

# Drug Delivery of Nanofibers Based on Biodegradable Synthetic Polymer Blends: A Review

Polymerization

Quarterly, 2017

Volume 7, Number 2

Pages 13-29

ISSN: 2252-0449

Yasaman Jahanmardi<sup>1</sup>, Mohammad Ali Tavanaie<sup>1\*</sup>, Ali Reza Tehrani Bagha<sup>2</sup>

1. Department of Textile Engineering, Faculty of Engineering, Yazd University,

P.O. Box: 89195-741, Yazd, Iran

2. Department of Chemical and Petroleum Engineering, American University of Beirut,

P.O. Box: 11-0236, Beirut, Lebanon

Received: 29 April 2016, Accepted: 17 September 2016

## Abstract

Taking a drug/medicine by conventional methods (digestive and indigestive) by patients leads to the release of high dosage of drug in their body. The concentration of drug decreases after a few hours and the patients need to take the next dose again, and such cycle continues. By development of nanoscience and its technology, some new controlled drug delivery systems have been proposed instead. These new systems are expected to improve patients' convenience and compliance, because they are made of biocompatible and biodegradable polymers in controlling drug delivery in the body. Biodegradable polymers can be classified as synthetic and natural polymers with their own specific features. To control the delivery of the drugs, a blend of polymers can be used. In this paper, the effect of blended synthetic biodegradable polymers on controlled drug delivery by electrospun nanofiber is reviewed.

## Key Words

**nanofibers,  
electrospinning,  
drug delivery,  
synthetic biodegradable polymer,  
polymer blend**

(\*) To whom correspondence should be addressed.

E-mail: ma.tavanaie@yazd.ac.ir

# مروری بر رهایش دارو از نانوالیاف بر پایه آمیخته‌های پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر سنتزی

یاسمن جهانمردی<sup>۱</sup>، محمدعلی توانایی<sup>۲\*</sup>، علیرضا تهرانی بقا<sup>۲</sup>

۱- یزد، دانشگاه یزد، پردیس فنی و مهندسی، دانشکده مهندسی نساجی، صندوق پستی: ۷۴۱-۸۹۱۹۵

۲- لبنان، بیروت، دانشگاه بیروت، دانشکده مهندسی شیمی و نفت، صندوق پستی: ۱۱-۰۲۳۶

دریافت: ۱۳۹۵/۲/۱۰، پذیرش: ۱۳۹۵/۶/۲۷

استعمال دارو با روش‌های معمول (گوارشی و غیرگوارشی)، باعث افزایش غلظت دارو در بدن می‌شود. با کاهش مقدار دارو پس از گذشت چند ساعت، بیمار مجبور می‌شود تا دوباره دارو مصرف کند و این چرخه ادامه می‌یابد. با پیشرفت علم و فناوری در حوزه نانو، سامانه‌های دارورسانی کنترل‌شده جایگزین روش‌های معمول مصرف دارو شده‌اند. این سامانه‌ها بهبود درخور توجهی را در زمینه درمان بیماری‌ها ایجاد کرده‌اند. سامانه‌های مزبور برای رهایش کنترل شده، نیازمند بستر پلیمری زیست‌تخریب‌پذیر و زیست‌سازگار در درون بدن هستند. پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر به دو دسته کلی طبیعی و سنتزی تقسیم‌بندی می‌شوند که هر یک ویژگی‌های خاص خود را دارند. با توجه به اینکه هر پلیمر دارای معایب و مزایایی است، استفاده از آمیخته پلیمری مهندسی شده برای تولید نانوالیاف با دارورسانی کنترل شده مورد توجه قرار گرفته است. در این مقاله مروری، اثر آمیخته پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر سنتزی در دارورسانی نانوالیاف بررسی شده است.

بسپارش

فصلنامه علمی-ترویجی

سال هفتم، شماره ۲.

صفحه ۲۹-۱۳، ۱۳۹۶

ISSN: 2252-0449

## چکیده



یاسمن جهانمردی



محمدعلی توانایی



علیرضا تهرانی بقا

## واژگان کلیدی

نانوالیاف،

الکتروریسی،

دارورسانی،

پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر سنتزی،

آمیخته پلیمری

\* مسئول مکاتبات، پیام‌نگار:

ma.tavanaie@yazd.ac.ir

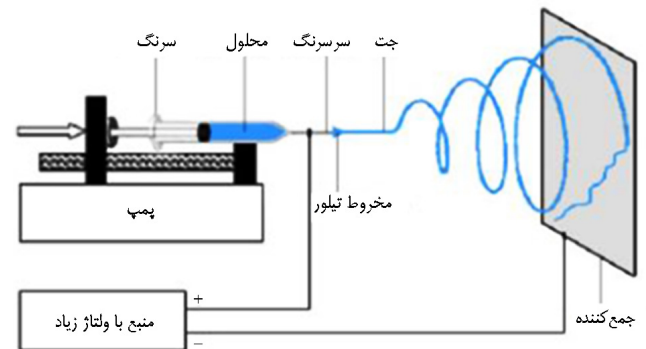
## مقدمه

با توجه به معایب و مزایای هر روش، الکتروریسی از روش های بسیار مناسب برای تولید نانوالیاف است [۱]. الکتروریسی قابلیت تولید الیاف با قطر کمتر از ۵۰۰ nm را دارد، در نتیجه دارای نسبت سطح به حجم زیادی است. این الیاف قابلیت آن را دارند تا به راحتی در قالب های ماتریس های نفاخته و سایر شکل های نانو ساختار مانند نایکنواخت قطری، فیلم ها یا اسفنج ها ساخته شوند [۲]. شکل ۱ نمایی از دستگاه الکتروریسی و قسمت های مختلف آن را نشان می دهد. این استقرار استاندارد آزمایشگاهی معمولاً شامل سرنگ، منبع با ولتاژ زیاد، پمپ سرنگ و صفحه جمع کننده است. این وسایل متناسب با کاربرد نانوالیاف، می توانند اصلاح شوند [۲]. مثلاً به جای صفحه جمع کننده مسطح، برای ساخت نانوالیاف یکنواخت و خطی، درام با سرعت چرخش زیاد می تواند استفاده شود.

نانوالیاف الکتروریسی شده به ویژه برای مهندسی بافت و کاربردهای منسوجات پزشکی استفاده می شوند [۳]. خواص وب نانوالیاف تشکیل شده به وزن مولکولی و گرانیروی [۱]، کشش سطحی و رسانایی محلول [۴]، ثابت دی الکتریک حلال [۵]، ولتاژ [۶]، فاصله بین سر سوزن تا جمع کننده [۷]، سرعت تغذیه [۸]، دما [۹]، اثر جمع کننده [۱۰]، قطر سوزن [۱۱] و رطوبت [۱۲] وابسته است.

## پارامترهای موثر بر الکتروریسی

پارامترهای اثرگذار بر الکتروریسی شامل پارامترهای محلول پلیمری و شرایط فراورش و محیطی است. با تغییر در پارامترهای یاد شده می توان نانوالیافی با آرایش یافتگی های مختلف تولید کرد [۱]. یادآور می شود، پارامترهای موثر بر فرایند الکتروریسی، بر قطر نانوالیاف تشکیل شده اثرگذارند. از این رو با کاهش قطر، نسبت سطح به حجم نانوالیاف افزایش می یابد و موجب رهایش پایدار در سامانه دارورسانی می شود [۱۳]. بنابراین، پارامترهای موثر بر فرایند الکتروریسی بر سامانه دارورسانی نیز اثرگذارند. نوع روش



شکل ۱- نمایی از دستگاه الکتروریسی [۲].

الکتروریسی که شامل الکتروریسی درهم، هسته-پوسته و چندنازلی است، نیز در ساختار الیاف حاصل و در نتیجه بر دارورسانی ماده مدنظر اثرگذار است [۱۳].

## محلول پلیمری

از شرایط لازم برای الکتروریسی، برخورداری محلول پلیمری از وزن مولکولی و گرانیروی مناسب برای تشکیل الیاف است [۴]. با افزایش گرانیروی محلول، غلظت پلیمر افزایش می یابد. به طور مشابه، افزایش وزن مولکولی که به افزایش غلظت منجر می شود، موجب درگیری بهتر زنجیرهای مولکولی در محلول شده که برای ایجاد جت مداوم در طول الکتروریسی مورد نیاز است [۱].

برای شروع الکتروریسی لازم است که محلول حاوی بار، بر کشش سطحی غلبه کند. برای تشکیل الیاف یکنواخت، حلال های دارای کشش سطحی کم از قبیل اتانول را می توان به محلول پلیمری اضافه کرد [۴]. از جمله سایر روش های کاهش مقدار کشش سطحی که به کاهش مقدار قطر و توزیع یکنواخت الیاف کمک می کند، افزودن انواع فعال کننده های سطحی شامل آنیونی، کاتیونی و غیر یونی به محلول پلیمری است [۱۴]. افزایش رسانایی محلول پلیمری، موجب انتقال بار بیشتری در جت الکتروریسی می شود. رسانایی محلول، با اضافه کردن دارو و پروتئین افزایش می یابد که موجب ایجاد یون نامحلول در آب می شود [۴].

ثابت دی الکتریک حلال اثر درخور توجهی بر الکتروریسی دارد. محلول با خواص دی الکتریک بهتر، شکل گیری نایکنواختی را در طول قطر کاهش می دهد. حلال هایی از قبیل دی متیل فرمامید، در صورتی که به محلول اضافه شوند، سبب افزایش خواص دی الکتریک محلول شده و در نتیجه آرایش یافتگی الیاف را بهبود می بخشد [۱۵].

## شرایط فراورش

عنصر مهم در الکتروریسی استفاده از ولتاژ بهینه است. بسته به سرعت تغذیه، ولتاژ بیشتری برای محلول لازم است تا مخروط تیلور پایدار باشد [۴]. ولتاژ زیاد و میدان الکتریکی به کشیدگی و شتاب جت سیال و آرایش یافتگی الیاف منجر می شوند [۱۶]. سرعت تغذیه، مقدار محلول در دسترس برای الکتروریسی را مشخص می کند. با افزایش سرعت تغذیه، قطر الیاف افزایش می یابد. همچنین، حجم بیشتری از محلول از سرسوزن خارج می شود و در نتیجه برای خشک شدن جت سیال مدت زمان بیشتری لازم است. در صورتی که حلال در الیاف باقی بماند، الیاف به یکدیگر می چسبند و

در نتیجه تشکیل شبکه می‌دهند [۸].

در اغلب تنظیمات دستگاه الکتروریسی، صفحه جمع‌کننده از فلز رسانا مانند ورقه آلومینیومی متصل به زمین، تشکیل می‌شود. در صورتی که از جمع‌کننده نارسانا استفاده شود، بارها در جت الکتروریسی روی صفحه جمع‌کننده جمع می‌شوند و الیاف حاصل در مقایسه با الیاف جمع شده روی جمع‌کننده رسانا، چگالی کمتری خواهند داشت [۱۷]. کاهش مقدار قطر داخلی سوزن موجب کاهش قطر الیاف الکتروریسی شده و مقدار نایکنواختی در طول الیاف می‌شود [۱۰].

تغییر فاصله بین نوک سوزن و جمع‌کننده بر قدرت میدان الکتریکی و مدت زمان حرکت سیال اثر مستقیمی دارند. برای شکل‌گیری الیاف، جت الکتروریسی باید مدت زمان لازم را برای تبخیر حلال داشته باشد. زمانی که فاصله بین نوک سوزن و جمع‌کننده کاهش می‌یابد، جت سیال فاصله کمتری برای رسیدن به صفحه جمع‌کننده طی می‌کند. افزون بر این، میدان الکتریکی قوی باعث افزایش سرعت رسیدن جت سیال به صفحه جمع‌کننده می‌شود [۱].

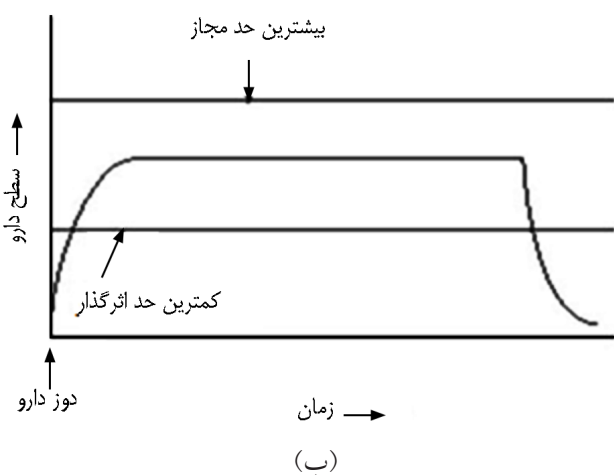
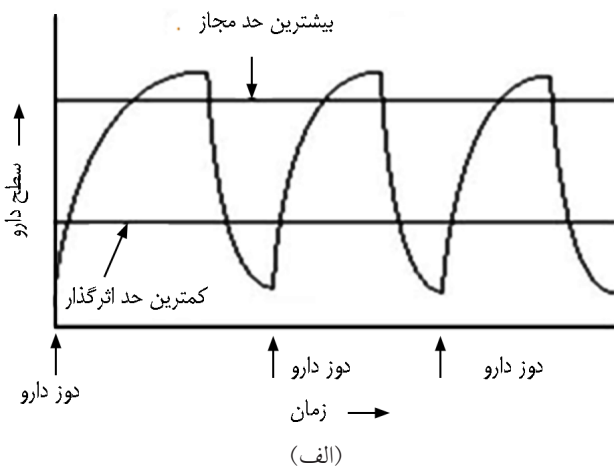
#### شرایط محیطی

هر واکنش بین محیط اطراف و محلول پلیمری بر آرایش‌یافتگی الیاف الکتروریسی شده اثرگذار است. در رطوبت زیاد، آب روی سطح الیاف متراکم می‌شود. در نتیجه، این پدیده می‌تواند بر آرایش‌یافتگی الیاف، به‌ویژه پلیمرهای حل شده در حلال فرار، اثرگذار باشد. رطوبت محیط، سرعت تبخیر حلال از محلول را نیز تعیین می‌کند. در رطوبت بسیار کم، حلال‌های فرار به سرعت تبخیر می‌شوند [۱۸].

#### دارورسانی

نسبت زیاد سطح به حجم وب نانوالیاف الکتروریسی شده می‌تواند سازگاری سلول، بارگذاری دارو و خواص انتقال جرم را افزایش دهد [۱۹]. رهایش کنترل شده دارو از پلیمر زمانی رخ می‌دهد که آن پلیمر (خواه طبیعی یا سنتزی) به گونه مناسبی با دارو ترکیب شده باشد و ماده فعال طی الگوی ازپیش طراحی شده از درون ماده آزاد شود [۲]. رهایش این ماده فعال می‌تواند طی دوره زمانی به نسبت طولانی ثابت یا به‌طور دوره‌ای انجام شده یا تحت تأثیر محیط یا رویدادهای خارجی فعال شود. از جمله مزایای سامانه دارورسانی کنترل شده می‌توان به افزایش راحتی بیمار، استفاده از مقدار داروی کمتر، کاهش عوارض جانبی، مقدار نوسانات دارو در جریان خون و هزینه اشاره کرد. از جمله معایب این روش نیز می‌توان به آزاد شدن مقدار

ناگهانی دارو در ساعات ابتدایی دارورسانی در بدن، محدود شدن امکان تنظیم دقیق غلظت دارو و آغاز تاخیری اشاره کرد [۲۰]. در روش‌های سنتی مصرف دارو، مانند قرص یا تزریق، سطح دارو در خون از نیم‌رخ نشان داده شده در شکل ۲-الف پیروی می‌کند. در این حالت، سطح دارو پس از هر بار استفاده افزایش یافته و سپس تا زمان تزریق بعدی سیر نزولی می‌یابد. نکته کلیدی در باره استفاده سنتی از داروها این است که سطح ماده فعال در خون باید بین یک حد بیشینه، که ممکن است آثار سمیت نشان دهد و یک حد کمینه، که کمتر از آن دارو اثرگذاری خود را از دست می‌دهد، باقی بماند. در مقابل، در سامانه‌های رهایش کنترل شده دارو که برای استفاده طولانی‌مدت طراحی شده‌اند، سطح دارو در خون از نیم‌رخ نشان داده شده در شکل ۲-ب پیروی می‌کند. بدین صورت که بین دو حد بیشینه (بیشترین حد مجاز) و کمینه (کمترین حد اثرگذار) و برای یک دوره زمانی طولانی ثابت باقی می‌ماند. بسته به فرمول‌بندی و کاربرد داروها، این دوره زمانی می‌تواند از ۲۴ h تا



شکل ۲- سطح دارو در خون در روش‌های: (الف) سنتی اعمال دارو و (ب) دارورسانی کنترل شده [۲۱].

که در سطح یا قطر ذرات آن تغییری ایجاد شده است. مدل Korsmeyer-Peppas، رابطه ساده‌ای را در دارورسانی برای سامانه پلیمری نشان می‌دهد. مدل Baker-Lonsdale از مدل Higuchi برگرفته شده است و دارورسانی را از ماتریس‌های گوی‌شکل توصیف می‌کند. مدل Weibull برای توصیف حالت‌های مختلف فرایندهای انحلال و بیشتر برای مقایسه نیم‌رخ دارورسانی از ماتریس‌های مختلف است [۲۷].

سامانه‌های دارورسانی بر مبنای سازوکار کنترل‌کننده رهایش عامل دارویی، به چند دسته کلی تقسیم‌بندی می‌شوند که شامل سازوکارهای کنترل‌شونده با اسمز [۲۸]، نفوذ [۲۹] و انحلال [۲۶] و نیز کنترل‌شونده مکانیکی [۳۰] و پاسخگو به محرک‌های زیستی [۳۱] هستند. روش‌های احتمالی بارگیری دارو در شبکه الکتروریسی شده را می‌توان در سه دسته پیوند کووالانسی، الکتروریسی درجا و ساختار پوسته-هسته طبقه‌بندی کرد [۳۲].

### محیط رهایش

برای بررسی مقدار داروی نفوذی، وب نانوالیاف حاوی دارو را در ابعاد مشخص، در محیط بافر فسفات نمکی (PBS) با pH برابر با ۷/۴، در دمای ۳۷°C درون آنکوباتور قرار می‌دهند که شرایطی همچون شرایط درون بدن را فراهم می‌کند. با توجه به اینکه محلول بافر در اثر دارورسانی به حد اشباع خود رسیده است، در مدت زمان‌های معین، حجم مشخصی از بافر را از محیط رهایش خارج کرده و دوباره حجمی برابر با حجم برداشته شده از محلول تازه PBS را وارد محیط می‌کنند. محلول بافر فسفات حاوی دارو را درون دستگاه طیف‌نورسنجی قرار می‌دهند و در طول مشخصی، مقدار غلظت محلول را اندازه‌گیری می‌کنند. برای تهیه این محیط می‌توان از قرص PBS یا مواد لازم برای تولید محیط مدنظر استفاده کرد [۲۱، ۲۲].

### پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر

سامانه دارورسانی جدید قابلیت رهایش مقدار معینی از دارو را در مکان و زمان مشخص دارند. این سامانه‌ها معمولاً شامل یک حامل دارو و مقدار مناسبی دارو هستند که در داخل حامل پخش شده است. مواد پلیمری مهم‌ترین حامل‌های دارو در این روش هستند [۲۲].

واژه زیست‌تخریب‌پذیر به معنی قابلیت تجزیه ساختار شیمیایی

یک ماه یا حتی ۵ سال تغییر کند [۲۱].

سامانه دارورسانی ایده‌آل باید به نیازهای فیزیولوژیکی پاسخ دهد، تغییرات را حس کند و بر اساس این تغییرات دارو را آزاد کند. علائم و نشانه‌های بسیاری از بیماری‌ها از الگوی آهنگینی پیروی می‌کنند و هر ریتم نیازمند یک دارورسانی است. در صورتی که دارو عوارض جانبی داشته باشد، دارورسانی تاثیر نامطلوبی بر سامانه سوخت‌وساز بدن می‌گذارد. بنابراین، الگوی دارورسانی نیاز به بهینه‌سازی دارد [۲۲]. سامانه دارورسانی ایده‌آل باید هوشمندانه بافت بیمار را پیدا کرده، در محل مدنظر تجمع کند و مولکول‌های دارو را به طور کنترل شده نفوذ دهد [۲۳]. همچنین، از نظر شیمیایی باید بی‌اثر و غیرسمی باشد، از داروی بارگذاری شده تا زمان رهایش در مکان مدنظر محافظت کند و در نهایت دارو را در زمان و مکان مشخص آزاد کند [۲۴].

### سازوکارهای دارورسانی کنترل‌شده

به طور کلی، اغلب منحنی‌های رهایش کنترل شده یک ماده فعال به سه دسته تقسیم می‌شوند که شامل رهایش درجه‌های صفر، یک و جذر مربع زمان (square root of time) هستند [۲۵]. در سامانه‌های رهایش از درجه صفر، سرعت رهایش تا زمان تهی شدن سامانه از دارو، ثابت می‌ماند. این در حالی است که در سامانه رهایش درجه یک، رهایش متناسب با مقدار داروی باقی‌مانده در سامانه است و سرعت رهایش با کاهش یافتن مقدار دارو در داخل حامل، کاهش می‌یابد. در سامانه رهایش از درجه جذر مربع زمان، سامانه رهایش متناسب با معکوس جذر زمان است. در این نوع رهایش، قبل از اینکه سامانه از دارو تهی شود به درجه صفر می‌رسد که این حالت به طور کلی مطلوب نبوده و کمتر استفاده می‌شود [۲۶].

برخی مدل‌های دارورسانی دیگر نیز مطرح شده‌اند، از جمله می‌توان به مدل‌های Hixson-Crowell، Korsmeyer-Peppas، Higuchi، Baker-Lonsdale و Weibull اشاره کرد. مدل Higuchi بر چند فرضیه استوار است:

- غلظت ابتدایی دارو در ماتریس، از مقدار انحلال‌پذیری دارو بسیار بیشتر است.
- نفوذ دارو تنها در یک بعد انجام می‌شود (اثر لبه قابل اغماض است).
- ذرات دارو از ضخامت سامانه دارورسانی کوچک‌تر است.
- تورم ماتریس و انحلال قابل چشم‌پوشی است.
- نفوذ دارو ثابت است.

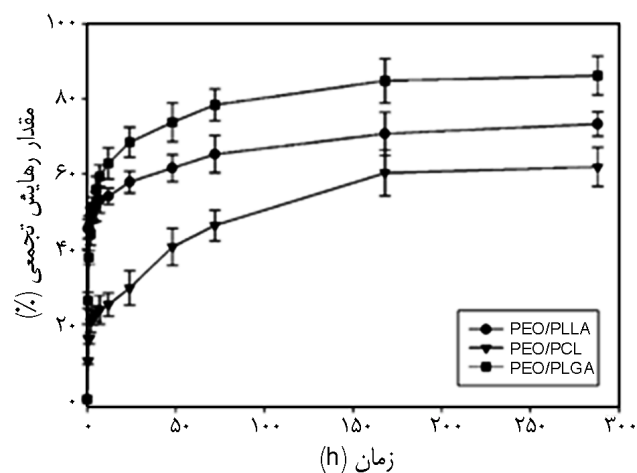
مدل Hixson-Crowell، رهایش را از سامانه‌ای توصیف می‌کند

اصلی خانواده پلی‌استر که در دارورسانی و مهندسی پزشکی استفاده می‌شوند، شامل پلی‌کاپرولاکتون (PCL)، پلی‌لاکتیک اسید (PLA)، پلی‌گلیکولیک اسید (PGA) و کوپلیمر آن‌ها (PLGA) هستند. پلیمرهای خانواده پلی‌استرها با توجه به ویژگی‌های منحصر به فرد آن‌ها، در مهندسی پزشکی اعم از دارورسانی، مهندسی بافت و نخ بخیه مورد توجه قرار گرفته‌اند [۳۵].

با توجه به مقالات بررسی شده، بیشتر پلیمرهای استفاده شده در دارورسانی PLA، PCL و آمیخته سایر پلیمرها با این دو پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر پرمصرف است. بنابراین مبنای طبقه‌بندی براساس آمیخته PCL-پلیمرهای سنتزی، آمیخته PLA-پلیمرهای سنتزی، آمیخته PLA-PCL و در نهایت آمیخته سایر پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر و زیست‌تخریب‌ناپذیر با یکدیگر انتخاب شد. یادآور می‌شود، محیط رهایش در هر یک از مقالات معرفی شده است و در مقالاتی که از آن یاد نشده، محیط رهایش محلول PBS در pH برابر با ۷/۴ است.

#### نانوالیاف PCL آمیخته با پلیمرهای سنتزی

پلی‌کاپرولاکتون پرمصرف‌ترین پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر سنتزی برای دارورسانی و مهندسی بافت است. از جمله ویژگی‌های این پلیمر پرمصرف می‌توان به ساختار شبه‌بلوری، دمای انتقال شیشه‌ای ( $60^{\circ}\text{C}$  -)، دمای ذوب و سرعت تخریب کم (۲-۳ سال)، قابلیت آمیخته شدن با سایر پلیمرها و نفوذپذیری زیاد اشاره کرد که آن را برای سامانه‌های دارورسانی بلندمدت انتخاب مناسبی می‌سازد [۳۶]. در این بخش، به مرور دارورسانی از وب نانوالیاف PCL همراه با سایر پلیمرهای سنتزی پرداخته می‌شود. با مقایسه رهایش لیزوزوم از سه وب نانوالیاف PLLA/PEO، PCL/PEO و PLGA/PEO



شکل ۳- نیم‌رخ رهایش لیزوزوم از وب نانوالیاف الکترورسی شده PLLA/PEO، PCL/PEO و PLGA/PEO با نسبت ۳۰:۷۰ [۳۷].

یک ماده به مواد ساده‌تر مثل کربن دی‌اکسید، آب، متان و زیست‌توده است که در اثر فعالیت آنزیمی میکروارگانیسم‌ها انجام می‌پذیرد. گروه‌های تجزیه‌پذیر مانند استر یا آمید در ساختار شیمیایی، پس از مدتی بر اثر فرایندهای تخریبی که به‌طور عمده آب‌کافت یا تجزیه آنزیمی است به پلیمرهای با زنجیر کوتاه‌تر و انحلال‌پذیر در آب تبدیل و طی فرایند نهایی به چرخه کربن وارد می‌شوند [۳۳]. در حوزه پلیمرها، سطح دیگری از طبقه‌بندی بر اساس فرایند فرسایش وجود دارد. اصطلاح تخریب به‌طور ویژه به پیوند اشاره داشته، در حالی که فرسایش به خود ماده اختصاص دارد. تخریب، فرایندی شیمیایی است، در حالی که فرسایش، پدیده‌ای فیزیکی بوده که به مقدار انحلال و نفوذپذیری بستگی دارد. دو واکنش فرسایش پلیمر شامل فرسایش سطحی و حجمی است. برای بیشتر پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر هر دو سازوکار اتفاق می‌افتد، اما مقدار نسبی فرسایش سطحی و حجمی بر اساس ساختار شیمیایی پلیمر متفاوت است. فرسایش در اثر انحلال زنجیرها در سامانه‌های فاقد پیوند عرضی، بدون ایجاد تغییرات شیمیایی در ساختار مولکول رخ می‌دهد. انحلال زمانی اتفاق می‌افتد که پلیمر جاذب آب باشد و در محیط آبی اطراف آن واکنش یونی یا سازوکار پیوند هیدروژنی رخ دهد [۳۴]. پارامترهای موثر بر تخریب پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر عبارت‌اند از:

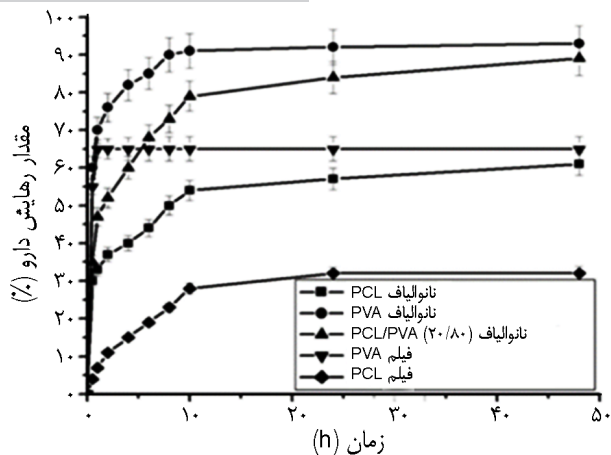
- ۱- ترکیب شیمیایی و ساختار؛
- توزیع واحدهای تکرار شونده در پلیمر،
- وزن مولکولی (توزیع)،
- شکل‌شناسی (بلورینگی، میکروساختار، تنش‌های باقی‌مانده)،
- مقدار جذب (در بدن) ترکیبات (آب، لیپیدها، یون‌ها، پروتئین‌ها، هوا و غیره) و

- عوامل فیزیکی شیمیایی (جایگزینی یون‌ها، pH).

- ۲- شرایط واکنش (فشار، حلال‌ها، کاتالیزورها و غیره)؛
- ۳- فرایند سترون‌سازی (تأثیر بلورینگی)؛
- ۴- عوامل فیزیکی (تغییر شکل، اندازه، نفوذ و فشار مکانیکی) و
- ۵- مکان‌های کاشتن (محیط مکانیکی و زیستی).

#### پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر سنتزی

پلی‌استر، پلی‌ارتواستر، پلی‌انیدرید و پلی‌یورتان از جمله مهم‌ترین پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر سنتزی هستند. در میان اعضای مختلف از خانواده پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر سنتزی، پلی‌استر به‌طور گسترده استفاده می‌شود. با توجه به آسانی، تخریب از راه آب‌کافت در پیوندهای استری مورد توجه قرار گرفته است. اعضای



شکل ۴- نمودار رهایش تتراسایکلین هیدروکلرید از نانوالیاف PCL، PVA، آمیخته PVA/PCL، فیلم‌های PVA و PCL [۴۰].

پس از آن با توجه به ناسازگاری دارو و پلیمر، سرعت دارورسانی از وب نانوالیاف ثابت می‌شود. نیم‌رخ سرعت رهایش برای وب نانوالیاف در حالت آمیخته و نمونه PCL دارای رفتار دومرحله‌ای است. در این الگوی رفتار دومرحله‌ای، دارورسانی پیش از ۱۰ h اولیه به نسبت سریع بوده و پس از آن تا ۴۸ h با شیب ملایم و کاهش تدریجی سرعت دارورسانی همراه است.

با مقایسه بین حالت وب و فیلم نیز می‌توان گفت، در حالت فیلم مقدار دارورسانی آهسته‌تر از حالت وب است. با توجه به اینکه فیلم حاوی پلیمر، فاقد آرایش‌یافتگی است، دارو به طور یکنواخت در فیلم توزیع نمی‌شود. همان‌طور که در شکل نیز مشاهده می‌شود، با توجه به وجود دارو در سطح فیلم، ابتدا رهایش سریع است و پس از آن به دلیل وجود دارو درون فیلم، رهایش آهسته می‌شود. در انتشار PHT-Na، مهم‌ترین عوامل سرعت کم رهایش آن از PCL و PVA/PCL ناسازگاری و انحلال‌پذیری کم PHT-Na در محلول PCL است که به دارورسانی از نمونه نانوالیاف PCL با سرعت ثابت منجر می‌شود. در حالی که در نانوالیاف PVA حاوی PHT-Na، مولکول‌های موجود در سطح نانوالیاف به راحتی به فاز آبی نفوذ می‌کنند که موجب انتشار اولیه سریع می‌شود. پس از انتشار اولیه سریع دارو در نانوالیاف PVA، نیم‌رخ دارورسانی با سرعت آهسته خطی می‌شود و رفتار دومرحله‌ای نشان می‌دهد. رفتار مشابه اما ضعیف‌تر، نیز در نمونه نانوالیاف آمیخته دو پلیمر مشاهده شده است [۴۰، ۴۱].

در رهایش تتراسایکلین هیدروکلرید از وب نانوالیاف PCL و PEVA و آمیخته آن‌ها (شکل ۵) می‌توان گفت، با افزایش تعداد لایه‌ها از دولایه به سه‌لایه که دارو در هر لایه بارگذاری شده است،

PEO در شکل ۳ می‌توان گفت، وب PCL/PEO کمترین مقدار رهایش اولیه (حدود ۲۶٪) همراه با الگوی رهایش پیوسته در طول یک هفته را از خود نشان می‌دهد، در حالی که وب PLLA/PEO و PLGA/PEO رهایش اولیه بیشتر به دلیل وجود لیزوزوم در سطح نانوالیاف، همراه با کنترل کم در مقدار رهایش در مدت زمان رهایش دارو هستند. در میان پلیمرها، آمیخته PCL/PEO پایداری شکل‌شناسی خوبی در محلول بافر نشان می‌دهد، در نتیجه از رهایش کنترل شده خوبی برخوردار بوده و رهایش اولیه کمی را نشان می‌دهد [۳۷]. PLGA کopolymer تهیه شده از PLA آب‌گریز و PGA آب‌دوست بوده و از ساختار بی‌شکل‌تری نسبت به PLLA برخوردار است. از این رو، خاصیت آب‌دوستی بیشتری نسبت به PLLA دارد و در نتیجه جذب آب سریع‌تری را نسبت به پلیمر شبه‌بلوری دارد. بنابراین، وب نانوالیاف PLGA/PEO نسبت به سایر وب‌ها در مدت زمان رهایش دارای بیشترین مقدار دارورسانی است.

رهایش کتوپروفن از وب نانوالیاف PU:PCL با نسبت اختلاط ۷۵:۲۵، ۵۰:۵۰ و ۲۵:۷۵ نشان می‌دهد، سرعت‌های رهایش از نانوالیاف زیست‌تخریب‌پذیر PCL، زیست‌تخریب‌ناپذیر PU و آمیخته آن‌ها تقریباً با یکدیگر شبیه‌اند و با تغییر نسبت این دو پلیمر در آمیخته تغییر چندانی در مقدار دارورسانی مشاهده نمی‌شود [۳۸]. در توجیه این پدیده می‌توان گفت، از آنجا که بخش عمده پلیمر PCL از مناطق بلوری تشکیل شده است، دارورسانی به طور آهسته انجام می‌شود. PU نیز پلیمر زیست‌تخریب‌ناپذیری است که رهایش دارو از آن بسیار کند انجام می‌شود.

در وب نانوالیاف آمیخته PCL و PVP حاوی داروی گیاهی، با توجه به وجود دارو در سطح نانوالیاف، رهایش اولیه سریع است. پس از آن، شیب رهایش کندتر شده و رهایش به طور آهسته و پایدار است. با گذشت زمان مقدار داروی رها شده از ۲۴٪ به ۴۰/۹٪ افزایش یافته است. یادآور می‌شود، محیط رهایش محلول PBS در pH برابر با ۵/۵ است [۳۹]. زاهدی و همکاران رهایش داروی تتراسایکلین آب‌گریز (شکل ۴) و فنیتوئین سدیم (PHT-Na) آب‌دوست را به طور جداگانه از وب نانوالیاف PCL، پلی‌وینیل الکل (PVA) و آمیخته PVA/PCL با نسبت ۸۰:۲۰ بررسی کردند. در هر دو مورد، با توجه به اینکه PVA مولکولی آب‌دوست است، بیشترین مقدار رهایش مربوط به وب نانوالیاف PVA و کمترین مقدار رهایش مربوط به وب نانوالیاف PCL حاوی دارو بوده است. ناسازگاری بین PVA آب‌دوست و تتراسایکلین هیدروکلرید آب‌گریز، منجر به افزایش مقدار مهاجرت مولکول‌های دارو به سطح نانوالیاف شده و

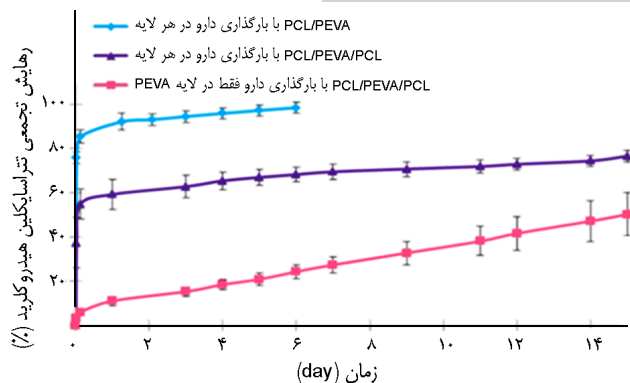
وب قرار گرفته است، رهایش اولیه سریعی را در ۴ h اولیه به مقدار ۹۰٪ نشان داده است. این در حالی است که وب نانوالیاف هسته-پوسته PCL/PEG رفتار دومرحله‌ای دارد، که شامل رهایش اولیه (۴ h) و به دنبال آن رهایش پیوسته است (۴ تا ۷ روز) [۴۴]. بنابراین، لایه آمیخته نانوالیاف نیز با نانوالیاف دوجزئی یا چندآمیخته‌ای تولید شده است، به طوری که در الیاف چندآمیخته‌ای به دلیل قرارگیری دارو در تمام بخش‌های لایه نانولیفی رهایش بسیار سریع‌تر انجام می‌شود.

کورکومین از وب نانوالیاف PCL و PLGA و آمیخته آن‌ها، با توجه به وجود کورکومین در سطح نانوالیاف، رهایش سریعی را در ساعات اولیه نشان می‌دهد. پس از آن در تمام نمونه‌ها انتشار به طور پیاپی و آهسته است. همان‌طور که ملاحظه شد، آب‌دوستی و آب‌گریزی لایه نانوالیاف در دارورسانی بسیار موثر است. با توجه به اینکه PCL پلیمری آب‌گریز و PLGA تقریباً آب‌دوست است، دارو با سرعت بیشتری از وب نانوالیاف حاوی PLGA رهایش می‌یابد. بدیهی است که با افزایش مقدار داروی بارگذاری شده در وب، مقدار داروی انتشار یافته نیز افزایش خواهد داشت [۴۵]. رهایش کورستین از آمیخته نانوالیاف PLGA-PCL، با توجه به وجود دارو در سطح نانوالیاف، در ساعات اولیه سریع است. وجود PCL موجب خاصیت آب‌گریزی و وجود PLGA سبب افزایش نفوذپذیری و در نتیجه تخریب سامانه نانوالیاف-دارو می‌شود. آب‌گریز بودن نانوالیاف PLGA-PCL با آب‌گریز بودن داروی مصرفی در تعامل است، در نتیجه انتشار پایداری را فراهم می‌کند [۴۶]. از این رو، بیشترین مقدار دارورسانی مربوط به وب نانوالیاف PLGA حاوی داروست.

با توجه به اینکه PCL ساختار شبه‌بلوری آب‌گریز دارد، از سرعت تخریب کمی نسبت به سایر پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر برخوردار بوده و در نتیجه در سامانه‌های دارورسانی کنترل‌شده مورد توجه قرار گرفته است. بسته به داروی مصرفی، نیم‌رخ رهایش PCL می‌تواند به شکل دومرحله‌ای یا پایدار و پیوسته باشد. در صورتی که داروی استفاده شده با PCL سازگار نباشد، دارو به سطح الیاف حرکت کرده و در نتیجه رهایش اولیه به شکل سریع انجام می‌شود. در نهایت، نیم‌رخ رهایش دومرحله‌ای خواهد بود. نوع وب نانوالیاف که می‌تواند آمیخته، هسته-پوسته و چندلایه نیز باشد، در سرعت دارورسانی موثر است.

#### آمیخته نانوالیاف PLA با پلیمرهای سنتزی

پلی‌لاکتیک اسید (PLLA) اولین پلیمر زیست‌تخریب سنتزی استفاده



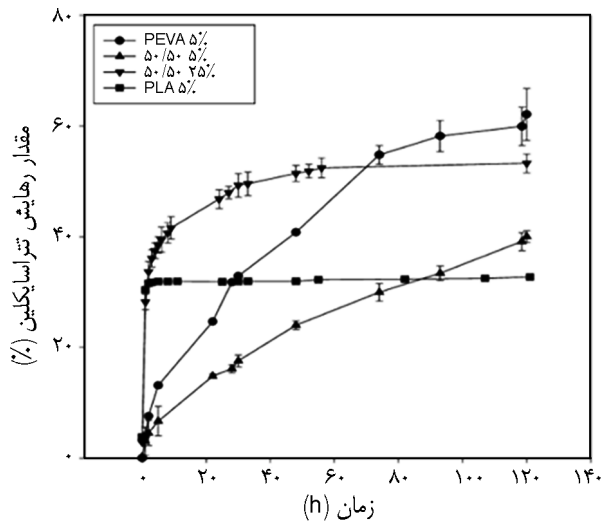
شکل ۵- نیم‌رخ رهایش تتراسایکلین هیدروکلرید از وب نانوالیاف لایه به لایه [۴۲].

مقدار رهایش در ۳ h اولیه کاهش می‌یابد و تا ۱۵ روز به طور پیوسته انجام می‌شود. وب الیاف سه‌لایه ماتریس پلیمری PCL/PEVA/PCL که دارو در لایه PEVA قرار گرفته است، هیچ‌گونه رهایش اولیه‌ای نداشته و رهایش دارو طی ۱۵ روز به طور پیوسته انجام شده است. در صورتی که دارو در وب الیاف PCL بارگذاری شده باشد، با توجه به اینکه دارو و پلیمر ناسازگارند، دارو همراه با حلال به سطح وب الیاف می‌آید. در نتیجه، بیشتر در سطح لایه نانولیفی قرار می‌گیرد و موجب رهایش اولیه زیادی می‌شود [۴۲]. به‌طورکلی می‌توان نتیجه گرفت، در حالی که وب الیاف به شکل سه‌لایه تولید می‌شود، هنگامی که دارو در لایه پلیمری میانی (PEVA) بارگذاری می‌شود، با توجه به سازگاری دارو و پلیمر، دارو درون لایه نانولیفی میانی قرار می‌گیرد و رهایش را در مدت زمان طولانی‌تر و پیوسته انجام می‌دهد. درحالی که اگر دارو در هر سه لایه بارگذاری شده باشد، رهایش بسیار سریع‌تر می‌شود.

در وب نانوالیاف PCL-پلی‌استیرن (PS) حاوی بایون به‌ترین رفتار رهایش، با توجه به انتشار تدریجی بایون، مربوط به حالت آمیخته دو پلیمر در وب نانوالیاف است. با توجه به ناسازگاری بایون با ساختار مولکولی PS، این وب حداقل سرعت دارورسانی را در محلول بافر فسفات داراست و رهایش کمتری را در مقایسه با نمونه PCL و نمونه آمیخته نشان می‌دهد [۴۳]. با توجه به اینکه ممکن است دارو در مناطق بلوری پلیمر PCL قرار گیرد و رهایش را برای دارو سخت کند، بین ۱۰ h تا ۴۸ h هیچ دارورسانی برای نمونه نانوالیاف الکترورسی شده PCL حاوی دارو وجود ندارد.

رهایش اولیه سالیسیلیک اسید از وب نانوالیاف به صورت هسته-پوسته PCL-پلی‌اتیلن گلیکول (PEG)، نسبت به حالت آمیخته دو پلیمر در وب نانوالیاف، وجود دارو در هسته، کمتر است. با توجه به اینکه در وب نانوالیاف آمیخته PCL/PEG دارو در همه جای



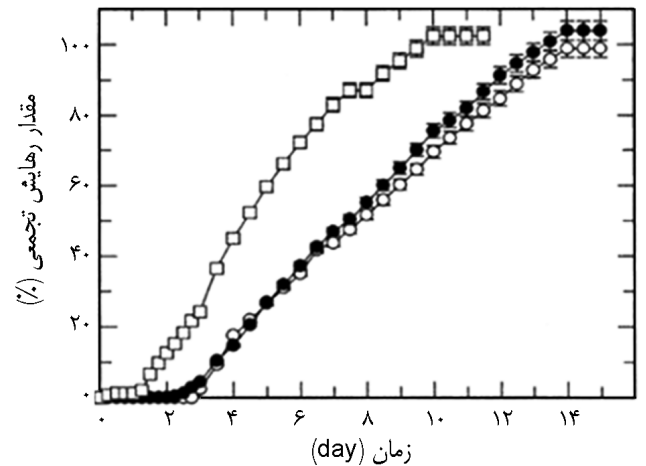


شکل ۷- درصد رهایش تراسیکلین هیدروکلرید از فیلم و وب نانوالیاف الکتروریسی شده در برابر زمان [۴۹].

به اینکه PEVA پلیمر آب دوستی است، در نتیجه رهایش سریع تری را نسبت به حالت آمیخته دو پلیمر در وب نانوالیاف نشان می دهد. وب نانوالیاف PLA رهایش اولیه سریعی دارد که به دلیل وجود دارو در سطح نانوالیاف است و در ادامه نیز رهایش کم و ثابتی دارد. ثابت بودن رهایش دارو و کم بودن مقدار داروی آزاد شده از وب نانوالیاف PLA در مرحله دوم رهایش، به دلیل بلورینگی PLA و انتشار محدود محیط رهایش دارو به درون لایه های پلیمری دارورسان و در نتیجه، انتشار کم دارو از درون الیاف به این محیط است. وب نانوالیاف آمیخته حاوی ۲۵٪ دارو نیز در ابتدا با توجه به بارگذاری درصد زیادی دارو، رهایش اولیه سریعی را نشان می دهد [۴۹].

رهایش کارموپور از وب نانوالیاف الکتروریسی شده PLLA، PLGA و PLLA/PEG-PLA، سریعی در مدت زمان ۱۰ h اولیه با توجه به وجود دارو در سطح نانوالیاف سریع است. یادآور می شود، غشای PLLA/PEG-PLA رهایش اولیه بیشتر و سینتیک نیمرخ رهایش نزدیک به صفر را نشان می دهد. با توجه به اینکه زیست تخریب پذیری PLGA در مقایسه با PLLA بیشتر است، مقدار دارورسانی نیز در PLGA بیشتر خواهد بود. با توجه به تخریب آهسته تر وب نانوالیاف PLLA حاوی دارو نسبت به حالت آمیخته و PLGA، این وب از کمترین مقدار انتشار دارو در مدت زمان رهایش برخوردار است [۵۰]. می توان نتیجه گرفت، داربست PLA-PEG/PLA نیمرخ رهایش سریع تری نسبت به غشای PLLA و PLGA دارد.

رهایش سالیسیلیک اسید از الیاف پوسته-مغزی PLA-PEG در



شکل ۶- نیمرخ دارورسانی (۵٪) از PEO/PLA (۹۵:۵)، (●) PEO/PLA (۹۰:۱۰) (□) و PEO/PLA (۷۰:۳۰) [۴۸].

شده در پزشکی است. از جمله ویژگی های این پلیمر بلورینگی (۴۵٪-۵۵٪) و مدول کششی زیاد، خواص مکانیکی عالی با توجه به بلورینگی زیاد، سرعت تخریب در محدوده ۹ ماه و دمای انتقال شیشه ای (۳۵°C تا ۴۰°C) است. پژوهش هایی درباره دارورسانی از وب نانوالیاف PLA همراه با سایر پلیمرهای سنتزی [۴۷] و تاثیر اختلاط PLLA با سایر پلیمرهای سنتزی بر دارورسانی از وب نانوالیاف حاوی دارو انجام شده اند که در پی می آید.

رهایش تراسیکلین پایه آزاد (TB) از الیاف پلی لاکتیک اسید و پلی ارتواستر (POE) در شکل ۶ نشان داده شده است. با افزایش مقدار لاکتیک اسید، سرعت دارورسانی افزایش یافته است. لازم به ذکر است، دارورسانی با روش کروماتوگرافی مایع کارآمد (HPLC) در pH برابر با ۷/۲ بررسی شده است. وب نانوالیاف PEO/PLA (۹۵:۵) و PEO/PLA (۹۰:۱۰) با سرعت یکسانی مقدار کل دارو را در مدت دو هفته انتشار می دهند. وب نانوالیاف PEO/PLA (۷۰:۳۰) با توجه به اینکه درصد بیشتری PLA نسبت به سایر وب های نانوالیاف در آمیخته دارد، رفتار متفاوتی را نشان می دهد. مقدار کل دارو را در مدت زمان ۱۰ روز با نیمرخ مرتبه صفر و در مدت زمان کوتاه تری انتشار می دهد [۴۸].

رهایش تراسیکلین هیدروکلرید از وب نانوالیاف الکتروریسی شده شامل پلی لاکتیک اسید (PLA)، پلی (اتیلن-کو-وینیل استات) (PEVA) و آمیخته ۵۰:۵۰ از هر دو پلیمر در حالت وب نانوالیاف و فیلم در شکل ۷ نشان داده شده است. سرعت دارورسانی از وب نانوالیاف الکتروریسی شده PEVA تقریباً با شیب ثابتی تا مدت زمان ۱۲۰ h افزایش یافته که نسبت به سرعت رهایش در حالت آمیخته با نسبت ۵۰:۵۰ در مدت زمان ۱۲۰ h بیشتر است. با توجه

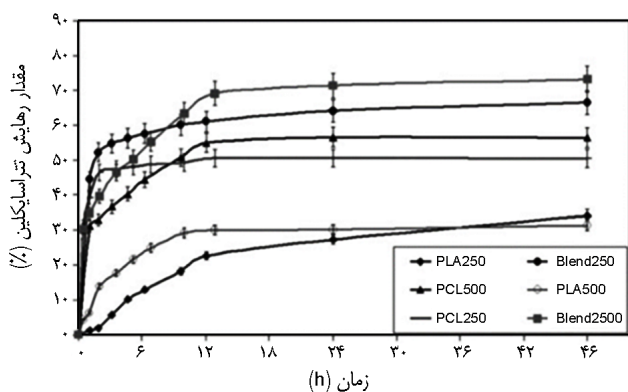
در دمای بیشتر از دمای بحرانی مقدار رهایش دارو را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد. در زیر دمای بحرانی الیاف رفتار آب‌دوست و در بیش از آن رفتار آب‌گریز را نشان می‌دهد [۵۳]. در نتیجه می‌توان گفت، pNIPAM پلیمری حساس به دما بوده و دمای بحرانی برای آن تعریف شده است.

PLA پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر سنتزی بوده که از بلورینگی زیادی برخوردار است. در نتیجه نسبت به سایر پلیمرهای مصرفی در دارورسانی که کاملاً بی‌شکل‌اند از سرعت تخریب کمتری برخوردار است و می‌توان از آن در سامانه‌های رهایش کنترل‌شده استفاده کرد. همچنین، با توجه به نمودار رهایش مقاله‌های بررسی شده می‌توان گفت که رهایش اولیه PLA سریع بوده و در ساعات اولیه مقدار رهایش دارو زیاد است. از این رو، نیم‌رخ رهایش دومرحله‌ای است که این ویژگی یک عیب برای PLA محسوب می‌شود. نحوه قرارگیری دارو در وب نانوالیاف هسته-پوسته و آمیخته نیز بسیار اثرگذار است.

#### آمیخته نانو الیاف PCL/PLA

پلیمرهای PCL و PLLA دو پلیمر مورد توجه در دارورسانی از وب نانوالیاف حاوی داروست که تعداد قابل توجهی از پژوهشگران به بررسی دارورسانی از وب نانوالیاف آمیخته این دو پلیمر پرداخته‌اند. تعدادی از مقالات در باره دارورسانی از وب نانوالیاف آمیخته PLA به همراه PCL در زیر آورده شده است.

رهایش تتراسایکلین هیدروکلرید از وب نانوالیاف الکترورسی شده PCL، PLA و آمیخته آن‌ها با نسبت ۵۰:۵۰ همان‌گونه که در شکل ۸ نشان داده شده است، رهایش دومرحله‌ای نشان می‌دهد. بیشترین مقدار رهایش مربوط به حالت آمیخته و کمترین مقدار مربوط به نمونه PLA است. با توجه به اینکه دارو و PCL با



شکل ۸- نیم‌رخ دارورسانی تتراسایکلین هیدروکلرید از PLA، PCL و PCL/PLA همراه با دو مقدار مختلف دارو [۵۴].

در محیط PBS در pH برابر با ۷ بررسی شده است. با افزایش مقدار سرعت تغذیه دارو، مقدار رهایش اولیه نیز افزایش می‌یابد. در صورتی که مقدار سرعت تغذیه دارو از حدی بیشتر شود، الیاف هسته-پوسته به الیاف آمیخته تبدیل می‌شوند [۲۹]. بدیهی است، با تبدیل وب نانوالیاف هسته-پوسته به وب نانوالیاف در حالت آمیخته، سرعت دارورسانی با توجه به وجود دارو در همه جای وب نانوالیاف، افزایش می‌یابد.

رهایش استامینوفن از وب نانوالیاف PLA : PEO (۷۰:۳۰)، دومرحله‌ای است. با توجه به وجود دارو در سطح نانوالیاف و ناسازگاری دارو با پلیمر PLA در ابتدا رهایش سریع است و پس از آن با سرعت کم و شیب تقریباً ثابت ادامه می‌یابد. لازم به ذکر است، ترکیب PLA آب‌دوست با PEO آب‌گریز به ایجاد ناسازگاری با داروی آب‌دوست منجر می‌شود و در نتیجه سرعت رهایش را کاهش می‌دهد [۵۱].

با توجه به خواص مکانیکی، الکتریکی و گرمایی بسیار عالی نانو لوله‌های کربنی چندلایه (MWCNT)، از موارد مناسب برای استفاده در داربست‌های کامپوزیتی است. وب نانوالیاف PLA/PEG/MWCNT برای رهایش دوکسوروبیسین (DOX) استفاده شده است. با تغییر نسبت PEG/MWCNT می‌توان سرعت رهایش را به خوبی تنظیم کرد. بنابراین، PLA/PEG/MWCNT با توجه به رفتار رهایش آهسته دارو می‌تواند انتخاب مناسبی برای درمان سرطان باشد. با توجه به اینکه PEG در آب بیشتر محلول است، افزایش درصد PEG در فرمول‌بندی نانوالیاف، ممکن است باعث مهاجرت دارو به سمت خارج از داربست نانوالیاف شود. در مقابل، رفتار انتشار دارو از داربست نانوالیاف PLA/PEG/MWCNT کمترین مقدار رهایش را داراست [۵۲].

زمانی که از پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید) (pNIPAM) به عنوان پوسته و پلی‌لاکتیک‌اسید به عنوان هسته در وب نانوالیاف حاوی کمبرتاستاتین A4 (CA4) استفاده می‌شود، در دمایی کمتر از دمای بحرانی (۲۵°C) محلول PBS از پوسته pNIPAM عبور کرده و با هسته الیاف که PLA بوده در تماس است. در حدود ۵۰٪ تا ۶۰٪ دارو در هسته الیاف PLA باقی می‌ماند. زمانی که دما از محدوده بحرانی بیشتر می‌شود (۴۰°C)، pNIPAM تحت انتقال از فاز آب‌دوست به آب‌گریز قرار گرفته و در نتیجه ساختار پوسته تغییر می‌یابد. بنابراین، دارو در ساختار هسته فشرده شده و در حدود ۷۰٪ از دارو از PLA رهایش می‌یابد. با افزایش مقدار ضخامت پوسته سرعت رهایش کاهش می‌یابد. می‌توان گفت، پوسته سرعت دارورسانی در زیر دمای بحرانی را محدود می‌کند. با این حال،

رهایش سریعی دارد. سینتیک مختلف دارورسانی از PCL سریع و از PLA آهسته است، در حالی که در حالت آمیکته سینتیک رهایش به نسبت اختلاط دو پلیمر بستگی دارد [۵۸]. مدت زمان انتشار داروی بارگذاری شده بیشتر از یک ماه است. به هر حال، از مقایسه مدت زمان انتشار از آمیکته پلیمرها در مقایسه با پلیمر خالص، می توان این نتیجه را گرفت که بارگذاری دارو در PLA ترجیح داده می شود.

رهایش تتراسایکلین از وب نانوالیاف PLA:PCL با نسبت های (۸۵:۱۵) و (۹۱:۹)، دومرحله ای است. وب نانوالیاف PCL/PLA (۸۵:۱۵) نسبت به PCL/PLA (۹۱:۹) سرعت دارورسانی کمتری نشان می دهد. با توجه به اینکه با افزایش غلظت PCL تخلخل در لیاف کمتر می شود، در نتیجه موجب کاهش مقدار جداسازی دارو از سطوح متخلخل لیاف می شود. قطر کوچک تر وب لیاف PCL/PLA (۹۱:۹) به افزایش سطح مخصوص منجر می شود و بنابراین سرعت دارورسانی را افزایش می دهد. شایان ذکر است، رهایش ابتدا از مناطق بی شکل رخ می دهد که وب لیاف PCL/PLA (۹۱:۹) نسبت به وب لیاف PCL/PLA (۸۵:۱۵) از درجه تبلور کمتری برخوردار است [۵۹]. بررسی رهایش در مدت زمان کوتاه حداکثر به مدت چند روز نشان می دهد، رهایش PCL سریع تر از PLA بوده و رهایش مقدار کل دارو نیز در بازه زمانی مورد بررسی، انجام نشده است. می توان این گونه بیان کرد، مدت زمان آزمایش برای رهایش دارو محدود است، در صورتی که PCL رهاسازی طولانی تر و پایداری را نشان می دهد. PLA و PCL هر دو پلیمر زیست تخریب پذیر سنتزی هستند. PLA پلیمری با سرعت تخریب کم بوده و از استحکام کششی و مدول خوبی برخوردار است. PCL با توجه به ماهیت شبه بلوری و خاصیت آبگریزی آن از سرعت تخریب متوسطی برخوردار است و خواص مکانیکی خوبی را از خود نشان نمی دهد. از طرفی، PLA نسبت به PCL سریع تر آبکافت شده و در محیط اسیدی تخریب می شود. در نتیجه می توان گفت، خواص این دو پلیمر مکمل یکدیگر هستند و اختلاط این دو پلیمر سامانه انتشار داروی کنترل شده خوبی را ایجاد می کند.

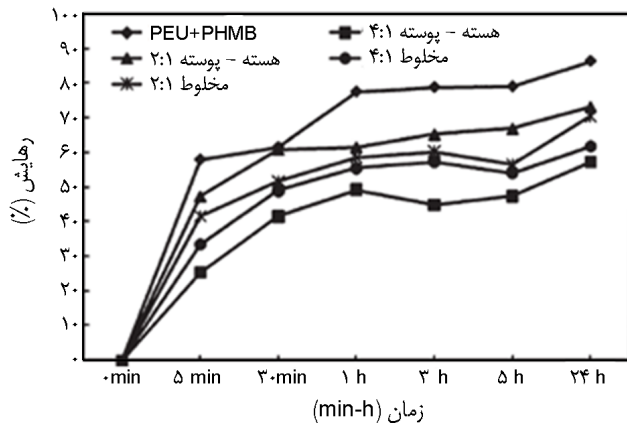
#### آمیکته سایر پلیمرهای زیست تخریب پذیر و زیست تخریب ناپذیر

آمیکته سایر پلیمرهای سنتزی زیست تخریب پذیر با پلیمرهای سنتزی زیست تخریب ناپذیر نیز با توجه به ویژگی های هریک از پلیمرهای مصرفی نیز مورد توجه پژوهشگران در دارورسانی از وب نانوالیاف حاوی دارو قرار گرفته اند. رهایش تتراسایکلین هیدروکلرید از وب

یکدیگر ناسازگار هستند، رهایش اولیه سریعی در وب نانوالیاف PCL نسبت به وب نانوالیاف PLA مشاهده می شود. بدیهی است، با افزایش مقدار دارو، مقدار رهایش نیز افزایش می یابد. پس از رهایش اولیه، سرعت رهایش ثابت بوده و با شیب کمی افزایش می یابد که این پدیده را می توان با وجود دارو در مناطق بلوری پلیمر توجیه کرد. سرعت کم رهایش در PLA مربوط به تبلور جزئی پلیمر است که نفوذ از محیط آبی به لایه های پلیمری و در نتیجه نفوذ دارو از نانوالیاف را محدود می کند [۵۴].

رهایش تیمول از وب نانوالیاف الکتروریسی شده PCL، PLA و آمیکته آن ها با نسبت ۵۰:۵۰ دومرحله ای است که شامل رهایش تیمول پیش از ۱۲ h با سرعت زیاد، به دلیل وجود تیمول در سطح نانوالیاف و رهایش آن در مدت زمان ۱۲ h تا ۴۸ h با شیبی ملایم است. بیشترین سرعت رهایش به وب نانوالیاف PCL و کمترین آن به وب نانوالیاف PLA تعلق دارد و حالت آمیکته نیز رفتاری مابین دارد. لازم به ذکر است، رهایش در محیط PBS با pH برابر با ۶/۵ بررسی شده است [۵۵]. می توان نتیجه گرفت، سازگاری بین داروی بارگذاری شده و پلیمر مصرفی بر سرعت دارورسانی بسیار تاثیر گذار است.

رهایش ۵-فلوروپوراسیل از نانوالیاف PLA، PCL و آمیکته این دو پلیمر با نسبت های ۱۰۰:۰، ۸۰:۲۰، ۶۰:۴۰، ۴۰:۶۰، ۲۰:۸۰ و ۰:۱۰۰، دومرحله ای است. بیشترین مقدار رهایش مربوط به PCL و کمترین آن مربوط به PLA است. در حالت آمیکته با توجه به اینکه دارو در میان دو پلیمر امتزاج ناپذیر در شکل گیری لیاف به دام افتاده است، به دارو اجازه داده می شود تا به سرعت انتشار یابد. در حالی که اگر دارو در قسمت بلوری پلیمر قرار گیرد، در حالت پلیمر خالص، انتشار آهسته ای خواهد شد. به طور کلی، حالت آمیکته نسبت به پلیمر خالص دارای دارورسانی بهتری است [۵۶]. رهایش دو داروی تتراسایکلین هیدروکلرید (TCH) و ایندومتاسین (IMC) از نانوالیاف PLA-PCL، تاثیر سازگاری دارو و پلیمر را نشان می دهد. رهایش در ۵ h اولیه در حدود ۴۲٪ برای داروی TCH و برای IMC در حدود ۳٪ است. زمانی که دارو با آمیکته پلیمری ناسازگاری داشته باشد، مقدار رهایش اولیه افزایش می یابد. با توجه به اینکه IMC سازگاری بیشتری با PLA:PCL دارد، پیوند شیمیایی بین دارو و پلیمر حامل دارو از تبلور دارو همراه با پلیمر حامل جلوگیری می کند که موجب ایجاد حالت پایدار در رهایش دارو شده و مانع از رهایش سریع آن می شود، در نتیجه IMC رهایش پایدارتری دارد [۵۷]. آموکسی سیلین رهایش قابل قبولی از PLA، PCL و آمیکته آن ها نشان می دهد، اگرچه در ۸ h اولیه



شکل ۹- نیم‌رخ رهایش از وب نانوالیاف در حالت آمیخته و هسته-پوسته [۶۲].

پیرولیدون (PVP)- زین (Zein) نشان داد، در حالی که دارو در نانوالیاف پلی‌وینیل‌پیرولیدون بارگذاری شده باشد، با توجه به خاصیت آب‌دوستی زیاد PVP، به محض قرارگیری در محیط رهایش در دقایق اولیه تمام دارو انتشار می‌یابد. در صورت بارگذاری دارو در نانوالیاف زین، با توجه به تشکیل پیوند هیدروژنی بین دارو و زین، رهایش آهسته‌تر انجام می‌شود. در حالت هسته-پوسته، با توجه به آب‌دوست بودن هسته، رهایش اولیه سریع است و مقدار ۴۲/۳٪ دارو در ساعات اولیه و باقی‌مانده آن در ۱۰ h بعدی رهایش می‌یابد [۶۳]. از آنجا که دارو ابتدا باید از هسته و پس از آن از پوسته عبور کند، انتشار به طور کنترل‌شده رخ می‌دهد. پس می‌توان این گونه برداشت کرد که در حالت هسته-پوسته رهایش کنترل‌شده است.

رهایش کتوپروپن از لیاف پوسته-هسته PVP-اتیل سلولوز به چهار حالت بررسی شد. الکتروریسی لیاف  $F_1$  به طور تک‌نازلی و شامل دارو-اتیل سلولوز است. الکتروریسی لیاف  $F_2$  نیز به طور تک‌نازلی و حاوی داروی PVP است. با توجه به اینکه PVP پلیمری با خواص جذب آب و آب‌دوستی زیاد است، در نتیجه تعامل بین پلیمر-دارو از پلیمر-پلیمر بیشتر است و نانوالیاف  $F_2$  به محض قرارگیری در محیط رهایش به سرعت حل می‌شوند. بنابراین، با جذب مولکول‌های حلال به وسیله زنجیرهای پلیمری، حجم ماتریس پلیمری افزایش می‌یابد و زنجیر تغییر شکل می‌دهد. عامل دوم، وجود دارو در سطح لیاف است. با توجه به اینکه لیاف مزبور تنها دارای پلیمر PVP و داروست، این دو عامل موجب حل شدن کامل لیاف  $F_2$  در محیط دارورسانی می‌شود. الکتروریسی لیاف  $F_3$  و  $F_4$  به شکل هسته-پوسته حاوی PVP-اتیل سلولوز است. تفاوت لیاف  $F_3$  و  $F_4$  در سرعت تغذیه پوسته بوده که سرعت

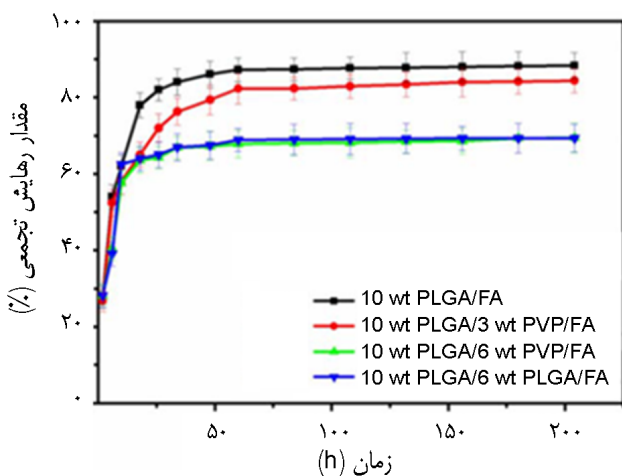
الیاف PLGA و PLGA به همراه پلی‌استر یورتان (PEU)، رفتار رهایش متفاوتی را نشان می‌دهد. به گونه‌ای که رهایش از PLGA در ۳ h اولیه، با توجه به آب‌دوست بودن تقریبی پلیمر و وجود دارو در سطح لیاف، با سرعت و پس از آن انتشار دارو به مقدار کم در مدت زمان طولانی انجام شده است. اما در وب آمیخته این دو پلیمر در مدت زمان ۹۶ h، رهایش به طور پیوسته انجام شده است. پس از ۱۴ روز درصد داروی باقی‌مانده در لیاف PLGA در حدود ۵۵٪ تا ۹۰٪ است. در حالی که در وب لیاف PLGA به همراه PEU در حدود ۰٪ تا ۶۵٪ است [۶۰]. در رهایش سیپروفلوکساسین (cipHCl) از وب نانوالیاف الکتروریسی شده PVA، پلی‌وینیل استات (PVAc) و آمیخته آن‌ها با نسبت ۵۰:۵۰، پس از انتشار اولیه سریع، نیم‌رخ دارورسانی از حالت خطی با سرعت بسیار آهسته پیروی می‌کند. ناسازگاری بین PVAc آب‌گریز و cipHCl آب‌دوست، مهاجرت مولکول‌های دارو را به سمت سطح نانوالیاف افزایش می‌دهد و به انتشار اولیه سریع دارو منجر می‌شود [۶۱]. به طور کلی، وب نانوالیاف PVAc رهایش بسیار آهسته (بدون در نظر گرفتن رهایش اولیه)، وب نانوالیاف PVA سرعت رهایش زیاد و وب نانوالیاف آمیخته دو پلیمر با نسبت ۵۰:۵۰ سرعت متوسطی را در دارورسانی نشان می‌دهند. بنابراین، آمیخته‌سازی گردن پلیمرها می‌تواند راهکاری برای کنترل سرعت رهایش باشد.

رهایش پلی‌هگزامیلن‌بیگنید (PHMB) از نانوالیاف سلولوز استات (CA)-پلی‌استر یورتان در حالت آمیخته و هسته-پوسته در شکل ۹ نشان داده شده است. با توجه به اینکه دارو در حالت آمیخته با نسبت ۱:۱، در سراسر وب نانوالیاف قرار گرفته، بیشترین مقدار انتشار مربوط به حالت آمیخته با نسبت ۱:۱ در وب نانوالیاف و کمترین مقدار مربوط به حالت هسته-پوسته با نسبت ۴:۱ است. در حالت نسبت ۴:۱ دارو درون هسته نانوالیاف قرار می‌گیرد و با وجود چهار لایه بیرونی بیشترین فاصله را تا سطح نانوالیاف دارد. دارو با پلیمر CA از راه پیوند هیدروژنی و واندروالس اتصال یافته است، ابتدا انحلال دارو انجام می‌شود. منافذ بین لیاف اجازه انتشار داروی حل شده را در خارج از غشا می‌دهد. افزون بر این، انتشار دارو در سراسر شبکه متورم CA به طور کنترل شده است، در حالی که لیاف CA نسبت به PEU می‌تواند دارو را محکم نگه‌دارند و در نتیجه موجب کاهش مقدار رهایش اولیه سریع می‌شود [۶۲]. می‌توان گفت، با افزایش تعداد لایه‌های پلیمری در وب نانوالیاف، سرعت رهایش آهسته‌تر شده است. حالت هسته-پوسته نسبت به حالت آمیخته از رهایش کمتری برخوردار است. بررسی رهایش کتوپروپن از وب لیاف پوسته-هسته پلی‌وینیل

موضوع قابل توجه است. رهایش سریع دارو از نانوالیاف بصورت هسته-پوسته PVP/PLGA (۳٪ wt) FA به راحتی قابل درک است، زیرا تداخل فیزیکی بین دارو و پلیمر در ماتریس مربوط، به رهایش سریع دارو شده منجر است. بنابراین در هر دو وب نانوالیاف PLGA/FA به صورت آمیخته و PVP/PLGA (۳٪ wt) FA به شکل هسته-پوسته، نیروی ضعیف بین دارو و پلیمر حامل موجب رهایش سریع اولیه دارو شده است. در نانوالیاف PVP/PLGA (۶٪ wt) FA به صورت هسته-پوسته، داروی کپسولی شده از PVP جدا می‌شود و در ابتدا به سمت ماتریس جامد PLGA می‌رود.

پس از آن، از ماتریس جامد PLGA به فاز محلول نفوذ می‌یابد. با ترکیب دو نیم‌رخ رهایش متفاوت، سرعت نفوذ دارو کاهش می‌یابد و در نتیجه دارورسانی به طور پیوسته انجام می‌شود. اختلاط دارو در غشای نانوالیاف PLGA/PVP موجب کاهش مقدار رهایش اولیه دارو شده است. ترکیب دو مسیر نفوذ دارو، ابتدا از PVP به PLGA و سپس از ماتریس نانوالیاف PLGA به محیط بیرونی، راه حل کارآمدی برای کاهش سرعت دارورسانی است [۶۷]. حالت هسته-پوسته از سرعت رهایش پایدارتری نسبت به حالت آمیخته دارو و پلیمر برخوردار است. همچنین، نوع پلیمر مصرفی و درصد وزنی آن در وب نانوالیاف نیز بر سرعت دارورسانی اثرگذار است.

رهایش پلیمرهای مصرفی در این مقالات دارای نیم‌رخ رهایش دومرحله‌ای هستند. در مرحله اول با توجه به وجود دارو در سطح نانوالیاف در ساعات اولیه، رهایش سریع اتفاق می‌افتد و پس از آن با گذشت زمان رهایش به طور پیوسته و آرام ادامه می‌یابد.



شکل ۱۰- نمودار رهایش از نانوالیاف آمیخته PLGA/FA، نانوالیاف هسته-پوسته PLGA/PVP/FA و PLGA/PLGA/FA [۶۷].

تغذیه F4 بیشتر است. نانو الیاف  $F_3$  و  $F_4$  رهایش دومرحله‌ای نشان می‌دهند، به گونه‌ای که به ترتیب مقدار ۳۰٪ و ۴۱٪ از دارو در ساعات اولیه انتشار می‌یابد. مقداری از دارو در سطح الیاف وجود دارد که در نتیجه موجب رهایش اولیه شده است [۶۴]. می‌توان نتیجه گرفت، دو عامل سرعت تغذیه پوسته و نوع پلیمر مصرفی بر دارورسانی اثرگذارند.

رهایش نمک سدیم آمپی سیلین (AC) از الیاف پلی‌متیل متاکریلات (PMMA) - نایلون ۶ به شکل هسته-پوسته در ۳ مرحله اتفاق می‌افتد:

۱- در ۶ h اولیه دارورسانی سریع و در حدود ۳۰٪ است. رهایش اولیه سریع مربوط به وجود دارو در سطح الیاف یا در نزدیکی سطح آن در طول فرایند الکترورسی است.

۲- در مدت ۱۲ روز ۵۰٪ دارو به طور پایدار و پیوسته رهایش می‌یابد.

۳- در نهایت مقدار سرعت رهایش به طور تدریجی کاهش می‌یابد و دارو به حداکثر رهایش می‌رسد. افزایش مقدار دارو در الیاف پلیمری موجب کاهش بلورینگی پلیمر حامل دارو شده و در نتیجه موجب افزایش دارورسانی در غلظت‌های زیاد می‌شود [۶۵].

بررسی رهایش کلرگزیدین (CHX) از وب الیاف پلی‌هیدروکسی‌بوتیرات (PHB) و PEO/PHB نشان می‌دهد، با افزایش مقدار دارو در وب الیاف، مولکول‌های دارو در طول الیاف پلیمری توزیع شده و مقدار رهایش اولیه بیشتری را نشان می‌دهد. رهایش نیز به طور دومرحله‌ای بوده که حاکی از وجود دارو در سطح وب الیاف است و موجب رهایش اولیه سریع در ساعات اولیه می‌شود [۶۶]. به طور کلی می‌توان گفت، با افزایش مقدار دارو در وب الیاف، رهایش به طور پایدار و همراه با شیب ملایم‌تری انجام می‌گیرد، بدین معنی که رهایش کنترل شده‌تر است.

رهایش فلوربی‌پروفن اکستیل (FA) از وب نانوالیاف پلی‌وینیل پیرولیدون به همراه پلی‌لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید به شکل هسته-پوسته در شکل ۱۰ نشان داده شده است. نانوالیاف آمیخته (۱۰٪ wt) FA/PLGA و نانوالیاف هسته-پوسته حاوی (۱۰٪ wt) PLGA/PVP (۳٪ wt) /PLGA (۶٪ wt) /PLGA (۱۰٪ wt) دارو از نانوالیاف حاوی (۱۰٪ wt) PLGA/PVP (۳٪ wt) /PLGA (۶٪ wt) /PLGA (۱۰٪ wt) در مقابل، دارو از نانوالیاف حاوی (۱۰٪ wt) PLGA/PVP (۳٪ wt) /PLGA (۶٪ wt) /PLGA (۱۰٪ wt) شامل رهایش اولیه سریع و در پی آن رهایش پیوسته و آهسته در مرحله دوم است. انتشار سریع دارو از نانوالیاف PLGA به شکل آمیخته دارو-پلیمر نشان دهنده این موضوع است که پیوند بین پلیمر و دارو به اندازه کافی قوی نبوده است. همچنین با توجه به آب‌دوست بودن نسبی پلیمر، این

به وجود دارو در هسته وب نانوالیاف مربوط، نسبت به حالت آمیخته سرعت رهایش کمتری را نشان می دهد. در حالت سه لایه نیز چنانچه دارو تنها در لایه میانی بارگذاری شده باشد، سرعت رهایش آهسته و کم است. البته همه این موارد به سرعت تخریب پلیمر مصرفی در لایه وب نانوالیاف بستگی دارد. نوع داروی مصرفی نیز بر نحوه دارورسانی بسیار اثرگذار است. به گونه ای که اگر پلیمر و داروی مصرفی سازگار باشند، رهایش پیوسته و تدریجی نشان می دهند. اما در حالتی که داروی مصرفی و پلیمر حامل دارو ناسازگار باشند، دارو به سطح نانوالیاف حرکت می کند. در نتیجه رهایش اولیه سریع رخ می دهد که این پدیده در دارورسانی کنترل شده دارو یک عیب محسوب می شود. با توجه به اینکه مدت زمان دارورسانی در تمام حالت های بررسی شده، حداکثر تا چند روز است، بنابراین نمی توان مقدار ۱۰۰٪ دارورسانی را از وب نانوالیاف مربوط مشاهده کرد. شایان توجه است، در بیشتر موارد، رهایش دارو از وب نانوالیاف پلیمری به شکل دومرحله ای است. ابتدا مقدار درخور توجهی دارو در مدت زمان کم آزاد می شود. در مرحله دوم، با توجه به رهایش مقدار زیادی از دارو در ساعات اولیه رهایش، مقدار باقی مانده آن در سامانه کاهش می یابد. در نتیجه در ساعات بعدی، رهایش دارو را محدود و کم می کند. البته رهایش مقدار کمی از دارو در مرحله دوم، لزوماً به رهایش مقدار زیادی از دارو در مرحله اول وابسته نیست.

## مراجع

- Huang Z.M., Zhang Y.Z., Kotaki M., and Ramakrishna S., A Review on Polymer Nanofibers by Electrospinning and Their Applications in Nanocomposites, *Compos. Sci. Technol.*, **15**, 2223-2253, 2003.
- Ziabari M., Mottaghtalab V., and Haghi A.K., Application of Direct Tracking Method for Measuring Electrospun Nanofiber Diameter, *Braz. J. Chem. Eng.*, **1**, 53-62, 2009.
- Ignatova M., Rashkov I., and Manolova N., Drug-loaded Electrospun Materials in Wound-Dressing Applications and in Local Cancer Treatment, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **4**, 469-483, 2013.
- Zong X., Kim K., Fang D., Ran S., Hsiao B.S., and Chu B., Structure and Process Relationship of Electrospun Bioabsorbable Nanofiber Membranes, *Polymer*, **16**, 4403-4412, 2002.
- Son W.K., Youk J.H., Lee T.S., and Park W.H., The Effects of Solution Properties and Polyelectrolyte on Electrospinning of Ultrafine Poly(ethylene oxide) Fibers, *Polymer*, **9**, 2959-2966, 2004.
- Lee J.S., Choi K.H., Ghim H.D., Kim S.S., Chun D.H., Kim H.Y., and Lyoo W.S., Role of Molecular Weight of Atactic Poly(vinyl alcohol) (PVA) in the Structure and Properties of PVA Nanofabric Prepared by Electrospinning, *J. Appl. Polym. Sci.*, **4**, 1638-1646, 2004.
- Buchko C.J., Chen L.C., Shen Y., and Martin D.C., Processing and Microstructural Characterization of Porous Biocompatible Protein Polymer Thin Films, *Polymer*, **26**, 7397-7407, 1999.
- Yuan X., Zhang Y., Dong C., and Sheng J., Morphology of Ultrafine Polysulfone Fibers Prepared by Electrospinning,

- Polym. Int.*, **11**, 1704-1710, 2004.
9. Mit-uppatham C., Nithitanakul M., and Supapho, P., Ultrafine Electrospun Polyamide-6 Fibers: Effect of Solution Conditions on Morphology and Average Fiber Diameter, *Macromol. Chem. Phys.*, **17**, 2327-2338, 2004.
  10. Mo X.M., Xu C.Y., Kotaki M., and Ramakrishna S., Electrospun P (LLA-CL) Nanofiber: A Biomimetic Extracellular Matrix for Smooth Muscle Cell and Endothelial Cell Proliferation, *Biomaterials*, **10**, 1883-1890, 2004.
  11. Bognitzki M., Hou H., Ishaque M., Frese T., Hellwig M., Schwarte C., and Greiner A., Polymer, Metal, and Hybrid Nano-and Meso-tubes by Coating Degradable Polymer Template Fibers (TUFT Process), *Adv. Mater.*, **9**, 637-640, 2000.
  12. Demir M.M., Yilgor I., Yilgor E.E.A., and Erman B., Electrospinning of Polyurethane Fibers, *Polymer*, **11**, 3303-3309, 2002.
  13. Hu X., Liu S., Zhou G., Huang Y., Xie Z., and Jing X., Electrospinning of Polymeric Nanofibers for Drug Delivery Applications, *J. Control. Release*, **185**, 12-21, 2014.
  14. Zeng J., Xu X., Chen X., Liang Q., Bian X., Yang L., and Jing X., Biodegradable Electrospun Fibers for Drug Delivery, *J. Control. Release*, **3**, 227-231, 2003.
  15. Lee K.H., Kim H.Y., Khil M.S., Ra Y.M., and Lee D.R., Characterization of Nano-Structured Poly( $\epsilon$ -caprolactone) Nonwoven Mats via Electrospinning, *Polymer*, **4**, 1287-1294, 2003.
  16. Megelski S., Stephens J.S., Chase D.B., and Rabolt J.F., Micro- and Nano-structured Surface Morphology on Electrospun Polymer Fibers, *Macromolecules*, **22**, 8456-8466, 2002.
  17. Kessick R. and Tepper G., Microscale Polymeric Helical Structures Produced by Electrospinning, *Appl. Phys. Lett.*, **23**, 4807-4809, 2004.
  18. Casper C.L., Stephens J.S., Tassi N.G., Chase D.B., and Rabolt J.F., Controlling Surface Morphology of Electrospun Polystyrene Fibers: Effect of Humidity and Molecular Weight in the Electrospinning Process, *Macromolecules*, **2**, 573-578, 2004.
  19. Cui W., Zhou Y., and Chang J., Electrospun Nanofibrous Materials for Tissue Engineering and Drug Delivery, *Sci. Technol. Adv. Mater.*, **10**, 1468-6996, 2010.
  20. Dua V., Controlled Release of Drugs from Polymeric Devices, *Comput. Aided Chem. Eng.*, **24**, 971-976, 2007.
  21. Burnham N.L., Polymers for Delivering Peptides and Proteins, *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, **2**, 210-218, 1994.
  22. Gupta P., Vermani K., and Garg S., Hydrogels: From Controlled Release to pH-responsive Drug Delivery, *Drug Discov. Today*, **10**, 569-579, 2002.
  23. Li L., Chen D., Zhang Y., Deng Z., Ren X., Meng X., Tang F., Ren J., and Zhang L., Magnetic and Fluorescent Multifunctional Chitosan Nanoparticles as a Smart Drug Delivery System, *Nanotechnology*, **40**, 405102, 2007.
  24. Patri A.K., Majoros I.J., and Baker J.R., Dendritic Polymer Macromolecular Carriers for Drug Delivery, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **4**, 466-471, 2002.
  25. *Drug Delivery and Targeting: for Pharmacists and Pharmaceutical Scientists*, Hillery A.M., Lloyd A.W., and Swarbrick J. (Eds.), CRC, London, 30-33, 2002.
  26. Broaders K.E., Pastine S.J., Grandhe S., and Fréchet J.M., Acid-degradable Solid-walled Microcapsules for pH-responsive Burst-release Drug Delivery, *Chem. Commun.*, **2**, 665-667, 2011.
  27. Dash S., Murthy P.N., Nath L., and Chowdhury P., Kinetic Modeling on Drug Release from Controlled Drug Delivery Systems, *Acta. Poloniae. Pharm.*, **3**, 217-223, 2010.
  28. Saltzman W.M., *Drug Delivery: Engineering Principles for Drug Therapy*, Oxford University, New York, 20-40, 2001.
  29. Nguyen T.T.T., Ghosh C., Hwang S.G., Chanunpanich N., and Park J.S., Porous Core/Sheath Composite Nanofibers Fabricated by Coaxial Electrospinning as a Potential Mat for Drug Release System, *Int. J. Pharmaceut.*, **1**, 296-306, 2012.
  30. Liechty W.B., Kryscio D.R., Slaughter B.V., and Peppas N.A., Polymers For Drug Delivery Systems, *Annu. Rev. Chem. Biomol.*, **1**, 149-173, 2010.
  31. Seydim A.C. and Sarikus G., Antimicrobial Activity of Whey Protein Based Edible Films Incorporated with Oregano, Rosemary and Garlic Essential Oils, *Food Res. Int.*, **5**, 639-644, 2006.
  32. Zhang Z., Ortiz O., Goyal R., and Kohn J., *13 Biodegradable Polymers. Handbook of Polymer Applications in Medicine and Medical Devices*, Elsevier, Kidlington, 303, 2013.
  33. Babu N.R., Anitha N., and Rani R.H.K., Recent Trends in Biodegradable Products from Biopolymers, *Advanced Biotech.*, **9**, 30-34, 2010.
  34. Balakrishnan K.V., Post harvest Technology and Processing of Turmeric, *Turmeric: The Genus Curcuma*, CRC, New York, 193-256, 2007.
  35. Dhanaraju M.D., Gopinath D., Ahmed M.R., Jayakumar R., and Vamsadhara C., Characterization of Polymeric Poly( $\epsilon$ -

- caprolactone) Injectable Implant Delivery System for the Controlled Delivery of Contraceptive Steroids, *J. Biomed. Mater. Res. A.*, **76**, 63-72, 2006.
36. Kumari A., Yadav S.K., and Yadav S.C., Biodegradable Polymeric Nanoparticles Based Drug Delivery Systems, *Colloids Surf. B*, **1**, 1-18, 2010.
37. Kim T.G., Lee D.S., and Park T.G., Controlled Protein Release from Electrospun Biodegradable Fiber Mesh Composed of Poly( $\epsilon$ -caprolactone) and Poly(ethylene oxide), *Inter. J. Pharm.*, **1**, 276-283, 2007.
38. Kenawy E.R., Abdel-Hay F.I., El-Newehy M.H., and Wnek G.E., Processing of Polymer Nanofibers Through Electrospinning as Drug Delivery Systems, *Mater. Chem. Phys.*, **1**, 296-302, 2009.
39. Suganya S., Senthil Ram T., Lakshmi B.S., and Giridev V.R., Herbal Drug Incorporated Antibacterial Nanofibrous Mat Fabricated by Electrospinning: An Excellent Matrix for Wound Dressings, *J. Appl. Polym. Sci.*, **5**, 2893-2899, 2011.
40. Zahedi P., Rezaeian I., Jafari S.H., and Karami Z., Preparation and Release Properties of Electrospun Poly(vinyl alcohol)/Poly( $\epsilon$ -caprolactone) Hybrid Nanofibers: Optimization of Process Parameters via *D*-optimal Design Method, *Macromol. Res.*, **6**, 649-659, 2013.
41. Zahedi P., Rezaeian I., and Jafari S.H., In Vitro and in Vivo Evaluations of Phenytoin Sodium-loaded Electrospun PVA, PCL, and Their Hybrid Nanofibrous Mats for Use as Active Wound Dressings, *J. Mater. Sci.*, **8**, 3147-3159, 2013.
42. Alhusein N., Blagbrough I.S., and Paul A., Electrospun Matrices for Localised Controlled Drug Delivery: Release of Tetracycline Hydrochloride from Layers of Polycaprolactone and Poly(ethylene-co-vinyl acetate), *Drug Deliv. Transl. Res.*, **6**, 477-488, 2012.
43. Motealleh B., Zahedi P., Rezaeian I., Moghimi M., Abdolghaffari A.H., and Zarandi M.A., Morphology, Drug Release, Antibacterial, Cell Proliferation, and Histology Studies of Chamomile-loaded Wound Dressing Mats Based on Electrospun Nanofibrous Poly( $\epsilon$ -caprolactone)/Polystyrene Blends, *J. Biomed. Mater. Res., B*, **5**, 977-987, 2014.
44. Yu H., Jia Y., Yao C., and Lu Y., PCL/PEG Core/Sheath Fibers with Controlled Drug Release Rate Fabricated on the Basis of a Novel Combined Technique, *Int. J. Pharm.*, **1**, 17-22, 2014.
45. Fu S.Z., Meng X.H., Fan J., Yang L.L., Wen Q.L., Ye S.J., Lin S., Wang B.Q., Chen L.L., Wu J.B., and Chen Y., Acceleration of Dermal Wound Healing by Using Electrospun Curcumin-loaded Poly( $\epsilon$ -caprolactone)-Poly(ethyleneglycol)-Poly( $\epsilon$ -caprolactone) Fibrous Mats, *J. Biomed. Mater.*, **3**, 533-542, 2014.
46. Vashisth P., Singh R.P., and Pruthi V., A Controlled Release System for Quercetin from Biodegradable Poly(lactide-co-glycolide)-Polycaprolactone Nanofibers and its in Vitro Antitumor Activity, *J. Bioact. Compat. Polym.*, **3**, 1-13, 2015.
47. Gupta B., Revagade N., and Hilborn J., Poly(lactic acid) Fiber: An Overview, *Prog. Polym. Sci.*, **4**, 455-482, 2007.
48. Schwach-Abdellaoui K., Monti A., Barr J., Heller J., and Gurny R., Optimization of a Novel Bioerodible Device Based on Auto-catalyzed Poly(ortho esters) for Controlled Delivery of Tetracycline to Periodontal Pocket, *Biomaterials*, **12**, 1659-1666, 2001.
49. Kenawy E.R., Bowlin G.L., Mansfield K., Layman J., Simpson D.G., Sanders E.H., and Wnek G.E., Release of Tetracycline Hydrochloride from Electrospun Poly(ethylene-co-vinylacetate), Poly(lactic acid), and a Blend, *J. Control. Release*, **1**, 57-64, 2002.
50. Ren J., Liu W., Zhu J., and Gu S., Preparation and Characterization of Electrospun, Biodegradable Membranes, *J. Appl. Polym. Sci.*, **5**, 3390-3397, 2008.
51. Savva I., Odysseos A.D., Evaggelou L., Marinica O., Vasile E., Vekas L., Sarigiannis Y., and Krasia-Christoforou T., Fabrication, Characterization, and Evaluation in Drug Release Properties of Magnetoactive Poly(ethylene oxide)-Poly(L-lactide) electrospun Membranes, *Biomacromolecules*, **12**, 4436-4446, 2013.
52. Aboutalebi Anaraki N., Roshanfekr Rad L., Irani M., and Haririan I., Fabrication of PLA/PEG/MWCNT Electrospun Nanofibrous Scaffolds for Anticancer Drug Delivery, *J. Appl. Polym. Sci.*, **3**, DOI: 10.1002/app.41286, 2015.
53. Zhang H., Niu Q., Wang N., Nie J., and Ma G., Thermo-sensitive Drug Controlled Release PLA Core/PNIPAM Shell Fibers Fabricated Using a Combination of Electrospinning and UV Photo-polymerization, *Eur. Polym. J.*, **71**, 440-450, 2015.
54. Zahedi P., Karami Z., Rezaeian I., Jafari S.H., Mahdaviani P., Abdolghaffari A.H., and Abdollahi M., Preparation and Performance Evaluation of Tetracycline Hydrochloride Loaded Wound Dressing Mats Based on Electrospun Nanofibrous Poly(lactic acid)/Poly( $\epsilon$ -caprolactone) Blends, *J. Appl. Polym. Sci.*, **5**, 4174-4183, 2012.



55. Karami Z., Rezaeian I., Zahedi P., and Abdollahi M., Preparation and Performance Evaluations of Electrospun Poly( $\epsilon$ -caprolactone), Poly(lactic acid), and Their Hybrid (50/50) Nanofibrous Mats Containing Thymol as an Herbal Drug for Effective Wound Healing, *J. Appl. Polym. Sci.*, **2**, 756-766, 2013.
56. Gupta K.K., Pal N., Mishra P.K., Srivastava P., Mohanty S., and Maiti P., 5-Fluorouracil-loaded Poly(lactic acid)-poly(caprolactone) Hybrid Scaffold: Potential Chemotherapeutic Implant, *J. Biomed. Mater. Res., B*, **8**, 2600-2612, 2014.
57. Haroosh H.J. and Dong Y., Electrospun Nanofibrous Composites to Control Drug Release and Interaction Between Hydrophilic Drug and Hydrophobic Blended Polymer Matrix *International Conference on Composite Materials*, Montreal, 28 July, 2013.
58. Valarezo E., Tammaro L., Malagón O., González S., Armijos C., and Vittoria V., Fabrication and Characterization of Poly(lactic acid)/Poly( $\epsilon$ -caprolactone) Blend Electrospun Fibers Loaded with Amoxicillin for Tunable Delivering, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **15**, 4706-4712, 2015.
59. Haroosh H.J. and Dong Y., *Biodegradable Polyesters*, Fakirov S. (Ed.), 1<sup>st</sup> ed., Chap. 8, Wiley-VCH, Germany 191-213, 2015.
60. Hong Y., Fujimoto K., Hashizume R., Guan J., Stankus J.J., Tobita K., and Wagner W.R., Generating Elastic, Biodegradable Polyurethane/Poly(lactide-co-glycolide) Fibrous Sheets with Controlled Antibiotic Release via Two-stream Electrospinning, *Biomacromolecules*, **4**, 1200-1207, 2008.
61. Jannesari M., Varshosaz J., Morshed M., and Zamani M., Composite Poly(vinyl alcohol)/Poly(vinyl acetate) Electrospun Nanofibrous Mats as a Novel Wound Dressing Matrix for Controlled Release of Drugs, *Int. J. Nanomed.*, **6**, 993-1003, 2011.
62. Liu X., Lin T., Gao Y., Xu Z., Huang C., Yao G., Jiang L., Tang Y., and Wang X., Antimicrobial Electrospun Nanofibers of Cellulose Acetate and Polyester Urethane Composite for Wound Dressing, *J. Biomed. Mat. Res., B*, **6**, 1556-1565, 2012.
63. Jiang Y.N., Mo H.Y., and Yu D.G., Electrospun Drug-loaded Core-sheath PVP/Zein Nanofibers for Biphasic Drug Release, *Int. J. Pharm.*, **1**, 232-239, 2012.
64. Yu D.G., Wang X., Li X.Y., Chian W., Li Y., and Liao Y.Z., Electrospun Biphasic Drug Release Polyvinylpyrrolidone/Ethyl Cellulose Core/Sheath Nanofibers, *Acta Biomater.*, **3**, 5665-5672, 2013.
65. Sohrabi A., Shaibani P.M., Etayash H., Kaur K., and Thundat T., Sustained Drug Release and Antibacterial Activity of Ampicillin Incorporated Poly(methyl methacrylate)-nylon 6 Core/Shell Nanofibers, *Polymer*, **11**, 2699-2705, 2013.
66. Fernandes J.G., Correia D.M., Botelho G., Padrão J., Dourado F., Ribeiro C., Lanceros-Méndez S., and Sencadas V., PHB-PEO Electrospun Fiber Membranes Containing Chlorhexidine for Drug Delivery Applications, *Polym. Test.*, **34**, 64-71, 2014.
67. Zhu T., Chen S., Li W., Lou J., and Wang J., Flurbiprofen Axetil Loaded Coaxial Electrospun Poly(vinyl pyrrolidone)-nanopoly(lactic-co-glycolic acid) Core-Shell Composite Nanofibers: Preparation, Characterization, and Anti-adhesion Activity, *J. Appl. Polym. Sci.*, 2015, DOI: 10.1002/app.41982.