فناوری پلیمر ایران
فصلنامه علمی - ترویجی
سال سوم، شماره ۴، شماره پیاپی ۱۲، زمستان ۱۳۹۷
Vol. 3, No. 4, Issue No. 12
Winter 2019, Quarterly
صفحه ۲۳ - ۱۵
Iran Polymer Technology; Research and Development

روش‌های تهیه داربست‌های پلیمری و کامپوزیتی درمهندسی بافت

میلاد انگورج تقوی*

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

چکیده ...

امروزه، ساخت وتهیه 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 وتوانایی رگ‌زایی را داشته باشند. داربست‌ها با توجه به زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری مناسب وسطح 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، اسفنج گاز/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 دیگرمحدودیت‌هایی شامل زمان‌بر بودن، غیرقابل‌کنترل بودن آرایش الیاف وعدم امکان صنعتی‌سازی را دارند.

هدف از این مطالعه، مروری بر روش‌های تهیه داربست‌های پلیمری وکامپوزیتی برای ترمیم بافت آسیب‌دیده است.

واژه‌های کلیدی:

داربست‌ها
زیست‌سازگار
مهندسی بافت
الکتروریسی
الیاف

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:
Milad.a.taghavi133@gmail.com

۱ مقدمه

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 وسطح 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 موادغذایی و اکسیژن و همچنین خروج مواد زائد رافراهم 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 واگر 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 گسترده‌ای 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-caprolacton (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 [۱،۱۰-۷].

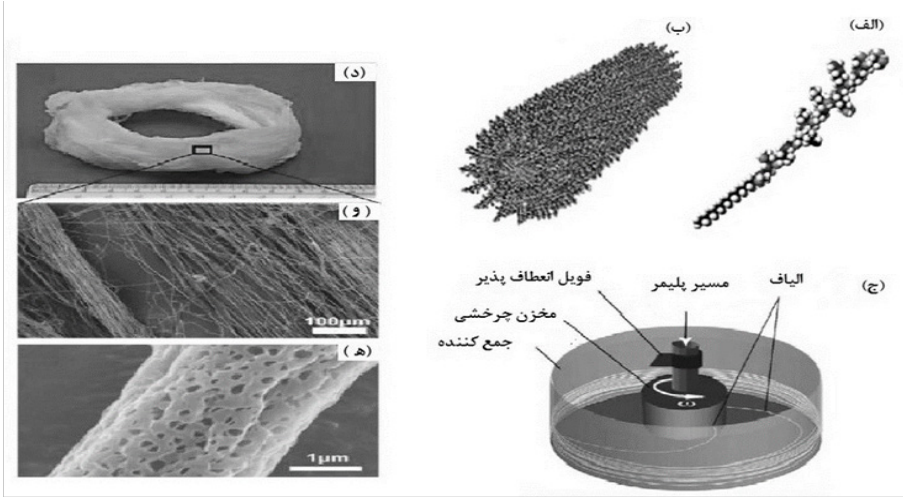
۳ روش های ساخت داربست ها

روش های متفاوتی برای ساخت داربست ها با اهداف مهندسی بافت وجود دارد. از مهم ترین این فرایندها می توان به روش خود تجمعی (Self-Assembly) [۱۲،۱۱]، جدایش فازی (Phase Separation) [۱۲،۱۱]، اسفنج گاز/ فروشویی ذره‌ای (Gas Foaming/Particulate Leaching) [۱۴،۱۳]، امولسیون انجماد-خشک کردن (Emulsification Freeze-Drying) [۱۴،۱۳]، اتصال رشته‌ای (Fiber Bonding) [۱۴]، الکتروریسی (Electrospinning) [۱۵،۱۱]، و... اشاره کرد که درتحقیق حاضر به مرور آن ها پرداخته می شود.

۳-۱ روش خود تجمعی

خود تجمعی 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 ازهیدروکسی 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 دومحیط دوست می تواند در پیوند سلول یا سایربخش های مهندسی بافت مورد استفاده قرارگیرد. 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 قرارگرفتن 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 بربودن، محدود بودن به استفاده از چند پلیمر و عدم توان تولید طولانی مدت و پیوسته الیاف (عدم کنترل ابعاد الیاف) را دارد. در

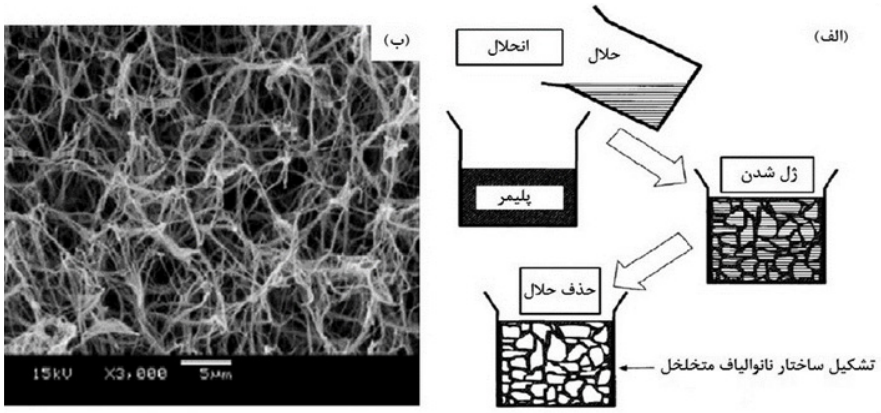


شکل ۱ طرحواره (الف) ساختار مولکولی ب) نانوساختار برای ساخت الیاف به روش خود تجمعی [۱۲] ج) روش روتور برای تجمع نانوالیاف د) تصویر ۳ بعدی از الیاف تهیه شده و) میکروسکوپ الکترونی روبشی(SEM) از الیاف پلی‌لاکتیک اسید هـ) مقیاس بالاتر [۱۷].

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 درحلال مناسب انحلال پیدا کرده است) ژل به‌وجود 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 به‌وجود می‌آید (شکل۲). گزارش شده شبکه‌های درهم تنیده با تخلخل بالا (۹۸/۵%) از پلیمرهای پلی‌ال‌لاکتیک‌اسید ((Poly-L-lactic acid (PLLA))، پلی‌لاکتیک-گلیکولیک‌اسید ((Poly(lactic-co-glycolic acid)(PLGA) و پلی‌دی‌ال‌لاکتیک‌اسید ((Poly-DL-lactic acid(PDLLA) 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 نانومتراست.) [۱۶،۱۲]. همچنین ژائو(Zhao) و همکاران در سال ۲۰۱۱، داربست‌های کامپوزیتی پلی‌لاکتیک‌اسید/ هیدروکسی‌آپاتیت را با این روش تهیه



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

کردند. نتایج حاصل، نشان‌دهنده رشد و تکثیر بهتر سلول‌های استئوبلاست داربست کامپوزیتی پلی‌لاکتیک اسید/هیدروکسی آپاتیت 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 برجهت‌گیری الیاف وهمچنین طولانی بودن زمان فرایند را دارد؛ با این حال فرایندپذیری آسان و آرایش سه‌بعدی متخلخلی از داربست را تهیه می‌کند [۱۲،۱۱]. این روش می‌تواند در مهندسی بافت استخوان، غضروف، عصب و رگ استفاده شود [۱۳].

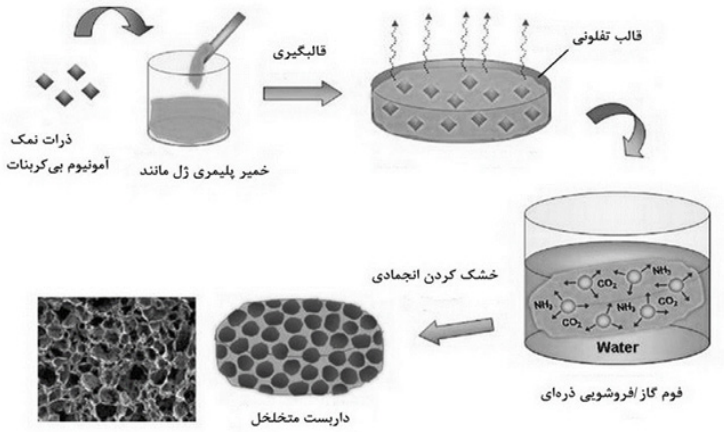
۳-۳ اسفنج گاز/فروشویی ذره‌ای

در این روش از عامل کف‌زا یا نمک اشباع‌کننده (بی‌کربنات آمونیوم) استفاده می‌شود (شکل۳). ترکیبی از ژل حلال/پلیمر حاوی ذرات نمک بی‌کربنات آمونیوم پراکنده در قالبی ریخته شده، پس از آن در آب گرم غوطه‌ور می‌شود. دراین حالت، پلیمر با این گازاشباع می‌شود. سپس با کاهش فشار روی داربست، حلالیت گاز دی‌اکسیدکربن در پلیمر کاهش یافته، گاز از پلیمر خارج و آمونیاک شسته می‌شود. در هنگام حذف حلال، حباب‌های گاز، منافذ سطحی حدود ۳۰ میکرومترایجاد کرده‌اند که برای نفوذ وکاشت سلول‌های فیبروبلاست مناسب است. باخروج گاز، حفرات با منافذ بالا وتخلخل‌های درونی به‌هم‌متصل، شکل می‌گیرد. داربست‌هایی با تخلخل بالا و توزیع یکنواخت در محدوده ۱۰۰ تا ۲۰۰ میکرومتر تشکیل می‌شود. از این روش برای مواد حساس به حرارت باتوجه به عدم نیاز به حرارت‌دهی و حلال آلی استفاده می‌شود؛ اما ممکن است درطول فرایند، ذرات نمک در پلیمر باقی بماند [۲۰،۱۹،۱٤،۱۳]. 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 اسفنج گاز/فروشویی ذره‌ای را بر ساختار داربست پلی‌لاکتیک‌اسید تهیه شده مورد بررسی قرار دادند. نتایج حاصل نشان داد که افزایش فشار گاز CO_2 سبب افزایش انحلال‌پذیری، تشکیل منافذ ریز با دیواره‌های ضخیم وکاهش 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 پلی‌لاکتیک‌اسید یا پلی‌گلیکولیک‌اسید 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



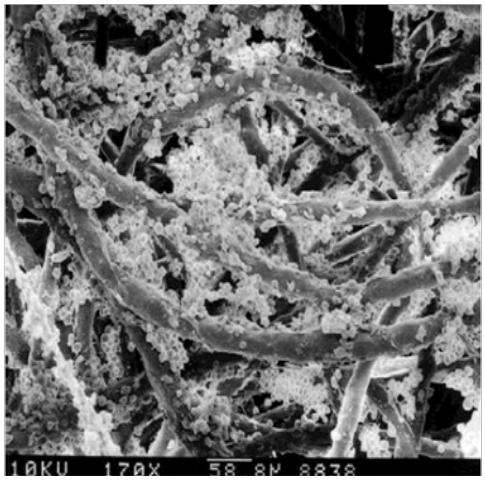
شکل ۳ نمایی از فرایناسفنج گاز/فروشویی ذره‌ای [۱٤]

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].

ونگ (Whang) و همکاران با همین روش و با تغییرمولفه‌های پردازش مانند کسر حجم آب، درصد وزن پلیمری و وزن مولکولی پلیمر، داربست پلی‌لاکتیک گلیکولیک اسید با تخلخل ۹۵-۹۱% و اندازه منافذ تا ۲۰۰ میکرومترو 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 درنهایت برای تولید ساختار متخلخل، خشک می‌شوند. این داربست‌ها ممکن است دربرنامه‌های کاربردی به عنوان سازه‌ای که بافت را در طول عملیات بازسازی حمایت کند، استفاده شوند [۲۲]. همچنین داربست‌های متخلخل پلی‌هیدروکسی بوتیرات کو هیدروکسی والرات 3-hydroxybutyrate -co-3-hydroxyvalerate)((PHBV)) (Poly 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 پلی‌لاکتیک‌اسید، پلی‌گلیکولیک‌اسید با این روش تهیه شدند. دراین حالت پلی‌لاکتیک اسید را در حلال مناسب (کلریدمتیلن) حل کرده، سپس با فروبردن الیاف پلی‌گلیکولیک‌اسید در محلول پلی‌لاکتیک‌اسید وکاهش دمای محلول، شکل منجمد شده دو پلیمر تشکیل می‌شود. با حذف پلی‌لاکتیک‌اسید از محیط از طریق حل مجدد در کلریدمتیلن، داربست شبکه‌ای به هم بافته‌شده‌ای از الیاف پلی‌گلیکولیک‌اسید متصل‌شده به پلی‌لاکتیک‌اسید حاصل می‌شود. نتایج حاصل از کشت سلول و لانه‌گزینی بعد از ۲۴ ساعت بیانگر چسبندگی وگسترش بسیاری از سلول‌ها در

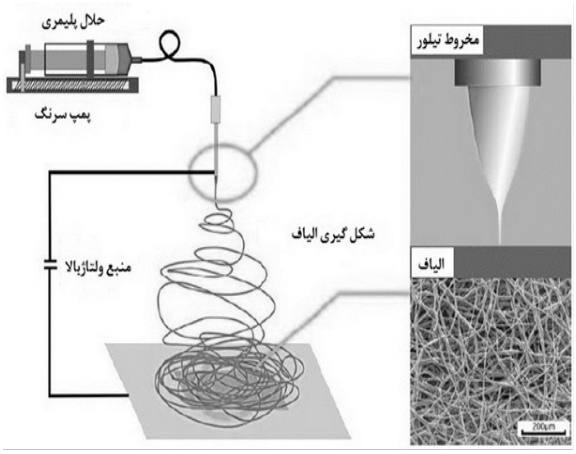


شکل ٤ تصویر SEM داربست شبکه‌ای به‌هم‌بافته‌شده از پلی‌لاکتیک‌اسید متصل‌شده به پلی‌گلیکولیک‌اسید بعد از ۲٤ ساعت لانه‌گزینی [۲٦].

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 (شکل٤). گزارش شده برای ترمیم بافت عضله صاف از این روش و پلیمرها استفاده شده است [۲٦].

۳-۶ الکتروریسی

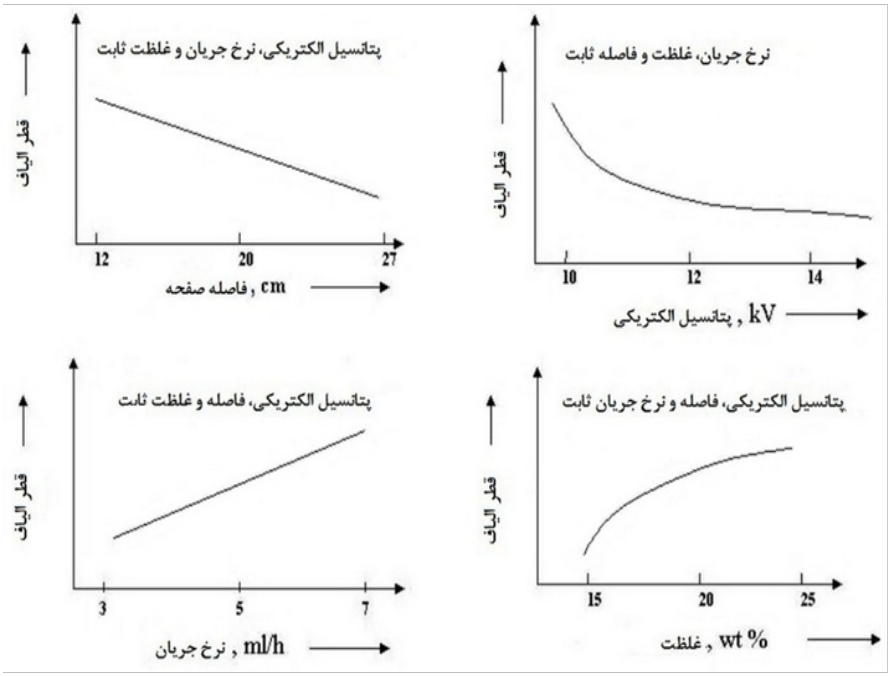
فرایند الکتروریسی از پرکاربرد ترین روش‌های تولید داربست‌های مهندسی بافت است. در الکتروریسی با ایجاد میدان الکتریکی از طریق ولتاژ بالا که به سیال پلیمری (پلیمر حل شده در حلال مناسب یا کامپوزیت پلیمر با سرامیک) اعمال می‌شود، بارهایی در آن‌ها تولید خواهد شد. هنگامی که بارها در سیال به مقدار بحرانی می‌رسد؛ با تشکیل مخروط تیلور (Taylor Cone)، جت سیال در نوک سوزن تشکیل می‌شود. جت به سمت صفحه جمع‌کننده حرکت می‌کند (شکل۵) [۲۹،۱۵،۱۱-۲۷]. ریزساختار (میانگین و یکنواختی قطر الیاف) الکتروریسی شده به مولفه‌های زیادی بستگی دارد. این مولفه‌ها به سه گروه مولفه محلول پلیمری، مولفه دستگاهی و مولفه محیطی تقسیم می‌شوند. به طور مثال تأثیر مولفه دستگاهی (فاصله بین نوک سوزن و صفحه جمع‌کننده، ولتاژ و نرخ جریان) با غلظت پلیمر بر قطر الیاف الکتروریسی شده در شکل ٦ نشان داده شده است. همان‌طور که در نمودارها نشان داده شده؛ فاصله و نرخ



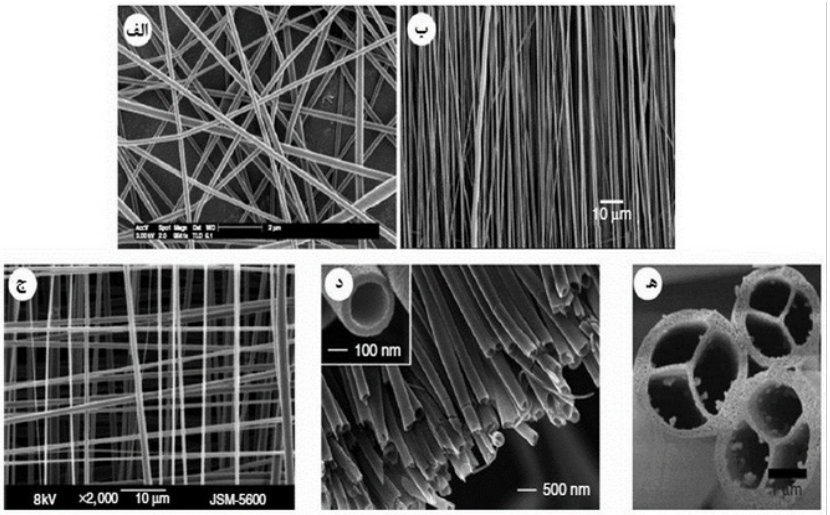
شکل ۵ طرحواره دستگاه الکتروریسی. سامانه شامل پمپ سرنگ، سرنگ، منبع ولتاژبالا و صفحه جمع کننده است [۱۵].

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 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 به‌صرفه بودن، سطح مخصوص بالا، انتخاب طیف وسیعی از مواد، کنترل قطر الیاف و امکان صنعتی سازی، توجه بسیاری از پژوهشگران را به خود جلب کرده است. اما با توجه به این‌که اکثر حلال‌هایی که برای ساخت محلول الکتروریسی به‌کار می‌روند، سمی هستند این نگرانی وجود دارد که در داربست‌ها، حین ساختن باقی بمانند و در هنگام برهم‌کنش 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 ٦ تأثیر فاصله، پتانسیل الکتریکی، نرخ جریان و غلظت پلیمر بر قطر الیاف الکتروریسی شده [۱۵].



شکل۷ تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی(SEM) نانوالیاف پلیمری با ریزساختارهای مختلف (الف) نانوالیاف پلی‌وینیل‌پیرولیدن (PVP) با جهت‌گیری(آرایش) تصادفی، (ب) نانوالیاف آرایش‌یافته PCL، (ج) نمدهای الکتروریسی‌شده پلی‌گلیکولیک (د) الیاف توخالی TiO_2/PVP و (هـ) لوله‌های TiO_2 چند کاناله [۳۰].

۴ نتیجه‌گیری

تهیه داربست‌های مهندسی بافت با روش‌های خودتجمعی، جدایش فازی، اسفنج گاز/فروشویی ذره‌ای، امولسیون انجماد-خشک‌کردن، اتصال رشته‌ای و الکتروریسی مورد مطالعه قرارگرفتند. داربست‌ها با توجه به زیست‌سازگاری، تخریب‌پذیری مناسب، عدم سمیّت، سطح تخلخل بالاو منافذ داخلی متقابل می‌توانند شرایط مناسبی را برای جایگزینی بافت آسیب‌دیده فراهم کنند. از میان روش‌ها، الکتروریسی به دلیل راه‌اندازی آسان، مقرون‌به صرفه بودن، سطح مخصوص بالا، انتخاب مواد متنوع و امکان صنعتی‌سازی، توجه بسیاری از جوامع علمی و پژوهشگران را به خود جلب کرده است.

مراجع

1. Jang J.H., Castano O., Kim H. W.,ElectrospunMaterials as Potential Platforms for Bone Tissue Engineering, *Adv. Drug. Deliv. Rev*., 61, 1065–1083, **2009**.

2. Mazrooei M., Sebdani M.,Fathi M. H., Novel Hydroxyapatite ForsteriteBioglass Nanocomposite Coatings with Improved Mechanical Properties, *J.Alloys Compd*., 5, 2273-2276, **2011**.

3. 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**.

4. 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**.

5. Hollister S. J., Porous Scaffold Design for Tissue Engineering, *Nat.Mater*., 4, 518-524, **2005**.

6. Cunha C., Panseris S.,Antonini S., Emerging Nanotechnology Approaches in Tissue Engineering for Peripheral Nerve Regeneration, *Nanomed*., 7, 50-59, **2011**.

7. 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**.

8. 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**.

9. Mashak A., A Brief Overview on Biodegradable Polymers in Drug Delivery Systems, *Polym*, 4, 23-35, **2014**.

10. 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**.

11. Khezli S., Zandi M., Barzin J., Polyethersulfone-mat Nanofibrous Electrospun Substrates for Application in Membranes: A Review, *Polym*, 5, 4-15, **2015**.

12. Beachley V., Wen X., Polymer Nanofibrous Structures: Fabrication, Biofunctionalization, and Cell Interactions, *Prog. Polym. Sci*., 35, 868–892, **2010**.

13. Pedram Rad Z., Mokhtari J., Eskafi Z., A Brief Review on Fabrication Methods of Three-dimensinal Porous Scaffolds by Electrospinning-Part II: Chemical Methods, *Polym*, 6, 36-51, **2016**.

14. Chung H.J., Park T.G., Surface Engineered and Drug Releasing Pre-FabricatedScaffolds for Tissue Engineering, *Adv. Drug.Deliv. Rev*., 59, 249-262, **2007**.

15. 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**.

16. Ramalingam M., Ramakrishna S., Design Strategies of Tissue Engineering Scaffolds with Controlled Fiber Orientation,-*Tissue. Eng*., 13, 1845-1871, **2007**.

17. Badrossamay M.R., McIlwee H.A., Goss J.A., Parker K.K., Nanofiber Assembly by Rotary Jetspinning, *Nanomater Lett*., 10, 2257-61, **2010**.

18. Zhao J., Han W., Chen H., Tu M., Zeng R., Shi Y., Preparation, Structure and Crystallinity ofChitosan Nano-fibers by a Solid–liquid Phase SeparationTechnique, *Carbo Polym*, 83, 1541-1546, **2011**.

19. 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**.

20. Nam Y.S., Yoon J.A., Park T.G., A Novel Fabrication Method of MacroporousBiodegradable Polymer Scaffolds Using Gas Foaming Salt as a Porogen Additive, *J. Biomed. Mater. Res. B: Appl Biomater*., 25, 1-7, **2000**.

21. Rouholamin D., Smith P.J., Ghassemieh E., Control ofMorphological Properties of Porous Biodegradable ScaffoldsProcessed by Supercritical CO_2 Foaming, *J. Mater. Sci*., 48,3254-3263, **2013**.

22. Whang K., Thomas C.H., Healy K.E.,Nuber G., Anovel Method to Fabricate Bioabsorbable Scaffolds, *Polymer*., 36, 837-842, **1995**.

23. 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**.

24. 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**.

25. 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**.

26. Kim B.S., Mooney D.J., Engineering Smooth MuscleTis-

sue with a Predefined Structure. *J Biomed Mater Res A*, 41, 322-32, **1998**.

27. Bhardwaj N., Kundu S.C., Electrospinning: AFascinating Fiber Fabrication Technique Biotechnology, *Advances.*, 28, 325-347, **2010**.

28. Xie J., Li X., Xia Y., Putting ElectrospunNanofibers 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. Nanobiotech*no., 2, 478-495, **2010**.