مروری بر کاربرد نانوالیاف الکتروریسی‌شده آنتی‌باکتریال در پانسمان‌های پیشرفته زخم و سامانه‌های رهایش کنترل‌شده دارو

۱ محمد مهرابی کوشکی فارق التحصیل کارشناسی ارشد رشته نانوشیمی دانشگاه صنعتی اصفهان

mohammadnezhad@iut.ac.ir

Kingshahyadmehrabi99@gmail.com

۲غلامحسین محمد نژاد شیرازی دکتری شیمی معدنی هیات علمی دانشگاه صنعتی اصفهان

چکیده

عفونت میکروبی یکی از مهم‌ترین عوامل تأخیر در بهبود زخم و مزمن‌شدن آن است و با گسترش سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک، طراحی پانسمان‌هایی که هم‌زمان محیط مرطوب، تبادل گاز، جذب اگزودا و فعالیت ضدباکتریایی موضعی را فراهم کنند، به یک اولویت پژوهشی تبدیل شده است. الکتروریسی به دلیل توانایی تولید غشاهای نانولیفی با نسبت سطح به حجم بسیار بالا (تا حدود ۱۰۰ برابر الیاف میکرونی)، تخلخل به‌هم‌پیوسته، اندازه حفره کوچک‌تر از ابعاد باکتری و شباهت ساختاری به ماتریس خارج سلولی (ECM)، به روش غالب ساخت این پانسمان‌ها بدل شده است. در مقاله مروری حاضر، ابتدا مبانی فرایند الکتروریسی و اثر پارامترهای محلول، فرایند و محیط بر ریخت‌شناسی و قطر الیاف بررسی می‌شود؛ سپس پلیمرهای طبیعی و سنتزی رایج (کیتوزان، ژلاتین، کلاژن، فیبروئین ابریشم، آلژینات، PLA، PCL، PVA و PLGA) و عوامل ضدباکتریایی متداول شامل نانوذرات فلزی (Ag، ZnO، CuO)، آنتی‌بیوتیک‌ها، پپتیدهای ضدمیکروبی و عصاره‌های گیاهی از منظر سازوکار اثر، بازه غلظت مؤثر و سمیت سلولی مقایسه می‌شوند. در بخش بعد، چهار راهبرد اصلی بارگذاری دارو (اختلاط مستقیم، الکتروریسی هم‌محور پوسته-مغزی، الکتروریسی امولسیونی و تثبیت سطحی) و سازوکارهای رهایش همراه با مدل‌های سینتیکی هیگوچی، کورسمایر-پپاس و مرتبه اول تحلیل و نمایه رهایش آن‌ها با یکدیگر مقایسه می‌شود. نتایج مرور نشان می‌دهد که ساختار پوسته-مغزی با کاهش رهایش انفجاری اولیه از حدود ۴۰ تا ۶۰ درصد به کمتر از ۱۵ درصد در ۲۴ ساعت نخست، پایدارترین رهایش هفتگی را فراهم می‌کند، در حالی که سامانه‌های اختلاطی برای کنترل سریع بار میکروبی اولیه مناسب‌ترند. در پایان، چالش‌های کلیدی شامل استحکام مکانیکی پایین، بازدهی تولید انبوه، سمیت سلولی نانوذرات فلزی، پایداری انبارش و الزامات قانونی ترخیص بالینی به همراه چشم‌اندازهای آینده (پانسمان‌های چندلایه، هوشمند و پاسخ‌گو به محرک) بحث می‌شود.

واژگان کلیدی: الکتروریسی، نانوالیاف، پانسمان زخم، فعالیت ضدباکتریایی، رهایش کنترل‌شده دارو، مهندسی بافت پوست.

۱- مقدمه

پوست به‌عنوان بزرگ‌ترین اندام بدن، نخستین سد دفاعی در برابر عوامل بیماری‌زا، از دست رفتن آب و آسیب‌های مکانیکی است. هرگونه گسست در یکپارچگی این سد، مسیری مستقیم برای ورود میکروارگانیسم‌ها ایجاد می‌کند. فرایند ترمیم زخم شامل چهار مرحله هم‌پوشان هموستاز، التهاب، تکثیر و بازآرایی است و هر عاملی که مرحله التهابی را طولانی کند، احتمال مزمن‌شدن زخم را افزایش می‌دهد. کلونیزاسیون باکتریایی و به‌ویژه تشکیل بیوفیلم، شاخص‌ترین عامل توقف زخم در فاز التهابی است؛ بیوفیلم با ایجاد یک ماتریس پلیمری خارج سلولی، نفوذ آنتی‌بیوتیک را تا چند صد برابر کاهش می‌دهد و پاسخ ایمنی میزبان را مختل می‌کند.

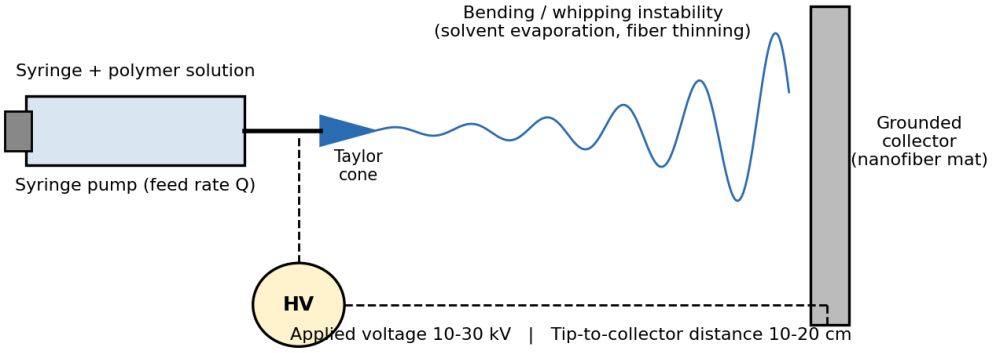
از منظر اقتصادی نیز زخم‌های مزمن باری سنگین بر نظام‌های سلامت تحمیل می‌کنند؛ بازار جهانی پانسمان زخم از حدود ۱۷ میلیارد دلار در سال ۲۰۱۶ به بیش از ۲۰ میلیارد دلار برآورد شده است و روند سالمندی جمعیت و افزایش شیوع دیابت این رشد را تشدید می‌کند [۱]. پانسمان‌های سنتی مانند گاز و پنبه صرفاً نقش پوششی و جذب اگزودا را ایفا می‌کنند، به بستر زخم می‌چسبند و هنگام تعویض بافت گرانوله تازه‌تشکیل را تخریب می‌کنند و هیچ عملکرد زیستی فعالی ندارند [۲].

پانسمان‌های نسل جدید یا «تعاملی» باید هم‌زمان چند شرط را برآورده کنند: حفظ محیط مرطوب بستر زخم، نفوذپذیری کنترل‌شده بخار آب (به‌طور معمول ۲۰۰۰ تا ۲۵۰۰ گرم بر مترمربع در روز)، تبادل اکسیژن، ممانعت مکانیکی از ورود باکتری، زیست‌سازگاری، چسبندگی مناسب اما غیرتروماتیک و توانایی رهایش موضعی عوامل درمانی. غشاهای نانولیفی حاصل از الکتروریسی تقریباً تمام این نیازمندی‌ها را به‌صورت هم‌زمان پوشش می‌دهند و به همین دلیل در دو دهه گذشته به کانون توجه پژوهش‌های پانسمان پیشرفته تبدیل شده‌اند [۳،۴].

هدف مقاله مروری حاضر، جمع‌بندی نظام‌مند سه محور به‌هم‌پیوسته است: (الف) مبانی و پارامترهای کنترلی فرایند الکتروریسی برای دستیابی به ریخت‌شناسی مطلوب؛ (ب) گزینه‌های ماده‌ای شامل پلیمرهای بستر و عوامل ضدباکتریایی به همراه مقایسه کمی عملکرد آن‌ها؛ و (ج) معماری‌های بارگذاری دارو و سینتیک رهایش کنترل‌شده. در انتها نیز شکاف‌های پژوهشی و مسیرهای آتی معرفی می‌شود.

۲- مبانی فرایند الکتروریسی

الکتروریسی فرایندی ساده، کم‌هزینه و مقیاس‌پذیر است که در آن یک محلول یا مذاب پلیمری تحت میدان الکتریکی قوی (به‌طور معمول ۱۰ تا ۳۰ کیلوولت) به الیافی با قطر چند ده تا چند صد نانومتر تبدیل می‌شود. با افزایش ولتاژ، بارهای هم‌نام روی سطح قطره پلیمری در نوک سوزن انباشته می‌شوند و در ولتاژ بحرانی، نیروی دافعه الکترواستاتیک بر کشش سطحی غلبه کرده، قطره به شکل مخروط تیلور کشیده می‌شود و جتی باردار از رأس آن پرتاب می‌گردد. این جت در مسیر خود دچار ناپایداری خمشی (whipping) شده، مسیر مارپیچی طولانی می‌پیماید، حلال آن تبخیر می‌شود و در نهایت الیاف جامد به‌صورت یک لایه غیربافته تصادفی روی جمع‌کننده زمین‌شده رسوب می‌کند [۵،۶]. شکل ۱ شمای این فرایند را نشان می‌دهد.



شکل ۱- شمای فرایند الکتروریسی و اجزای اصلی آن: پمپ سرنگ، منبع ولتاژ بالا، مخروط تیلور، ناحیه ناپایداری خمشی و جمع‌کننده.

ریخت‌شناسی، قطر و یکنواختی الیاف تولیدی به‌شدت تابع مجموعه‌ای از پارامترهای محلولی، فرایندی و محیطی است. شناخت این وابستگی‌ها برای پانسمان زخم اهمیت مضاعف دارد، زیرا قطر الیاف مستقیماً بر اندازه حفره، سطح ویژه و در نتیجه بر سرعت رهایش دارو و میزان چسبندگی سلول اثر می‌گذارد. جدول ۱ اثر کیفی مهم‌ترین پارامترها را جمع‌بندی می‌کند.

جدول ۱- اثر پارامترهای کلیدی الکتروریسی بر ریخت‌شناسی و قطر نانوالیاف [۵-۷]

پارامتر	بازه متداول	اثر بر قطر الیاف	ملاحظات کاربردی
غلظت پلیمر	۵-۲۵ درصد وزنی	افزایش غلظت ← افزایش قطر	غلظت کم منجر به الکترواسپری و تشکیل دانه (bead) می‌شود
گرانروی محلول	۰/۵-۳ پاسکال‌ثانیه	افزایش گرانروی ← افزایش قطر	گرانروی بسیار زیاد مانع کشیده‌شدن جت می‌شود
هدایت الکتریکی	۱۰-۱۰۰۰ میکروزیمنس بر سانتی‌متر	افزایش هدایت ← کاهش قطر	افزودن نمک یا کیتوزان کشش جت را بهبود می‌دهد
ولتاژ اعمالی	۱۰-۳۰ کیلوولت	اثر دوگانه؛ معمولاً کاهش سپس افزایش	ولتاژ بیش از حد سبب ناپایداری و پاشش چندجتی می‌شود

پارامتر	بازه متداول	اثر بر قطر الیاف	ملاحظات کاربردی
نرخ تغذیه	۰/۲-۲ میلی‌لیتر بر ساعت	افزایش نرخ ← افزایش قطر	نرخ بالا تبخیر ناقص حلال و چسبیدن الیاف را در پی دارد
فاصله نوک تا جمع‌کننده	۱۰-۲۰ سانتی‌متر	افزایش فاصله ← کاهش قطر	فاصله کم، الیاف مرطوب و به‌هم‌چسبیده تولید می‌کند
رطوبت نسبی	۳۰-۶۰ درصد	افزایش رطوبت ← افزایش تخلخل سطحی	رطوبت بالا در پلیمرهای آب‌دوست فروپاشی الیاف را سبب می‌شود
دما	۲۰-۳۵ درجه سلسیوس	افزایش دما ← کاهش قطر	برای داروهای حساس به دما باید محدود شود

۳- پلیمرهای مورد استفاده در پانسمان‌های نانولیفی

انتخاب بستر پلیمری، تعیین‌کننده زیست‌سازگاری، نرخ تخریب، خواص مکانیکی و ظرفیت بارگذاری دارو است. پلیمرهای طبیعی به دلیل شباهت شیمیایی به اجزای ECM، چسبندگی و تکثیر سلولی بهتری فراهم می‌کنند اما استحکام مکانیکی پایین و الکتروریسی دشوارتری دارند؛ در مقابل پلیمرهای سنتزی از نظر مکانیکی و فرایندپذیری برتری دارند ولی فاقد جایگاه‌های شناسایی سلولی هستند. به همین دلیل، راهبرد غالب در پژوهش‌های اخیر استفاده از آمیخته‌های طبیعی-سنتزی است [۸،۹]. جدول ۲ ویژگی‌های شاخص پرکاربردترین پلیمرها را مقایسه می‌کند.

جدول ۲- مقایسه پلیمرهای رایج در ساخت پانسمان‌های نانولیفی [۱،۸-۱۱]

پلیمر	منشأ	مزیت اصلی	محدودیت	حلال/آمیخته متداول
کیتوزان (CS)	طبیعی	ضدباکتریایی ذاتی، هموستاتیک	الکتروریسی دشوار به‌تنهایی	اسید استیک/TFA، آمیخته با PVA یا PEO
ژلاتین	طبیعی	چسبندگی سلولی عالی، ارزان	تورم و انحلال سریع در محیط آبی	اسید استیک؛ نیازمند شبکه‌ای‌شدن با گلوتارآلدهید یا EDC
کلاژن	طبیعی	جزء اصلی ECM پوست	دناتوره‌شدن در حلال‌های فلوئوره، قیمت بالا	HFIP
فیبروئین ابریشم (SF)	طبیعی	استحکام کششی بالا در میان بیوپلیمرها	نیاز به پساعمل‌آوری با متانول	آب/فرمیک اسید

پلیمر	منشأ	مزیت اصلی	محدودیت	حلال/آمیخته متداول
آلژینات	طبیعی	جذب اگزودای بسیار بالا	بار الکتریکی زیاد، ریسندگی ضعیف	آب، آمیخته با PVA
PVA	سنتزی	ریسندگی آسان، آب‌دوست، غیرسمی	انحلال در آب و نیاز به تثبیت	آب
PCL	سنتزی	انعطاف‌پذیری و تخریب آهسته (بیش از یک سال)	آبگریز و چسبندگی سلولی ضعیف	کلروفرم/متانول، DMF
PLA و PLGA	سنتزی	تأییدشده توسط FDA، تخریب قابل تنظیم	محصولات اسیدی تخریب و التهاب موضعی	DCM، HFIP، DMF

۴- عوامل ضدباکتریایی و سازوکارهای اثر

عامل ضدباکتریایی را می‌توان به سه شیوه وارد ساختار نانولیفی کرد: بهره‌گیری از پلیمر دارای فعالیت ذاتی (مانند کیتوزان)، اختلاط یا بارگذاری عامل در حجم الیاف، و تثبیت شیمیایی روی سطح الیاف. هر یک از این راهبردها اثر متفاوتی بر مدت‌زمان اثر و سمیت سلولی دارد.

۴-۱- نانوذرات فلزی و اکسید فلزی

نانوذرات نقره (AgNP) شناخته‌شده‌ترین عامل در این گروه‌اند. سازوکار اثر آن‌ها چندگانه است: آزادسازی تدریجی یون Ag^+ که به گروه‌های تیول پروتئین‌های غشایی متصل شده و زنجیره تنفسی را مختل می‌کند، تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و برهم‌کنش مستقیم با DNA. همین چندگانگی سازوکار، احتمال بروز مقاومت را در مقایسه با آنتی‌بیوتیک‌ها به‌شدت کاهش می‌دهد. با این حال، غلظت‌های بالاتر از حدود ۳ درصد وزنی می‌تواند برای فیبروبلاست و کراتینوسیت سمیت نشان دهد؛ ازاین‌رو کنترل دقیق نرخ آزادسازی یون، کلید ایمنی این سامانه‌هاست [۱۲].

نانوذرات اکسید روی (ZnO) و اکسید مس (CuO) جایگزین‌های ارزان‌تر با سمیت کمتر (به‌ویژه ZnO) هستند و علاوه بر تولید ROS، آسیب مستقیم مکانیکی به دیواره سلولی وارد می‌کنند. گزارش شده است که غشاهای نانولیفی CS/PVA/ZnO علاوه بر فعالیت ضدباکتریایی، فعالیت آنتی‌اکسیدانی قابل توجهی نشان می‌دهند که برای زخم‌های دیابتی با تنش اکسیداتیو بالا مطلوب است [۱۳].

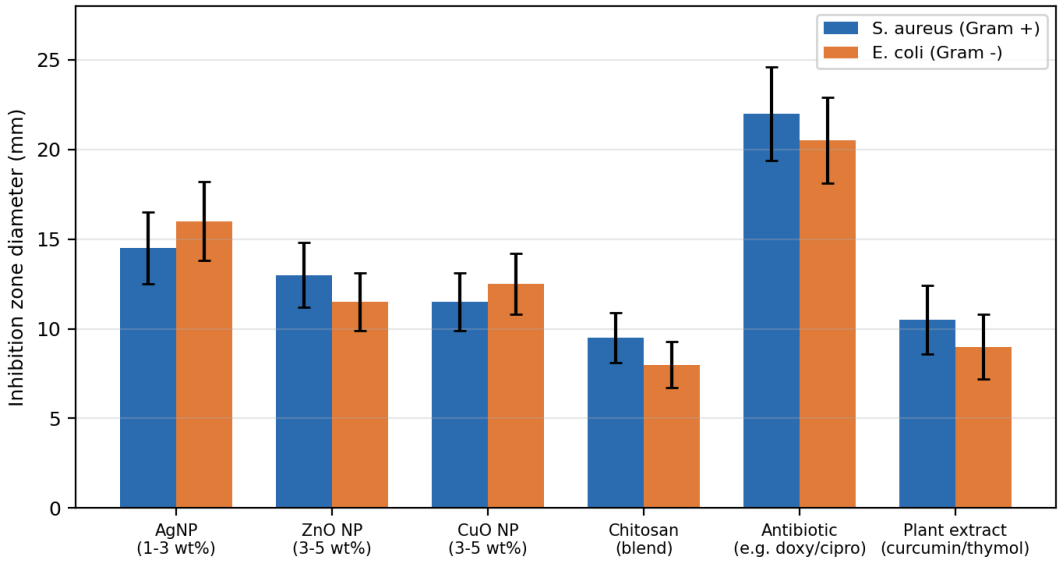
۴-۲- آنتی‌بیوتیک‌ها و پپتیدهای ضدمیکروبی

بارگذاری موضعی آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند سیپروفلوکساسین، جنتامایسین، تتراسایکلین و داکسی‌سایکلین در نانوالیاف، امکان دستیابی به غلظت مؤثر در بستر زخم را بدون افزایش غلظت سیستمیک و عوارض جانبی فراهم می‌کند. این نکته به‌ویژه در زخم پای دیابتی

اهمیت دارد که به علت گردش خون ضعیف در اندام‌های انتهایی، رساندن دارو از مسیر سیستمیک ناکارآمد است [۱،۱۴]. پپتیدهای ضدمیکروبی (AMPs) نیز به دلیل اثر تخریبی مستقیم بر غشای باکتری و احتمال پایین ایجاد مقاومت گزینه‌ای امیدبخش‌اند، هرچند هزینه بالا و ناپایداری آنزیمی، کاربرد صنعتی آن‌ها را محدود کرده است.

۳-۴- عصاره‌های گیاهی و ترکیبات زیست‌فعال

کورکومین، تیمول، عسل، آلوئه‌ورا، آرتمیزینین و عصاره‌های پلی‌فنلی به دلیل اثر هم‌زمان ضدباکتریایی، آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی مورد توجه‌اند. برای نمونه، غشاهای PLGA/فیبروئین ابریشم حاوی آرتمیزینین عملکرد مطلوبی در پانسمان زخم نشان داده‌اند [۱۵]. محدودیت اصلی این گروه، حلالیت پایین، پایداری کم در برابر نور و حرارت و تفاوت ترکیب شیمیایی بین دسته‌های مختلف عصاره است که تکرارپذیری نتایج را دشوار می‌کند.



شکل ۲- مقایسه بازه قطر هاله عدم رشد گزارش‌شده برای انواع عوامل ضدباکتریایی در غشاهای نانولیفی، در برابر باکتری گرم مثبت و گرم منفی (میانگین ± انحراف معیار مقادیر گردآوری‌شده از منابع [۱،۱۲-۱۶]).

همان‌گونه که در شکل ۲ دیده می‌شود، آنتی‌بیوتیک‌ها بیشترین هاله عدم رشد را ایجاد می‌کنند اما ریسک مقاومت دارویی دارند؛ نانوذرات فلزی عملکرد متعادل و پایدارتری ارائه می‌دهند و کیتوزان و عصاره‌های گیاهی اثر ملایم‌تری دارند و بیشتر به‌عنوان عامل کمکی یا هم‌افزا به کار می‌روند. الگوی تفاوت میان باکتری گرم مثبت و گرم منفی نیز به تفاوت ساختار دیواره سلولی (لایه ضخیم پپتیدوگلیکان در برابر غشای خارجی لیپوپلی‌ساکاریدی) بازمی‌گردد. جدول ۳ مقایسه‌ای کمی‌تر از این عوامل ارائه می‌کند.

جدول ۳- مقایسه عوامل ضدباکتریایی رایج در نانوالیاف الکتروریسی‌شده [۱۲،۱-۱۶]

عامل	بازه غلظت مؤثر	سازوکار غالب	مزیت	محدودیت
نانوذره نقره	۳-۰/۵ درصد وزنی	آزادسازی یون، تولید ROS، اتصال به تیول	طیف اثر وسیع، احتمال مقاومت بسیار کم	سمیت سلولی و تغییر رنگ بافت در غلظت بالا
نانوذره ZnO	۵-۲ درصد وزنی	تولید ROS، آسیب غشا	آنتی‌اکسیدان، ارزان، سمیت کمتر	تجمع ذرات و ناهمگنی در الیاف
نانوذره CuO	۵-۱ درصد وزنی	تولید ROS، آزادسازی یون مس	هزینه پایین، اثر ضدقارچی	سمیت نسبی بالاتر از ZnO
کیتوزان	۵۰-۱۰ درصد آمیخته	برهم‌کنش الکترواستاتیک با غشای باکتری	خاصیت هموستاتیک و زیست‌تخریب‌پذیری	وابستگی شدید اثر به pH و درجه دی‌استیله‌شدن
آنتی‌بیوتیک	۱۰-۱ درصد وزنی	مهار سنتز دیواره یا پروتئین	اثر سریع و قوی	خطر ایجاد مقاومت، رهایش انفجاری اولیه
عصاره گیاهی	۱۵-۲ درصد وزنی	تخریب غشا، مهار آنزیمی، اثر آنتی‌اکسیدانی	ضدالتهاب و ایمن	پایداری و تکرارپذیری پایین

۵- سامانه‌های رهایش کنترل‌شده دارو

مزیت راهبردی نانوالیاف نسبت به فیلم و هیدروژل، امکان مهندسی دقیق نمایه رهایش است. یک پانسمان مطلوب باید در ساعات نخست غلظتی بالاتر از حداقل غلظت مهاری (MIC) ایجاد کند تا بار میکروبی اولیه را کنترل نماید و سپس رهایشی پایدار در بازه چند روز تا دو هفته داشته باشد تا از عود عفونت جلوگیری شود. دستیابی به این نمایه دومرحله‌ای، به معماری بارگذاری وابسته است.

۵-۱- معماری‌های بارگذاری

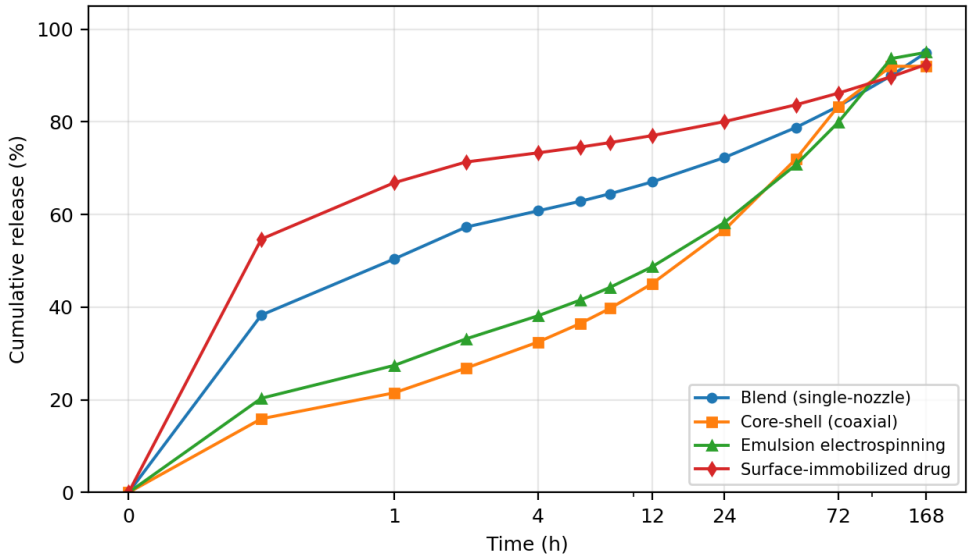
در روش اختلاط مستقیم، دارو پیش از ریسندگی در محلول پلیمری حل یا پخش می‌شود. این ساده‌ترین روش است اما به دلیل مهاجرت مولکول‌های دارو به سطح جت در حین تبخیر سریع حلال، رهایش انفجاری قابل توجهی رخ می‌دهد. در الکتروریسی هم‌محور، دو محلول به‌طور هم‌زمان از سوزن دوجداره تغذیه می‌شوند و ساختار پوسته-مغزی شکل می‌گیرد؛ پوسته پلیمری نقش سد نفوذ را ایفا کرده و رهایش انفجاری را به‌شدت کاهش می‌دهد و امکان محافظت از داروهای زیستی حساس مانند فاکتورهای رشد را فراهم می‌کند. الکتروریسی امولسیونی با تشکیل امولسیون آب در روغن، عملکردی مشابه پوسته-مغزی و با تجهیزات ساده‌تر ارائه می‌دهد. در تثبیت سطحی، دارو یا عامل ضدمیکروبی پس از ریسندگی از طریق پیوند کووالانسی، جذب فیزیکی یا لایه‌نشانی لایه‌به‌لایه روی سطح قرار می‌گیرد که برای عواملی مناسب است که نیازی به نفوذ به عمق بافت ندارند [۱۷-۱۹].

۲-۵- سینتیک و مدل‌سازی رهایش

داده‌های رهایش معمولاً با مدل‌های نیمه‌تجربی برازش می‌شوند. مدل هیگوچی رهایش کنترل‌شده با نفوذ از یک ماتریس را با رابطه تناسب مقدار آزادشده با جذر زمان توصیف می‌کند. مدل کورسمایر-پپاس با رابطه توانی و توان انتشار n، امکان تفکیک سازوکارها را فراهم می‌سازد: مقادیر n کمتر یا مساوی ۰/۴۵ نشان‌دهنده نفوذ فیکی، مقادیر بین ۰/۴۵ و ۰/۸۹ بیانگر انتقال ناهنجار (ترکیب نفوذ و تورم/تخریب) و مقادیر بزرگ‌تر انتقال مورد صفر یا ابرمورد II است. مدل مرتبه اول نیز برای سامانه‌های محلول در آب و تخریب‌پذیر کاربرد دارد [۲۰،۲۱]. جدول ۴ این مدل‌ها را جمع‌بندی می‌کند.

جدول ۴- مدل‌های سینتیکی متداول برای برازش داده‌های رهایش دارو از نانوالیاف [۲۰،۲۱]

مدل	رابطه ریاضی	سازوکار غالب	کاربرد نمونه
مرتبه صفر	$Q_t/Q_\infty = k_0 t$	رهایش با نرخ ثابت، مستقل از غلظت	سامانه‌های پوسته-مغزی با پوسته ضخیم و نفوذناپذیر
مرتبه اول	$\ln(1-Q_t/Q_\infty) = -k_1 t$	وابسته به غلظت باقی‌مانده دارو	داروهای آب‌دوست در بستر آب‌دوست مانند PVA
هیگوچی	$Q_t/Q_\infty = k_H t^{0.5}$	نفوذ فیکی از ماتریس متخلخل	سامانه‌های اختلاطی با بار دارویی متوسط
کورسمایر-پپاس	$Q_t/Q_\infty = k_{KP} t^n$	تفکیک نفوذ از تورم و تخریب بر پایه n	تحلیل عمومی الیاف پلیمری، برای Q_t کمتر از ۶۰ درصد
هیکسون-کراول	$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = k_{HC} t$	تغییر سطح و قطر ذره در حین تخریب	الیاف تخریب‌پذیر مانند PLGA در بازه بلندمدت



شکل ۳- مقایسه نمایه رهایش تجمعی دارو برای چهار معماری بارگذاری، بر پایه روندهای گزارش‌شده در منابع [۱۷-۱۹] (محور زمان به‌صورت نیمه‌لگاریتمی).

شکل ۳ تفاوت بنیادی چهار معماری را آشکار می‌کند. سامانه تثبیت‌شده روی سطح، بیش از ۶۰ درصد بار دارویی خود را در ۲۴ ساعت نخست آزاد می‌کند و برای کنترل فوری عفونت مناسب است اما اثر پایداری ندارد. سامانه اختلاطی با رهایش انفجاری حدود ۴۵ تا ۵۰ درصد، حالتی میانی است. در مقابل، ساختار پوسته-مغزی رهایش اولیه را به کمتر از ۱۵ درصد محدود می‌کند و رهایش را تا حدود ۱۶۸ ساعت (یک هفته) ادامه می‌دهد؛ الکتروریسی امولسیونی نیز رفتاری نزدیک به آن دارد. در عمل، پانسمان‌های چندلایه که لایه بیرونی اختلاطی و لایه داخلی پوسته-مغزی دارند، می‌توانند هر دو نیاز را هم‌زمان برآورده کنند [۲۲].

جدول ۵- مقایسه کمی معماری‌های بارگذاری دارو در نانوالیاف

معماری	رهایش انفجاری (۲۴ ساعت اول)	مدت رهایش مؤثر	بازده بارگذاری	پیچیدگی ساخت
اختلاط مستقیم	حدود ۴۵-۵۵ درصد	۲ تا ۴ روز	بالا (بیش از ۹۰ درصد)	کم
پوسته-مغزی هم‌محور	کمتر از ۱۵ درصد	۷ تا ۱۴ روز	متوسط تا بالا	زیاد (سوزن دوجداره، تنظیم دو نرخ تغذیه)
امولسیونی	حدود ۲۰ درصد	۵ تا ۱۰ روز	متوسط	متوسط
تثبیت سطحی	بیش از ۶۰ درصد	کمتر از ۲ روز	کم تا متوسط	متوسط (نیازمند پساعمل‌آوری شیمیایی)

۶- مطالعات موردی شاخص

جدول ۶ گزیده‌ای از پژوهش‌های شاخص سال‌های اخیر را گردآوری کرده است تا تنوع ترکیب‌های ماده‌ای و نتایج زیستی به‌دست‌آمده روشن شود.

جدول ۶- نمونه‌هایی از پانسمان‌های نانولیفی ضدباکتریایی گزارش‌شده در ادبیات

سامانه ماده‌ای	عامل فعال	یافته کلیدی	مرجع
کیتوزان/PVA/ZnO	نانوذره ZnO	فعالیت ضدباکتریایی و آنتی‌اکسیدانی هم‌زمان؛ مناسب زخم دیابتی	[۱۳]
PVA/کیتوزان/نشاسته	کیتوزان	زیست‌سازگاری مطلوب و بهبود بستن زخم در آزمون برون‌تنی	[۱۶]
PLGA/فیبروئین ابریشم	آرتمیزینین	غشای کامپوزیتی با عملکرد مطلوب در پانسمان زخم	[۱۵]
کلاژن سه‌لایه	داکسی‌سایکلین	کنترل رهایش آنتی‌بیوتیک با معماری لایه‌ای	[۱۴]
PCL/PVA-PEC (امولسیونی)	عصاره Chelidonium majus	غشای ضدباکتریایی با ترکیب طبیعی و زیست‌سازگار	[۲۳]
PU/PEG/PVA/ژلاتین چندلایه	کوئرستین	افزایش سرعت ترمیم در مدل برون‌تنی و درون‌تنی موش	[۲۲]
مت نانولیفی + میکروکره PCL	MgO دوپه‌شده با Ag و Cu	درمان کمودینامیک عفونت مبتنی بر تولید ROS	[۲۴]
PAN پوسته-مغزی	آلبومین سرم گاوی و هیدروکسی‌آپاتیت	زیست‌تقلیدی ECM پوست با خواص مکانیکی مناسب	[۲۵]

۷- چالش‌ها و چشم‌انداز آینده

با وجود حجم گسترده پژوهش‌ها، شمار محصولات نانولیفی که به بازار بالینی راه یافته‌اند اندک است. مهم‌ترین موانع عبارت‌اند از: نخست، استحکام مکانیکی و مقاومت به پارگی پایین غشاهای نانولیفی که جابه‌جایی و تعویض پانسمان را دشوار می‌کند و معمولاً نیازمند لایه پشتیبان است. دوم، بهره‌وری پایین الکتروریسی تک‌سوزنه (در حد چند صد میلی‌گرم بر ساعت) که برای تولید انبوه کافی نیست؛ فناوری‌های بدون سوزن و آرایه‌های چندسوزنه پاسخی جزئی به این مسئله‌اند اما تکرارپذیری آن‌ها هنوز چالش‌برانگیز است. سوم،

باقی‌ماندن حلال‌های آلی سمی مانند HFIP و DCM در ساختار الیاف که الزامات سخت‌گیرانه‌ای برای تأیید نظارتی ایجاد می‌کند و راهکار آن حرکت به سمت الکتروریسی بر پایه آب یا حلال‌های سبز است.

چهارم، سمیت بلندمدت نانوذرات فلزی و سرنوشت زیستی آن‌ها پس از تخریب پانسمان که هنوز داده‌های درون‌تنی بلندمدت کافی درباره آن در دسترس نیست. پنجم، شکاف میان آزمون‌های برون‌تنی و شرایط واقعی زخم: بیشتر مطالعات فعالیت ضدباکتریایی را در برابر کشت پلانکتونیک باکتری می‌سنجند، در حالی که در زخم مزمن با بیوفیلم چندگونه‌ای روبه‌رو هستیم و آزمون‌های ضدبیوفیلم باید به استاندارد ارزیابی بدل شوند.

چشم‌انداز آتی این حوزه بر چند محور استوار است: پانسمان‌های هوشمند و پاسخ‌گو به محرک که رهایش دارو را به تغییر pH بستر زخم (افزایش از حدود ۵/۵ به بیش از ۷/۵ در زخم عفونی)، دما یا فعالیت آنزیم‌های باکتریایی وابسته می‌کنند؛ پانسمان‌های چندلایه با تفکیک عملکردی لایه‌ها؛ تلفیق الکتروریسی با چاپ سه‌بعدی برای تطبیق هندسه پانسمان با شکل زخم؛ سامانه‌های حسگر-درمانگر که وضعیت عفونت را پایش و گزارش می‌کنند؛ و در نهایت استفاده از ترکیبات جایگزین آنتی‌بیوتیک مانند باکتریوفاژها و AMPs برای مقابله با بحران مقاومت ضدمیکروبی [۲۶-۲۸].

۸- نتیجه‌گیری

در این مقاله، کاربرد نانوالیاف الکتروریسی‌شده ضدباکتریایی در پانسمان‌های پیشرفته زخم و سامانه‌های رهایش کنترل‌شده دارو مرور شد. مرور منابع نشان می‌دهد که الکتروریسی به‌واسطه کنترل‌پذیری بالای ریخت‌شناسی، امکان طراحی پانسمان‌هایی را فراهم می‌کند که هم‌زمان الزامات فیزیکی (محیط مرطوب، تبادل گاز، سد میکروبی) و زیستی (زیست‌سازگاری، تحریک مهاجرت سلولی) را برآورده می‌سازند. آمیخته‌های پلیمر طبیعی-سنتزی، به‌ویژه ترکیب کیتوزان یا ژلاتین با PCL یا PVA، بهترین توازن میان خواص زیستی و مکانیکی را ارائه می‌دهند. در میان عوامل ضدباکتریایی، نانوذرات فلزی به دلیل طیف اثر گسترده و احتمال پایین ایجاد مقاومت جایگاه ویژه‌ای دارند، مشروط بر آنکه غلظت آن‌ها زیر آستانه سمیت سلولی نگه داشته شود.

از منظر رهایش دارو، مقایسه کمی معماری‌ها نشان داد که ساختار پوسته-مغزی با محدودکردن رهایش انفجاری به کمتر از ۱۵ درصد و تداوم رهایش تا حدود یک هفته، مناسب‌ترین گزینه برای زخم‌های مزمن است، در حالی که سامانه‌های اختلاطی و تثبیت سطحی برای کنترل سریع بار میکروبی اولیه کارآمدترند؛ بنابراین طراحی چندلایه که این سازوکارها را ترکیب کند، منطقی‌ترین مسیر پیش رو به نظر می‌رسد. برای عبور از مرحله آزمایشگاهی به کاربرد بالینی، اولویت پژوهش‌های آینده باید بر مقیاس‌پذیری تولید، استفاده از حلال‌های سبز، ارزیابی ضدبیوفیلم و مطالعات درون‌تنی بلندمدت متمرکز شود.

مراجع

[1] S. Homaeigohar and A. R. Boccaccini, "Antibacterial biohybrid nanofibers for wound dressings," Acta Biomaterialia, vol. 107, pp. 25–49, 2020.

[2] G. D. Mogoşanu and A. M. Grumezescu, "Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing," International Journal of Pharmaceutics, vol. 463, no. 2, pp. 127–136, 2014.

[3] M. Abrigo, S. L. McArthur and P. Kingshott, "Electrospun nanofibers as dressings for chronic wound care: advances, challenges, and future prospects," Macromolecular Bioscience, vol. 14, no. 6, pp. 772–792, 2014.

[4] K. Chen et al., "Recent advances in electrospun nanofibers for wound dressing," European Polymer Journal, vol. 178, art. 111490, 2022.

[5] N. Bhardwaj and S. C. Kumar, "Electrospinning: a fascinating fiber fabrication technique," Biotechnology Advances, vol. 28, no. 3, pp. 325–347, 2010.

[6] D. H. Reneker, A. L. Yarin, E. Zussman and H. Xu, "Electrospinning of nanofibers from polymer solutions and melts," Advances in Applied Mechanics, vol. 41, pp. 43–195, 2007.

[7] S. Ramakrishna, K. Fujihara, W. E. Teo, T. C. Lim and Z. Ma, An Introduction to Electrospinning and Nanofibers. Singapore: World Scientific, 2005.

[8] J. Xue, T. Wu, Y. Dai and Y. Xia, "Electrospinning and electrospun nanofibers: methods, materials, and applications," Chemical Reviews, vol. 119, no. 8, pp. 5298–5415, 2019.

[9] X. Wang, Y. Ding and B. Li, "Advances in electrospinning of natural biomaterials for wound dressing," Journal of Nanomaterials, vol. 2020, art. 8719859, 2020.

[10] Z. Mbese, S. Alven and B. A. Aderibigbe, "Collagen-based nanofibers for skin regeneration and wound dressing applications," Polymers, vol. 13, no. 24, art. 4368, 2021.

[11] T. J. Sill and H. A. von Recum, "Electrospinning: applications in drug delivery and tissue engineering," Biomaterials, vol. 29, no. 13, pp. 1989–2006, 2008.

[12] K. Kalantari et al., "Wound dressings functionalized with silver nanoparticles: promises and pitfalls," Nanoscale, vol. 12, no. 4, pp. 2268–2291, 2020.

[13] R. Ahmed, M. Tariq, I. Ali, R. Asghar, P. Noorunnisa Khanam, R. Augustine and A. Hasan, "Novel electrospun chitosan/polyvinyl alcohol/zinc oxide nanofibrous mats with antibacterial and antioxidant properties for diabetic wound healing," International Journal of Biological Macromolecules, vol. 120, pp. 385–393, 2018.

[14] S. Tort, F. Acartürk and A. Besikci, "Evaluation of three-layered doxycycline-collagen loaded nanofiber wound dressing," International Journal of Pharmaceutics, vol. 529, no. 1–2, pp. 642–653, 2017.

[15] Y. Peng, Y. Ma, Y. Bao, Z. Liu, L. Chen, F. Dai and Z. Li, "Electrospun PLGA/SF/artemisinin composite nanofibrous membranes for wound dressing," International Journal of Biological Macromolecules, vol. 183, pp. 68–78, 2021.

[16] H. Adeli, M. T. Khorasani and M. Parvazinia, "Wound dressing based on electrospun PVA/chitosan/starch nanofibrous mats: fabrication, antibacterial and cytocompatibility

evaluation and in vitro healing assay," International Journal of Biological Macromolecules, vol. 122, pp. 238–254, 2019.

[17] W. Ma et al., "A bi-layered scaffold of a poly(lactic-co-glycolic acid) nanofiber mat and an alginate-gelatin hydrogel for wound healing," Journal of Materials Chemistry B, vol. 9, no. 37, pp. 7492–7505, 2021.

[18] M. Contardi et al., "Electrospun polyvinylpyrrolidone (PVP) hydrogels containing hydroxycinnamic acid derivatives as potential wound dressings," Chemical Engineering Journal, vol. 409, art. 128144, 2021.

[19] S. Homaeigohar and A. R. Boccaccini, "Nature-derived and synthetic additives to poly(ε-caprolactone) nanofibrous systems for biomedicine: an updated overview," Frontiers in Chemistry, vol. 9, art. 809676, 2022.

[20] T. Higuchi, "Mechanism of sustained-action medication: theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices," Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 52, no. 12, pp. 1145–1149, 1963.

[21] R. W. Korsmeyer, R. Gurny, E. Doelker, P. Buri and N. A. Peppas, "Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers," International Journal of Pharmaceutics, vol. 15, no. 1, pp. 25–35, 1983.

[22] E. Bilgiseven et al., "A cutting-edge multilayer nanofiber wound dressing: design, synthesis, and investigation for enhanced wound healing in vitro and in vivo," Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2025, doi: 10.1002/jbm.b.35544.

[23] C. Mouro, A. P. Gomes, M. Ahonen, R. Fangueiro and I. C. Gouveia, "Chelidonium majus L. incorporated emulsion electrospun PCL/PVA_PEC nanofibrous meshes for antibacterial wound dressing applications," Nanomaterials, vol. 11, no. 7, art. 1785, 2021.

[24] Y. Wang et al., "Nanofibrous dressing with nanocomposite monoporous microspheres for chemodynamic antibacterial therapy and wound healing," ACS Omega, vol. 8, 2023, doi: 10.1021/acsomega.3c05271.

[25] S. Homaeigohar, M. Monavari, B. Koenen and A. R. Boccaccini, "Biomimetic biohybrid nanofibers containing bovine serum albumin as a bioactive moiety for wound dressing," Materials Science and Engineering: C, vol. 123, art. 111965, 2021.

[26] B. A. Blakeney, A. Tambralli, J. M. Anderson, A. Andukuri, D. J. Lim, D. R. Dean and H. W. Jun, "Cell infiltration and growth in a low density, uncompressed three-dimensional electrospun nanofibrous scaffold," Biomaterials, vol. 32, no. 6, pp. 1583–1590, 2011.

[27] Y. Zhang, Z. Zheng, S. Zhu et al., "Electroactive electrospun nanofibrous scaffolds: innovative approaches for improved skin wound healing," Advanced Science, vol. 12, art. 2416267, 2025.

[28] H. Li, Z. Kang, E. He, X. Wu, X. Ma, D. P. Yang, Y. Diao and X. Chen, "A fish-scale derived multifunctional nanofiber membrane for infected wound healing," Biomaterials Science, vol. 10, no. 18, pp. 5284–5300, 2022.