

## واژه‌های کلیدی:

داربست‌ها  
زیست‌سازگار  
مهندسی بافت  
الکتروریسی  
الیاف

# روش‌های تهیه داربست‌های پلیمری و کامپوزیتی در مهندسی بافت

میلاذ انگورج تقوی\*

بابل، دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل، دانشکده مهندسی مواد و صنایع

## چکیده ...

امروزه، ساخت و تهیه داربست‌های زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر برای جایگزینی و بهبود بافت‌های آسیب‌دیده به کمک مهندسی بافت، توجه محققان را به خود جلب کرده است. مواد زیستی ایده‌آل برای داربست‌های مهندسی بافت باید خواص سطحی مناسب، حداقل تطابق مکانیکی با بافت آسیب‌دیده، حمایت فرایندهای سلولی و توانایی رگ‌زایی را داشته باشند. داربست‌ها با توجه به زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری مناسب و سطح تخلخل بالا، باید شرایط مطلوبی برای جایگزینی بافت آسیب‌دیده فراهم کنند. روش‌های متفاوتی برای ساخت داربست‌ها با اهداف مهندسی بافت وجود دارد. از مهم‌ترین این فرایندها می‌توان به روش خودتجمعی، جدایش فازی، اسفنج‌گاز/فروشویی ذره‌ای، امولسیون انجماد-خشک‌کردن، اتصال رشته‌ای، الکتروریسی و... اشاره کرد. از میان روش‌های ذکر شده الکتروریسی توجه بیشتری را به خود اختصاص داده است. روش الکتروریسی به دلیل راه‌اندازی آسان، مقرون‌به‌صرفه بودن، سطح مخصوص بالا، انتخاب مواد متنوع، کنترل قطر الیاف، امکان صنعتی‌سازی و تشابه الیاف به ماتریس خارج سلولی نسبت به سایر روش‌ها برتری دارد. روش‌های دیگر محدودیت‌هایی شامل زمان‌بر بودن، غیرقابل کنترل بودن آرایش الیاف و عدم امکان صنعتی‌سازی را دارند. هدف از این مطالعه، مروری بر روش‌های تهیه داربست‌های پلیمری و کامپوزیتی برای ترمیم بافت آسیب‌دیده است.

\*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

Milad.a.taghavi133@gmail.com

## ۱ مقدمه

مهندسی بافت وجود دارد. از مهم ترین این فرایندها می توان به روش خودتجمعی (Self-Assembly) [۱۲،۱۱]، جدایش فازی (Phase Separation) [۱۲،۱۱]، اسفنج گاز/فروشویی ذره ای (Gas Foaming/Particulate Leaching) [۱۴،۱۳]، امولسیون انجماد-خشک کردن (Emulsification) [۱۴،۱۳]، اتصال رشته ای (Fiber Bonding) [۱۴،۱۳]، الکتروریسی (Electrospinning) [۱۵،۱۱]، و... اشاره کرد که در تحقیق حاضر به مرور آن ها پرداخته می شود.

### ۳-۱ روش خودتجمعی

خودتجمعی یکی از روش هایی است که برای تهیه داربست های زیستی نانولیفی به کار می رود. در این روش ذرات، مولکول ها و اتم ها با خواص فیزیکی و شیمیایی مشابه با رویکردی پایین به بالا از طریق نیروهای غیرکووالانسی مانند پیوند هیدروژنی، پیوند یونی، پیوند هیدروژنی با آب و واکنش الکترواستاتیک در کنار یکدیگر قرار می گیرند. اگرچه هر کدام از این نیروها ضعیف هستند ولی تعامل جمعی آن ها ساختار بسیار پایداری ایجاد می کند که می تواند به ویژگی های ساختاری سامانه های زیستی بسیار نزدیک باشد. گزارش شده با این روش، نانوالیاف پپتیدی دو محیط دوست ((Peptide-amphiphile (PA)) برای پیوند سلولی و هدایت معدنی شدن از هیدروکسی آپاتیت ((Hydroxyapatite (HA)) و سایر فازهای معدنی به بافت های سخت استخوان و دندان تهیه شده است. نویسندگان گزارش کرده اند که سلول ها درون شبکه داربست ها به طور مطلوبی زنده می مانند و چسبندگی و گسترش مناسبی از خود نشان می دهند و نانوالیاف پپتیدی دو محیط دوست می تواند در پیوند سلول یا سایر بخش های مهندسی بافت مورد استفاده قرار گیرد. در این روش، نانوالیاف متخلخل مشابه با ماتریس خارج سلولی با میانگین قطر ۵ تا ۲۵ نانومتر حاصل می شود (شکل ۱) [۱۶،۱۲].

برای کنار هم قرار گرفتن نانوالیاف می توان از ماشین چرخنده (روتور) استفاده کرد به نحوی که با حرکت سریع و دورانی محفظه، الیاف روی هم فشرده شده، تجمع خواهند کرد [۱۷،۱۲،۱۱]. این روش معایبی همچون فرایندپذیری مشکل و پیچیده، زمان بر بودن، محدود بودن به استفاده از چند پلیمر و عدم توان تولید طولانی مدت و پیوسته الیاف (عدم کنترل ابعاد الیاف) را دارد. در

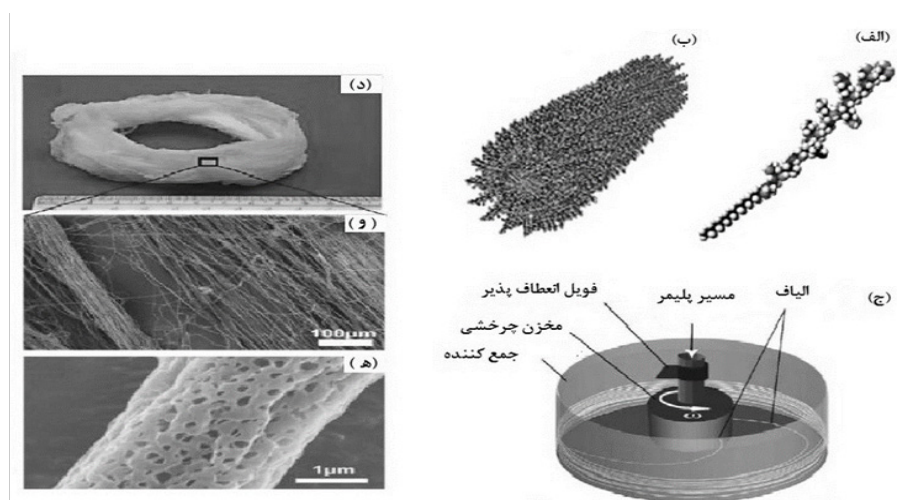
امروزه بابه کارگیری اصول و روش های مهندسی در علوم زیستی برای ساخت جایگزین های زیستی مناسب برای ترمیم و بهبود بافت آسیب دیده، روش مهندسی بافت، شکل گرفته است. داربست ها نقش اساسی را در مهندسی بافت ایفا می کنند. انواع مختلفی از پلیمرهای طبیعی و مصنوعی زیستی و کامپوزیت آن با پلیمر و سرامیک های زیستی برای ساخت داربست ها مورد استفاده قرار گرفته اند. داربست ها در مهندسی بافت باید سه بعدی، زیست تخریب پذیر، زیست سازگار با درصد و اندازه تخلخل مناسب و سطح زیاد باشند. ساختار سه بعدی داربست، مشابه ماتریس خارج سلولی ((Extra Cellular Matrix (ECM)) است. تخلخل های درونی به هم متصل (Inter-Connectivity) داربست ها، شرایط مناسبی برای رشد سلول، ورود مواد غذایی و اکسیژن و همچنین خروج مواد زائد فراهم می کند. با تخریب داربست، همزمان باید بافت جدید تشکیل و جایگزین شود. استحکام مکانیکی داربست باید با بدن تطابق داشته باشد؛ در غیر اینصورت اگر استحکام خیلی بالاتر از بافت باشد سپر تنشی (Stress Shielding) ایجاد می شود و اگر خیلی پایین تر باشد حمایتی از بافت نخواهد کرد. چسبندگی، رشد، مهاجرت و تمایز سلولی ناشی از برهم کنش مثبت داربست با سلول های دیگر خواهد بود [۶-۱].

### ۲ مواد زیستی (Biomaterial) برای داربست های مهندسی بافت

طیف گسترده ای از پلیمرهای طبیعی شامل کلاژن، فیبرین، کیتوسان، ژلاتین، آلجینات و... و پلیمرهای مصنوعی شامل پلی لاکتیک اسید ((Poly(lactic acid) (PLA))، پلی گلیکولیک اسید ((Poly(glycolic acid) (PGA))، پلی اتیلن اکسید ((Poly(ethylene oxide) (PEO))، پلی کاپرولاکتون ((Poly(ε-caprolactone) (PCL)) و... در تهیه داربست ها استفاده شده اند. همچنین کامپوزیت پلیمرها با هم و با سرامیک های زیستی همچون کلسیم فسفات ها، شیشه های زیستی (Bioglass) و شیشه سرامیک در کاربرد بافت سخت مورد مطالعه قرار گرفته است [۱۰،۷].

### ۳ روش های ساخت داربست ها

روش های متفاوتی برای ساخت داربست ها با اهداف



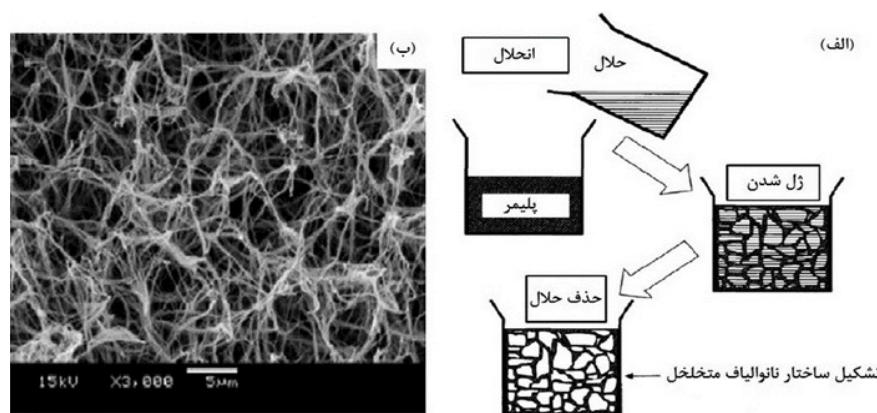
شکل ۱ طرحواره (الف) ساختار مولکولی (ب) نانو ساختار برای ساخت الیاف به روش خود تجمعی [۱۲] (ج) روش روتور برای تجمع نانوالیاف (د) تصویر ۳ بعدی از الیاف تهیه شده (و) میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) از الیاف پلی لاکتیک اسید (ه) مقیاس بالاتر [۱۷].

شده شبکه‌های درهم تنیده با تخلخل بالا (۹۸/۵٪) از پلیمرهای پلی‌ال لاکتیک اسید ((Poly-L-lactic acid)) پلی لاکتیک-گلیکولیک اسید ((PLLA Poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA)) و پلی‌دی‌ال لاکتیک اسید ((DL-lactic acid (PDLA)) با میانگین قطر الیاف ۵۰ تا ۵۰۰ نانومتر با این روش تهیه شده‌اند. قطر الیاف گزارش شده، متناسب با ماتریس خارج سلولی طبیعی است (میانگین قطر الیاف ماتریس خارج سلولی بدن ۵۰ تا ۵۰۰ نانومتر است). [۱۶، ۱۲]. همچنین ژائو (Zhao) و همکاران در سال ۲۰۱۱، داربست‌های کامپوزیتی پلی لاکتیک اسید/ هیدروکسی آپاتیت را با این روش تهیه

ضمن این روش در مقیاس آزمایشگاهی کاربرد دارد؛ با این حال موجب تقلید روند زیستی می‌شود [۱۲].

### ۳-۲ جدایش فازی

این فرایند شامل مراحل مختلف است. با کاهش دمای مواد معمولاً خام (ماده‌ای پلیمری که در حلال مناسب انحلال پیدا کرده است) ژل به وجود می‌آید. ژل تولید شده را در حلال دیگری غوطه‌ور می‌کنند که باعث جدایی ژل از حلال ابتدایی و جدایش بین دو فاز می‌شود. ژل از حلال استخراج شده، پس از انجماد و خشک کردن، نانوالیاف متخلخل به وجود می‌آید (شکل ۲). گزارش



شکل ۲ (الف) طرح‌واره تشکیل نانوالیاف به روش جدایش فازی (ب) ساختار نانولیفی داربست تهیه شده با این روش [۱۲].

محدوده ۱۰۰ تا ۲۰۰ میکرومتر تشکیل می‌شود. از این روش برای مواد حساس به حرارت باتوجه به عدم نیاز به حرارت دهی و حلال آلی استفاده می‌شود؛ اما ممکن است در طول فرایند، ذرات نمک در پلیمر باقی بماند [۱۳، ۱۴، ۱۹، ۲۰]. گزارش شده از این روش برای ترمیم بافت‌های عصب، قرنیه، رگ و استخوان استفاده شده است [۱۳].

روح‌الامین (Rouholamin) و همکاران در سال ۲۰۱۳، اثر مولفه‌های فرایند اسفنج‌گاز/فروشویی ذره‌ای را بر ساختار داربست پلی‌لاکتیک اسید تهیه شده مورد بررسی قرار دادند. نتایج حاصل نشان داد که افزایش فشار گاز  $CO_2$  سبب افزایش انحلال پذیری، تشکیل منافذ ریز با دیواره‌های ضخیم و کاهش دمای انتقال شیشه‌ای در داربست شده است. ولی افزایش دما و اشباع بیشتر، موجب شکل‌گیری منافذ بزرگ‌تر با دیواره‌های ظریف‌تر شده است [۲۱].

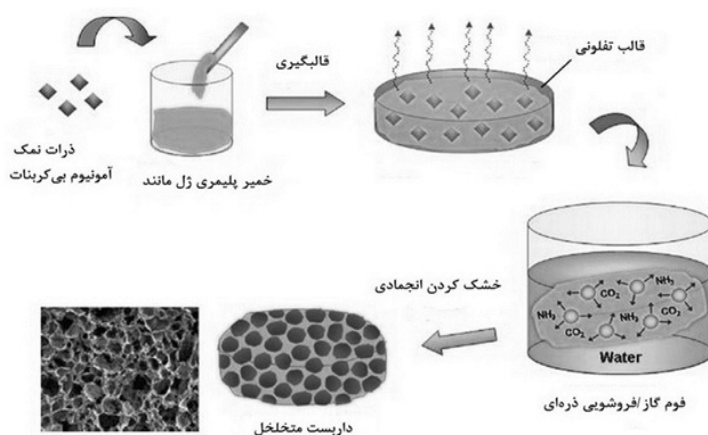
### ۳-۴ امولسیون انجماد-خشک کردن

در این روش پلیمرهای تخریب‌پذیری همچون پلی‌لاکتیک اسید یا پلی‌گلیکولیک اسید در حلال‌های آلی مناسب خود حل و به محلول آب افزوده می‌شود. با شکل‌گیری امولسیون؛ مخلوط با سرعت بالا همزده شده به درون قالب مسی ریخته می‌شود. فاز پراکنده آب و فاز پیوسته آلی حاوی پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر، شکل گرفته است (اجازه جداسازی به دو فاز داده نمی‌شود). سپس قالب برای منجمد شدن به محفظه نیتروژن مایع

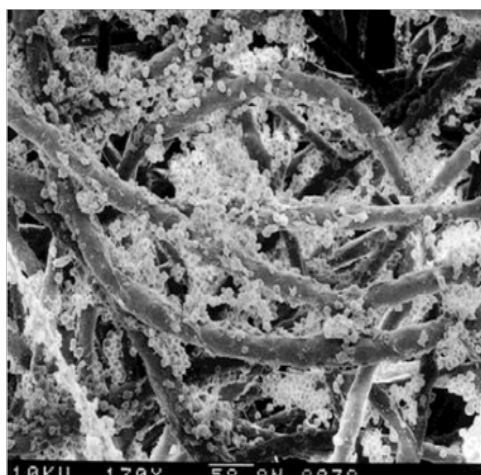
کردند. نتایج حاصل، نشان‌دهنده رشد و تکثیر بهتر سلول‌های استئوبلاست داربست کامپوزیتی پلی‌لاکتیک اسید/هیدروکسی‌آپاتیت در مقایسه با داربست پلی‌لاکتیک خالص است [۱۸]. این روش نیز همانند روش خودتجمعی، محدودیت‌هایی همچون استفاده از چند پلیمر، عدم توانایی تولید طولانی مدت و پیوسته الیاف، نداشتن کنترل برجته‌گیری الیاف و همچنین طولانی بودن زمان فرایند را دارد؛ با این حال فرایند پذیری آسان و آرایش سه‌بعدی متخلخلی از داربست را تهیه می‌کند [۱۱، ۱۲]. این روش می‌تواند در مهندسی بافت استخوان، غضروف، عصب و رگ استفاده شود [۱۳].

### ۳-۳ اسفنج‌گاز/فروشویی ذره‌ای

در این روش از عامل کف‌زا یا نمک اشباع‌کننده (بی‌کربنات آمونیوم) استفاده می‌شود (شکل ۳). ترکیبی از ژل حلال/پلیمر حاوی ذرات نمک بی‌کربنات آمونیوم پراکنده در قالبی ریخته شده، پس از آن در آب گرم غوطه‌ور می‌شود. در این حالت، پلیمر با این گاز اشباع می‌شود. سپس با کاهش فشار روی داربست، حلالیت گاز دی‌اکسید کربن در پلیمر کاهش یافته، گاز از پلیمر خارج و آمونیاک شسته می‌شود. در هنگام حذف حلال، حباب‌های گاز، منافذ سطحی حدود ۳۰ میکرومتری ایجاد کرده‌اند که برای نفوذ و کاشت سلول‌های فیبروبلاست مناسب است. با خروج گاز، حفرات با منافذ بالا و تخلخل‌های درونی به هم متصل، شکل می‌گیرد. داربست‌هایی با تخلخل بالا و توزیع یکنواخت در



شکل ۳ نمایشی از فرایند اسفنج‌گاز/فروشویی ذره‌ای [۱۴]



شکل ۴ تصویر SEM داربست شبکه‌ای به هم بافته شده از پلی لاکتیک اسید متصل شده به پلی گلیکولیک اسید بعد از ۲۴ ساعت لانه‌گزینی [۲۶].

بین الیاف غیرمتصل و ماتریس متصل شده است. سلول‌های گرد شده در بالای لایه به خوبی گسترش و چسبندگی بر روی الیاف پلیمری را نشان می‌دهد (شکل ۴). گزارش شده برای ترمیم بافت عضله صاف از این روش و پلیمرها استفاده شده است [۲۶].

### ۳-۶ الکترورسی

فرایند الکترورسی از پرکاربردترین روش‌های تولید داربست‌های مهندسی بافت است. در الکترورسی با ایجاد میدان الکتریکی از طریق ولتاژ بالا که به سیال پلیمری (پلیمر حل شده در حلال مناسب یا کامپوزیت پلیمر با سرامیک) اعمال می‌شود، بارهایی در آن‌ها تولید خواهد شد. هنگامی که بارها در سیال به مقدار بحرانی می‌رسد؛ با تشکیل مخروط تیلور (Taylor Cone)، جت سیال در نوک سوزن تشکیل می‌شود. جت به سمت صفحه جمع‌کننده حرکت می‌کند (شکل ۵) [۲۹، ۱۵، ۱۱-۲۷]. ریزساختار (میانگین و یکنواختی قطر الیاف) الکترورسی شده به مولفه‌های زیادی بستگی دارد. این مولفه‌ها به سه گروه مولفه محلول پلیمری، مولفه دستگامی و مولفه محیطی تقسیم می‌شوند. به طور مثال تأثیر مولفه دستگامی (فاصله بین نوک سوزن و صفحه جمع‌کننده، ولتاژ و نرخ جریان) با غلظت پلیمر بر قطر الیاف الکترورسی شده در شکل ۶ نشان داده شده است. همان‌طور که در نمودارها نشان داده شده؛ فاصله و نرخ

در دمای ۱۹۶- انتقال پیدا می‌کند و در نهایت با انتقال به خشک‌کن انجمادی، آب و حلال آلی از محیط خارج می‌شود و به جای بلورهای یخی، حفرات شکل می‌گیرد. از این روش برای تهیه داربست‌ها با منافذ بیش‌تر و دیواره ضخیم‌تر استفاده می‌شود [۲۲، ۱۴، ۱۳].

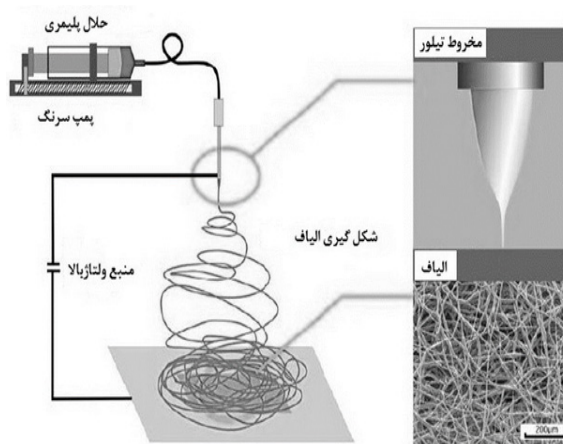
وونگ (Whang) و همکاران با همین روش و با تغییر مولفه‌های پردازش مانند کسر حجم آب، درصد وزن پلیمری و وزن مولکولی پلیمر، داربست پلی لاکتیک گلیکولیک اسید با تخلخل ۹۵-۹۱% و اندازه منافذ تا ۲۰۰ میکرومتر و اتصالات درونی متقابل تهیه کردند. در این روش دو لایه ناپیوسته، همگن می‌شوند تا امولسیون آب در روغن ایجاد شود و سپس در نیتروژن مایع خنک شده و در نهایت برای تولید ساختار متخلخل، خشک می‌شوند. این داربست‌ها ممکن است در برنامه‌های کاربردی به عنوان سازه‌ای که بافت را در طول عملیات بازسازی حمایت کند، استفاده شوند [۲۲]. همچنین داربست‌های متخلخل پلی هیدروکسی بوتیرات کو هیدروکسی والرات (3-hydroxybutyrate-co-3-(PHBV)) (Poly hydroxyvalerate) با همین روش تهیه شد. گزارش شده غلظت پلیمر و نسبت آبی به حلال در امولسیون‌ها دو مولفه اصلی در کیفیت بخشی داربست است [۲۳].

### ۳-۵ اتصال رشته‌ای

داربست‌های سه‌بعدی متخلخل با پیوند الیاف پلیمری به الیاف پلیمر ثانویه به وجود می‌آید. در نقطه عبور و تقاطع دو الیاف، حفرات تشکیل می‌شوند. با این وجود، به دلیل ضعف در خواص مکانیکی (پایداری کم) الیاف، کنترل تخلخل و انتخاب حلال‌ها مشکلاتی در استفاده از این روش وجود دارد [۲۵، ۲۴، ۱۴]. داربست‌های نانولیفی پلیمری پلی لاکتیک اسید، پلی گلیکولیک اسید با این روش تهیه شدند. در این حالت پلی لاکتیک اسید را در حلال مناسب (کلرید متیلن) حل کرده، سپس با فروبردن الیاف پلی گلیکولیک اسید در محلول پلی لاکتیک اسید و کاهش دمای محلول، شکل منجمد شده دو پلیمر تشکیل می‌شود. با حذف پلی لاکتیک اسید از محیط از طریق حل مجدد در کلرید متیلن، داربست شبکه‌ای به هم بافته شده‌ای از الیاف پلی گلیکولیک اسید متصل شده به پلی لاکتیک اسید حاصل می‌شود. نتایج حاصل از کشت سلول و لانه‌گزینی بعد از ۲۴ ساعت بیانگر چسبندگی و گسترش بسیاری از سلول‌ها در

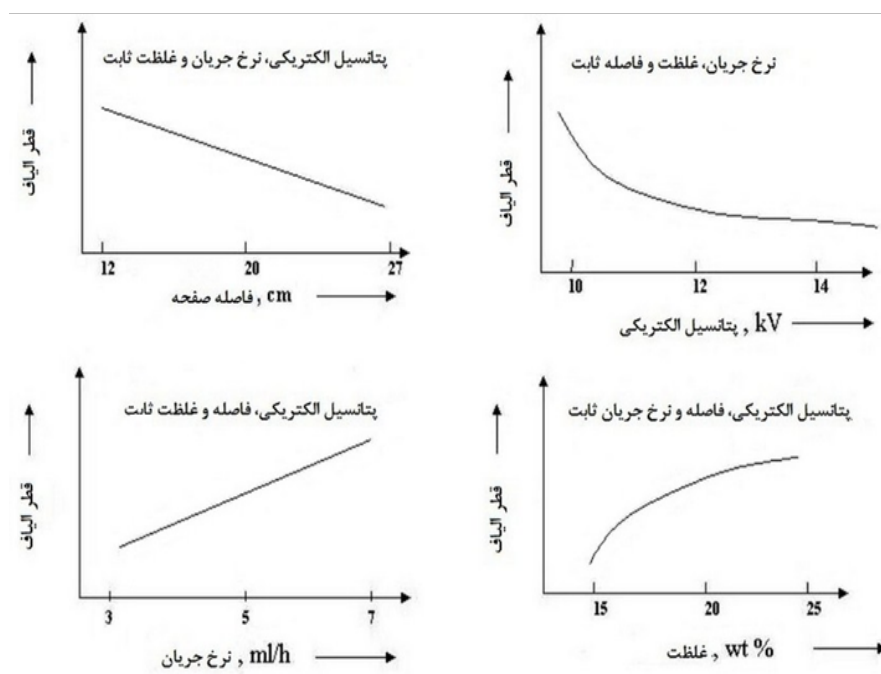
الیاف به ترتیب به صورت خطی و غیرخطی افزایش پیدا کرده است [۱۵]. با روش الکتروریسی به اشکال مختلفی از نانوالیاف می‌توان دست یافت که در شکل ۷ نشان داده شده است [۳۰]. این روش کاربرد وسیعی در حوزه‌های مختلف مهندسی بافت از جمله استخوان، غضروف، عصب و... دارد [۱۶].

روش الکتروریسی به دلیل تهیه داربست نانولیفی مشابه با ماتریس خارج سلولی، راه‌اندازی آسان، مقرون به صرفه بودن، سطح مخصوص بالا، انتخاب طیف وسیعی از مواد، کنترل قطر الیاف و امکان صنعتی‌سازی، توجه بسیاری از پژوهشگران را به خود جلب کرده است. اما با توجه به این‌که اکثر حلال‌هایی که برای ساخت محلول الکتروریسی به کار می‌روند، سمی هستند این نگرانی وجود دارد که در داربست‌ها، حین ساختن باقی بمانند و در هنگام برهم کنش داربست سلول موجب مرگ سلولی شوند. نفوذ سلولی ضعیف به درون هسته داربست‌ها و عدم ایمنی دستگاه‌ها (خصوصاً دستگاه‌های دستی) با توجه به استفاده از ولتاژ بالا از ضعف‌های این روش محسوب می‌شوند [۱۶، ۱۲].

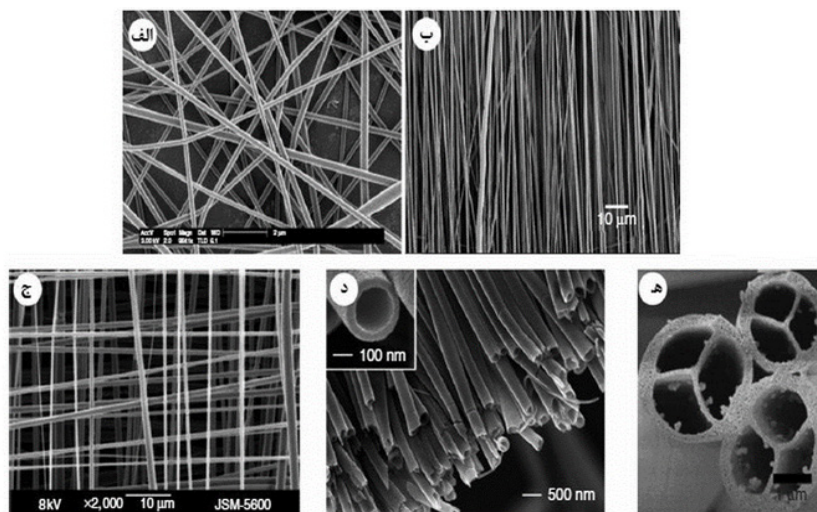


شکل ۵ طرحواره دستگاه الکتروریسی. سامانه شامل پمپ سرنگ، سرنگ، منبع ولتاژ بالا و صفحه جمع‌کننده است [۱۵].

جریان، رابطه خطی با قطر الیاف دارد ولی پتانسیل الکتریکی و غلظت، رابطه غیرخطی با قطر الیاف دارد. به گونه‌ای که نشان داده شده با افزایش فاصله و ولتاژ، قطر الیاف به ترتیب به صورت خطی و غیرخطی کاهش پیدا کرده است (با ثابت در نظر گرفتن سایر مولفه‌ها). همچنین با افزایش نرخ جریان و غلظت، قطر



شکل ۶ تأثیر فاصله، پتانسیل الکتریکی، نرخ جریان و غلظت پلیمر بر قطر الیاف الکتروریسی شده [۱۵].



شکل ۷ تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) نانوالیاف پلیمری با ریزساختارهای مختلف (الف) نانوالیاف پلی‌وینیل پیرولیدین (PVP) با جهت‌گیری (آرایش) تصادفی، (ب) نانوالیاف آرایش یافته PCL، (ج) نمدهای الکترورسی شده پلی‌گلیکولیک (د) الیاف توخالی  $\text{TiO}_2/\text{PVP}$  و (ه) لوله‌های  $\text{TiO}_2$  چند کاناله [۳۰].

#### ۴ نتیجه‌گیری

سطح تخلخل بالا و منافذ داخلی متقابل می‌توانند شرایط مناسبی را برای جایگزینی بافت آسیب‌دیده فراهم کنند. از میان روش‌ها، الکترورسی به دلیل راه‌اندازی آسان، مقرون به صرفه بودن، سطح مخصوص بالا، انتخاب مواد متنوع و امکان صنعتی‌سازی، توجه بسیاری از جوامع علمی و پژوهشگران را به خود جلب کرده است.

تهیه داربست‌های مهندسی بافت با روش‌های خودتجمعی، جدایش فازی، اسفنج گاز/فروشویی ذره‌ای، امولسیون انجماد-خشک کردن، اتصال رشته‌ای و الکترورسی مورد مطالعه قرار گرفتند. داربست‌ها با توجه به زیست‌سازگاری، تخریب پذیری مناسب، عدم سمیت،

## مراجع

- Jang J.H., Castano O., Kim H. W., Electrospun Materials as Potential Platforms for Bone Tissue Engineering, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 61, 1065–1083, **2009**.
- Mazrooei M., Sebdani M., Fathi M. H., Novel Hydroxyapatite Forsterite Bioglass Nanocomposite Coatings with Improved Mechanical Properties, *J. Alloys Compd.*, 5, 2273-2276, **2011**.
- Johari N., Fathi M. H., Golozar M. A., Fabrication Characterization and Evaluation of the Mechanical Properties of Poly (E-Caprolactone)/Nano-Fluoridated Hydroxyapatite Scaffold for Bone Tissue Engineering, *Composites Part B*, 43, 1671–1675, **2012**.
- Guoyou H., Fei L., Xin Z., Yufei M., Yuhui L., Min L., Guorui J., Tian J. L., Genin G.M., Feng X., Functional and Biomimetic Materials for Engineering of the Three-Dimensional Cell Microenvironment, *Chem. Rev.*, 117, 12764-12850, **2017**.
- Hollister S. J., Porous Scaffold Design for Tissue Engineering, *Nat. Mater.*, 4, 518-524, **2005**.
- Cunha C., Panseris S., Antonini S., Emerging Nanotechnology Approaches in Tissue Engineering for Peripheral Nerve Regeneration, *Nanomed.*, 7, 50-59, **2011**.
- Boni R., Azam A., Shavandi A., Clarkson A.N., Current and Novel Polymeric Biomaterials for Neural Tissue Engineering, *J. Biomed. Sci.*, 25, 1-21, **2018**.
- Olszta M. J., Cheng X., Jee S. S., Kumar R., Kim Y. Y., Kaufman M. J., Douglas P., Gower L. B., Bone Structure and Formation: A New Perspective, *Mater. Sci. Eng.: R: Rep.*, 58, 77-116, **2007**.
- Mashak A., A Brief Overview on Biodegradable Polymers in Drug Delivery Systems, *Polym*, 4, 23-35, **2014**.
- Jahanmardi Y., Tavanaie M.A., Tehrani Bagha A.R., Drug Delivery of Nanofibers Based on Biodegradable Synthetic Polymer Blends: A Review, *Polym*, 7, 13-29, **2016**.
- Khezli S., Zandi M., Barzin J., Polyethersulfone-mat Nanofibrous Electrospun Substrates for Application in Membranes: A Review, *Polym*, 5, 4-15, **2015**.
- Beachley V., Wen X., Polymer Nanofibrous Structures: Fabrication, Biofunctionalization, and Cell Interactions, *Prog. Polym. Sci.*, 35, 868–892, **2010**.
- Pedram Rad Z., Mokhtari J., Eskafi Z., A Brief Review on Fabrication Methods of Three-dimensional Porous Scaffolds by Electrospinning-Part II: Chemical Methods, *Polym*, 6, 36-51, **2016**.
- Chung H.J., Park T.G., Surface Engineered and Drug Releasing Pre-Fabricated Scaffolds for Tissue Engineering, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 59, 249-262, **2007**.
- Asmatulu R., Yildirim M. B., Khan W., Adeniji A., Wamocha H., Nanofiber Fabrication and Characterization for the Engineering Education, *Ind. Eng.*, 105, 1-9, **2007**.
- Ramalingam M., Ramakrishna S., Design Strategies of Tissue Engineering Scaffolds with Controlled Fiber Orientation, *Tissue. Eng.*, 13, 1845-1871, **2007**.
- Badrossamay M.R., McIlwee H.A., Goss J.A., Parker K.K., Nanofiber Assembly by Rotary Jet spinning, *Nanomater Lett.*, 10, 2257-61, **2010**.
- Zhao J., Han W., Chen H., Tu M., Zeng R., Shi Y., Preparation, Structure and Crystallinity of Chitosan Nano-fibers by a Solid-liquid Phase Separation Technique, *Carbo Polym*, 83, 1541-1546, **2011**.
- Mooney D.J., Baldwin D.F., Suh N.P., Vacanti J.P., Langer R., Novel Approach to Fabricate Porous Sponges of Poly (D, L-lactic-co-glycolic acid) without the Use of Organic Solvents, *Biomater. Sci., Polym. Ed.*, 7, 23-38, **1996**.
- Nam Y.S., Yoon J.A., Park T.G., A Novel Fabrication Method of Macroporous Biodegradable Polymer Scaffolds Using Gas Foaming Salt as a Porogen Additive, *J. Biomed. Mater. Res. B: Appl Biomater.*, 25, 1-7, **2000**.
- Rouholamin D., Smith P.J., Ghassemieh E., Control of Morphological Properties of Porous Biodegradable Scaffolds Processed by Supercritical CO<sub>2</sub> Foaming, *J. Mater. Sci.*, 48, 3254-3263, **2013**.
- Whang K., Thomas C.H., Healy K.E., Nuber G., A Novel Method to Fabricate Bioabsorbable Scaffolds, *Polymer.*, 36, 837-842, **1995**.
- Mikos A.G., Sarakinos G., Vacanti J.P., Langer R.S., Cima L.G., Biocompatible Polymer Membranes and Methods of Preparation of Three Dimensional Membrane Structures. Google Patents., **1996**.
- Cima L.G., Vacanti J., Vacanti C., Ingber D., Mooney D., Langer R., Tissue Engineering by Cell Transplantation Using Degradable Polymer Substrates, *J. Biomech. Eng.*, 113, 143-151, **1991**.
- Mikos A.G., Bao Y., Cima L.G., Ingber D.E., Vacanti J.P., Langer R., Preparation of Poly (glycolic acid) Bonded Fiber Structures for Cell Attachment and Transplantation, *J Biomed. Mater. Res.*, 27, 183-189, **1993**.
- Kim B.S., Mooney D.J., Engineering Smooth Muscle Tis-



- sue with a Predefined Structure. *J Biomed Mater Res A*, 41, 322-32, **1998**.
27. Bhardwaj N., Kundu S.C., Electrospinning: A Fascinating Fiber Fabrication Technique Biotechnology, *Advances.*, 28, 325-347, **2010**.
28. Xie J., Li X., Xia Y., Putting Electrospun Nanofibers to Work for Biomedical Research, *Macromol. Rapid Commun.*, 29, 1775-1792, **2008**.
29. Liu H., Ding X., Zhou G., Li P., Wei X., Fan Y., Electrospinning of Nanofibers for Tissue Engineering Applications, *J. Nanomater.*, 2013, 1-11, **2013**.
30. Yang Y., Leong K. W., Nanoscale surfacing for Regenerative Medicine, Wiley Reviews Interdisciplinary, *Nanomed. Nanobiotechno.*, 2, 478-495, **2010**.

