

Polymerization
Quarterly, 2019
Volume 9, Number 1
Pages 33-43
ISSN: 2252-0449

Alginate Electrospinning: Challenges and Solutions

Maryam Asadi Korayem and Hamed Daemi*

Department of Cell Engineering, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, P.O. Box 16635-148, Tehran, Iran

Received: 4 May 2018, Accepted: 19 January 2019

Abstract

Electrospinning, as a versatile nanofiber fabrication method, has evinced a lot of attention due to its simplicity, efficiency and ability to produce continuous nanofibers. However, electrospinning of natural polymers such as proteins and polysaccharides seems to be challenging for different reasons mainly in the absence of appropriate solvent, high viscosity or in some cases polyelectrolyte nature of solutions. Among natural polymers, alginate with its abundant algal source, structural and chemical resemblance to extracellular matrix and desirable properties like biocompatibility and biodegradability, has attracted the attention of researchers extensively. Alginate has a great potential in many applications in different areas in medicine including tissue engineering, drug delivery and wound dressing fabrication. Also a vast number of studies in literature have focused on fabricating alginate nanofibers through electrospinning, no considerable success in achieving nanofibers with high alginate content has been reported. Through evaluating different studies and reports in this regard, it becomes evident that part of the challenge is due to the lack of a comprehensive description focused on investigating and analyzing the conducted studies and underlying strategies. Hence, the aim of this review is to examine challenges and obstacles in alginate electrospinning and to open discussions in literature, in order to pave the way for more intended and successful research in this field.

Key Words

alginate,
nanofibers,
electrospinning,
wound dressing,
application

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: h.daemi@royaninstitute.org

الکتروریسی آلژینات: چالش‌ها و راه‌حل‌ها

مریم اسدی کورایم، حامد دائمی*

تهران، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات

علوم سلولی، گروه مهندسی سلول، صندوق پستی ۱۴۸-۱۶۶۳۵

دریافت: ۱۳۹۷/۲/۱۴، پذیرش: ۱۳۹۷/۱۰/۲۹

امروزه روش الکتروریسی برای ساخت نانوالیاف پلیمری، به دلیل سادگی، کارآمدی و قابلیت تشکیل الیاف همگن در اندازه‌های نانومتری، بسیار مورد توجه قرار گرفته است. با وجود این، الکتروریسی پلیمرهای طبیعی از جمله پروتئین‌ها و پلی‌ساکاریدهای مختلف به دلایل متعدد مانند نبود حلال مناسب، گرانی زیاد یا تشکیل محلول‌های پلی‌الکترولیت در برخی موارد، با مشکلاتی همراه است. در بین پلیمرهای طبیعی، آلژینات با توجه به منبع نامحدود گیاهی، شباهت ساختاری و شیمیایی به ماتریس خارج سلولی و دارابودن ویژگی‌های زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری، بسیار مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. آلژینات قابلیت زیادی برای استفاده در کاربردهای مختلف، به ویژه کاربردهای پزشکی، مهندسی بافت، دارورسانی و تولید زخم‌پوش دارد. با وجود مطالعات گسترده در زمینه تولید نانوالیاف آلژینات، تا به امروز ارائه روش کارآمد و مؤثری برای دستیابی به نانوالیاف آلژینات با درصد خلوص زیاد، با موفقیت بسیاری همراه نبوده است. با بررسی مراجع و گزارش‌های موجود می‌توان گفت، بخشی از این مشکل به دلیل نبود گزارش پایه و جامع با هدف بررسی مطالعات انجام‌شده و نیز روش‌های به‌کار گرفته‌شده در این زمینه است. در این راستا هدف از این مقاله مروری، بررسی چالش‌ها و مشکلات موجود در فرایند الکتروریسی آلژینات، روش‌های به‌کارگرفته‌شده برای حل آن‌ها و نقاط ضعف و قوت هر یک از روش‌های یادشده برای انجام پژوهش‌های موفق‌تر و هدفمندتر در این زمینه است.

بسیار ش

فصلنامه علمی

سال نهم، شماره ۱

صفحه ۴۳-۳۳، ۱۳۹۸

ISSN: 2252-0449

چکیده



مریم اسدی کورایم



حامد دائمی

واژگان کلیدی

آلژینات،
نانوالیاف،
الکتروریسی،
زخم‌پوش،
کاربرد

مقدمه

امروزه نانوالیاف پلیمری کاربردهای بسیاری را در زمینه‌های مختلف از جمله داربست‌های مهندسی بافت، نانوکاتالیزگر، لباس‌های حفاظتی، صافی‌ها و زیست‌فناوری پیدا کرده‌اند. از این رو، روش‌های ساخت، اصلاح و بهبود ویژگی‌های فیزیکی، شیمیایی و زیستی آن‌ها بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۱]. در بین روش‌های موجود برای ساخت نانوالیاف، از جمله روش‌های خودگردایش، جدایش فازی و الکترورسی، روش سوم به دلیل سادگی، بازدهی زیاد و قابلیت تولید ایاف همگن با اندازه و تخلخل قابل کنترل، بیش از سایر روش‌ها مورد توجه بوده است [۲].

گستره وسیعی از پلیمرهای مصنوعی مختلف و نیز پلیمرهای طبیعی مانند پروتئین‌ها، نوکلئیک اسیدها و پلی‌ساکاریدها یا ترکیبی از این مواد برای ساخت نانوالیاف در ابعاد زیر میکرومتر به روش الکترورسی استفاده شده‌اند [۳]. الکترورسی پلیمرهای سنتزی به دلیل دارا بودن ویژگی‌های فیزیکی-شیمیایی و نیز استحکام مکانیکی مطلوب عمدتاً ساده‌تر از پلیمرهای طبیعی است. بدین دلیل، تعداد زیادی از پژوهش‌ها در زمینه ساخت نانوالیاف به این دسته از پلیمرها اختصاص دارند. با وجود این در برخی کاربردها، به‌ویژه پزشکی، دارا بودن ویژگی‌هایی چون زیست‌سازگاری، عدم سمیت، زیست‌تخریب‌پذیری و داشتن نقاط اتصال سلولی اهمیت ویژه‌ای داشته و بر عملکرد محصول نهایی اثر چشمگیری دارد. استفاده از پلیمرهای طبیعی مانند کیتوسان، کلاژن، سلولوز، ابریشم، فیبرونکتین، آلزینات و هیالورونیک اسید یا ترکیب این مواد با پلیمرهای سنتزی در این موارد اجتناب‌ناپذیر است.

آلزینات، پلی‌ساکارید آنیونی استخراجی از جلبک‌های دریایی با زیست‌سازگاری زیاد و سمیت و ایمنی‌زایی بسیار کم است که به دلیل هزینه کم تولید، توجه بسیاری از پژوهشگران را به خود جلب کرده است [۴].

نانوالیاف ریسیده از آلزینات قابلیت بسیاری برای ساخت داربست در مهندسی بافت پوست، غضروف، استخوان و کبد و همچنین تولید زخم‌پوش با ویژگی‌های مطلوب دارند. با وجود اهمیت کاربردهای متنوع نانوالیاف آلزینات، تلاش برای الکترورسی این پلی‌ساکارید و دستیابی به نانوالیاف آلزینات با خلوص زیاد تا به امروز با موفقیت زیادی همراه نبوده است. در این مقاله، به بررسی چالش‌های موجود در فرایند الکترورسی آلزینات و نیز بررسی مقایسه روش‌های به‌کارگرفته‌شده برای حل این چالش‌ها پرداخته می‌شود.

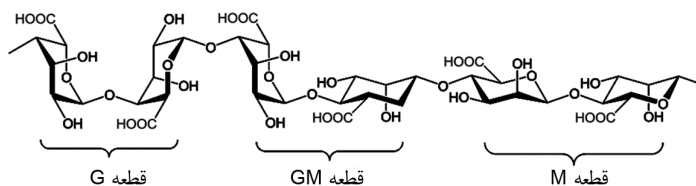
الکترورسی

در سال ۱۹۶۹ Taylor اصول الکترورسی را به شکل امروزی آن، پایه‌گذاری کرد [۵]. در این میان تا سال ۱۹۹۴ که واژه الکترورسی برای اولین بار به‌کارگرفته شد، مقالات و ثبت اختراع‌های زیادی به تولید ایاف در ابعاد میکرو و نانو با استفاده از این روش پرداختند. در این روش، با اعمال اختلاف پتانسیل زیاد، میدان الکتریکی قوی بین جمع‌کننده و محلول یا مذاب پلیمری مدنظر برقرار می‌شود که با یک سرنگ و سرعت مشخص در حال حرکت به سمت جمع‌کننده رساناست. این میدان الکتریکی، نیرویی را به مولکول‌های پلیمر وارد می‌کند که در سر سرنگ قرار گرفته و با اعمال اختلاف پتانسیل دارای بار الکتریکی شده‌اند. دو نیروی عمده به پلیمر در انتهای سرنگ وارد می‌شود، اول نیروی کشش سطحی که پلیمر را در انتهای سرنگ نگه‌می‌دارد. دوم، نیروی حاصل از میدان الکتریکی که آن را به سمت جمع‌کننده هدایت می‌کند. با افزایش اختلاف پتانسیل، به‌ویژه در اختلاف پتانسیل بحرانی، نیروی حاصل از میدان به کشش سطحی پلیمر غلبه می‌کند، پلیمر در انتهای سرنگ به شکل مخروط درآمده و به شکل جت به سمت جمع‌کننده روانه می‌شود [۶].

پلیمر مدنظر در فرایند الکترورسی می‌تواند به هر دو حالت محلول یا مذاب استفاده شود. در حالت محلول، حلال استفاده‌شده به‌طور عمده در مسیر پیمایش به جمع‌کننده، تبخیر شده یا در انتهای کار از ایاف حاصل شسته می‌شود. چالش این روش، انتخاب حلال مناسب و همچنین کنترل شرایط مناسب برای خروج آن از محصول نهایی است. از سوی دیگر، در حالت مذاب نیازی به حلال نیست و این مسئله مزیت این روش برای پلیمرهایی است که حل‌پذیری خوبی ندارند. با وجود این، گرانی زیاد پلیمرهای مذاب و نیز دمای ذوب زیاد اغلب پلیمرها از محدودیت کاربرد این روش برای طیف وسیعی از پلیمرهای طبیعی و سنتزی است [۷]. تقریباً تمام پلیمرهای طبیعی به‌حالت محلول ریسیده می‌شوند.

آلزینات، معرفی و اهمیت نانوالیاف

آلزینات پلی‌ساکاریدی طبیعی و آنیونی با منشأ گیاهی است که از جلبک قهوه‌ای به‌دست می‌آید و عمدتاً به شکل نمک سدیم تهیه می‌شود. آلزینات از نظر ساختار شیمیایی کوپلیمری خطی از دو ایزومر فضایی مانورونیک اسید (M) و گلورونیک اسید (G) است که در آب حل می‌شود و به‌راحتی با یون‌های دو ظرفیتی مانند Ca^{2+} تشکیل ژل می‌دهد [۸]. ساختار آلزینات در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱- ساختار شیمیایی نمک سدیم آلژینات [۸].

جمله روش الکتروریسی هسته-پوسته برای بارگذاری دارو در بستر پلیمری الکتروریسی شده توسعه پیدا کرده است [۱۱]. کاربرد دیگر نانوالیاف آلژینات در زمینه مهندسی بافت است. شباهت ساختاری و ابعادی نانوالیاف ریسیده شده به ماتریس خارج سلولی، در کنار عامل دار کردن آلژینات برای دارابودن نقاط اتصال سلولی، نانوالیاف آلژینات را گزینه مناسبی برای ساخت داربست‌های مهندسی بافت کرده است.

الکتروریسی آلژینات

اولین تلاش‌ها برای تولید نانوالیاف آلژینات در سال ۲۰۰۶ انجام گرفت. نتایج این پژوهش‌ها نشان داد، آلژینات به تنهایی قابلیت الکتروریسی ندارد و الکتروریسی محلول آلژینات خالص در آب به تشکیل دانه منجر می‌شود [۱۲،۱۳]. در این تلاش‌ها برای الکتروریسی پلیمر یادشده، از ترکیب آن با سایر پلیمرهای مصنوعی چون پلی اتیلن اکسید و پلی وینیل الکل استفاده شد. تا به امروز نیز الکتروریسی آلژینات در هیچ گزارشی به طور تک جزئی و موفقیت آمیز انجام نگرفته است.

اگر چه در مطالعات اولیه به مسئله ژل شدن آلژینات یا پلی الکترولیت بودن محلول آن به عنوان مانعی برای الکتروریسی این پلیمر اشاره می‌شد، امروزه مشخص شده است که این موارد، موانع اصلی الکتروریسی ضعیف آلژینات نیستند. علت اصلی عدم الکتروریسی آلژینات، وجود نیروهای درون مولکولی گسترده از جنس پیوندهای هیدروژنی در ساختار آلژینات است که مانع از ایجاد گره خوردگی لازم بین زنجیرهای آلژینات برای تشکیل لیاف یکدست و پیوسته می‌شود [۱۴-۱۶]. از این رو مسئله اصلی در الکتروریسی این پلیمر، چگونگی کاهش این پیوندهای هیدروژنی و دستیابی به گره خوردگی مناسب در محلول است. در این راستا، حجم عمده مطالعات تا به امروز به استفاده از یک کمک فراورشی برای غلبه بر این مشکل روی آورده‌اند. در ادامه، پژوهش‌های انجام گرفته در ارتباط با بهبود قابلیت الکتروریسی آلژینات با جزئیات بیشتری بررسی می‌شود.

آلژینات به دلیل دارابودن ویژگی‌هایی چون زیست‌سازگاری، عدم سمیت و قابلیت جذب رطوبت زیاد در کنار قیمت کم و شرایط فراورش مناسب، برای انواع کاربردها به ویژه کاربردهای مهندسی بافت بسیار مورد توجه بوده است. روش صنعتی معمول برای تولید لیاف از آلژینات، روش ترریسی (wet spinning) است. در این روش، لیافی با قطر حدود $10 \mu\text{m}$ تا صدها میکرومتر به دست می‌آید [۹]. در برخی کاربردها از جمله کاربردهای پزشکی تولید لیاف در ابعاد نانو اثر بسزایی بر افزایش کارآمدی محصول نهایی دارد. همچنین، دستیابی به نانوالیاف آلژینات، با هم‌افزایی ویژگی‌های نانومواد در کنار خواص مطلوب این پلیمر زیستی، امکان استفاده از آن را در کاربردهای جدیدتر فراهم می‌کند. از این رو، از اواخر قرن بیست با پیشرفت‌های انجام شده در حوزه مهندسی بافت، الکتروریسی آلژینات بسیار مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است.

از مهم‌ترین کاربردهای نانوالیاف آلژینات تولید زخم‌پوش با قابلیت ترمیم زخم است. تخلخل‌های ریز و قابل کنترل که در روش الکتروریسی قابل دستیابی است، با فراهم آوردن شرایط تبادل رطوبت و اکسیژن با محیط بیرون و جلوگیری از ورود ریزاندامگان (microorganism) قابلیت ایجاد شرایط بهینه برای تسریع روند بهبود زخم را به همراه دارند. همچنین، نسبت سطح به حجم زیاد امکان جذب رطوبت اضافی از سطح زخم و نیز کنترل مقدار رطوبت بستر به مقدار مطلوب را ایجاد می‌کند [۱۰]. افزون بر این، آلژینات به دلیل خاصیت جذب رطوبت زیاد و نیز عدم چسبندگی به سطح زخم، در کنار ویژگی‌های زیست‌سازگاری و عدم سمیت، گزینه مطلوبی برای ساخت زخم‌پوش محسوب می‌شود.

افزون بر تولید زخم‌پوش، نانوالیاف آلژینات در زمینه دارورسانی نیز مورد توجه هستند. در این زمینه به دلیل نسبت سطح به حجم زیاد و نیز تخلخل قابل کنترل لیاف ریسیده شده، امکان افزایش انحلال‌پذیری دارو و تنظیم سرعت رهایش آن با تغییر شرایط الکتروریسی فراهم می‌شود. در این زمینه روش‌های مختلف از

جدول ۱- الکتروریسی آلزینات با استفاده از کمک فراروش PEO

مرجع	نتایج و توضیحات (کمک فراروش: آلزینات)	متغیرهای فرایندی			ولتاژ (KV)	آلزینات: کمک فراروش	وزن مولکولی پلیمر (kDa)	ویژگی های محلول		ردیف
		سرعت خوراک دهی (mL/h)	فاصله (cm)	فاصله				غلظت محلول (%)	پلیمر	
۱۲	الیاف بی دانه با نسبت ۵۰:۵۰	-	۱۰	۱۱	۷۰:۳۰ تا ۳۰:۷۰	۳۰۰	۸	۲	۱	
۱۳	الیاف بی دانه با نسبت ۷۰:۳۰ برای آلزینات در مجاورت Triton X-100	-	۲۰-۱۷	۱۵-۱۰	۹۰:۱۰ تا ۴۰:۶۰	۹۰۰	۴	۴	۲	
۱۷	الیاف بی دانه با نسبت ۵۰:۵۰ و کمتر برای آلزینات در نبود Triton X-100 و در نسبت ۸۰:۲۰ در مجاورت Triton X-100	-	۲۰-۱۷	۱۵-۱۰	۹۰:۱۰ تا ۴۰:۶۰	۹۰۰	۴	۴	۳	
۱۸	الیاف بی دانه با نسبت ۵۰:۵۰ و کمتر برای آلزینات کاهش مقدار دانه ها با افزایش غلظت محلول آلزینات	۰/۰۱	۱۵	۱۱	۸۰:۲۰ تا ۲۰:۸۰	۹۰۰	۴	۰/۲۵-۲	۴	
۱۹	الیاف بی دانه با نسبت ۳۰:۷۰ و کمتر برای آلزینات	۰/۴	۱۷	۲۵	۹۰:۱۰ تا ۱۰:۹۰	۴۰۰	۴	۴	۵	
۲۰	ساختار لیفی در وزن مولکولی بیش از ۶۰۰۰ برای PEO و در نسبت ۵۰:۵۰ و کمتر برای آلزینات	۰/۵	۱۵	۱۲	۷۰:۳۰ تا ۰:۱۰۰	۱۰۰-۲۰۰۰	۲-۴	۳	۶	
۲۱	الیاف بی دانه با نسبت ۵۰:۵۰ و کمتر برای آلزینات	-	۲۰	۲۰	۶۵:۳۵ تا ۳۵:۶۵	۹۰۰	۵	۴	۷	
۲۲	الیاف بی دانه و همگن در مجاورت ماده فعال سطحی Pluronic F127	۰/۵	۲۰	۲۵	۸:۲	-	۵	۴	۸	
۲۳	کاهش دانه ها در الیاف با افزایش غلظت کلی محلول	۰/۵	۱۵	۱۵	۷:۳	۱۰۰۰	۳	۳	۹	

بهبود الکترووریسی آلژینات با استفاده از کمک‌فراورش

فرایندپذیری آلژینات می‌تواند از راه آلیاژسازی این ماده با سایر مواد دارای الکترووریسی مناسب، اصلاح شود. در طول فرایند آلیاژسازی آلژینات، دست‌کم یک ماده دیگر با آلژینات مخلوط می‌شود تا به واسطه تشکیل پیوندهای هیدروژنی یا برهم‌کنش‌های یونی، آمیزه پایداری حاصل شود. پلی‌اتیلن اکسید از کمک‌فراورش‌هایی است که به واسطه هزینه کم، قابلیت الکترووریسی مطلوب و ویژگی‌های زیست‌پزشکی مناسب در سال‌های اخیر به‌شدت مورد توجه قرار گرفته است. در ساختار شیمیایی این پلیمر، گروه‌های فراوان هیدروکسیل وجود دارد که به‌سبب ایجاد پیوند هیدروژنی با گروه‌های هیدروکسیل آلژینات می‌تواند آمیزه پایداری در محلول آبی ایجاد کند. نکته درخور توجه درباره آمیزه‌های این دو ماده در حالت محلول، تغییر شرایط فیزیکی محلول از جمله گرانی و کشش سطحی است که در اثر این تغییرات، الکترووریسی آلژینات در کنار ماده دیگر ممکن می‌شود [۱۲].

افزون بر پلی‌اتیلن اکسید، پلیمرهای دیگری که قابلیت ایجاد محلول همگن در هنگام اختلاط با آلژینات و همچنین الکترووریسی خوبی داشته باشند، نیز مورد توجه هستند. یکی از این مواد

پلی‌وینیل الکل است که در کنار الکترووریسی مطلوب، به دلیل وجود گروه‌های هیدروکسیل در ساختار شیمیایی آن و امکان برقراری پیوند هیدروژنی با گروه‌های هیدروکسیل آلژینات می‌تواند به‌عنوان کمک‌فراورش در فرایند الکترووریسی آلژینات استفاده شود [۱۴]. تقریباً در تمام مطالعات انجام‌گرفته در زمینه الکترووریسی آلژینات تا به امروز از کمک‌فراورش استفاده شده است. از ضعف‌های استفاده از پلیمر کمک‌فراورش برای بهبود شرایط الکترووریسی آلژینات، محدودیت مقدار آلژینات در نانوالیاف نهایی است، به طوری که مقدار آلژینات در بیشتر گزارش‌ها از ۱۰٪ وزنی تجاوز نمی‌کند. در این راستا، در جدول‌های ۱ و ۲ به برخی از مهم‌ترین پژوهش‌هایی که تاکنون الکترووریسی آلژینات را با استفاده از مواد کمک‌فراورش گزارش کرده‌اند، به همراه مقادیر لازم برای الکترووریسی آلژینات و ترکیب کمک‌فراورش و نیز شرایط فراورش و نتایج حاصل از آن اشاره شده است.

اثر وزن مولکولی کمک‌فراورش

اگرچه دلیل بهبود فرایند الکترووریسی آلژینات در مقالات اخیر به‌خوبی مشخص نشده است، با این وجود تصور می‌شود، دست‌یابی

جدول ۲- الکترووریسی آلژینات با استفاده از کمک‌فراورش PVA.

مرجع	نتایج و توضیحات (کمک‌فراورش: آلژینات)	متغیرهای فرایندی			ویژگی‌های محلول				ردیف
		سرعت خوراک‌دهی (mL/h)	فاصله (cm)	ولتاژ (kV)	آلژینات: کمک‌فراورش	وزن مولکولی پلیمر (kDa)	غلظت محلول (%)		
							پلیمر	آلژینات	
۱۲	الیاف بی‌دانه در نسبت ۳۰:۷۰ و کمتر برای آلژینات افزایش قطر الیاف با افزایش غلظت محلول PVA	-	۱۰	۱۲	۳۰:۷۰ تا ۷۰:۳۰	۵۰	۷-۹	۲	۱
۲۴	الیاف بی‌دانه در نسبت‌های کمتر از ۱۰:۱۰۰ برای آلژینات	-	۲۰	۱۵	۵/۱۰۰، ۱/۱۰۰، ۲۰/۱۰۰، ۱۰/۱۰۰ و ۳۰/۱۰۰ (w/w)	۷۵	۸-۱۱	-	۲
۲۵	الیاف بی‌دانه در نسبت ۲۰:۸۰	-	۱۵	۱۵	۲۰:۸۰ و ۴۰:۶۰	۷۵	۸-۱۲	۲	۳
۲۶	الیاف بی‌دانه در نسبت ۱:۱ استفاده از ZNO برای بهبود ویژگی ضدباکتریایی الیاف	۰/۱	۵	۱۷	۳:۱ و ۱:۱، ۱:۳	-	۱۶	۲	۴

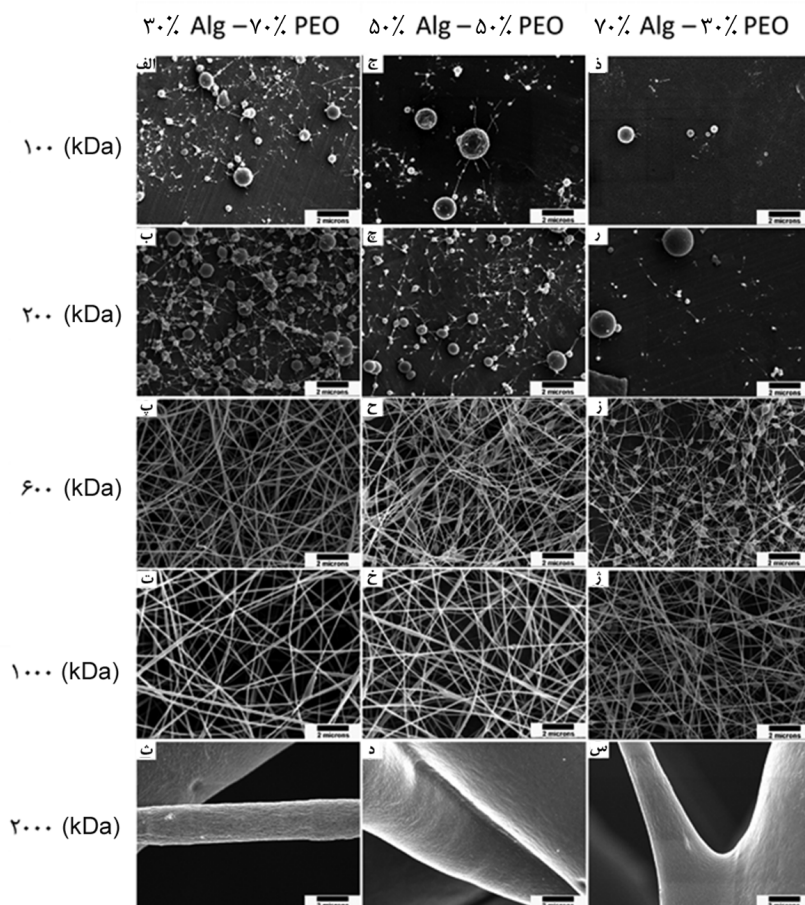
اکسید، الکتروریسی آلژینات نیز به‌وضوح بهبود می‌یابد. به‌طوری که تصاویر میکروسکوپی الکترونی پویشی زمانی به‌ازای پلی‌اتیلن اکسید با وزن مولکولی 100000 gmol^{-1} هیچ نشانی از نانوالیاف ندارند. با افزایش وزن مولکولی تا 600000 gmol^{-1} الکتروریسی آلژینات در درصدهای کم به‌خوبی انجام می‌شود و برای درصدهای بیشتر، نانوالیاف همراه با ذرات در تصاویر میکروسکوپی نمایان هستند. در نهایت، با افزایش وزن مولکولی تا $1000000 \text{ gmol}^{-1}$ الکتروریسی آلژینات در هر دو درصد کم و زیاد بهبود چشمگیری نشان می‌دهد [۲۰]. به‌نظر می‌رسد افزون بر نوع کمک‌فراورش پلیمری و وزن مولکولی آن، تغییر محیط الکتروریسی نیز بتواند بر فرایند الکتروریسی آلژینات موثر باشد.

استفاده از ماده فعال سطحی

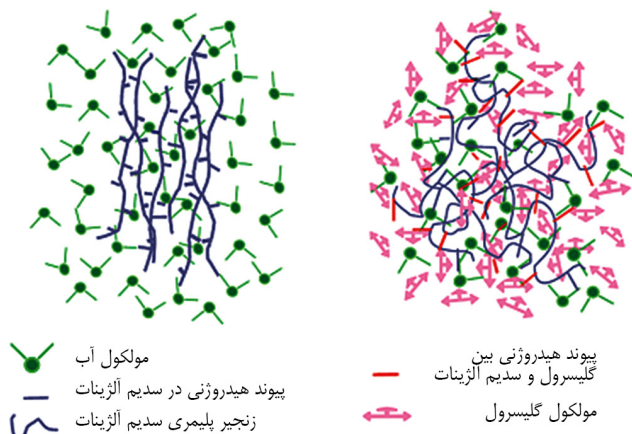
از روش‌های افزایش مقدار آلژینات در نانوالیاف رسیده با وجود پلیمر همراه، استفاده از مواد فعال سطحی است. به‌دلیل برهم‌کنش‌های قطبی-قطبی میان زنجیرهای آلژینات و ترکیبات

به غلظت بهینه گره‌خوردگی در محلول پلیمری، الکتروریسی مناسب کمک‌فراورش پلیمری و نیز برهم‌کنش‌های آلژینات با کمک‌حلال می‌تواند شرایط الکتروریسی آلژینات را آسان کند. از سوی دیگر، پژوهش‌های انجام‌شده درباره اثر وزن مولکولی کمک‌فراورش پلیمری در الکتروریسی آلژینات بیان می‌دارند، با افزایش وزن مولکولی کمک‌فراورش، نه‌تنها الکتروریسی آلژینات بهبود می‌یابد، بلکه سهم وزنی آلژینات در الیاف نهایی نیز افزایش می‌یابد [۲۰].

Saquin و همکاران نشان دادند، با افزایش وزن مولکولی پلی‌اتیلن اکسید از 300000 gmol^{-1} به $2000000 \text{ gmol}^{-1}$ ، سهم وزنی آلژینات در الیاف افزایش چشمگیری می‌یابد. به‌نظر می‌رسد، با افزایش وزن مولکولی پلی‌اتیلن اکسید، تعداد بیشتری از گروه‌های هیدروکسیل آلژیناتی با گروه‌های اتری پلی‌اتیلن اکسید برهم‌کنش دهنده-گیرنده می‌یابند که نتیجه آن، بهبود شرایط سیالیت و الکتروریسی آلژینات است. همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده است، با افزایش وزن مولکولی کمک‌فراورش پلی‌اتیلن



شکل ۲- تصاویر میکروسکوپی از نانوالیاف آلژینات-پلی‌اتیلن اکسید با وزن‌های مولکولی مختلف [۲۰].



شکل ۴- کاهش تعداد پیوندهای هیدروژنی قوی درون مولکولی در قطعات غنی از واحدهای گلوکونیک اسید به واسطه ایجاد پیوندهای برون مولکولی با گروه‌های هیدروکسیل ترکیب گلیسرول و امکان الکترووریسی مخلوط حاصل [۱۶].

نشان داده شده است، به دلیل ساختار صلب واحدهای گلوکونیک اسید که امکان پیوندهای هیدروژنی قوی درون مولکولی را نسبت به واحدهای نرم مانورونیک اسید مهیا می‌سازد، الکترووریسی آلزینات نمی‌تواند به خوبی انجام شود. از این رو، همان طور که پیشتر گفته شد، اگر بتوان این پیوندهای هیدروژنی قوی درون مولکولی را با استفاده از عامل دیگری کاهش داد، انتظار می‌رود، الکترووریسی آلزینات آسان‌تر شود.

گلیسرول ترکیبی با ۳ گروه عاملی هیدروکسیل است که می‌تواند با واحدهای گلوکونیک اسید پیوند هیدروژنی برقرار کند و چگالی پیوندهای هیدروژنی قوی درون مولکولی را در قطعات غنی از واحدهای گلوکونیک اسید کاهش دهد (شکل ۴). نتیجه این موضوع، کاهش سفتی واحدهای گلوکونیک اسید و آسان‌سازی شرایط الکترووریسی آلزینات است. با وجود این لازم به ذکر است، در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۴ انجام شد، پژوهشگران نتوانستند نتایج این پژوهش را تکرار کنند و الکترووریسی آلزینات را با استفاده از گلیسرول ممکن سازند [۲۰].

پایداری الیاف

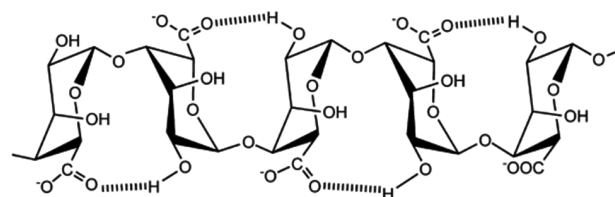
آلزینات ترکیب بسیار آب‌دوستی است، از این رو الیاف حاصل از این پلیمر به راحتی در محیط‌های آبی حل می‌شوند و استحکام خود را از دست می‌دهند. برای ساخت میکروذرات یا ژل‌های حاصل از آلزینات معمولاً از کاتیون‌های دو ظرفیتی مانند یون‌های کلسیم یا ترکیبات دی‌آلدهیدی مانند گلو تار آلدهید استفاده می‌شود. به دلیل سمیت حاصل از گروه‌های آلدهیدی و امکان جایگزینی یون‌های

قطبی غیر یونی مانند تریتون X100 یا حلال دی‌متیل سولفوکسید (DMSO) مقدار وزنی آلزینات در نانوالیاف افزایش می‌یابد [۱۷]. استفاده از تریتون X100 در محلول آلزینات، به تنهایی و بدون استفاده از پلیمر همراه، باعث کاهش قطر دانه‌ها می‌شود، اما همچنان به تشکیل نانوالیاف منجر نمی‌شود. چرا که مشخصه‌یابی محلول‌ها نشان می‌دهد، افزودن این ماده فعال سطحی باعث کاهش کشش سطحی محلول آلزینات می‌شود، اما گرانی و رسانایی محلول تغییری نمی‌کند و در مقدار گره‌خوردگی زنجیرهای آلزینات در محلول نیز تغییری حاصل نمی‌شود [۲۰].

همچنین در پژوهش دیگری نشان داده شده است، استفاده از تریتون X100 به تنهایی و بدون DMSO اثری بر افزایش مقدار آلزینات در محلول قابل الکترووریسی ندارد. در این پژوهش، با افزودن ۰/۵٪ وزنی از تریتون X100 در کنار ۵٪ از کمک حلال DMSO، الیاف بی‌دانه با مقدار آلزینات بیش از ۴۰٪ وزنی نسبت به پلیمر تولید شد. علت این موضوع می‌تواند گشتاور قطبی زیاد این کمک حلال باشد که باعث ایجاد، برهم‌کنش‌های قطبی-قطبی بین آن و زنجیرهای آلزینات شده و از مقدار برهم‌کنش‌های درون مولکولی آلزینات بکاهد. این برهم‌کنش‌ها مانعی برای الکترووریسی محسوب می‌شوند [۱۷].

استفاده از گلیسرول برای الکترووریسی آلزینات

از دیگر روش‌های بهبود الکترووریسی آلزینات، افزایش گرانی و محلول آن با استفاده از حلال‌های قطبی دارای پروتون، مانند گلیسرول است. این حلال، نه تنها موجب افزایش گرانی محلول آلزینات می‌شود، بلکه کشش سطحی و رسانندگی الکتریکی محلول را کاهش می‌دهد. تصور بر این است که استفاده از گلیسرول موجب تغییر ویژگی‌های رئولوژی محلول و افزایش گره‌خوردگی زنجیرهای پلیمری می‌شود. Nie و همکاران نشان دادند، اگر محیط آبی که برای الکترووریسی آلزینات استفاده می‌شود با مخلوطی از آب-گلیسرول جایگزین شود، الکترووریسی آلزینات به طور چشمگیری بهبود می‌یابد [۱۶]. همان‌طور که در شکل ۳



شکل ۳- پیوندهای هیدروژنی قوی درون مولکولی بین واحدهای گلوکونیک اسید آلزینات [۱۶].

باعث ایجاد فعالیت‌های زیستی در ساختار آلزایم شود. به عنوان مثال، صابری و همکاران نشان دادند، با افزودن شیشه زیست‌فعال تا مقدار ۱۰٪ وزنی با قراردعی داربست‌های الکترورسی شده پلی‌وینیل‌الکل-آلزایم در محیط مایع مشابه بدن موجودات زنده (SBF)، ذرات هیدروکسی‌آپاتیت تشکیل می‌شود که جزء مهم ساختار معدنی استخوان هستند [۲۸].

در برخی از کاربردها از جمله تولید زخم‌پوش، دارابودن خواص ضدباکتریایی از اهمیت زیادی برخوردار است. در این راستا، استفاده از موادی با خاصیت ضد میکروبی و ضدباکتریایی در ساختار داربست‌های الکترورسی شده بسیار مورد توجه قرار گرفته است. روشی برای انجام این کار، استفاده از این مواد در محلول الکترورسی است. در یک مورد، سیروفلاکساسین به مقدار ۰/۵-۰/۲-۰/۱ وزنی به محلول آلزایم و پلی‌اتیلن‌اکسید اضافه شده و محلول حاصل در شرایط معمول الکترورسی شد. مشخصه‌یابی محلول و الیاف نهایی نشان داد، افزودن سیروفلاکساسین به محلول الکترورسی، باعث رهایش کنترل‌شده آن از نانوالیاف می‌شود، ولی تغییری در گرانی و کشش سطحی محلول ایجاد نمی‌کند [۲۹]. همچنین، روش دیگری برای ایجاد خاصیت ضدباکتریایی، پوشش‌دهی مواد روی نانوالیاف رسیده است. در این راستا، در مطالعه‌ای که اخیراً انجام شده است، نانوذرات نقره-کیتوسان که دارای خاصیت ضدباکتریایی هستند با استفاده از برهم‌کنش‌های الکتروستاتیکی روی نانوالیاف آلزایم و پلی‌اتیلن‌اکسید پوشش‌یافته و پلی‌الکترولیت پایداری حاصل شده است [۳۰]. داربست حاصل با دارابودن خواص ضد میکروبی می‌تواند گزینه مناسبی برای تولید زخم‌پوش باشد.

برخی پلی‌ساکاریدهای با منشأ حیوانی نظیر هپارین و کندروتین سولفات به‌طور طبیعی در ساختار شیمیایی دارای گروه‌های عاملی سولفات هستند. پژوهش‌ها نشان داده است، وجود گروه‌های سولفات در ساختار شیمیایی پلی‌ساکاریدهای دارای واحدهای یورونیک اسید باعث ایجاد مجموعه‌ای از فعالیت‌های زیستی و درمانی می‌شود. برای مثال، هپارین دارای خواص ضدانعقاد خون است، در حالی که هپارین فاقد گروه‌های سولفات، این ویژگی را ندارد. کندروتین سولفات و درماتان سولفات نیز خواص مشابهی با هپارین نشان می‌دهند، اما معادل ساختاری سولفات‌دار نشده آن‌ها، این ویژگی را ندارد. این مشاهدات و موارد مشابه موجب این نتیجه‌گیری می‌شود که ایجاد گروه‌های سولفات در ساختار شیمیایی پلی‌ساکاریدهای غیرسولفات‌دار، ممکن است باعث ایجاد فعالیت‌های زیستی مشابه شود [۲۷]. در این راستا، دائمی و

کلسیم با یون‌های سدیم در محیط درون‌تنی، این الیاف پایداری خود را از دست داده و برای کاربردهای درون‌تنی مناسب نیستند. از روش‌هایی که می‌توان پایداری این الیاف را در محیط درون‌تنی افزایش داد، استفاده از ترکیبات اسیدی مانند تری‌فلوئورواستیک اسید و ایجاد نانوالیاف آلزایم-اسید است. به دلیل وجود گروه‌های کربوکسیلات در ساختار شیمیایی آلزایم و امکان تبادل یون‌های سدیم و پروتون در محیط اسیدی، گروه‌های سدیم کربوکسیلات به کربوکسیلیک اسید تبدیل می‌شوند. از سوی دیگر حلقه‌های یورونیک اسید، سازنده توالی‌های آلزایم، که با پیوندهای اتری به یکدیگر متصل هستند، به شدت در محیط اسیدی مستعد شکست و تخریب می‌شوند. نتیجه این رخدادهای شیمیایی، تخریب ساختار شیمیایی آلزایم، جدا شدن حلقه‌ها از یکدیگر و در نهایت کاهش وزن مولکولی زنجیرهای آن است [۲۷].

از سوی دیگر، زمانی که گروه‌های کربوکسیلات موجود در ساختار شیمیایی آلزایم به گروه‌های اسیدی تبدیل می‌شوند، پروتون موجود در ساختار کربوکسیلیک اسید می‌تواند واکنش خودکاتالیزگری پیوندهای گلیکوزیدی بین حلقه‌های آلزایم را سرعت بخشد و موجب زیست‌تخریب پذیری پلیمر حاصل شود. بنابراین می‌توان انتظار داشت، در صورتی که نانوالیاف آلزایم حاصل از الکترورسی با ترکیبی مانند تری‌فلوئورواستیک اسید به نانوالیاف نامحلول تبدیل شوند، هر دو ویژگی زیست‌تخریب‌پذیری و افزایش پایداری حاصل می‌شود. نکته دیگر، واکنش بسیار سریع تبادل یون‌های سدیم و پروتون است که به واسطه آن، شکل‌شناسی نانوالیاف نیز تغییری نمی‌کند. حاجی‌علی و همکاران نشان دادند، نانوالیاف پایدار شده با این روش، نسبت به سلول‌های فیبروبلاست غیرسمی هستند که این موضوع کاربرد آن‌ها را برای داربست‌های زیستی ممکن می‌سازد [۲۲].

بهبود فعالیت‌های زیستی نانوالیاف

آلزایم با وجود دارا بودن ویژگی‌هایی چون عدم سمیت و زیست‌سازگاری، به دلیل منشأ گیاهی آن فاقد نقاط اتصال سلولی است. همچنین، به دلیل ویژگی آب‌دوستی زیاد، مانع جذب پروتئین در محیط درون‌تنی می‌شود. اصلاح شیمیایی آلزایم و افزودن پپتیدهای شامل نقاط اتصال سلولی، همچون پپتید آرژنین-گلاسیسین-آسپارتیک اسید (RGD) می‌تواند به چسبندگی بیشتر و رشد سلول‌ها در سطح نانوالیاف آلزایم منجر شود [۱۸]. عامل‌دار کردن آلزایم با سایر گروه‌های عاملی یا افزودن عوامل معدنی زیست‌فعال نیز، افزون بر بهبود ویژگی‌های مکانیکی، می‌تواند

مطلوب، کاربردهای پزشکی بسیاری را در شکل نانوالیاف رسیده داراست. با وجود این، الکترووریسی این پلیمر به‌تنهایی تا امروز امکان‌پذیر نبوده و روش‌های به‌کارگرفته‌شده برای حل این چالش نتوانسته‌اند الیافی با خلوص زیاد آلژینات تولید کنند. استفاده از کمک‌فراورش‌هایی چون پلی‌اتیلن اکسید و پلی‌وینیل کلرید از معمول‌ترین روش‌ها برای رسیدن آلژینات است. با این حال، مقدار آلژینات در الیاف بدون دانه نهایی در این روش‌ها به کمتر از ۱۰٪ وزنی می‌رسد. توجه به عوامل مؤثر در الکترووریسی آلژینات از جمله مقدار گره‌خوردگی زنجیرهای پلیمری، گرانیوی، کشش سطحی و رسانایی محلول الکترووریسی و نیز نحوه تأثیر پلیمرها یا حلال‌های مختلف بر این عوامل می‌تواند راهکارهای جدیدتر یا مؤثرتری را برای الکترووریسی این پلیمر ارزشمند فراهم آورد.

مراجع

- Ramakrishna S., Fujihara K., Teo W.E., Yong T., Ma Z., and Ramaseshan R., Electrospun Nanofibers: Solving Global Issues, *Mater. Today*, **9**, 40-50, 2006.
- Bhardwaj N. and Kundu S.C., Electrospinning: A Fascinating Fiber Fabrication Technique, *Biotechnol. Adv.*, **28**, 325-347, 2010.
- Schiffman J.D. and Schauer C.L., A Review: Electrospinning of Biopolymer Nanofibers and Their Applications, *Polym. Rev.*, **48**, 317-352, 2008.
- Daemi H., Rezaieh Rad R., Adib M., and Barikani M., Sodium Alginate: A Renewable and Very Effective Biopolymer Catalyst for the Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones, *Sci. Iran.*, **21**, 2076-2081, 2014.
- Garg K. and Bowlin G.L., Electrospinning Jets and Nanofibrous Structures, *Biomicrofluidics*, **5**, 013403, 2011.
- Lim C.T., Nanofiber Technology: Current Status and Emerging Developments, *Prog. Polym. Sci.*, **70**, 1-17, 2017.
- Mashayekhi M., Safarzadeh M., and Daemi H., Melt Electrospinning: An Overview on History, Methods and Applications, *Polymerization (Persian)*, **6**, 107-115, 2016.
- Daemi H. and Barikani M., Synthesis and Characterization of Calcium Alginate Nanoparticles, Sodium Homopolymanuronate Salt and Its Calcium Nanoparticles, *Sci. Iran.*, **19**, 2023-2028, 2012.
- Qin Y., Alginate Fibers: An Overview of the Production Processes and Applications in Wound Management, *Polym. Int.*, **57**, 171-180, 2008.
- 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.*, **63**, 2223-2253, 2003.
- Sun Z., Zussman E., Yarin A.L., Wendorff J.H., and Greiner A., Compound Core-Shell Polymer Nanofibers by Co-electrospinning, *Adv. Mater.*, **15**, 1929-1932, 2003.
- Safi S., Morshed M., Hosseini Ravandi S.A., and Ghiaci M., Study of Electrospinning of Sodium Alginate, Blended Solutions of Sodium Alginate/Poly(vinyl alcohol) and Sodium Alginate/Poly(ethylene oxide), *J. Appl. Polym. Sci.*, **104**, 3245-3255, 2006.
- Bhattarai N., Li Z., Edmondson D., and Zhang M., Alginate-Based Nanofibrous Scaffolds: Structural, Mechanical, and Biological Properties, *Adv. Mater.*, **18**, 1463-1467, 2006.
- Daemi H., Mashayekhi M., and Pezeshki-Modaress M., Facile Fabrication of Sulfated Alginate Electrospun Nanofibers, *Carbohydr. Polym.*, **198**, 481-485, 2018.
- Fang D., Liu Y., Jiang S., Nie J., and Ma G., Effect of Intermolecular Interaction on Electrospinning of Sodium Alginate, *Carbohydr. Polym.*, **85**, 276-279, 2011.

16. Nie H., He A., Zheng J., Xu S., Li J., and Han C.C., Effects of Chain Conformation and Entanglement on the Electrospinning of Pure Alginate, *Biomacromolecules*, **9**, 1362-1365, 2008.
17. Bhattarai N. and Zhang M., Controlled Synthesis and Structural Stability of Alginate-Based Nanofibers, *Nanotechnology*, **18**, 455601, 2007.
18. Jeong S.I., Krebs M.D., Bonino C.A., Khan S.A., and Alsberg E., Electrospun Alginate Nanofibers with Controlled Cell Adhesion for Tissue Engineering, *Macromol. Biosci.*, **10**, 934-943, 2010.
19. Rošic R., Pelipenko J., Kocbek P., Baumgartner S., Bešter-Rogač M., and Kristl J., The Role of Rheology of Polymer Solutions in Predicting Nanofiber Formation by Electrospinning, *Eur. Polym. J.*, **48**, 1374-1384, 2012.
20. Saquing C.D., Tang C., Monian B., Bonino C.A., Manasco J.L., Alsberg E., and Khan S.A., Alginate-Polyethylene Oxide Blend Nanofibers and the Role of the Carrier Polymer in Electrospinning, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **52**, 8692-8704, 2013.
21. Leung V., Hartwell R., Elizei S.S., Yang H., Ghahary A., and Ko F., Postelectrospinning Modifications for Alginate Nanofiber-Based Wound Dressings, *J. Biomed. Mater. Res. Part B*, **102**, 508-515, 2014.
22. Hajiali H., Heredia-Guerrero J.A., Liakos I., Athanassiou A., and Mele E., Alginate Nanofibrous Mats with Adjustable Degradation Rate for Regenerative Medicine, *Biomacromolecules*, **16**, 936-943, 2015.
23. Wongkanya R., Chuysinuan P., Pengsuk C., Techasakul S., Lirdprapamongkol K., Svasti J., and Nooeaid P., Electrospinning of Alginate/Soy Protein Isolated Nanofibers and Their Release Characteristics for Biomedical Applications, *J. Sci.: Adv. Mater. Devices*, **2**, 309-316, 2017.
24. Lee Y.J., Shin D.S., Kwon O.W., Park W.H., Choi H.G., Lee Y.R., Han S.S. et al., Preparation of Atactic Poly(vinyl alcohol)/Sodium Alginate Blend Nanowebs by Electrospinning, *J. Appl. Polym. Sci.*, **106**, 1337-1342, 2007.
25. Islam M.S. and Karim M.R., Fabrication and Characterization of Poly(vinyl alcohol)/Alginate Blend Nanofibers by Electrospinning Method, *Colloids Surf., A*, **366**, 135-140, 2010.
26. Shalumon K.T., Anulekha K.H., Nair S.V., Nair S.V., Chennazhi K.P., and Jayakumar R., Sodium Alginate/Poly(vinyl alcohol)/Nano ZnO Composite Nanofibers for Antibacterial Wound Dressings, *Int. J. Biol. Macromol.*, **49**, 247-254, 2011.
27. Guo S.Y.C. and Conrad E.H., Process for the Sulfation of Uronic Acid-Containing Polysaccharides, *US Pat. 6,388,060*, 2002.
28. Rafienia M., Saberi A., and Poorazizi E., A Novel Fabrication of PVA/Alginate-Bioglass Electrospun for Biomedical Engineering Application, *Nanomed. J.*, **4**, 152-163, 2017.
29. Kyzioł A., Michna J., Moreno I., Gamez E., and Irusta S., Preparation and Characterization of Electrospun Alginate Nanofibers Loaded with Ciprofloxacin Hydrochloride, *Eur. Polym. J.*, **96**, 350-360, 2017.
30. Mokhena T.C. and Luyt A.S., Electrospun Alginate Nanofibres Impregnated with Silver Nanoparticles: Preparation, Morphology and Antibacterial Properties, *Carbohydr. Polym.*, **165**, 304-312, 2017.