پلیمری با اتصالات دائمی هستند که از طریق پیوندهای کووالانسی تشکیل شده‌اند که قادر به حفظ یکپارچگی ساختار برای مدت طولانی‌تری (افزایش زمان تخریب) هستند [۲۶]. هیدروژل‌های متقابل شیمیایی از نظر مکانیکی قوی شناخته شده‌اند. با این حال، اگرچه آن‌ها شکل دائمی ثابتی دارند اما مقاومت در برابر شکستگی و قابلیت انبساط کمی دارند. علاوه بر این، برخی از عوامل شیمیایی اتصال عرضی سمی هستند و می‌توانند باعث واکنش‌های نامطلوب شوند. بنابراین آن‌ها باید قبل از استفاده از ژل‌ها استخراج شوند [۲۷]. پلیمری شدن نوری، اتصال عرضی آنزیمی، مولکول‌های اتصال عرضی و اتصال عرضی پلیمر-پلیمر، چهار روش اصلی اتصال عرضی شیمیایی هستند که می‌توانند برای تشکیل هیدروژل‌های شبکه‌ای مورد استفاده قرار گیرند [۲۸].

هیدروژل‌های هیبرید از ترکیب اتصالات عرضی فیزیکی و شیمیایی پلیمرها به‌وجود می‌آیند. این هیدروژل‌های مقاطع دوگانه، مزایای هر دو راهبرد یعنی کشش سطحی کم، پایداری ترمودینامیکی قابل توجه و ظرفیت انحلال‌پذیری بالا را ترکیب می‌کنند. هیدروژل‌های شیمیایی و فیزیکی مختلفی از پلیمرهای طبیعی و/یا مصنوعی برای اهداف مختلف زیست‌پزشکی تهیه شده‌اند [۲۹]. هیدروژل‌های کیتوسان تشکیل‌شده با عامل اتصال عرضی نمک تری‌سدیم ۶-فسفوگلوکونیک (+6-PG-Na) بارگذاری شده با داروی پیروکسیکام توسط مارتینز-مارتینز (Martinez-Martinez et al) و همکاران توسعه داده شد. برهم‌کنش بین گروه‌های کاتیونی پلیمری یونی و گروه‌های آنیونی اتصال‌دهنده +6-PG-Na منجر به تشکیل هیدروژل‌های یونی شد. نویسندگان مشاهده کردند که هیدروژل به‌عنوان وسیله نقلیه دارویی برای تجویز موضعی قابلیت دارد، زیرا در pH نزدیک به خنثی، تخریب کمتری نسبت به pH پایین‌تر، با آزادسازی ۹۰ درصد پیروکسیکام در طول ۷ ساعت (رهاش دارو توسط pH کنترل می‌شود) وجود دارد [۳۰]. این هیدروژل با توجه به خواص چسبندگی خوب، غیرسمی بودن و توانایی القای التیام و بازسازی، گزینه مناسبی به‌عنوان پانسمان زخم

جدول ۴ کاربرد سامانه‌های هیدروژلی شبکه‌ای شده در زخم‌پوش‌ها، مهندسی بافت و دارورسانی [۲۴-۱۸].

نوع هیدروژل	کاربرد	ترکیب هیدروژل	روش شبکه‌ای شدن
فیزیکی	سامانه‌های ترمیم زخم-دارورسانی	کیتوزان شبکه‌ای شده-یون سدیم-پلی پروپیلن گلیکول	برهم کنش یونی
	ترمیم زخم	آلژینات متقابل-کلرید کلسیم-پکتین	
	دارورسانی	شبکه سلولزی-آلومینیوم	پیوند هیدروژنی
	بخیه‌های جراحی	پلی وینیل الکل-پلی اکریلیک اسید	
	داروهای احیا کننده، آزادسازی داروی تزریقی و مهندسی بافت نرم	۱-۶، هگزامتیلن دیامین متقاطع با سیتوزین و گوانوزین اصلاح شده با اسید هیالورونیک	
	ترمیم زخم	پلی وینیل الکل-پلی اتیلن گلیکول	بلوری شدن
	سامانه‌های بارگیری و تحویل داروی ضد التهابی	کیتوسان-پلی وینیل الکل	
	مدل پوست دولایه	سلولز-پلی وینیل الکل	

جدول ۵ کاربرد سامانه‌های هیدروژلی شبکه‌ای شده در زخم‌پوش‌ها، مهندسی بافت و دارورسانی [۳۲-۲۷].

نوع هیدروژل	کاربرد	ترکیب هیدروژل	روش شبکه‌ای شدن
شیمیایی	مهندس بافت برای طراحی دریچه‌های قلب	پلی اتیلن گلیکول با گروه دیاکریلات	شبکه‌ای شدن نوری یا شبکه‌ای شدن
	داروهای احیا کننده، مهندسی بافت، سامانه‌های دارورسانی	ژلاتین با متاکریلات	
	پوش بافت استخوانی	ژلاتین متاکریلات-پلی اتیلن گلیکول دیاکریلات	
	مهندسی بافت	کیتوسان-ژلاتین متاکریلات	
	مهندسی بافت	پراکسید ترب با فیبروئین ابریشم و اسید هیالورونیک پیوند شبکه‌ای دارد	واکنش آنزیمی
	رهایش سل	پراکسید ترب با پیوند متقابل با اسید هیالورونیک و فیبروئین ابریشم - فیبروئین یا ژلاتین ابریشم به جای تیرامین ترانس گلو تامیناز با ژلاتین و لامینین پیوند شبکه‌ای دارد	شبکه‌های ملکولی
	مهندسی بافت عصبی عضلانی	جنیپین با ژلاتین شبکه‌ای شده	
	سامانه‌های رهایش دارو	گلو تار آل‌دئید شبکه‌ای شده با کیتوزان	
	سامانه‌های رهایش ارو	آلژینات-کیتوسان	
	مهندسی بافت		
	مهندسی بافت عصبی		پلیمر-پلیمر
هیبرید	سامانه‌های رهایش دارو یا دارو رسانی	اتیلن گلیکول دی‌گلیسیدیل اتر با سلولز ریزبلورها و پلی وینیل الکل متصل شده است	شبکه‌ای شدن شیمیایی به تبعیت از تبلور

مکانیکی را افزایش دهد [۱۹]. از طرف دیگر الیاف ابریشم عمدتاً از دو پروتئین ساختاری فیبروئین (استحکام مکانیکی) و سریسین (پوشش) ساخته شده‌اند، که سریسین می‌تواند سازماندهی شده در یک ساختار خطی باشد. ویژگی الیاف ابریشم زیست‌تخریب‌پذیر بودن و زیست‌سازگاری است. اگرچه در گذشته استفاده از آن‌ها محدود به لباس بود، اما امروزه از ابریشم در بافتنی‌های جراحی، بخیه‌ها و التیام زخم استفاده می‌شود. علاوه بر این، اکنون چندین تحقیق برای بررسی استفاده از آن‌ها در فیلم‌ها، داربست‌ها، مواد آبکاری شده و هیدروژل‌ها در حال انجام است [۲۵]. در واقع افزایش تحقیقات روی کامپوزیت‌های پلیمری تقویت‌شده با الیاف طبیعی در کنار الیاف مصنوعی در کامپوزیت‌های پلیمری پدید آمده است. الیاف مصنوعی را می‌توان به غیرآلی یا آلی طبقه‌بندی کرد. الیاف غیر آلی آن‌هایی هستند که از ترکیبات آلی ساخته نشده‌اند. به این ترتیب، الیاف آلی را می‌توان از پلیمرهای طبیعی یا مصنوعی تولید کرد. بیشتر الیاف مورد استفاده منشأ پلیمری دارند. بنابراین، وزن مولکولی لیف پلیمری نقش مهمی در تأثیرگذاری بر استحکام کششی و خواص فیزیکی سازه نهایی دارد. همان‌طور که در جدول ۶، نشان داده شده است، الیاف پلیمری مصنوعی را می‌توان از پلیمرهای مختلف تهیه کرد. با این حال در زیست‌پزشکی، مواردی که دارای ویژگی‌های زیست‌تخریب‌پذیر هستند، توجه بیشتری را به خود جلب می‌کنند، به‌عنوان مثال پلی‌استرهای پلی‌لاکتیک‌اسید و پلی‌کاپرولاکتون [۲۷].

تحقیقات متعددی ترکیب پلیمرهای مصنوعی و پلیمرهای طبیعی را به‌عنوان کلید تولید موفق الیاف توصیف می‌کنند [۲۹]. برای مثال، هو و همکاران (Hu et al)، تولید نانوالیاف کامپوزیت پلی‌کاپرو لاکتون و آلژینات را با استفاده از الکتروریسی برای سلول‌های سرطانی گزارش کردند. آن‌ها تأثیر الیاف پلی‌کاپرولاکتون و آلژینات را به‌صورت جداگانه و

درصد) تشکیل شده‌اند که بسته به قسمت گیاه مربوطه متفاوت است که توسط زمینه بی‌شکل از لیگنین و همی سلولز احاطه شده است. خواص الیاف با ترکیب، زاویه لیفچه‌ها، بلورینگی و ساختار داخلی آن‌ها مشخص می‌شود. سفتی الیاف اساساً به زاویه لیفچه‌ها سلولزی بستگی دارد، هر چه زاویه کوچک‌تر باشد سفتی بیشتر است. خواص دیگر مانند جذب آب، مقاومت در برابر رطوبت، تورم و یکپارچگی بسته الیاف توسط اجزای دیگر، مانند همی سلولز بستگی دارد. به‌طور کلی، الیاف گیاهی با طبیعت زیست‌تخریب‌پذیر، سبک وزن، ظرفیت تجدیدپذیر، فراوانی، بهبود یافته مشخص می‌شوند. به دلیل این ویژگی‌ها، الیاف طبیعی را می‌توان به اشکال مختلف، از جمله طناب، نخ و آنتی‌بیوتیک‌های تقویت‌کننده برای زیست‌کامپوزیت‌ها، استفاده کرد [۳۵]. با این حال، به‌عنوان تقویت‌کننده، کیفیت و کارایی محصول نهایی به شرایط محیطی بستگی دارد که ممکن است از دسته‌ای به دسته دیگر غیرقابل پیش‌بینی باشد و باعث ایجاد ناهمگونی بین الیاف با منشأ یکسان شود. نانوالیاف سلولزی در زمینه‌هایی مانند دارورسانی و مهندسی بافت استفاده شده است [۱۸].

دوئنچ و همکاران (Doench et al) توسعه تزریقی غیرسلولی را گزارش کردند. تعلیقی محلول‌های چسبناک کیتوسان، پر شده با نانوالیاف سلولز به‌عنوان راهبردی برای تکمیل ویسکوز بافت پالپوس هسته دیسک بین‌مهره‌ای به کار گرفته شد. الیاف طبیعی مشتق‌شده از منابع حیوانی را می‌توان به‌عنوان مثال از پشم، ابریشم و مو جمع‌آوری کرد [۱۵]. در مورد پشم، بسته به حیوانی که از آن جمع‌آوری می‌شود، گوسفند، لاما یا خرگوش، خواصی وجود دارد که متفاوت است، یعنی رنگ و وزن الیاف. کراتین جزء اصلی پشم و مو است [۱۸]. این پروتئین زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری بسیار خوبی دارد و قادر است با خودآرایی و پلیمری‌شدن، کشش داربست و انعطاف‌پذیری

جدول ۶ تقسیم‌بندی الیاف سنتز شده و طبیعی [۲۸-۳۰].

الیاف طبیعی و سنتز شده		
الیاف سنتز شده	آلی	الیاف کربن و گرافن، الیاف شیشه و سرامیک الیاف فلزی
	غیر آلی	نایلون، پلی‌آمید، پلی‌اتیلن ترفتالات، فنل، فرمالدئید، پلی‌وینیل‌الکل، پلی‌کربنات، پلی‌وینیل‌کلراید، پلی‌اتیلن، کیتوزان، آلژینات
الیاف طبیعی	گیاهی	چوب نرم، چوب سخت، برنج، ذرت، گندم، باگاس، بامبو، پنبه، زغال سنگ، جوت و کتان، موز
	حیوانی	مو، ابریشم و پشم



الیاف مصنوعی دارای خواص مکانیکی بالا، حساسیت کم به رطوبت و حساسیت حرارتی پایین هستند. منابع محدود و قابلیت بازیافت متوسط برخی از معایب الیاف مصنوعی هستند. حتی اگر انعطاف مکانیکی آن‌ها بسیار جذاب باشد، انرژی لازم برای تولید الیاف مصنوعی بیشتر از انرژی طبیعی است [۱۵].

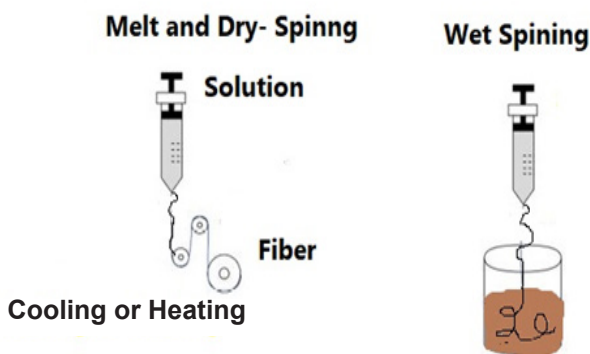
### ۵-۱ روش‌های تولید الیاف

همان‌طور که قبلاً توضیح داده شد، خواص نهایی الیاف به ترکیب پلیمر بستگی دارد. با این حال، آن‌ها به شرایط پردازش نیز وابسته هستند. سه روش پرکاربرد تولید الیاف عبارتند از مذاب‌ریسی، ریسندگی مرطوب و ریسندگی خشک (شکل ۱). الکتروریسی فنی است که امکان تولید الیاف پلیمری با قطرهای زیر میکرون یا نانومتری را فراهم می‌کند، در حالی که فنون مرسوم مانند ریسندگی مذاب، ریسندگی مرطوب و ریسندگی خشک می‌توانند الیاف پلیمری با قطرهایی تا محدوده میکرومتر تولید کنند [۱۸].

به‌عنوان مثال برای تولید کیتوسان به روش ترریسی چندین اقدام احتیاطی باید در نظر گرفته شود. الیاف کیتوسان دارای استحکام کششی بسیار پایینی هستند (به دلیل آب‌دوستی بالای آن‌ها) و بنابراین، شبکه‌های شیمیایی باید توسط اپی کلروهیدرین (ECH) القا شود تا مقاومت مرطوب آن بهبود یابد. با توجه به ویژگی‌های شیمیایی (به‌عنوان مثال، ترکیب و سرعت تخریب) و فیزیکی (به‌عنوان مثال، قطر، استحکام و تخلخل)، نانوالیاف الکتروریسی شده با بهبود زخم، بافت آسیب‌دیده را ترمیم می‌کند [۱۹].

### ۵-۲ هیدروژل کامپوزیت حاوی الیاف

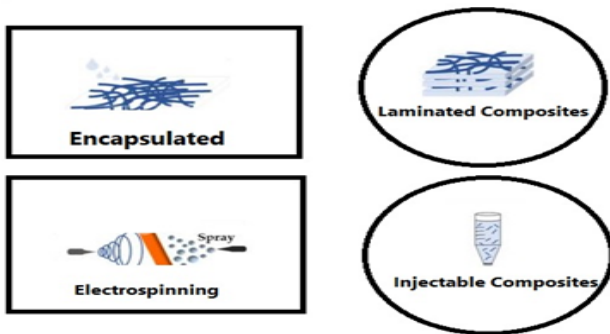
همان‌طور که در بخش‌های قبلی مشاهده شد، هم هیدروژل‌ها



شکل ۱ روش‌های تولید الیاف.

همچنین کامپوزیت پلی‌کاپرولاکتون و آلژینات را مطالعه کردند و نتایج نشان داد که کاربرد الیاف کامپوزیت در انتخاب سلول‌ها نسبت به الیاف خالص مؤثرتر است [۲۹]. لونگود و همکاران (Levengood et al) ساختارهای نانوالیاف پلی‌کاپرولاکتون و کیتوسان و خواص زیستی آن‌ها را در مهندسی بافت بررسی کردند. در طول مطالعه، مشخص شد که ساختار نانوالیاف در مقایسه با گروه شاهد، سرعت بهبود زخم، بسته شدن عمومی، اپیتلیال شدن مجدد، نئوپایدم و رسوب کالژن را افزایش می‌دهد. چنین واقعیت‌هایی پتانسیل ساختارهای نانوالیاف پلی‌کاپرولاکتون و کیتوسان را برای ترمیم پوست تقویت می‌کند. الیاف معدنی را می‌توان به سه گروه اصلی تقسیم کرد که عبارتند از فلزات و آلیاژها، ترکیبات فلزی یا نیمه‌فلزی و الیاف مبتنی بر کربن. بسیاری از الیاف معدنی به‌طور کلی دارای استحکام بالا، خواص حرارتی و شیمیایی بالا از جمله پایداری در برابر هر نوع حلال آلی هستند [۲۴]. در مورد الیاف شیشه که دارای هزینه نسبتاً کم، استحکام کششی بالا، مقاومت شیمیایی بالا و خوب هستند. الیاف کربن خواصی مانند سفتی و استحکام کششی بالا، مقاومت شیمیایی بالا، تحمل دمای بالا، هزینه کم و انبساط حرارتی کم دارد. به دلیل این ویژگی‌ها، هر دو شیشه الیاف و الیاف کربن اغلب به‌عنوان تقویت‌کننده در کامپوزیت‌های پلیمری استفاده می‌شوند.

ناسکار و همکاران (Naskar et al) کامپوزیتی از فیبروئین پروتئین ابریشم شده تقویت‌شده با نانوالیاف کربن عامل‌دار را طراحی کردند. برای بازسازی بافت استخوان فاکتورهای رشد به این نانوکامپوزیت اضافه کردند [۱۴-۱۱]. ماتریس‌های تشکیل‌شده متخلخل، سازگار با سامانه ایمنی و زیست فعال بودند که در محیط بدن شبیه‌سازی شده و انکوبه شدند. مشاهده شد که تقویت نانوالیاف بر خواص مکانیکی تأثیر می‌گذارد و باعث افزایش مدول فشاری تا ۴۶/۵۴ مگاپاسکال می‌شود. الیاف را می‌توان بر اساس ساختار داخلی آن‌ها طبقه‌بندی کرد. ساختار داخلی (الیاف یکنواخت یا هسته پوسته) یا آرایش‌یافته (مرتب شده به صورت تصادفی). آن‌ها همچنین می‌توانند به‌صورت پیوسته تشکیل شوند [۱۴]. هر دو الیاف طبیعی و مصنوعی می‌توانند از نظر فیزیکی (قطر، طول، چگالی و افزایش رطوبت) و خواص مکانیکی (استحکام کششی، مدول یانگ ویژه) شناسایی شوند. الیاف طبیعی دارای خواص مکانیکی متوسط، حساسیت حرارتی بالا، چگالی کم، نسبت مدول به وزن قابل قبول، هزینه کم، قابل استخراج از منابع نامحدود هستند و قابلیت بازیافت و زیست‌تخریب‌پذیری خوبی دارند. اما حساسیت زیاد به رطوبت، تنوع بیشتر خواص فیزیکی و مکانیکی و دوام کم از معایب الیاف طبیعی است. به نوبه خود،



شکل ۲ رایج‌ترین آرایش ساختارهای کامپوزیت هیدروژل حاوی الیاف.

در زمینه هیدروژل، کامپوزیت‌های تزریقی [۱۹] و ترکیب ریسندگی الکتریکی و پاشش الکتریکی هستند. در تولید الیاف، پاشش الکتریکی به دلیل سادگی، کارایی هزینه، انعطاف‌پذیری، مقیاس‌پذیری و مزیت‌های استفاده از ماتریس خارج سلولی (ECM) یکی از پرکاربردترین فنون است، بنابراین ترکیب آن با روش‌های ساخت هیدروژل بسیار متداول است (شکل ۲).

لمینیت ساده‌ترین روش برای تولید داربست کامپوزیتی لیف هیدروژل است. کامپوزیت‌های چندلایه از محل اتصال هیدروژل‌های تولیدشده به صورت جداگانه و الیاف در لایه‌های مختلف تشکیل شده‌اند. تعداد لایه‌های الیاف بر خواص مکانیکی کامپوزیت تأثیر می‌گذارد. این کامپوزیت‌ها می‌توانند توسط یک لایه الیاف یا چند لایه با جهت‌گیری‌های مختلف (به عنوان مثال ۰، ۴۵ و ۹۰ درجه) تشکیل شوند. جهت‌گیری الیاف در داخل کامپوزیت امکان کنترل چقرمگی و استحکام ساختار نهایی را فراهم می‌کند. این سازه‌ها خواص کششی قابل‌توجهی را در مقایسه با هیدروژل‌ها به‌تنهایی بهبود بخشیده‌اند. با این حال، آن‌ها می‌توانند به راحتی پس از جذب آب به دلیل برهم‌کنش ضعیف بین لایه‌ها، لایه‌لایه شوند [۲۳-۲۵]. علاوه بر این، برای کاربردهایی که در آن تبعیت از ماتریس خارج سلولی ضروری است، ساختار دو بعدی الیاف محدودیت‌هایی ایجاد می‌کند. زیرا این ساختار مهاجرت سلولی را بسیار چالش برانگیز می‌کند. کپسوله کردن الیاف در هیدروژل‌ها را می‌توان با اتصال عرضی هیدروژل مستقیماً به الیاف با معماری از پیش تعیین شده انجام داد یا به روش غوطه‌ور کردن الیاف در محلول پیش‌ساز هیدروژل انجام می‌شود. در این فرایند، شکاف بین الیاف توسط محلول پیش‌ساز هیدروژل اشغال می‌شود که بعداً به هم متصل می‌شود. مک ماهون و همکاران (McMahon et al) بر اساس الیاف کپسوله‌سازی در هیدروژل، فرضیه ترکیبی با ساختار لوله‌ای با خواص مکانیکی محیطی شبیه به عروق کرونر طراحی کردند. کامپوزیت‌های تزریقی جایگزینی برای تولید ساختارهای

و هم الیاف، قابلیت بالایی در پزشکی دارند، به‌ویژه در بهبود زخم و انتقال دارو. با وجود مزایای بسیاری که این سامانه‌های داربست را امیدوارکننده می‌کند، هنوز جنبه‌هایی وجود دارد که اغلب کاربرد آن‌ها را محدود می‌سازد. به عنوان مثال، پایداری مکانیکی کم هیدروژل‌های طبیعی و زیست‌سازگاری نه‌چندان زیاد هیدروژل‌های مصنوعی، کاربرد آن‌ها را محدود می‌کند [۱۲-۷]. در مورد الیاف محدودیتی در ارتباط با فقدان تشکیلات شبکه سه‌بعدی وجود دارد که می‌تواند مهاجرت/نفوذ سلول را محدود کند. با توجه به این محدودیت‌ها، تعدادی از تحقیقات در حال حاضر به ترکیب مزایای الیاف و هیدروژل برای تولید سامانه ترکیبی بهینه و بسیار کاربردی اختصاص داده شده است. از این نظر، هدف این تحقیقات بهینه‌سازی عملکردهای مکانیکی/زیستی کامپوزیت‌ها با ارتقای ترکیبی از خواص مفید هر دو جزء (لیف/هیدروژل) و کاهش تأثیر ویژگی‌های نامطلوب آن‌ها در کاربرد نهایی است [۱۵-۱۳]. خواص مکانیکی هیدروژل‌ها، در این مورد لیف-هیدروژل کامپوزیت‌ها به‌طور قابل‌توجهی تحت تأثیر افزودن الیاف قرار می‌گیرند [۱۶]، زیرا مثلاً به‌عنوان تکیه‌گاه ساختاری برای احاطه هیدروژل عمل می‌کنند. رگو و همکاران گزارش داد که ادغام الیاف آلبومین سرم گاوی در هیدروژل‌های دکستران/ژلاتین، مدول کشسانی هیدروژل را افزایش می‌دهد و زمان ژل شدن آن را کاهش می‌دهد. نانوالیاف ژلاتینی که در هیدروژل‌های آلژینات هم‌تراز شده‌اند، ممکن است مدول کششی و استحکام ساختار کلی هیدروژل را افزایش دهند. الیاف مورد استفاده در کامپوزیت الیاف-هیدروژل می‌تواند منشأ متفاوتی داشته باشد، طبیعی یا مصنوعی و در سطح مورفولوژیکی، بسته به کاربرد مورد نظر نیز می‌تواند متفاوت باشد [۱۷]. به‌طور کلی، الیاف به‌کاررفته در این کامپوزیت‌ها را می‌توان به بلند یا کوتاه طبقه‌بندی کرد و در داخل کامپوزیت می‌توانند ساختار پیوسته یا ناپیوسته از خود نشان دهند. به‌طور خاص، الیاف طولانی و پیوسته تولیدشده توسط الکتروریسی منافذ کوچکی دارند که باعث محدود کردن نفوذ و رشد سلولی می‌شود. بر اساس کاربرد بالقوه داربست، سازماندهی الیاف عامل مهمی برای انجام عملکرد مورد نظر است که می‌تواند به‌طور ساختار تصادفی یا آرایش‌یافته باشد. اگرچه ادبیات موجود هنوز محدود است، اما روش‌های متعددی برای ترکیب الیاف با هیدروژل‌ها برای ایجاد کامپوزیت‌هایی با ساختارهای مختلف گزارش شده است [۱۸].

رایج‌ترین آرایش ساختارهای کامپوزیت هیدروژل حاوی الیاف، به‌صورت انباشته، با هیدروژل‌ها و لایه‌های شکل‌دهنده الیاف (کامپوزیت‌های چند لایه)، کپسوله‌شده، با الیاف محصور

و معماری خاص هستند که به آن کمک می‌کند. بنابراین، با این کار، می‌توان الیاف زیستی را شبیه‌سازی کرد و داربست خارجی را به بافت زنده نزدیک کرد و در نتیجه رشد سلولی را افزایش داد. (به‌عنوان مثال، تمایز سلولی یا دگرگونی یاخته‌ای). در بخش‌های بعدی به بررسی این زمینه پرداخته و برخی از نمونه‌های اخیر کامپوزیت‌های هیدروژلی حاوی الیاف را با جزئیات بیشتری که در ترمیم زخم‌ها و دارورسانی استفاده می‌شوند، بررسی می‌کنیم [۲۸].

## ۶-۱ زخم‌پوش

التیام زخم پاسخ فیزیولوژیکی پیچیده‌ای است که شامل آبشاری از سلول‌ها، اجزای ماتریس و سایر عوامل زیستی است. در افراد سالم، ترمیم زخم شامل چهار مرحله مهم است: هموستازی، التهاب، تکثیر و بازسازی. این فرایند پیچیده به عملکردهای پوست اجازه می‌دهد که ترمیم شوند. زخم‌هایی که در مدت زمان قابل‌پیش‌بینی روند طبیعی ترمیم را از دست می‌دهند، زخم‌های مزمن (Chronic Wounds) محسوب می‌شوند. در حال حاضر، مراقبت از زخم مبتنی بر استفاده از طیف گسترده‌ای از پانسمان زخم (آگارز، پنبه جاذب و بانداز)، بازدم، بسته‌شدن با کمک خلا و پیوند است. با وجود اینکه پانسمان زخم به‌عنوان درمان انتخابی در نظر گرفته می‌شوند، اما محدودیت‌هایی دارند. آن‌ها قادر به حفظ محیط مرطوب لازم برای ترمیم زخم نیستند و تمایل به چسبیدن به زخم دارند که ممکن است باعث ناراحتی بیمار در هنگام برداشتن پانسمان شود [۲۹-۲۷]. درمان‌های زخم‌های مزمن اغلب با هزینه‌های اقتصادی بالا، افزایش در روش‌های جراحی و حساسیت بیشتر بیمار به عفونت همراه است. ریزاندام‌واره‌هایی مانند اسیتوباکتر بومانی (Acinetobacter Baumannii)، انتروکوکوس فکالیس (Enterococcus Faecalis)، سودوموناس آئروژینوزا (Pseudomonas Aeruginosa) و استافیلوکوکوس اورئوس (Staphylococcus Aureus) توانایی کلونیزه کردن و عفونی کردن زخم‌ها را دارند که روند بهبود را پیچیده می‌کند [۲۹].

در شدیدترین موارد، بیماران مبتلا به زخم‌های عفونی مانند عفونت پای دیابتی، عمدتاً از آنتی‌بیوتیک‌ها برای درمان استفاده می‌کنند. تأثیر استفاده بیش از حد و نامناسب از آنتی‌بیوتیک‌ها در رابطه با اثرات نامطلوب مختلف، مانند مقاومت باکتریایی، که به‌عنوان نگرانی جدی جهانی برجسته شده است، مورد بررسی قرار گرفته است. چندین جایگزین برای بهبود کارآمدتر زخم ایجاد شده است تا از تکامل عفونت جلوگیری شود و در مورد زخم‌های مزمن، در تلاش هستند که دوره درمان کوتاه شود [۲۷].

الیاف هیدروژل، با کیفیت‌های همگن در نظر گرفته شده‌اند. در این نوع کامپوزیت، قطعات کوچک الیاف منفرد (اندازه‌های کوچک‌تر قابلیت تزریق را تسهیل می‌کند) به محلول پیش‌ساز هیدروژل اضافه می‌شود. متعاقباً، این الیاف در ماتریس هیدروژل متقابل (در محیط مورد نظر) ادغام می‌شوند و نقش تقویت‌کننده را ایفا می‌کنند. با این حال، عدم وجود اتصالات بین الیاف می‌تواند به محدودیتی برای کاربردهای خاص تبدیل شود [۱۳-۱۱]. در اینجا محلول هیدروژل به‌صورت قطرات ریز روی الیاف تولید شده توسط الکتروریسی افشانده می‌شود. این قطرات که بر روی الیاف رسوب می‌کنند می‌توانند اندازه‌های مختلفی از نانومتر تا چند میکرومتر داشته باشند. بنابراین الکتروریسی هزینه پائینی دارد و کار با آن آسان است. علاوه بر این، به‌دست‌آوردن هیدروژل الیاف مرکب با ساختارهای مختلف و با اندازه و مورفولوژی قابل‌تنظیم ممکن است [۱۶-۱۴]. باوجود فرایندهای بسیاری که برای تشکیل کامپوزیت‌های هیدروژلی حاوی الیاف گزارش شده است، جنبه‌های مثبت کمتری را می‌توان برجسته کرد. اختلاف در آب‌دوستی الیاف و هیدروژل‌ها می‌تواند باعث ناسازگاری و در نهایت گسست ترکیب شود. از این نظر، اصلاح سطح الیاف راه‌حلی بالقوه برای بهبود این محدودیت در نظر گرفته می‌شود. چندین رویکرد وجود دارد که برای بهبود خواص الیاف استفاده شده است. مشاهده شد، این کامپوزیت‌ها همچنان با همان دستورالعمل‌های اعمال‌شده برای ساخت قطعات جداگانه مطابقت دارند، با ویژگی‌های مربوط به ساخت آن‌ها، همان‌طور که انتظار می‌رود، با انتخاب پلیمر و حلال و ترکیب روش‌های پردازش سازگار مرتبط است. به‌طورکلی کاربرد داربست‌ها به خواص مکانیکی و زیستی آن‌ها بستگی دارد و به همین دلیل در سال‌های اخیر احتمالات زیادی به وجود آمده است [۲۳-۱۷].

## ۶ کاربردهای کامپوزیت‌های هیدروژلی حاوی الیاف

اخیراً تحقیقات بر روی کامپوزیت‌های هیدروژلی حاوی الیاف به‌طور قابل‌توجهی افزایش یافته است. این سامانه‌های داربست برای طیف وسیعی از کاربردها، از جمله زخم‌پوش‌ها، مهندسی بافت، رهایش دارو و بافت دریچه قلب مورد بررسی قرار گرفته‌اند. داربست‌هایی که از معماری ماتریس سلول خارجی پیروی می‌کند و اجازه نفوذ و تمایز سلولی را می‌دهد، به‌عنوان راه‌حل آینده‌نگر برای درمان عوارض مختلف سلامتی ظاهر شده است. به‌عنوان مثال، ساختار الیاف در کامپوزیت‌های هیدروژلی حاوی الیاف برای کارایی بیشتر داربست از اهمیت زیادی برخوردار است. بافت‌ها دارای الیاف زیستی با ترکیب

همکاران (Franco et al) مورد مطالعه قرار گرفت. برای کاربرد احتمالی در بازسازی پوست این فرمول شامل لایه اول بر اساس غشای پلی کاپرو لاکتون و پلی لاکتیک کولیکولاسید تشکیل شد و لایه دوم حاوی هیدروژل کیتوسان و ژلاتین بود. لایه اول خواص مکانیکی عالی و زیست سازگاری خوبی نشان داد. در مورد لایه دوم، ساختار متخلخلی به دست آوردند که قادر بود بیش از ۵۰۰ درصد اندازه خشک خود را متورم کند (خواص جذب عالی). همچنین غشاهای الیافی، خواص مکانیکی بهتری را ارائه می دهد و باعث پشتیبانی از داربست و در عین حال، سرعت تخریب لایه تشکیل شده توسط هیدروژل را کاهش می دهد [۱۶]. در همین راستا، ژائو و همکاران (Zhao et al) از طریق واکنش شیمیایی گروه های متاکریلامید با ژلاتین، پیش پلیمر برای تولید الیاف توسط الکتروریسی تشکیل شد. نانوالیاف متاکریلامید با ژلاتین الکتروریسی شده با اتصال متقاطع نوری با اشعه UV به هم متصل شدند. با اصلاح ژلاتین با گروه های متاکریلامید و زمان شبکه ای شدن نوری (Photocrosslinking)، امکان تنظیم خواص فیزیکی و بیولوژیکی ویژگی هایی مانند نفوذپذیری بخار آب، احتباس آب، مقاومت مکانیکی و تخریب جنبشی را می توان با تنظیم زمان تابش نور UV تطبیق داد. آزمایش های درون تنی کارایی این داربست را تقویت می کنند، زیرا قابل مشاهده بود که آن ها ترمیم زخم را تسریع می کنند [۱۸]. سان و همکاران (Sun et al)، یک قدم فراتر رفت و توانایی متاکریلامید با ژلاتین را گزارش کرد. نتایج این تحقیق نشان داد که باعث بهبود خواص مکانیکی زیست تخریب پذیر کشتان داربست و توانایی آن در بهبود چسبندگی، تکثیر و عروق سلولی شده است. به نوبه خود، لی و همکاران (Li et al) از ژلاتین برای توسعه الیاف هیدروژل استفاده کردند. در ابتدا الیاف هیدروژل ترکیبی مبتنی بر ژلاتین با چرخش ژل با پلی اتیلن گلیکول از نوع ۶۰۰۰ تهیه شد. پس از آن، عامل اتصال عرضی دی آلدئید کربوکسی متیل سلولز (DCMC) به منظور بهبود خواص حرارتی و مکانیکی الیاف هیدروژل متشکل از ژلاتین با پلی اتیلن گلیکول گنجانده شد. این داربست به دلیل ساختار سه بعدی و شبکه متخلخل، ظرفیت بالایی برای جذب آب آزاد از خود نشان داد. هر چه میزان دی آلدئید کربوکسی متیل سلولز در الیاف هیدروژل بیشتر باشد، کندتر تجزیه می شوند. علاوه بر این، دی آلدئید کربوکسی متیل سلولز سازگاری الیاف هیدروژل را با خون افزایش داد [۲۸].

در پژوهشی دیگر گزارش شده است که نانوالیاف هیالورونیک اسید باعث بهبود زخم می شود. به دلیل حلالیت بالای آن ها در آب، اتصال عرضی برای افزایش پایداری آب

در حالت ایده آل پانسمان زخم نوین باید دارای ظرفیت محافظت مکانیکی و سازگاری با شکل زخم، بدون چسبیدن به زخم باشد و همچنین هنگام برداشتن زخم پوش بافت، باعث درد برای بیمار نشود. ظرفیت جذب، سازگاری سلولی، انعطاف پذیری، توانایی تضمین محیط مرطوب متعادل، القای بهبود زخم، تسهیل بازسازی ماتریس سلول خارجی، محافظت از زخم در برابر آلاینده های خارجی نیز از ویژگی های مهم در توسعه پانسمان موثر زخم هستند [۶، ۱۲، ۱۵، ۳۳]. پانسمان های زخم را می توان بر اساس تمایل پانسمان با زخم به چهار گروه مجزا طبقه بندی کرد: پانسمان های غیرفعال، تعاملی، پیشرفته و هوشمند. پانسمان های نوین متنوع ترین شکل ها، مانند هیدروژل ها، فیلم ها، اسفنج ها، فوم ها، نمدهای نانوالیافی و اخیراً کامپوزیت های هیدروژلی حاوی الیاف را دارند. هیدروژل توانایی جذب ترشحات و حفظ تعادل رطوبت در محل زخم را دارد. به نوبه خود، الیاف از ساختار ماتریس سلول خارجی پیروی می کند. انتظار می رود ترکیب این دو ساختار در یک داربست با ایجاد محیطی مناسب با شناسایی و اتصال سلولی با فضای مرطوب و تنفسی مورد نیاز برای تشکیل بافت سالم، بهبودی را تسهیل کند [۷-۱۰].

از آن جایی که هر دو ساختار محدودیت هایی دارند، الیاف مهاجرت سلولی را تسهیل نمی کنند و هیدروژل ها پایداری مکانیکی پایینی دارند، داربست هایی که هر دو را ترکیب می کنند، هدف تحقیقات بسیاری از تحقیقات به منظور کشف جایگزین هایی برای درمان زخم ها بوده است [۱۳، ۲۶، ۳۵]. در انسان، کلاژن لیفی استحکام کششی را برای ماتریس خارج سلولی فراهم می کند، که انبساط بافت/اندام را مانند پوست محدود می کند [۲۲]. ماتریس سلول خارجی عمدتاً مسئول چسبندگی سلولی، مهاجرت، تکثیر و تنظیم عملکرد آن ها است که برای بازسازی کامل و موثر پوست، مهم است. برای بازسازی کامل و موثر پوست، مهم است که داربستی ایجاد شود که ساختار و شرایط طبیعی پوست را تقلید کند. مطالعات نشان داده اند که تقویت هیدروژل ها با الیاف باعث بهبود عملکرد سلولی، تمایز و تکثیر و همچنین ثبات ساختاری می شود [۲۷]. شولت و همکاران (Schulte et al) ساخت داربست ماتریس خارج سلولی مصنوعی متشکل از الیاف عامل دار شده در هیدروژل نیمه مصنوعی حاوی هیالورونیک اسید را توصیف کرد که امکان کنترل چسبندگی سلول را فراهم می کرد [۲۲]. پلیمرهای متعددی در کامپوزیت های هیدروژلی حاوی الیاف استفاده می شود، به نام ژلاتین [۲۵، ۲۷، ۲۹].

ترکیب دو داربست مجزا (داربست دولایه) توسط فرانکو و

سوخته کاهش سطح آنزیم‌هایی به‌طور مثبت توسط گونه‌های اکسیدشونده فعال در پوست سوخته تنظیم می‌شوند [۱۰]. با روش‌های ریسندگی الکتریکی/پاشش الکتریکی، آذرینا و همکاران (Azarniya et al)، تولید هیدروژل الیاف هیبریدی را با ترکیب نمدهای الیاف و ذرات هیدروژل گزارش کرد. از طریق الکتروریسی، الیاف سلولز باکتری و کراتین تولید شد و به‌طور همزمان با هیدروژل حساس به حرارت کونژوگه و با صمغ تراگاکانتو (Tragacanto Gum) افشانه شد. به‌دلیل قدرت الکتروریسی کم کراتین، پلی‌اکسیداتیلن به فرمول‌بندی اضافه شد و الیاف سلولز باکتری حاوی کراتین و پلی‌اکسیداتیلن را تشکیل داد. کاهش در قطر الیاف کراتین و پلی‌اکسیداتیلن از ۲۴۳ نانومتر به ۱۵۰ نانومتر و آب‌گریزی با افزودن ۱ درصد یا بیشتر الیاف سلولز باکتری مشاهده شد. با این حال، با وجود کاهش منافذ، نمدهای اصلاح‌شده صمغ تراگاکانتو و الیاف سلولز باکتری باعث تثبیت و تکثیر سلولی در ساختارهای الیافی شدند. مشاهده شد که ذرات هیدروژل به‌طور یکنواخت در محل اتصال شبکه الیاف گنجانده شده است. این اصلاح چندین ویژگی داربست از جمله آب‌دوستی، مدول کشسانی (۳۱ درصد)، استحکام کششی (۳۵ درصد) و شکل‌پذیری (۲۳ درصد) را بهبود بخشید [۱۴]. اخیراً، لو و همکاران (Loo et al)، هیدروژل‌های پپتیدی «هوشمند» را توسعه دادند که در آن پپتیدهای کوتاه آلیفاتیک تمایل داشتند تا به‌صورت خودآرایی به الیاف مارپیچ تبدیل شوند و هیدروژل‌های نانوالیافی را تشکیل دهند. مشخص شد که این هیدروژل‌های نانوالیافی دارای خواص بازسازی هستند و باعث تسریع بهبود زخم‌های سوختگی می‌شود [۱۶].

## ۶-۲ رهایش دارو

در درمان‌های مرسوم، تخریب و دفع سریع داروها در طی فرایند گردش خون در بدن اغلب مشاهده می‌شود. در نتیجه، تنها مقدار کمی از دارو، اثرات درمانی خواهد داشت [۲۷]. چندین گروه تحقیقاتی بر توسعه سامانه‌های جدیدتر رهایش داروی کنترل‌شده تمرکز کرده‌اند تا امکان توزیع مؤثر داروها در مکان‌های مورد نظر را با رهایش کنترل‌شده فراهم کنند [۱۹، ۲۲]. سامانه‌های رهایش دارورسانی برای انتقال موثرتر و ایمن‌تر مواد در درمان در بدن به کار می‌رود که توانایی کنترل مقدار، زمان و مکان مورد نظر برای انتشار دارو را دارد [۲۹]. چندین داربست برای کپسوله کردن و ارائه داروهای درمانی، یعنی الیاف و هیدروژل‌ها استفاده شده است [۳۳-۳۵]. سامانه‌های الکتروریسی به داروها اجازه می‌دهد تا در الیاف گنجانده شوند و به آن‌ها ظرفیت بارگیری بالای دارو، افزایش انفجاری اولیه، رهایش پایدار و

مورد نیاز است. چن و همکاران (Chen et al) مخلوطی از هیالورونات مالئیک‌شده/ پلی‌وینیل‌الکل متاکریلات ریسندگی الکتریکی را آماده کردند که باعث تشکیل نمدهای با ظرفیت متورم شدن و تشکیل هیدروژل‌های الیافی شد. نسبت وزنی اجزای نانوالیاف بر مورفولوژی و قطر نانوالیاف تأثیر گذاشت. این ساختار به سلول‌ها آسیب نمی‌رساند (-cytocompatibili ty) و منجر به تثبیت سلولی شده، ظرفیت جذب آب بالایی نشان می‌دهد [۱۸]. در تحقیق دیگری، پلی‌وینیل‌الکل همچنین با پلی‌کاپرولاکتون ترکیب شده است تا ساختارهای دولایه حاصل از ترکیب نانوالیاف آب‌گریز و هیدروژل آب‌دوست (پلی‌وینیل‌الکل) را تشکیل دهد. پس از قرار گرفتن در معرض آب، لایه الیاف پلی‌وینیل‌الکل به‌طور کامل حل شد و ساختار هیدروژل‌مانند تشکیل شد. با وجود این تغییر، شکل تعریف‌شده داربست به‌دلیل پایداری لایه پلی‌کاپرولاکتون در محیط‌های مبتنی بر آب حفظ شد. چندین جنبه در این داربست مورد آزمایش قرار گرفت، یعنی مورفولوژی، ترشوندگی و چسبندگی و تکثیر فیروبیلاست‌های موش. در اینجا، مشاهده شد که فیروبیلاست‌ها فعالیت تکثیری بیشتری را در سمت لایه پلی‌کاپرولاکتون نشان می‌دهند. در مورد لایه پلی‌وینیل‌الکل هم همین‌طور دیده نشد که ممکن است نتیجه آب‌دوستی بیشتر لایه باشد. بر اساس رفتار و ویژگی‌های داربست دولایه، پژوهشگران به این نتیجه رسیدند که داربست قابلیت استفاده به‌عنوان پانسمان یا پیشگیری از چسبندگی شکمی (Abdominal Adhesions) را دارد [۲۸]. درمان چسبندگی‌های شکمی معمولاً ضروری نیست، زیرا اغلب آن‌ها مشکل ایجاد نمی‌کنند. در حال حاضر جراحی تنها راه شکستن چسبندگی‌هایی است که باعث درد، انسداد روده یا مشکلات باروری می‌شوند. با این حال جراحی بیشتر، خطر چسبندگی‌های اضافی را به همراه دارد و در صورت امکان از آن اجتناب می‌شود. انحلال سریع الیاف در یک محیط آبی به محدودیتی برای کاربرد آن‌ها در زخم‌پوش‌های فعال تبدیل می‌شود. در مورد الیاف پلی‌وینیل‌پیرولیدون، حلالیت سریع آن‌ها با وجود خاصیت چسبندگی و توانایی آن‌ها در ترکیب مولکول‌ها همچنان مشکل باقی می‌ماند. اخیراً برای غلبه بر این محدودیت، کتاردی و همکاران (Contardi et al)، پیشنهاد برای توسعه هیدروژل‌های لیفی مبتنی بر پلی‌وینیل‌پیرولیدون حاوی مشتقات هیدروکسی‌سینامیک اسید (Hydroxycinnamic Acid) را دادند. رهایش کنترل‌شده اسیدهای p-کوماریک (P-cumaric) و فرولیک (Ferulic Acids) (مشتق شده از اسیدهای هیدروکسی‌سینامیک) از الیاف به‌دلیل اختلاط این اسیدها در هیدروژل مشاهده شد. نتایج نشان داد که در پوست

گردش طولانی مدت می‌دهد. همان‌طور که روش‌های مختلفی برای ترکیب داروها در الیاف وجود دارد، داروها نیز ممکن است از طریق سه سازوکار مجزا آزاد شوند: دفع سطح الیاف، انتشار در حالت جامد از طریق الیاف و تخریب الیاف [۱۸]. ریخت‌شناسی الیاف و ظرفیت بار درمانی بالای آن خواص مفیدی هستند که آن‌ها را گزینه‌ی بالقوه برای سامانه‌های دارورسانی می‌کند. الیاف الکتروریسی به دلیل مساحت سطح بزرگ و خاصیت جذب و آزاد شدن آن‌ها در بدن مزایای متعددی دارند [۳۴]. با این حال، رهایش دارو با انفجار زیاد، مدت زمان رهاسازی کنترل‌نشده دارو و رهاسازی ناقص دارو، مشکلات تکرار شونده هستند. تجمع احتمالی عوامل زیست‌فعال در سطح الیاف به نقطه‌ضعفی برای روش الکتروریسی تبدیل می‌شود؛ زیرا می‌تواند باعث آزاد شدن انفجار اولیه شود که ممکن است باعث سمیت محل انتشار شود [۱۸، ۲۲، ۳۵].

چنین محدودیت‌هایی ممکن است پیامدهایی در اهداف زیست‌پزشکی داربست داشته باشد. برای ترکیب داروها در هیدروژل‌ها، می‌توان آن‌ها را قبل از اتصال عرضی در محلول‌های پیش‌ساز بارگذاری کرد یا بعد از ژل شدن جذب شود [۳۲]. با توجه به آزادسازی دارو، تورم ویژگی مهمی در برخی از سامانه‌های دارورسانی حساس به محرک است. تغییرات خاصی در محیط ممکن است باعث تورم شود که به دلیل تغییر در اندازه مش شبکه پلیمری اجازه انتشار دارو را می‌دهد [۳۲]. ویژگی‌هایی مانند آب‌دوستی، زیست‌سازگاری و خواص مکانیکی قابل تنظیم دلیلی است که چرا هیدروژل‌ها به‌طور گسترده برای آزادسازی کنترل‌شده داروها مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۳۴]. اگرچه هیدروژل‌ها به‌طور گسترده‌ای در سامانه‌های رهاسازی کنترل‌شده استفاده می‌شوند، محدودیت‌هایی وجود دارد که باید بر آن‌ها غلبه کرد. این داربست‌ها مقاومت مکانیکی پایینی دارند که ممکن است باعث انتشار ناهمگن دارو شود [۳۶]. در اکثر هیدروژل‌ها توانایی جذب مقادیر زیادی آب وجود دارد. در آنتی‌بیوتیک‌ها، وجود اندازه منافذ بزرگ ممکن است باعث آزادسازی سریع دارو شود [۲۰]. داربست‌های هیدروژل حاوی نانوالیاف به‌عنوان سکوها عملکردی زیستی به‌عنوان جایگزین‌های جذاب برای درمان‌های ناکارآمد مرتبط با تجویز مستقیم دارو پیشنهاد شد. اختلالات عصبی مداوم معمولاً در اثر آسیب‌های نخاعی به دلیل شکست در بازسازی آکسون ایجاد می‌شود. نگوین و همکاران (Nguyen et al)، نمدهای سنتز شده حاوی پلی‌کاپرولاکتون کو اتیل اتیلن فسفات (PCLEEP)، به روش الکتروریسی تولید کردند و در ماتریس هیدروژل کلاژن توزیع کردند. نتایج نشان داد که با گذشت زمان، تخریب در هیدروژل کلاژن رخ داد، اما الیاف

در آرایش یافتگی خود را به‌صورت منظم حفظ کرد. در یک مطالعه مشابه، نانوالیاف تکه‌تکه‌شده پلی (۳-آپرولاکتون-کو-L،D-لاکتید) (PCL:DLLA) و کلاژن به‌صورت جداگانه در هیدروژل هیالورونان-متیل سلولز (HAMC) پراکنده شدند. این کامپوزیت‌های به‌عنوان سلول‌های بنیادی عصبی برای سامانه انتقال سلولی برای درمان آسیب‌های نخاعی استفاده شد [۲۷]. در هر دو مطالعه، مجموعه‌ای که از ترکیب الیاف و هیدروژل‌ها ایجاد می‌شود، سرعت بیشتری را برای رشد سلولی و در نتیجه بازسازی فراهم می‌کند. نتایج گزارش شده توسط هان و همکاران (Han et al)، نقش مرتبط الیاف پلی‌کاپرولاکتون (قطر تقریبی ۰/۴۵ میلی‌متر) را در آزادسازی دارو به‌صورت یکنواخت و با تأخیر با کاهش تورم هیدروژل‌ها و نرخ نفوذ آب و افزایش طول مسیر انتشار و افزایش نفوذ دارو پیشنهاد کرد. احدی و همکاران (Ahadi et al)، داربست ساخته‌شده از پلی‌ال-لاکتیک (L-lactide) ساختند. الیاف پلی‌ال-لاکتیک تولیدشده توسط الکتروریسی طراحی شد و آمین‌دار شده (Aminolized) و با هیدروژل حاوی فیبروئین ابریشم و پکتین‌اکسید محصور شد و داروی Vanco-HCl در آن بارگذاری شد. این طراحی باعث رهایش پایدارتر آنتی‌بیوتیک در محل آسیب‌دیده می‌شود که منجر به کاهش ۶۱ درصد در رهایش دارو می‌شود [۲۸]. این داربست خواص مکانیکی بهتری را در مقایسه با هیدروژل (بدون الیاف) نشان داد، یعنی چگالی اتصال عرضی بالاتر (۵۲ درصد)، مدول فشاری بالاتر (۳۰ درصد) و نرخ انبساط کمتر (۱۵ درصد). از نظر زیستی، مشاهده شد که کامپوزیت هیدروژلی حاوی الیاف در برابر استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین فعالیت دارد و با سلول‌ها سازگاری سلولی دارد که عمدتاً به دلیل وجود الیاف آمین‌دار شده با دارو است [۱۴].

در ترمیم زخم، توجه به مواد زیستی مورد استفاده برای تولید زخم‌پوش بسیار مهم است. برای دستیابی به اهداف مورد نظر، خواص هر زیست‌ماده به‌طور بهینه ترکیب می‌شود. مطالعات نشان داده است که تجویز موضعی عوامل درمانی از طریق زخم‌پوش می‌تواند روند بهبود زخم را بهبود بخشد [۲۵]. در واقع پانسمان زیست‌فعال از الیاف فیبروئین ابریشم (SF) تولیدشده از طریق الکتروریسی ساخته شد و سپس با هیدروژل آلژینات (ALG) ترکیب شد که قادر به تأمین مایع آمنیوتیک (Amniotic Fluid) است. این پانسمان توانایی آزادسازی مایع آمنیوتیک، غنی‌شده با عوامل مختلف درمانی را در محل زخم داشت. پروفایل رهایش مایع آمنیوتیک مربوط به غلظت آلژینات بود. آزادسازی بیشتر آلژینات در مقادیر کمتر غلظت آلژینات اتفاق افتاد. افزایش تکثیر سلولی

## ۸ اصلاح سطح فیزیکی الیاف

علاوه بر اصلاح به روش شیمیایی بیان شده، بهبود سطح الیاف از طریق عملیات سطح فیزیکی نیز بسیار رایج است. برخی از این رویکردها برای عملکرد سطح الیاف طبیعی استفاده می‌شود و شامل استفاده از پلاسما، امواج فراصوت و نور UV است. اصلاح سطح فیزیکی به روش پلاسما یکی از رایج‌ترین روش‌های اصلاح سطح است. اصلاح سطح با پلاسما سرد برای حذف ناخالصی‌های سطحی مورد نیاز است که در نتیجه تغییراتی در خواص سطح ایجاد می‌کند. مانند ترشوندگی، مقاومت در برابر شعله، قابلیت چاپ و غیره. اصلاح سطح با پلاسما سرد همچنین زبری سطح را افزایش می‌دهد که منجر به اتصال مکانیکی بهتر و چسبندگی سطحی بین لیف و پلیمر می‌شود [۲۷]. ویژگی سطح آب‌دوست و آب‌گریز نیز می‌تواند با ادغام رادیکال‌های آزاد در سطح الیاف تغییر کند. پلاسما با اعمال میدان الکتریکی بین دو الکترود تولید می‌شود که انرژی را انتقال می‌دهند و الکترون‌های گازی را که با مولکول‌ها یا اتم‌های گاز خنثی تحت فشار اتمسفر یا در خلأ برخورد می‌کنند، شتاب می‌دهند. اصلاح سطح به روش کرونا فرایندی مبتنی بر تخلیه‌های بسامد پایین است که در دو الکترود مخالف و غلتک فلزی زمین‌شده اعمال می‌شود. این ترشحات باعث یونیزه شدن اتمسفر مجاور تولید پلاسما می‌شود. لیف در شکاف بین الکترودها قرار می‌گیرد و با الکترون‌های پرسرعت بمباران می‌شود که باعث اکسایش سطحی و افزایش میزان رادیکال‌های آزاد واکنش‌پذیر می‌شود [۲۸]. این روش فرایندی کم‌هزینه با مصرف انرژی کم است و در مقایسه با سایر روش‌های اصلاح فیزیکی دارای مزایای متعددی است [۲۹]. روش اصلاح سطح فیزیکی به روش فراصوت، اگرچه به اندازه اصلاح سطح پلاسما رایج نیست، در اصلاحات سطح نیز موثر است. این روش با تابش فراصوت باعث ایجاد اثر حفره‌زایی، کاواک سازی (Cavitation) می‌شود. حباب‌های کوچک در حال فروپاشی که امواج ضربه‌ای قدرتمند تولید می‌کنند. برخورد امواج ضربه‌ای بر سطح لیف منجر به لایه‌برداری سطحی، فرسایش و تجزیه ذرات می‌شود. اثرات فیزیکی و شیمیایی فراصوت در سامانه‌های جامد، مایع و مایع، و مایع در سامانه‌های ناهمگن موثرتر از سامانه‌های همگن است. اصلاح سطح به روش فراصوت در بسامدهای پایین، حفره‌زایی شدید ایجاد می‌کند و پیامدها بسیار موضعی هستند [۳۰]. روش اصلاح سطح فیزیکی به روش اشعه فرابنفش، تابش الکترومغناطیسی با انرژی پتانسیل است. منبعی که قادر به ترویج واکنش‌های نوری شیمیایی در ساختار مولکولی سطح الیاف است [۳۱]. اصلاح سطح به روش اشعه فرابنفش فرایندی

و انتشار و ترشح کلاژن به دلیل مایع آمینوتیک در کشت‌های فیبروبلاست، پتانسیل کامپوزیت الیاف فیبروئین ابریشم حاوی آلژینات را برای تسریع بهبود در زخم‌های شدید تقویت می‌کند [۲۲].

چن و همکاران (Chen et al)، هیدروژل‌های کیتوسان و ژلاتین را با نانوسیلیکات پلی‌دوپامین توسعه دادند. این هیدروژل به شکل نانوالیاف پر شده با آنتی‌بیوتیک تتراسایکلین هیدروکلرید الکترورسی شدند. نتایج این تحقیق نشان داد که ساختار این طراحی سمیت دارو را که مرتبط با رهایش سریع است کاهش می‌دهد. علاوه بر این، چسبندگی عالی و خواص ضد عفونی خوبی از خود نشان داد [۳۱].

## ۷ اصلاح سطح شیمیایی الیاف حیوانی

الیاف حیوانی عمدتاً از پروتئین‌های ساختاری تشکیل شده‌اند. از این رو، اصلاحات شیمیایی خاص باید در این الیاف به کار گرفته شود، از جمله واکنش‌های جفت‌شدن (فعال‌شده با کلریدسیانوریک، جفت شدن کربودی ایمید و گلو تار آل‌دئید)، اصلاح اسید آمینه (پوشاندن آرژنین، سولفات‌شدن تیروزین و آزو اصلاح شده تیروزین) و واکنش‌های پیوندی تیروزین آزویناز-کاتیزی و پیوند با پلی‌متاکریلات. ساختار اولیه فیبروئین ابریشم (SF)، پروتئین کرم ابریشم، حاوی توالی تکراری از اسیدهای آمینه گلیسین-آلانین-گلیسین-آلانین-گلیسین-سرین است که به خودی خود به ساختار ورقه‌ای غیرموازی تبدیل می‌شوند. اتصال عرضی بین صفحات در طول پروتئین با استفاده از پیوندهای هیدروژنی قوی و فعل‌وانفعالات و اندروالاس انجام می‌شود که به ابریشم خواص مکانیکی عالی می‌بخشد [۳۳]. اصلاحات شیمیایی نقش مهمی در عملکرد الیاف، بهبود خواص فیزیکی و شیمیایی موجود یا ترکیب ویژگی‌های جدید دارند. زنجیره‌های جانبی باقی‌مانده اسید آمینه پروتئین الیاف ممکن است به راحتی با انواع گروه‌های شیمیایی متصل شوند. این روش‌های اصلاح را می‌توان به واکنش‌های جفت، اصلاح اسید آمینه و واکنش‌های پیوند طبقه‌بندی کرد. واکنش‌های جفت‌شدگی عمدتاً برای تثبیت پپتیدها، مولکول‌ها و پلیمرها در پروتئین‌های الیاف استفاده می‌شوند. واکنش‌های سیکلودافیونی آزید-آلکین کاتالیز شده با مس، کلریدسیانوریک، کربودی ایمید و گلو تار آل‌دئید عوامل جفت‌کننده بسیار مؤثری هستند [۳۴]. تغییرات اسید آمینه از طریق پوشش آرژنین انجام می‌شود پروتئین لیف، منجر به مشتقات آب‌گریز و آب‌دوست می‌شود [۲۵]. واکنش‌های پیوند شامل پیوند کاتالیز شده با تیروزیناز و پیوند پلی‌متاکریلات) است.

جدول ۷ کاربرد کامپوزیت‌های زیست‌مولکولی حاوی الیاف [۳۵-۳۰].

انواع کامپوزیت حاوی الیاف	کاربرد
کامپوزیت اکسید گرافن/نخ احیا شده	ویژگی‌های خود تمیزشونده، فعالیت فوتوکاتالیستی
کامپوزیت نخ/پلی استر	خواص ضد میکروبی، فعالیت فوتوکاتالیستی
کامپوزیت کیتوزان/کتانی (از خانواده کتان)	خواص مغناطیسی و الکترونیکی، ذرات معدنی با کاتالیزور برجسته
پارچه‌های بر پایه ابریشم	عملکرد پاکسازی سطح پوست، کاربردهای ضد میکروبی
الیاف کناف غیر بافته/پلی استر غیراشباع کامپوزیت	نهایت مدول یانگ و مدول کششی
کامپوزیت لیگنوسلولزی جوت/پلی پروپیلن	رادیکال‌های واکنشی و کاهش اکسیژن مولکولی به آب در یک واکنش ردوکس
کامپوزیت علف شیر/پلی اتیلن/پلی پروپیلن	موتیف پپتید به خوبی مستندشده مسئول جذب سلولی است
پارچه‌های پنبه‌ای	اثر ضد التهابی بر روی مفاصل آرتروز و تاندونیت، ژل مستقیماً به داخل پوست نفوذ می‌کند.
الیاف پنبه‌ای و نبافته نانولوله‌های دی فنیل آلانین و پپتید	خواص ضد اکسیدکنندگی، ضد سرطان
زیست پلیمر پشم/ژلاتین و صمغ عربی	یک آفت‌کش زیستی به دلیل ماهیت زیست‌تخریب‌پذیر و سازگار با محیط زیست
کامپوزیت باگاس نیشکر/فوم نشاسته	خواص ضد التهابی و ضد سرطانی، ضد اکسیدکننده
کامپوزیت الیاف پوست دورین/اسید پلی لاکتیک	ضددیابت، ضد قارچ، ضد اکسیدکننده
الیاف کناف/کامپوزیت پلی استر	پراکندگی خوب و می‌تواند به راحتی پیوندهای هیدروژنی ایجاد کند
الیاف بر پایه پلی کتون	ذرات غیرآلی با خواص ضد میکروبی
کامپوزیت لیف کتون موج دار/اسید پلی لاکتیک	گلودرد استرپتوکوک، عفونت‌های پوستی و ادراری و غیره.
کامپوزیت کراتین و نانوذرات هیدروتالسیست	یک داروی ضد التهابی غیر استروئیدی که برای درمان درد و التهاب مرتبط با آرتريت استفاده می‌شود
کامپوزیت باگاس نیشکر/گرانول نشاسته	معمولاً به عنوان دافع حشرات و کشنده انگل استفاده می‌شود
الیاف ابریشم/پارچه پلی هگزامتیلن بیگوانید (PHMB)	ذرات غیر آلی با فعالیت ضد میکروبی برتر

و راه‌حل‌های فعالی را برای مشکلات روزمره پیشنهاد می‌کند. در دهه‌های اخیر، ترکیبی از سامانه‌های داربست مختلف در یک محلول مورد بررسی قرار گرفته است که قابلیت زیادی در بهبود زخم و دارورسانی نشان می‌دهد. هیدروژل کامپوزیت‌های حاوی الیاف به عنوان روش درمان مؤثر مهندسی شده‌اند و بر بسیاری از محدودیت‌های مکانیکی، فیزیکی و زیستی الیاف و هیدروژل‌ها در صورت استفاده در سامانه‌های جداگانه غلبه می‌کنند. تحقیقات در این زمینه هنوز بسیار محدود است و اساساً در حال برداشتن گام‌های اولیه است و در سال‌های آینده انتظار می‌رود تحقیقات در مورد این کامپوزیت‌ها ادامه یابد، زیرا نیاز به ابزار زیست‌پزشکی سازگارتر با بدن انسان و تخصصی‌تر نیز افزایش می‌یابد.

تمیز و مقرون به صرفه است که می‌تواند در کاربردهای صنعتی استفاده شود [۳۲]. علاوه بر فرایندهایی که قبلاً توضیح داده شد، روش‌های فیزیکی دیگری نیز برای اصلاح سطح وجود دارد، مانند تصفیه ازن، پرتو گاما، لیزر و پرتو یونی [۳۳-۳۵]. در جدول ۷، کاربرد کامپوزیت‌های زیست‌مولکولی حاوی الیاف جمع‌آوری شده است. این اطلاعات در زمینه نانوذرات، آنتی‌بیوتیک داروها، آنزیم‌ها و روغن‌ها دسته‌بندی شده‌اند.

## ۹ نتیجه‌گیری

زیست پلیمرها، به‌طور قابل توجهی بر حوزه زیست‌پزشکی تأثیر می‌گذارد. تنوع پلیمرها و روش‌های مختلف استفاده از آن‌ها در داربست‌ها در سال‌های اخیر پیشرفت قابل توجهی داشته است



## مراجع

1. Tang J.D., Mura C., Lampe K.J., Stimuli-Responsive, Pentapeptide, Nanofiber Hydrogel for Tissue Engineering, *Journal of the American Chemical Society*, 141, 4886-99, **2019**.
2. Khorasani MT., Joorabloo A., Adeli H., Mansoori-Moghadam Z., Moghaddam A., Design and Optimization of Process Parameters of Polyvinyl (alcohol)/ Chitosan/Nano Zinc Oxide Hydrogels as Wound Healing Materials, *Carbohydrate Polymers*, 207, 542-54, **2019**.
3. Ali A., Ahmed S., A Review on Chitosan and its Nanocomposites in Drug Delivery, *International Journal of Biology Macromolecule*, 109, 273-86, **2018**.
4. Haraguchi K., Nanocomposite Hydrogels, *Current Opinion Solid State Material Science*, 11, 47-54, **2017**.
5. Satarkar NS., Biswal D., Hilt JZ., Hydrogel Nanocomposites: A Review of Applications as Remote Controlled Biomaterials, *Soft Matter*, 6,2364,71, **2010**.
6. Gooneh-Farahani S., Naimi-Jamal MR., Naghib SM., Stimuliresponsive Grapheme Incorporated Multifunctional Chitosan for Drug Delivery Applications: A Review, *Expert Opinion Drug Delivery*, 16, 79-99, **2019**.
7. Kaur R., Kaur S., Roles of Polymers in Drug Delivery, *Journal of Drug Delivery*, 4, 32, **2014**.
8. LaftahWA., Hashim S., Ibrahim AN., Polymer Hydrogels: A Review, *Polymer-Plastics Technology and Materials*, 50, 1475-86, **2011**.
9. Zhao F., Yao D., Guo R., Deng L., Dong A., Zhang J., Composites of Polymer Hydrogels and Nanoparticulate Systems for Biomedical and Pharmaceutical Applications, *Nanomaterial*, 5, 2054-130, **2015**.
10. Sannino A., Demitri C., Madaghiele M., Biodegradable Cellulosebased Hydrogels: Design and Applications. *Material*, 2, 353- 73, **2019**.
11. Ma J., Li X., Bao Y., Advances in Cellulose-Based Superabsorbent Hydrogels, *RSC Advances*, 5, 59745- 57, **2015**.
12. Gholamali I., Stimuli-Responsive Polysaccharide Hydrogels for Biomedical Applications: A Review, *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 1- 24, **2019**.
13. He M., Zhao Y., Duan J., Wang Z., Chen Y., Zhang L., Fast Contact of Solid-Liquid Interface Created High Strength Multi-layered Cellulose Hydrogels with Controllable Size, *ACS Applies Material Interfaces*, 6, 1872-8, **2014**.
14. Qiu X., Hu S., Smart., Materials Based on Cellulose: A Review of the Preparations, Properties and Applications, *Material*, 6, 738- 81, **2013**.
15. Barkhordari S., Yadollahi M., Carboxymethyl Cellulose Capsulated Layered Double Hydroxides/Drug Nanohybrids for Cephalexin Oral Delivery, *Applied Clay Science*, 121, 77-85, **2016**.
16. Yadollahi M., Gholamali I., Namazi H., Aghazadeh M., Synthesis and Characterization of Antibacterial Carboxymethyl Cellulose/ZnO Nanocomposite Hydrogels, *International Journal of Biological Macromolecules*, 74, 136-41, **2015**.
17. Yadollahi M., Namazi H., Aghazadeh M., Antibacterial Carboxymethyl Cellulose/Ag Nanocomposite Hydrogels Crosslinked with Layered Double Hydroxides, *International Journal of Biological Macromolecules*, 79, 269-77, **2015**.
18. Yadollahi M., Gholamali I., Namazi H., Aghazadeh M., Synthesis and Characterization of Antibacterial Carboxymethylcellulose/CuO Bio-Nanocomposite Hydrogels, *International Journal of Biological Macromolecules*, 73, 14-109, **2014**.
19. Gholamali I., Facile Preparation of Carboxymethyl Cellulose/Cu Bio-Nanocomposite Hydrogels for Controlled Release of Ibuprofen, *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 6, 115,24, **2020**.
20. Foroutan R., Ahmadlouydarab M., Ramavandi B., Mohammadi R., Studying the Physicochemical Characteristics and Metals Adsorptive Behavior of CMC-g-HAp/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nano-Biocomposite., *The Journal of Environmental Chemical Engineering*, 6, 6049, 58, **2018**.
21. Shen J., Song Z., Qian X., Yang F., Carboxymethyl Cellulose, *Journal of Non-Crystalline Solids*, 511, 201-11, **2019**.
22. Che Nan NF., Zainuddin N., Ahmad M., Preparation and Swelling Study of CMC Hydrogel as Potential Superabsorbent, *Journal of Science & Technology*, 27, 489-98, **2019**.
23. Behzadi Nia S., Pooresmaeil M., Namazi H., Carboxymethyl Cellulose/Layered Double Hydroxides Bio-Nanocomposite Hydrogel: A Controlled Amoxicillin Nanocarrier for Colonic Bacterial Infections Treatment, *International Journal of Biological Macromolecules*, 155, 1401-9, **2020**.
24. Youssef A.M., El-Sayed S.M., Bionanocomposites Materials for Food Packaging Applications: Concepts and Future Outlook, *Carbohydrate Polymers*, 193, 19-27, **2018**.
25. Rakhshaei R., Namazi H.A., Potential Bioactive Wound Dressing Based on Carboxymethyl Cellulose/ ZnO Impregnated MCM-41 Nanocomposite Hydrogel, *Materials Science and Engineering: C*, 73,456-64, **2017**.

26. Javanbakht S., Shaabani A., Carboxymethyl Cellulose-Based Oral Delivery Systems, *International Journal of Biological Macromolecules*, 133, 9–21, **2019**.
27. Farhoudian S., Yadollahi M., Namazi H., Facile Synthesis of Antibacterial Chitosan/CuO Bio-Nanocomposite hydrogel Beads, *International Journal of Biological Macromolecules*, 82, 837–843, **2016**.
28. Upadhyaya L., Singh J., Agarwal V., Tewari RP., The Implications of Recent Advances in Carboxymethyl Chitosan Based Targeted Drug Delivery and Tissue Engineering Applications, *Journal of Control Release*, 186, 54–87, **2014**.
29. Yamada M., Foote M., Prow T.W., Therapeutic Gold, Silver, and Platinum Nanoparticles, *Wires Nanomed Nanobiotechnology*, 7, 428–445, **2015**.
30. Karami M.H., Abdouss M., Kalae M.R., Moradi O., Investigating the Antibacterial Properties of Chitosan Nanocomposites Containing Metal Nanoparticles For Using in Wound Healings: A Review Study, *Basparesh*, In Press, **2023**.
31. Karami M.H., Abdouss M., Kalae M.R., Moradi O., Application of Hydrogel Nanocomposites in Biotechnology: A review study, *Iran polymer Technology, Research and Development*, 1, 33-41, **2023**.
32. Karami M.H., Abdouss M., Kalae M.R., Moradi O., Application of Chitosan-based Nanocarriers in Improving the Release of the Anticancer Drug Quercetin: A Review study, *Nano World*, 19, 21-11, **2023**.
33. Zhang Z., He Z., Liang R., Ma Y., Huang W., Jiang R., Fabrication of a Micellar Supramolecular Hydrogel for Ocular Drug Delivery, *Biomacromolecules*, 17, 798,807, **2016**.
34. Satarkar NS., Biswal D., Hilt JZ., Hydrogel Nanocomposites: A Review of Applications as Remote Controlled Biomaterials, *Soft Matter*, 6, 2364–71, **2010**.
35. Sun X., Liu C., Omer A.M., Lu W., Zhang S., Jiang X., pH Sensitive ZnO/Carboxymethyl Cellulose/Chitosan Bionanocomposite Beads for Colon-specific Release of 5-fluorouracil, *International Journal of Biological Macromolecules*, 128, 468–79, **2019**.