



مواد و فناوری‌های پیشرفته

مجله علمی پژوهشی

شاپا چاپی: ۲۷۸۳-۰۸۱۰
شاپا الکترونیکی: ۲۷۸۳-۰۸۲۹

دوره ۱۳، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۳

- ۱۴-۱ بررسی اثر نسبت اجزای فاز مایع بر زمان گیرش و استحکام سیمان استخوانی پلی‌متیل متاکریلات
نادر نظامتی؛ سعید حصارکی؛ شکوفه برهان
- ۲۶-۱۵ تأثیر تعداد پاس بر ریزساختار و خواص مکانیکی نانوکامپوزیت سطحی CNTs/Ti تولیدشده
توسط فرایند همزنی اصطکاکی
مجتبی حکاک‌زاده؛ حمیدرضا جعفریان؛ علیرضا ایوانی؛ سید حسین سیدین
- ۳۹-۲۷ کارایی شبه‌خازنی الکتروود هیبریدی اکسید مولیبدن/ اکسید گرافن احیاشده‌ی تهیه‌شده‌ی به روش
دومرحله‌ای رسوب‌نشانی الکتروشیمیایی و هیدروترمال
مینا پیرحیاتی؛ مهدی کزازی؛ بهزاد کوزه‌گر کالجی
- ۵۶-۴۰ زخم‌پوش‌های بر پایه‌ی پکتین
پگاه پورخلیلی؛ ژامک نورمحمدی؛ معصومه حقیقین نظرپاک
- ۷۲-۵۷ طراحی و بهینه‌سازی سامانه‌ی نیوزومی با بارگذاری هم‌زمان داروهای جمستاین و کورکومین
به منظور کاربرد در شیمی‌درمانی سرطان
امین رحیمی‌نژاد؛ مژگان حیدری؛ فریبا تاج‌آبادی
- ۸۵-۷۳ بررسی اثر افزودن ذرات هیدروکسی آپاتیت و نانولوله‌های کربنی بر خواص مکانیکی و زیستی
کامپوزیت کیتوسان/ ژلاتین
سمانه نیک‌پر؛ علیرضا خاوندی؛ جعفر جوادپور؛ حمیدرضا رضایی

به نام خدا

نشریه مواد و فناوری های پیشرفته

مدیر مسئول

حمید امیدوار

دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

سر دبیر

سعید حصارکی

پژوهشگاه مواد و انرژی، کرج، ایران

مدیر اجرایی

علیرضا کلاهی، پژوهشگاه مواد و انرژی، کرج، ایران

هیئت تحریریه

محمدرضا اکبرپور آرباطان، دانشگاه مراغه، مراغه، ایران	احسان طاهری نساچ، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
علی اصغر بهنام قادر، پژوهشگاه مواد و انرژی، کرج، ایران	سید فرشید کاشانی بزرگ، دانشگاه تهران، تهران، ایران
محمد پازوکی، پژوهشگاه مواد و انرژی، کرج، ایران	محسن کاظمی نژاد، دانشگاه صنعتی شریف، تهران، ایران
عباس چرخچی، دانشگاه ملی هنرها و صنایع دستی، پاریس، فرانسه	مرتضی مرادی البرزی، پژوهشگاه مواد و انرژی، کرج، ایران
سعید حصارکی، پژوهشگاه مواد و انرژی، کرج، ایران	صاحبعلی منافی، واحد شاهرود، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران
علی زمانیان، پژوهشگاه مواد و انرژی، کرج، ایران	نادر نظافتی، پژوهشگاه مواد و انرژی، کرج، ایران
منصور سلطانی، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران	محمدرضا نورانی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه...، تهران، ایران
پویان مکنوندی، دانشگاه ادینبرگ، انگلستان	عضو مشورتی هیئت تحریریه: فاطمه السادات ترک نیک، پژوهشگاه مواد و انرژی، کرج، ایران

کارشناس نشریه

مریم فولادیان

ویراستار ادبی

مژگان صفری، زهره خرمایی

ویراستار انگلیسی

مریم سبزواری

صفحه آرا

محسن باهوش

گروه اجرایی

مریم فولادیان، وحید حاج عبدالعلی بزاز، روح... چالویی

رد مسؤلیت

مسئولیت صحت و سقم داده‌ها و نتیجه‌گیری‌های مقالات منتشر شده در نشریه مواد و فناوری‌های پیشرفته بر عهده نویسندگان مقالات است. نقل از این نشریه با ذکر مأخذ بلامانع است. استفاده از جداول، نمودارها و تصاویر، مستلزم کسب مجوز از نویسندگان است.

نشریه مواد و فناوری‌های پیشرفته (شاپا چاپی: ۰۸۱۰-۲۷۸۳) (شاپای الکترونیکی: ۰۸۲۹-۲۷۸۳)

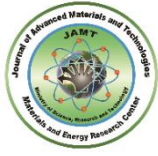
پایگاه وب: www.jamt.ir، پست الکترونیکی: office@jamt.ir

شماره تماس: ۰۹-۳۶۲۸۰۰۴۰ (۰۲۶) داخلی ۳۸۱، دورنگار: ۰۲۶(۰۲۶)۳۶۲۰۱۸۸

پژوهشگاه مواد و انرژی

فهرست

- ۱۴-۱ بررسی اثر نسبت اجزای فاز مایع بر زمان گیرش و استحکام سیمان استخوانی پلی‌متیل متاکریلات
نادر نظامتی؛ سعید حصارکی؛ شکوفه برهان
- ۲۶-۱۵ تأثیر تعداد پاس بر ریزساختار و خواص مکانیکی نانوکامپوزیت سطحی CNTs/Ti تولیدشده
توسط فرایند همزنی اصطکاکی
مجتبی حکاک‌زاده؛ حمیدرضا جعفریان؛ علیرضا ایوانی؛ سید حسین سیدین
- ۳۹-۲۷ کارایی شبه‌خازنی الکتروود هیبریدی اکسید مولیبدن / اکسید گرافن احیاشده‌ی تهیه‌شده‌ی به روش
دومرحله‌ای رسوب‌نشانی الکتروشیمیایی و هیدروترمال
مینا پیرحیاتی؛ مهدی کزازی؛ بهزاد کوزه‌گر کالجی
- ۵۶-۴۰ زخم‌پوش‌های بر پایه‌ی پکتین
مگه پورخلیلی؛ ژامک نورمحمدی؛ معصومه حقیقین نظرپاک
- ۷۲-۵۷ طراحی و بهینه‌سازی سامانه‌ی نیوزومی با بارگذاری هم‌زمان داروهای جمسیتابین و کورکومین
به منظور کاربرد در شیمی‌درمانی سرطان
امین رحیمی نژاد؛ مژگان حیدری؛ فریبا تاج‌آبادی
- ۸۵-۷۳ بررسی اثر افزودن ذرات هیدروکسی آپاتیت و نانولوله‌های کربنی بر خواص مکانیکی و زیستی
کامپوزیت کیتوسان / ژلاتین
سامانه نیک‌پر؛ علیرضا خاوندی؛ جعفر جوادی‌پور؛ حمیدرضا رضایی



The Role of Various Ratios of Liquid Phase Constituents on the Setting Time and Strength of Polymethyl Methacrylate Bone Cement

Nader Nezafati^{1*}, Saeed Hesaraki², Shokoufeh Borhan³

¹ Associate professor, Department of Nanotechnology and Advanced Materials, Materials and Energy Research Center, Karaj, Iran.

² Professor, Department of Nanotechnology and Advanced Materials, Materials and Energy Research Center, Karaj, Iran.

³ Assistant professor, Department of Chemical and Materials Engineering, Technical University of Buain Zahra, Qazvin, Iran.

*Corresponding Author's Email: n.nezafati@merc.ac.ir (Nader Nezafati)

Paper History:

Received: 2024-11-18

Revised: 2024-12-24

Accepted: 2025-03-03

Keywords:

Polymethyl Methacrylate Bone Cement,
Liquid Phase,
Mechanical Properties,
Thermometry,
Cytotoxicity

Abstract: In this study, the effect of the ratio of different components of the liquid phase on the properties of polymethyl methacrylate bone cement was investigated. Polymethyl methacrylate microspheres were synthesized through the emulsion method. Scanning electron microscope observations showed that microspheres with a size of 20 microns were obtained. The optimized bone cement, in terms of mechanical strength and setting time, was achieved by changing the molar ratio of methyl methacrylate (as monomer), benzoyl peroxide (as an initiator), and methyl toluene (as an activator). The presence of benzoyl peroxide, methyl toluidine, and hydroquinone (as the inhibitory agent) was confirmed by Fourier transform spectroscopy analysis. The setting time varied from 10 minutes to 24 hours, and the compressive strength and elastic modulus ranged from 7 to 60 MPa and 0.15 to 0.88 GPa, respectively. The results from thermometry analysis showed that the heat of reaction of the cements increased upon increasing the molar ratio of benzoyl peroxide to methyl toluene. The phase analysis of the optimized bone cement confirmed the presence of both amorphous and crystalline phases related to methyl methacrylate. Cell studies showed that the cement was non-toxic and exhibited adequate fibroblast cell adhesion. According to the results, the cement may be appropriate for the treatment of spinal damages, such as vetebroplasty and kyphoplasty.



<https://doi.org/10.30501/jamt.2025.499806.1316>

URL: https://www.jamt.ir/article_216549.html

1. INTRODUCTION

Nowadays, the use of different types of ceramic and polymer bone cements to repair bone injuries is expanding. Among these, methyl methacrylate-based cements have many applications in repairing bone damages in different areas of the body (Corbett et al., 2010).

In this research, the effect of the ratio of different liquid phase components on the properties of polymethyl methacrylate bone cement was investigated.

2. MATERIALS AND METHODS

After synthesizing the powder phase containing polymethyl methacrylate microsphere by emulsion method, the desired cement was produced through changing the molar ratio of benzoyl peroxide, as an initiator, and methyl toluidine, as an activator, in the liquid phase.

3. RESULTS AND DISCUSSION

Scanning Electron Microscope (SEM) observations revealed the formation of microspheres with a size range of 20 microns (Figure 1).

Thermometry values indicated that the heat of reaction of the cements increased upon increasing the molar ratio of benzoyl peroxide to methyl toluene. The compressive strength and elastic modulus ranged from 7 to 60 MPa and 0.15 to 0.88 GPa, respectively, as the molar ratios were varied (Figure 2).

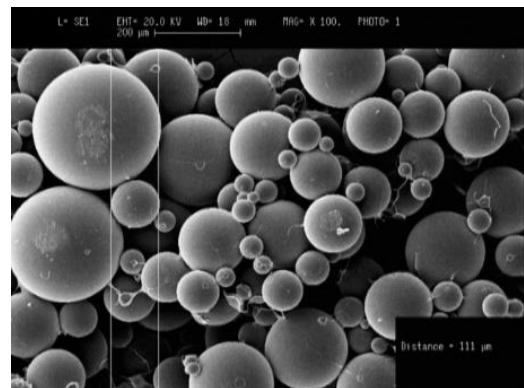


Figure 1. SEM observation of PMMA microspheres

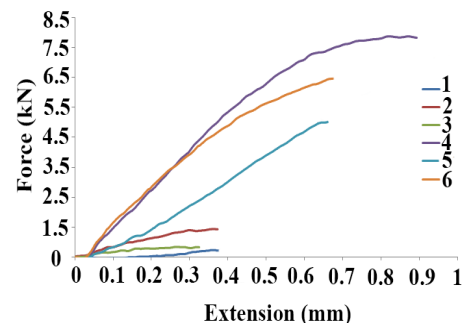


Figure 2. Force-Strain curves of different types of PMMA cements

Please cite this article as: Nezafati, N., Hesaraki, S. & Borhan, Sh. (2024). The Role of Various Ratios of Liquid Phase Constituents on the Setting Time And Strength of Polymethyl Methacrylate Bone Cement. *Journal of Advanced Materials and Technologies*, Vol. 13, No. 4, 1-14. [In Persian]. <https://doi.org/10.30501/jamt.2025.499806.1316>.



The presence of benzoyl peroxide, methyl toluidine, and hydroquinone, as the inhibitors in the liquid phase, was confirmed by Fourier Transform Spectroscopic Infrared (FTIR) analysis (Figure 3).

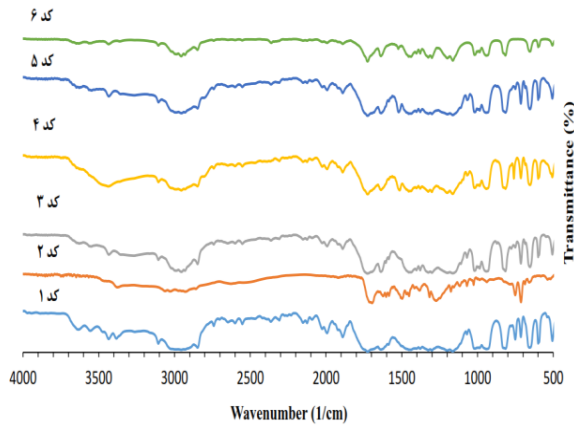


Figure 3. FTIR diagrams of different liquid phases

Phase analysis confirmed the presence of amorphous and crystalline phases related to methyl methacrylate in cement as well (Figure 4).

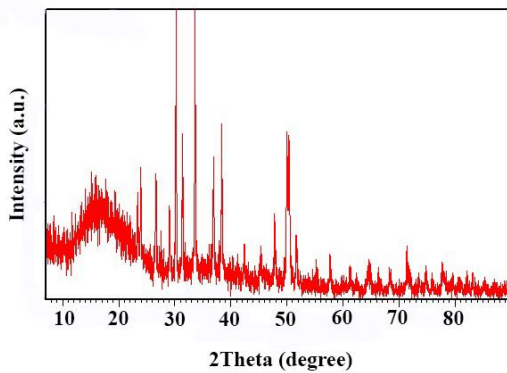


Figure 4. XRD pattern of optimum PMMA cement

Changing the ratio of methyl methacrylate monomer to powder resulted in a different setting time ranging from about 10 minutes to a day. The initial evaluation of fibroblast cell behavior for bone cement with the highest mechanical properties confirmed the basic conditions of biocompatibility (Figure 5).

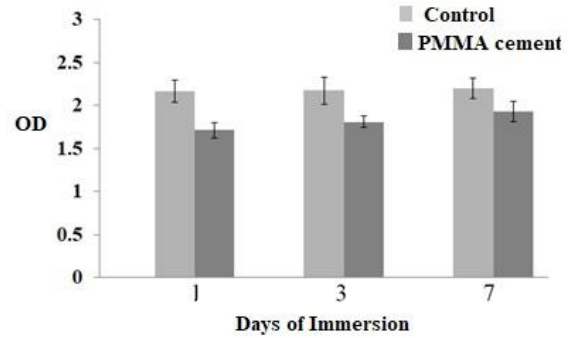
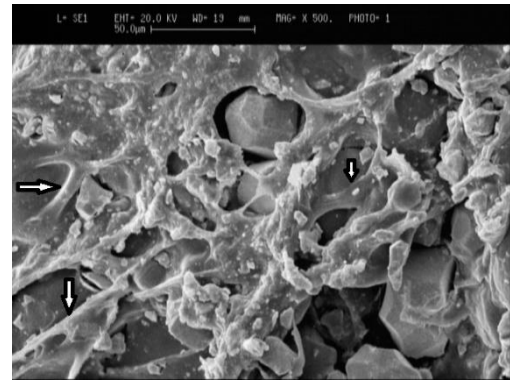


Figure 5. Fibroblast attachment and MMT assay of PMMA cement

4. CONCLUSION

According to the obtained results, this type of cement has the necessary potential to treat spinal repair.

5. ACKNOWLEDGEMENT

The authors would like to acknowledge the Materials and Energy Research Center (MERC) (Grant No.: 791400013) for providing its experimental laboratories for this research work.

REFERENCES

1. Corbett, K. L., Losina, E., Nti, A. A., Prokopetz, J. J. Z., & Katz, J. N. (2010). Population-based rates of revision of primary total hip arthroplasty: a systematic review. *PLoS One*, 5, e13520. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013520>



مقاله‌ی کامل پژوهشی

بررسی اثر نسبت اجزای فاز مایع بر زمان گیرش و استحکام سیمان استخوانی پلی‌متیل متاکریلات

نادر نضافتی^{۱*}، سعید حصارکی^۲، شکوفه برهان^۳

^۱دانشیار، پژوهشکده‌ی فناوری نانو و مواد پیشرفته، پژوهشگاه مواد و انرژی، کرج، ایران

^۲استاد، پژوهشکده‌ی فناوری نانو و مواد پیشرفته، پژوهشگاه مواد و انرژی، کرج، ایران

^۳استادیار، گروه مهندسی مواد، شیمی و پلیمر، مرکز آموزش عالی فنی و مهندسی بوئین‌زهر، قزوین، ایران

تاریخچه‌ی مقاله:

ثبت اولیه: ۱۴۰۳/۱۱/۰۲

بازنگری: ۱۴۰۳/۱۱/۲۱

پذیرش قطعی: ۱۴۰۳/۱۲/۱۳

کلیدواژه‌ها:

سیمان استخوانی پلی‌متیل متاکریلات،

فاز مایع،

خواص مکانیکی،

گرمای واکنش،

سمیت سلولی

چکیده در این تحقیق، تأثیر نسبت اجزای مختلف فاز مایع بر خواص سیمان استخوانی پلی‌متیل متاکریلات بررسی شد. میکروسفرهای پلی‌متیل متاکریلات به روش امولسیون سنتز شدند. مشاهدات میکروسکوپ الکترونی روشی نشان داد که میکروسفرهایی با اندازه‌ی ۲۰ میکرومتر به دست آمده است. سیمان استخوان بهینه‌شده از نظر استحکام مکانیکی و زمان گیرش، با تغییر نسبت مولی متیل متاکریلات (به‌عنوان مونومر)، بنزوئیل پراکسید (به‌عنوان آغازگر) و متیل تولوئیدین (به‌عنوان فعال‌کننده) به دست آمد. حضور بنزوئیل پراکسید، متیل تولوئیدین و هیدروکینون (به‌عنوان عامل بازدارنده‌ی واکنش) با طیف‌سنجی تبدیل فوریه تأیید شد. زمان گیرش از ۱۰ دقیقه تا ۲۴ ساعت و مقاومت فشاری و مدول الاستیک به ترتیب از ۷ تا ۶۰ مگاپاسکال و ۰/۱۵ تا ۰/۸۸ گیگاپاسکال بود. نتایج آنالیز دماسنجی نشان داد که گرمای واکنش سیمان‌ها با افزایش نسبت مولی بنزوئیل پراکسید به متیل تولوئیدین افزایش می‌یابد. آنالیز فازی سیمان استخوانی بهینه‌شده وجود هر دو فاز آمورف و بلوری مربوط به متیل متاکریلات را تأیید کرد. مطالعات سلولی نشان داد که سیمان غیرسمی است و سلول‌های فیبروبلاست چسبندگی مناسبی روی سطح نشان دادند. با توجه به نتایج، این سیمان می‌تواند برای درمان آسیب‌های ستون فقرات مانند ورتیروپلاستی و کایفوپلاستی مناسب باشد.



<https://doi.org/10.30501/jamt.2025.499806.1316>

URL: https://www.jamt.ir/article_216549.html

۱- مقدمه

امروزه استفاده از انواع مختلف سیمان‌های استخوانی پایه‌ی سرمایی و پلیمری برای ترمیم ضایعات استخوانی در حال گسترش است. از این میان، سیمان‌های پایه‌ی متیل متاکریلات کاربردهای زیادی در ترمیم ضایعات استخوانی در نواحی مختلف بدن را دارند (Corbett et al., 2010). پلی‌متیل متاکریلات نوعی پلیمر اکریلاتی است که شامل دو بخش مونومر مایع متیل متاکریلات و پودر پایه‌ی اکریلاتی است. هنگامی که دو بخش با یکدیگر مخلوط می‌شوند، مونومر مایع اطراف ذرات پودری پیش‌پلیمریزه‌شده پلیمریزه می‌شود تا در نهایت سیمان پلی‌متیل متاکریلات گیرش یافته حاصل شود (Saleh et al., 2016). در طی فرایند، به دلیل واکنش گرمای، حرارت ایجاد می‌شود. در این بین، مطالعات مختلفی در خصوص افزودن انواع مواد سرمایی به فاز پودری برای تغییر خواص فیزیکی، مکانیکی و زیستی انجام شده است (Paz et al., 2019; Cui et al., 2017; Li et al., 2015; Wang et al., 2021; Zaki et al., 2018; Soleymani et al., 2020; Prokopovich et al., 2015).

پلی‌متیل متاکریلات در حضور افزودنی‌های مختلف یک مخلوط با مجموعه‌ای از ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی ارائه می‌دهد. قرارگیری در معرض نور یا دمای بالا می‌تواند به فاز مایع اضافه می‌شود تا پلیمر و مونومر را ترغیب کنند تا در دمای

امروزه استفاده از انواع مختلف سیمان‌های استخوانی پایه‌ی سرمایی و پلیمری برای ترمیم ضایعات استخوانی در حال گسترش است. از این میان، سیمان‌های پایه‌ی متیل متاکریلات کاربردهای زیادی در ترمیم ضایعات استخوانی در نواحی مختلف بدن را دارند (Corbett et al., 2010). پلی‌متیل متاکریلات نوعی پلیمر اکریلاتی است که شامل دو بخش مونومر مایع متیل متاکریلات و پودر پایه‌ی اکریلاتی است. هنگامی که دو بخش با یکدیگر مخلوط می‌شوند، مونومر مایع اطراف ذرات پودری پیش‌پلیمریزه‌شده پلیمریزه می‌شود تا در نهایت سیمان پلی‌متیل متاکریلات گیرش یافته حاصل شود

عهده‌دار مکاتبات: نادر نضافتی

نشانی: ایران، کرج، پژوهشگاه مواد و انرژی، پژوهشکده‌ی فناوری نانو و مواد پیشرفته، گروه بیومواد

پیام‌نگار: n.nezafati@merc.ac.ir

(CAS 8.43869; Sigma code: 89-5; 5) سدیم دودسیل سولفات (CAS 436143; Sigma code: 151-21-3; 3) No.: ۸۰ توئین (CAS 8.22187; Sigma code: 9005-65-6; 6) No.: سولفات باریم (CAS No.: 7727-43-7; Sigma code: 202762)

۲-۲- سنتز میکروکرات پلی متیل متاکریلات

تهیه‌ی میکروکرات پلی متیل متاکریلات به روش تبخیر حلال امولسیون روغن/ آب انجام شد. ابتدا پلی متیل متاکریلات در دی کلرومتان (DCM) در دمای اتاق حل شد و در یخچال ۴ درجه‌ی سلسیوس نگهداری شد. محلول آبی پلی وینیل الکل با جرم مولکولی ۷۲۰۰۰ تهیه شد و ماده‌ی پراکنده‌ساز مناسب (SDS یا Tween 80) به مقدار یک درصد وزنی پلی متیل متاکریلات به محلول اضافه شد تا مانع چسبیدن میکروکرات به یکدیگر شود. برای تهیه‌ی امولسیون روغن/ آب فاز آلی یعنی محلول PMMA قطره‌قطره (با سرعت ۱۰ میلی متر بر دقیقه) توسط بورت به محلول آبی PVA تحت هم زدن با سرعت ۱۰۰۰ دور بر دقیقه توسط همزن مکانیکی اضافه شد تا به حالت تعلیق درآید. نسبت حجمی فاز پلیمری به فاز آبی به‌طور ثابت ۰/۴ در نظر گرفته شد. هم زدن امولسیون تا تبخیر کامل فاز آلی دی کلرومتان و سخت شدن میکروکرات به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق ادامه پیدا کرد. میکروکرات سخت شده توسط کاغذ صافی ۲ میکرومتری با پمپ خلأ جمع‌آوری شدند و با آب دیونیزه شست‌وشو داده شدند تا دی کلرومتان اضافی از سطح میکروکرات پاک شود. به‌منظور خارج کردن هرگونه ماده‌ی آلی باقی‌مانده میکروکرات به مدت ۷۲ ساعت در فریزدرایر ۶۰ درجه‌ی سلسیوس خشک شدند و نهایتاً در ۴ درجه‌ی سلسیوس نگهداری شدند.

۲-۳- سنتز فاز مایع سیمان

در این روش از بالن ته‌گرد سه‌دهانه استفاده شد که گاز نیتروژن به‌عنوان عامل بازدارنده‌ی واکنش از یک مسیر وارد بالن شد و یک دهانه مبرد قرار گرفت. در یک مسیر دیگر مواد اولیه وارد راکتور شد. در این طرح از ۶ ترکیب مختلف استفاده شد. بر اساس تغییر متغیرهایی از جمله نسبت مونومر به فعال‌ساز واکنش، حضور یا عدم‌حضور عامل بازدارنده‌ی این ترکیب‌ها طراحی شدند. درصد ترکیب اجزای سازنده شامل فاز مایع و فاز پودری در جدول ۱ ارائه شده است.

اتاق پلیمریزه شوند (Lieberman et al., 2005).

به‌منظور رادیوپایک کردن سیمان، از عامل کنتراست، که معمولاً زیرکونیا یا باریم سولفات است، استفاده می‌شود. زیرکونیا حلالیت کمتری از باریم سولفات دارد و اثرگذاری مثبت آن بر خواص مکانیکی سیمان کمتر است. سیستیک گیرش این نوع سیمان استخوانی به عوامل متعددی از جمله نسبت پودر به مایع، اندازه‌ی ذرات پودر، میزان آغازگر و همچنین نسبت آغازگر به عامل فعال‌کننده‌ی فرایند در فاز مایع بستگی دارد (He et al., 2005; Lieberman et al., 2015).

با وجود تحقیقات مختلفی که در زمینه‌ی ساخت سیمان‌های متیل متاکریلاتی انجام شده است، آنچه در ساخت این نوع سیمان حائز اهمیت است تأثیرگذاری هم‌زمان فاز پودر و مایع است؛ بدین معنی که به‌منظور دستیابی به یک سیمان با زمان کارپذیری و درنهایت، ویسکوزیته و گیرش مناسب می‌بایست تأثیر پارامترهای مؤثر بر ساخت فازهای پودر و مایع را توأمان بررسی کرد. ممکن است که در سنتز هر فاز به خواص نسبتاً مطلوبی از جمله ریخت‌شناسی فاز پودر، جریان‌پذیری قابل قبول فاز مایع و جلوگیری از پلیمریزاسیون زودهنگام رسید، اما زمانی که این دو فاز با یکدیگر برهم‌کنش انجام می‌دهند، نتایج دلخواه حاصل نشود. بنابراین، هدف از انجام این پروژه بررسی تأثیرگذاری هم‌زمان فاز پودر و فاز مایع برای رسیدن به شرایط استاندارد موجود در سیمان‌های استخوانی است که مطابق با مطالعات انجام‌شده تا کنون پژوهشی در این رابطه انجام نشده است.

۲- مواد و روش تحقیق

۲-۱- مواد اولیه‌ی مورد استفاده برای سنتز فاز مایع سیمان

عبارت هستند از مونومر متیل متاکریلات (CAS No.: 80-62-) (6; Sigma code: M55909) بنزوئیل پروکساید (CAS No.: 94-) (36-0; Sigma code: 801641) دی‌متیل تولوئیدن (CAS No.: 99-97-8; Sigma code: 822040) و هیدروکینون (CAS No.: 123-31-9; Sigma code: 822333).

مواد اولیه‌ی مورد استفاده برای سنتز فاز جامد سیمان عبارت هستند از پلیت‌های پلی متیل متاکریلات (CAS No.: 9011-14-) (7; Sigma code: 433640) دی کلرومتان (CAS No.: 75-09-) (2; Sigma code: 270997) پلی وینیل الکل (CAS No.: 9002-)

جدول ۱. متغیرهای مورد بررسی در سنتز سیمان

کد نمونه	۱	۲	۳	۴	۵	۶
فاز پودر	پودر پلی‌متیل متاکریلات + باریم سولفات (۵ درصد وزنی) + هیدروکینون (۰/۲ درصد وزنی)					
فاز مایع	مونومر متیل متاکریلات (میلی‌لیتر)	۱۰۰	۱۰۰	۳۰	۳۰	۳۰
	بنزوئیل پروکساید (گرم)	۱	۲	۱	۰/۳	۰/۵
	دی‌متیل تولوئیدن (میلی‌لیتر)	۲	۱/۵	۲	۰/۵	۰/۷
	هیدروکینون (گرم)	--	۰/۰۱	--	--	۰/۲۵

۲-۴- تهیه‌ی سیمان پلی‌متیل متاکریلات

برای تهیه‌ی سیمان از فاز پودر و فاز مایع درون پتری دیش شیشه‌ای با هم مخلوط شدند. میزان ۰/۳ گرم از میکروکرات تهیه‌شده با ۰/۰۵ گرم باریم سولفات به منظور ایجاد خاصیت رادیوپاویته در سیمان‌ها مخلوط شد. سپس، با توجه به کارپذیری خمیرها، میزان حدود ۰/۲ تا ۰/۴ میلی‌لیتر از مایع با کدهای مختلف با پودر فوق مخلوط شد. در واقع، فرایند سیمانی شدن بدین‌نحو است که زمانی که دو جزء پودر و مایع با یکدیگر مخلوط می‌شوند، بنزوئیل پروکساید در کنار دی‌متیل تولوئیدن در فرایند واکنش احیا شرکت می‌کنند که به ایجاد رادیکال آزاد و شروع پلیمریزاسیون افزایشی مونومر متیل متاکریلات منجر می‌شود. میزان گیرش، کارپذیری به مفهوم چسبناک بودن خمیر و گرمایی واکنش بررسی شدند. بر اساس نتایج حاصل برای ادامه‌ی آزمون‌ها از مایع کد ۴ استفاده شد (شکل ۱).



شکل ۱. تصویری از سیمان‌های گیرش‌یافته سنتز شده

۲-۵- روش‌های شناسایی به‌کاررفته در این پژوهش

۲-۵-۱- پراش پرتو ایکس (XRD)

آنالیز فازی سیمان تهیه‌شده بررسی شد. بدین‌ترتیب که سیمان گیرش‌یافته خرد شد و توسط پراش‌سنجی پرتو ایکس (XRD, Philips PW3710) با تابش $\text{Cu-K}\alpha$ ، که با ولتاژ ۴۰ کیلوولت و جریان ۳۰ میلی‌آمپر کار می‌کرد، در محدوده‌ی $10^\circ \leq 2\theta \leq 80^\circ$ آنالیز شد.

۲-۵-۲- طیف‌سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه (FTIR)

آنالیز طیف‌سنجی مادون قرمز بر روی فاز پودر، فاز مایع و سیمان‌های تهیه‌شده توسط طیف‌سنجی مادون قرمز (FTIR, BRUKER VECTOR 33) در حالت عبوری انجام شد. ۱۰ میلی‌گرم از پودر نمونه با ۸۰۰ میلی‌گرم پودر بورید پتاسیم مخلوط و به‌شکل قرص پرس شد. قرص‌ها در محدوده‌ی ۵۰۰-۴۰۰۰ (بر سانتی‌متر) با رزولوشن ۲ (بر سانتی‌متر) آنالیز شدند.

۲-۵-۳- زمان گیرش

اندازه‌گیری زمان گیرش اولیه‌ی سیمان‌ها با استفاده از سوزن گیل‌مور و بر اساس استاندارد ASTM C266-99A انجام شد. زمان گیرش اولیه مدت زمانی است که از شروع مخلوط کردن فاز جامد و مایع می‌گذرد تا زمانی که یک سوزن به وزن ۱۱۳/۵ گرم، که قطر نوک آن ۲ میلی‌متر است، نتواند هیچ اثری بر سطح سیمان ایجاد کند. برای این آزمایش ابتدا قالب فلزی با ابعاد $75 \times 10 \times 8$ میلی‌متر روی صفحه‌ی شیشه‌ای قرار داده شد و داخل آن از خمیر سیمان پر شد و به مدت ۳۰ ثانیه پس از شروع اختلاط سوزن با دقت و به‌آهستگی به‌طور عمودی روی سطح سیمان گذاشته شد. این کار هر ۳۰ ثانیه به‌طور متوالی، تا زمانی که فرورفتن سوزن در سیمان به‌کلی متوقف شود، انجام شد. در زمان‌های متوالی فرورفتن سوزن، اگر لازم باشد، باید سوزن تمیز شود.

۲-۵-۴- اندازه‌گیری گرمای واکنش

سلول‌ها برای جدا شدن از کف فلاسک فرصت داده شود. محلول حاوی سلول‌های جدا شده به درون یک فالکون ریخته و سانتریفیوژ شد تا سلول‌ها در کف فالکون تجمع یابند. پس از دور ریختن مایع رویی، سرم جنین گاوی به رسوب حاصل اضافه و به‌خوبی پینتاژ شد.

پس از مخلوط کردن فاز پودر و مایع و دستیابی به چسبندگی مناسب خمیر دمای واکنش با استفاده از دماسنج دیجیتالی اندازه‌گیری شد.

۲-۵-۵- استحکام فشاری

سپس، حجم معینی از محیط، که به‌طور تقریبی حاوی ۱۲۰۰۰ سلول بود، در هر چاهک از پلیت ۹۶ خانه ریخته شد و برای هر نمونه ۳ بار تکرار انجام شد. سپس، پلیت‌ها به مدت ۲۴، ۷۲ و ۱۶۸ ساعت در انکوباتور قرار گرفتند. پس از این مدت، محیط رویی چاهک‌ها خارج شد و به هر یک از چاهک‌ها ۱۵۰ میکرولیتر از محلول رنگ MTT با غلظت ۰/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر اضافه شد. پلیت توسط فویل آلومینیمی پوشانده شد تا نور به چاهک‌ها نرسد و سپس به مدت ۴ ساعت در انکوباتور قرار گرفت. به عبارت دیگر، در طول این ۴ ساعت به سیستم سوکسینات دهیدروژناز، که یکی از آنزیم‌های چرخه‌ی تنفسی میتوکندری است، فرصت داده شد تا احیا شود.

برای اندازه‌گیری استحکام فشاری سیمان‌ها طبق استاندارد ISO-5833 ابتدا خمیر سیمان داخل یک قالب استوانه‌ای شکل از جنس تفلون (به قطر ۶ و ارتفاع ۱۲ میلی‌متر) شکل‌دهی شد. نمونه‌های استوانه‌ای شکل پس از گیرش کامل از قالب خارج شدند و پس از ۲۴ ساعت استحکام فشاری نمونه‌ها با استفاده از دستگاه Zwick/Roell-HCR 25/400 با سرعت حرکت فک ۲۵ میلی‌متر بر دقیقه اندازه‌گیری شدند (Cyphert et al., 2018). سه نمونه از هر ترکیب سیمان آزمایش شد.

۲-۵-۶- ریخت‌شناسی سطح

در نتیجه، بلورهای آبی‌رنگ فورمازان تشکیل شدند که به راحتی به‌وسیله‌ی میکروسکوپ نوری قابل مشاهده بودند. بعد از این مدت، مایع رویی چاهک‌ها خارج شد و به هر کدام ۳۵۰ میکرولیتر DMSO اضافه و به‌خوبی پینتاژ شد تا بلورهای آبی‌رنگ تترازولیوم به فورمازون بنفش‌رنگ محلول تبدیل شوند. در پایان نیز، محیط چاهک‌ها به چاهک‌های دیگری انتقال داده شد و، با کمک دستگاه الایزا ریدر، جذب آن‌ها در طول موج ۵۷۰ نانومتر خوانده شد و با گروه کنترل مقایسه شد.

ریخت‌شناسی سطح نمونه‌های سیمانی و اندازه‌ی میکروکرات سنتز شده توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM, Stereoscan S 360 Cambridge)، که با ولتاژ شتاب‌دهنده‌ی ۱۵ کیلووات کار می‌کرد، بررسی شد. یک لایه‌ی نازک طلا بر سطح نمونه به روش کندوپاش پوشش داده شد.

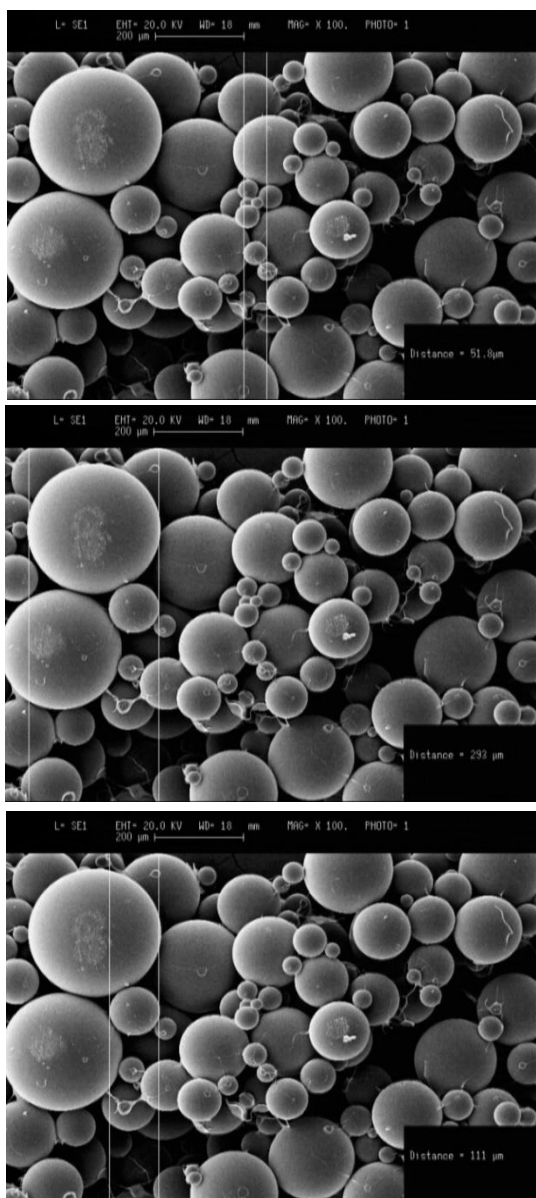
۲-۵-۷- بررسی سمیت سلولی

۲-۵-۸- کشت سلول فیبروبلاست

در این تحقیق، از سلول‌های فیبروبلاست انسانی استفاده شد. سلول‌ها در محیط DMEM به همراه ۱۰ درصد سرم جنین گاوی، ۱۰۰ واحد پنی‌سیلین و ۱۰۰ واحد استرپتومایسین کشت شدند. انکوباسیون محیط کشت در دمای ۳۷ درجه‌ی سلسیوس و در اتمسفر مرطوب حاوی ۵ درصد دی‌اکسید کربن انجام شد. محیط کشت هر دو روز یک بار عوض شد. نمونه‌ی سیمانی به صورت قرصی شکل با قطر تقریبی ۶ میلی‌متر تهیه شد. استریل نمونه در اتانول ۷۰ درصد و سپس شست‌وشو با محلول سالین فسفات استریل به مدت ۳۰ دقیقه انجام شد تا اتانول باقی‌مانده خارج شود. سپس، نمونه در محیط کشت قرار گرفت. پس از نگهداشتن نمونه در محیط کشت به مدت ۳ روز، محیط کشت

به‌منظور بررسی اثر سمیت سلولی سیمان سنتز شده از تکنیک نورسنجی استفاده شد. این روش بر فعالیت آنزیم سوکسینات دهیدروژناز میتوکندریایی سلول‌های زنده مبتنی است که محلول زرد رنگ MTT را به بلورهای بنفش‌رنگ فورمازان تبدیل می‌کند. بر این اساس می‌توان بلورهای غیرمحلول فورمازان را در حلال مناسبی مانند دی‌متیل سولفوکساید (DMSO) حل کرد و سپس توسط روش الایزا ریدر سنجش و ارزیابی کرد. برای انجام تست MTT، از سلول فیبروبلاست HDF استفاده شد.

این سلول‌ها کشت داده شدند تا کف فلاسک را پر کنند. برای این منظور، فلاسک حاوی سلول‌ها داخل انکوباتور قرار می‌گیرد و رشد سلول‌ها و محیط آن‌ها (RPM-1640) به‌طور مرتب بررسی می‌شود. زمانی که سلول‌ها کف فلاسک را پر کردند (تراکم در حدود ۷۰-۸۰ درصد)، سلول‌ها به آرامی با نمک بافر فسفات‌ی شست‌وشو داده شدند. سپس، آنزیم تریسپین اضافه شد و فلاسک حدود ۳ دقیقه در انکوباتور قرار داده شد تا به



شکل ۲. تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از میکرات کرات سنتز شده به روش امولسیون در یک بزرگ‌نمایی با تعیین اندازه‌ی مختلف ذرات

پیک در محدوده‌ی ۱۲۲۰ مربوط به کششی C-O و در عدد موج حدود ۱۰۰۰ احتمالاً مربوط به ارتعاشی کششی O-O است (Al-Janabi et al., 2021). گروه‌های NH (عدد موج ۳۴۰۰)، CH (عدد موج‌های محدوده‌ی ۳۰۱۵ تا ۳۱۰۰ و ۲۸۰۰ تا ۲۹۸۰)، آروماتیک C=C (عدد موج‌های محدوده‌ی ۱۵۲۰ تا ۱۶۲۰)، خمشی CH₃ (عدد موج ۱۴۵۰)، کششی CN (عدد موج ۱۲۶۰) مربوط به دی‌متیل تولوئیدن قابل رؤیت است. همچنین، پیک‌های مشخصه‌ی هیدروکینون در نمونه‌های کد ۲، کد ۵ و کد ۶ در عدد موج‌های حدود ۳۴۰۰، ۳۸۰۰، ۱۳۵۰، ۷۰۰ تا ۹۰۰ مشاهده می‌شود (Al-Janabi et al., 2021; Zheng et al., 2021).

خالی شد و نمونه با محلول سالین فسفات شست‌وشو داده شد. سپس، سلول‌ها توسط محلول گلو تار آلدهید ۳ درصد تثبیت شدند. پس از ۳۰ دقیقه، نمونه بار دیگر با محلول سالین شست‌وشو داده شد و در دمای ۴ درجه‌ی سلسیوس در این محلول نگه داشته شد. در نهایت، با استفاده از اسیمم تتروکساید تثبیت شد.

پس از انجام عملیات تثبیت سلول‌ها بر روی سطح، نمونه با محلول اتانول آب‌زدایی شد. پس از آن، در هوا خشک شد تا پوشش طلا بر روی آن اعمال شود و برای مشاهده توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی مهیا شود.

۲-۵-۹- آنالیز آماری

در بررسی‌های انجام‌شده برای زمان گیرش، خواص مکانیکی و سمیت سلولی حداقل ۳ نمونه برای هر گروه در نظر گرفته شد و سپس، با استفاده از نرم‌افزار اکسل و روش آنوا، نمودارها رسم شدند، انحراف معیار محاسبه شد و نوار خط کشیده شد.

۳- نتایج و بحث

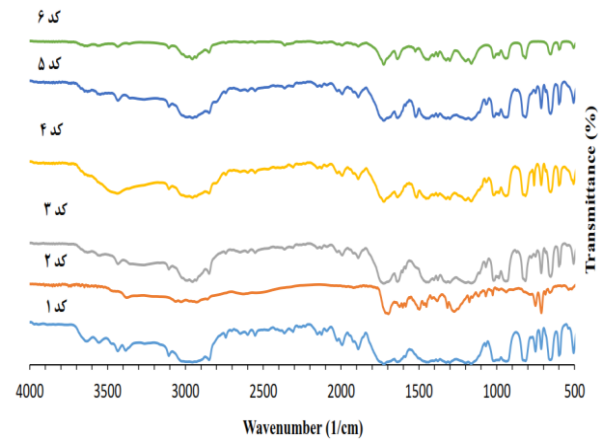
۳-۱- تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از میکروکرات سنتز شده

مطابق شکل ۲، با کنترل پارامترهای مؤثر بر سنتز میکروکرات به روش امولسیونی، میکروکراتی در محدوده‌ی اندازه‌ی ۵۰ تا ۲۰۰ میکرون به دست آمد. همان‌طور مشاهده می‌شود، ریخت‌شناسی ذرات کاملاً کروی بوده و سطح آن‌ها صاف و بدون تخلخل است.

۳-۲- FTIR مایع‌های سنتز شده

حضور اجزای سازنده‌ی مایع سیمان در تمامی کد نمونه‌ها قابل مشاهده است (شکل ۳). برای مثال، پیک مشخصه‌ی مونومر متیل متاکریلات در محدوده‌ی عدد موج ۱۳۲۰ (بر سانتی‌متر) مربوط به باند ارتعاشی-کششی C-O-C گروه استری آلیفاتیک است. همچنین، حضور C=O استر در عدد موج حدود ۱۷۳۰ قابل مشاهده است. در محدوده‌ی بین ۲۹۰۰ تا ۳۰۰۰ باند CH- و جذب وینیل (C=C) و =CH در حدود ۱۶۷۰ و ۳۱۰۰ دیده می‌شود. وجود بنزوئیل پراکساید در عدد موج‌های حدود ۱۷۵۰ و ۱۷۸۰ (بر سانتی‌متر) مربوط به باند کششی C=O، باند در ۱۶۰۰ (بر سانتی‌متر) ارتعاشی حلقه‌ی فنیل را گزارش می‌دهد.

خواص مکانیکی تأثیرگذار باشد عبارت هستند از میکروکرات پیش پلیمره شده پلی متیل متا کریلات، اتصال میکروکرات با زمینه پلیمری، ذرات رادیوپایک و حفرات. همان‌طور که در خصوص سایر خواص سیمان از جمله زمان گیرش و گرمای واکنش صحبت شد، نسبت مولی بنزوئیل پراکساید به دی‌متیل تولوئیدین نقش مهمی در خواص مکانیکی بازی می‌کند، به طوری که با توجه به نمودار تنش-کرنش، تغییرات کرنش نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرد (Hasenwinkel et al., 1999). در این تحقیق، با تغییر نسبت آغازگر به فعال‌کننده و همچنین نسبت فاز پودر به فاز مایع تغییر در خواص مکانیکی قابل مشاهده است، به طوری که بیشترین مقدار خواص مکانیکی مربوط به نمونه‌های با کدهای ۴ و ۶ است. با وجود مدول الاستیک کمتر نمونه‌ی ۴ نسبت به نمونه‌ی ۶، اما استحکام فشاری و همچنین میزان کرنش آن بیشتر است و، از آنجایی که در این نوع سیمان‌ها، قابلیت ارتجاعی بودن نیز اهمیت بسزایی دارد، بنابراین نمونه‌ی ۴ برای ادامه‌ی بررسی‌ها در نظر گرفته شد. در مجموع، مطابق با سایر پژوهش‌ها، با افزایش میزان پودر به مایع، مدول الاستیک و استحکام فشاری افزایش یافته است (Lewis et al., 2006). آنچه می‌بایست در فرایند سنتز مد نظر قرار گیرد وزن مولکولی سیمان سفت شده است، به گونه‌ای که پلیمریزاسیون زمینه‌ی پلیمری قادر به تولید زنجیره‌های پلیمری طولی‌تر از زنجیره‌های موجود در میکروکرات پلی متیل متا کریلاتی باشد. از طرف دیگر، هر چه تخلخل در محلول سیمانی واکنش‌کننده با فاز پودری کمتر باشد، بر روی خواص مکانیکی نهایی اثرگذار خواهد بود. نکته‌ی دیگر که مهم است، نقش مونومر باقی‌مانده تا حد قابل قبول، در کنترل کرنش‌پذیری سیمان است، به طوری که ثابت شده است درجه‌ی تبدیل مونومر به پلیمر به تغییر در تغییرات کرنش منجر می‌شود. وجود مونومر باقی‌مانده‌ی اضافی همانند پلاستیسایزر عمل می‌کند که می‌تواند سبب افزایش میزان کرنش در نمونه‌ها شود. در این تحقیق، با کنترل میزان آغازگر و رسیدن به درجه‌ی پلیمریزاسیون مناسب، در کد نمونه‌ی ۴، علاوه بر دارا بودن استحکام فشاری بالا و تا حدی کرنش‌پذیری بیشتر از سایر نمونه‌ها، میزان سمیت سلولی نیز، که در بخش‌های بعدی صحبت خواهد شد، منطقی بوده است. مطابق شکل ۴ و اطلاعات جدول ۲ خواص مکانیکی، بیشترین استحکام فشاری در عین حال کرنش بیشتر مربوط به نمونه‌ی کد ۴ است.



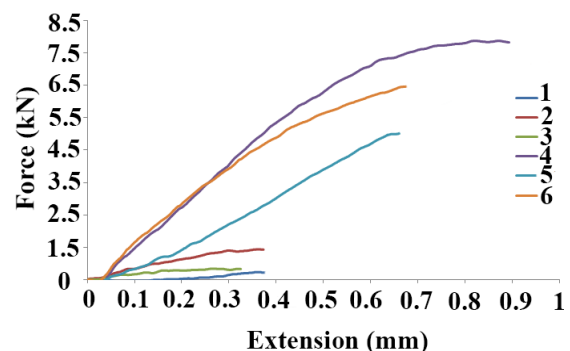
شکل ۳. آنالیز FTIR مایع‌های سنتز شده

۳-۳- دستیابی به سیمان بهینه از نظر مطلوب‌ترین خواص مکانیکی

در شکل ۴، نمودار نیرو در برابر کرنش سیمان تهیه شده رسم شده است. استحکام فشاری، مدول الاستیک و درصد کرنش سیمان‌ها در جدول ۲ گزارش شده است.

جدول ۲. نتایج خواص مکانیکی سیمان‌های سنتز شده با درصد ترکیب‌های مختلف فاز مایع

کد نمونه	استحکام فشاری (مگاپاسکال)	مدول یانگ (گیگاپاسکال)	کرنش (%)
۱	6 ± 0.6	0.15	3/87
۲	13 ± 0.4	0.40	3/25
۳	7 ± 0.6	0.19	3/51
۴	71 ± 0.8	0.79	8/89
۵	48 ± 0.3	0.42	6/42
۶	59 ± 0.4	0.88	6/71



شکل ۴. نمودار نیرو-جاب‌جایی سیمان‌های سنتز شده با درصد

ترکیب‌های مختلف فاز مایع

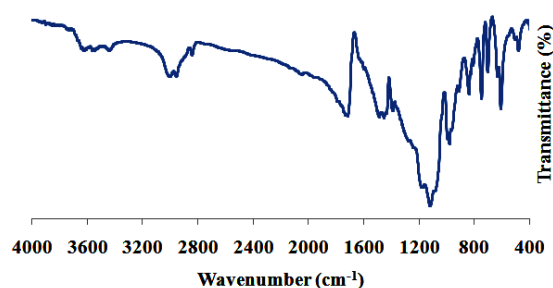
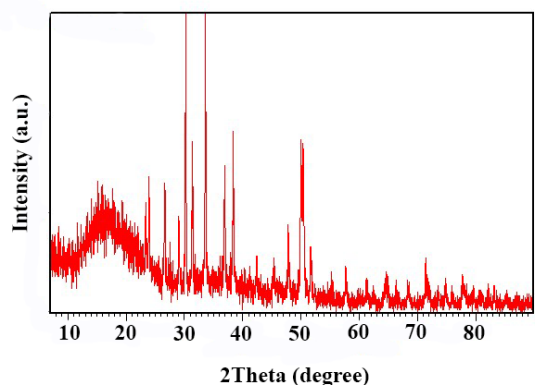
نقش عملکردی سیمان استخوانی به منظور برقراری تثبیت پایدار و بادوام کاشتنی با استخوان حائز اهمیت است. در سیمان‌های بر پایه‌ی پلی متیل متا کریلات، عواملی که می‌تواند بر

۴-۳- مشخصه‌یابی فیزیکی و شیمیایی سیمان بهینه

۳-۴-۱- آنالیز فازی

شکل ۵ وجود فازهای بلورین و آمورف مربوط به پلی‌متیل

متاکریلات را نشان می‌دهد.



شکل ۵. پراش پرتو ایکس و FTIR سیمان بهینه

حضور پیک‌های مشخصه‌ی بلورین در محدوده‌ی ۱۲، ۳۰

و ۳۲ مربوط به فواصل صفحات اتمی (d) به ترتیب ۷/۱ و ۲/۹۳

و ۲/۷۹ قابل مشاهده است. مطابق با منابع، شکل اولین پیک

جدول ۳. زمان گیرش، کارپذیری و گرم‌زایی سیمان‌های مختلف

کد نمونه‌ها	زمان مخلوط‌سازی (دقیقه)	زمان انتظار (دقیقه)	زمان کارپذیری (دقیقه)	زمان گیرش (دقیقه)	گرم‌زایی واکنش	توضیحات
کد ۱	۳	۷	۲۰	بیش از یک روز	بدون ایجاد گرما	امکان مخلوط کردن بدون ایجاد حالت چسبناکی
کد ۲	۴	۹	۲۵	بیش از ۱ روز	بدون ایجاد گرما	امکان مخلوط کردن بدون ایجاد حالت چسبناکی
کد ۳	۵	۱۰	۳۰	بیش از ۵ ساعت	گرمای ناچیز و غیرقابل گزارش	امکان مخلوط کردن بدون ایجاد حالت چسبناکی
کد ۴	۱	۳	۶	۱۲	در محدوده‌ی ۶۰-۶۲ درجه‌ی سلسیوس	امکان مخلوط کردن همراه با حالت چسبناکی در حدود ۳ دقیقه
کد ۵	۴	۸	۲۶	بیش از ۷ ساعت	در محدوده‌ی ۶۱-۶۲ درجه‌ی سلسیوس	امکان مخلوط کردن با چسبناکی ناچیز
کد ۶	۱	۴	۷	۱۵	در محدوده‌ی ۶۲-۶۴ درجه‌ی سلسیوس	امکان مخلوط کردن همراه با حالت چسبناکی در حدود ۴ دقیقه

انعکاس‌دهنده‌ی فشردگی منظم زنجیره‌های پلیمری است، درحالی‌که شکل پیک دوم بیانگر نظم داخل زنجیره‌های اصلی است (Ahmad et al., 2007).

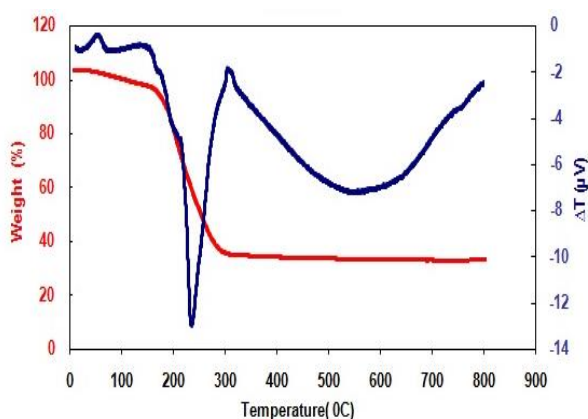
۳-۴-۲- طیف‌سنجی تبدیل فوریه فروسرخ سیمان

مطابق شکل، پیک‌های در محدوده‌ی عدد موج بین ۲۸۵۰ و ۲۹۵۰ (بر سانتی‌متر) مربوط به کششی متیلن و متیل، در عدد موج ۱۴۰۰ و ۱۴۵۰ (بر سانتی‌متر) برای گروه‌های متیل، بین ۱۳۰۰ و ۱۵۰۰ برای خمشی CH، در ۱۷۳۰ برای کششی C=O، در ۱۲۴۰ برای کششی C-C-O؛ در ۱۱۴۰ برای کششی O-C-C و در محدوده‌ی بین ۱۳۰۰ و ۹۰۰ برای کششی C-O است (Machado et al., 2016; Parra et al., 2005). از طرفی، پیک‌های موجود در مونومر متیل متاکریلات در محدوده‌های باند ۱۶۷۰ و ۳۱۰۰ (بر سانتی‌متر) در سیمان بسیار کم‌رنگ شده است که می‌تواند نشان از پلیمریزاسیون موفق باشد. در جدول ۳، ترکیبات مختلف بر اساس زمان گیرش و کارپذیری (چسبناک بودن خمیر) و همچنین گرم‌زایی واکنش مقایسه شدند. زمانی که پودر و مایع با یکدیگر مخلوط می‌شوند، دو فرایند اتفاق می‌افتد. پودر پلیمری با مایع مونومری مخلوط می‌شود و خمیری تشکیل می‌شود. این اتفاق با فرایند تورم و انحلال مونومر و پودر پلیمری معنی پیدا می‌کند. فرایند شیمیایی نیز آغاز می‌شود که مسئول گیرش و سفت شدن سیمان است.

آغازگر بنزوئیل پروکساید و فعال‌کننده‌ی دی‌متیل تولوئیدن با یکدیگر واکنش می‌دهند که به تولید رادیکال‌های آزاد به‌واسطه‌ی واکنش شروع پلیمریزاسیون منجر است. این رادیکال‌ها مسئول آغاز پلیمریزاسیون متیل متاکریلات هستند. این امر به رشد زنجیر پلیمری و تشکیل ماکرومولکول منجر می‌شود. به‌خاطر تشکیل تعداد زیادی از رادیکال‌های آزاد، بسیاری از زنجیره‌های پلیمری در حال رشد به‌سرعت شکل می‌گیرند که به تبدیل متیل متاکریلات به پلی‌متیل متاکریلات منجر می‌شود. زمانی که دو زنجیره‌ی پلیمری به یکدیگر برخورد می‌کنند، به‌صورت یکپارچه درمی‌آیند و به‌اصطلاح اختتام اتفاق می‌افتد و مولکول پلیمری غیرفعال پدید می‌آید (Niculescu et al., 2016). فرایند پلیمریزاسیون واکنشی گرمازا است که تحت تأثیر عواملی چون ترکیب شیمیایی سیمان، نسبت پودر به مایع و حضور ماده‌ی رادیوپاک است (Bellare et al., 2007).

۳-۵- آنالیز حرارتی

مطابق نمودار شماره ۶، دمای شروع تخریب حدود ۱۹۰ درجه‌ی سلسیوس است (با کاهش حدود ۱۰ درصد). مطابق شکل ۶، تا دمای حدود ۷۰ درجه‌ی سلسیوس، هیچ‌گونه کاهش وزن مشاهده نمی‌شود و، پس از آن، کاهش وزن اتفاق می‌افتد که می‌تواند به‌دلیل خروج آب فیزیکی متصل به پلیمر و دهیدراته شدن آن باشد. از طرفی، وجود پیک آگزوترمیک در دمای پایین (حدود ۷۰ درجه‌ی سلسیوس) می‌تواند مربوط به تبخیر مونومرهای واکنش‌نکرده در دماهای بالاتر از نقطه‌ی شیشه‌ای شدن مونومر متیل متاکریلات باشد (Elshereksi et al., 2014). از طرف دیگر، نمودار کاهش وزن تک‌مرحله‌ای حدود ۶۰ درصدی را نشان می‌دهد که در محدوده‌ی دمایی ۱۹۰ تا ۲۹۰ درجه‌ی سلسیوس رخ می‌دهد. این کاهش وزن در کنار حضور پیک‌های اندوترمیک می‌تواند به‌دلیل شکست رندوم زنجیره‌های پلیمری و احتراق و تجزیه‌ی مولکول‌های آلی باشد (Fazli et al., 2015; Akat et al., 2008). اصولاً فرایند اکسیداسیون در محدوده‌ی ۲۰۰ تا ۸۰۰ درجه‌ی سلسیوس برای ترکیبات آلی می‌تواند به سه مرحله‌ی قطعه‌قطعه شدن ترکیب، اکسیداسیون و سوختن باقی‌مانده‌ی کربونیزه تقسیم‌بندی شود (Rymuszka et al., 2017).



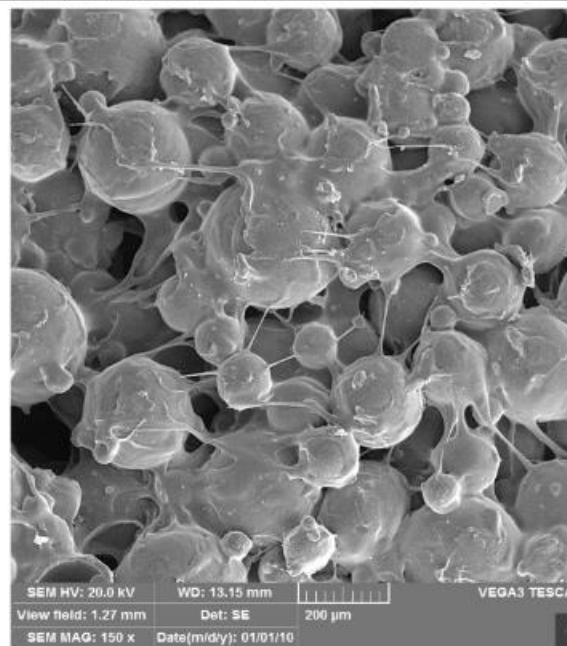
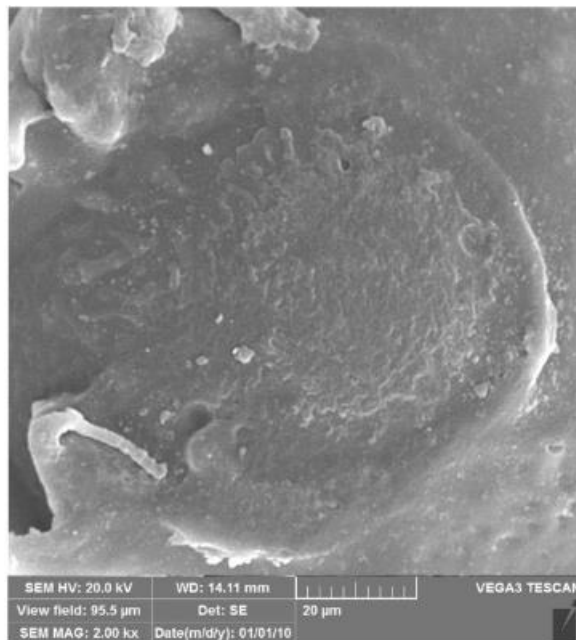
شکل ۶. آنالیز حرارتی سیمان سنتز بهینه

در این پژوهش، زمان گیرش قابل‌قبول سیمان حاصله بین ۱۰ تا ۱۵ دقیقه است. این بدین معنی است که با تغییر نسبت مونومر به پودر، سیمان‌هایی با زمان‌های گیرش متفاوت به دست می‌آید، به‌طوری که نمونه‌های با کد ۴ و ۶ در محدوده‌ی کارپذیری اورتوپدی هستند. این پژوهش نشان می‌دهد که زمان گیرش بر اساس غلظت‌های آغازگر و فعال‌کننده نیز تغییر می‌کند (Hasenwinkel et al., 1999).

اصولاً کارپذیری و گیرش سیمان چهار فاز مختلف دارد: فاز اول فاز مخلوط‌سازی است که در این مرحله، پودر مونومر و مایع همگن‌سازی می‌شوند. فاز دوم فاز انتظار است که در این مرحله سیمان چسبناک است و، بسته به نوع سیمان و دمای کارکرد، چند دقیقه زمان می‌برد. فاز سوم فاز کارپذیری است که جراح می‌بایست سیمان را درون محل ضایعه قرار دهد که مستلزم داشتن ویسکوزیته‌ی مناسب از نظر مقاومت در برابر فشار خون محل ضایعه و همچنین جریان‌پذیری مناسب است. حین فاز انتظار، تورم میکروکرات اتفاق می‌افتد و این شروع پلیمریزاسیون را رقم می‌زند و سبب افزایش ویسکوزیته می‌شود و خمیری چسبناک به دست می‌آید. فاز کارپذیری زمانی اتفاق می‌افتد که دیگر خمیر حالت چسبناک ندارد، اما به‌اندازه‌ی کافی ویسکوز است تا جراح بتواند سیمان را دستکاری کند و در محل مناسب ضایعه قرار دهد. حین این فاز، پلیمریزاسیون زنجیره‌ها ادامه می‌یابد و همچنین افزایشی در ویسکوزیته مشاهده می‌شود

۳-۶- ریخت‌شناسی سطح سیمان

در شکل ۷، ریخت‌شناسی سطح سیمان تهیه‌شده با مایع کد ۴ بررسی شده است. اندازه‌ی میکروکرات در محدوده‌ی ۲۰ میکرومتر است که در روی سطح قابل تشخیص هستند و ذرات در زمینه‌ی فاز مایع پوشیده شده‌اند.



شکل ۷. ریخت‌شناسی سطح سیمان بهینه

درواقع، سیمات سفت‌شده شامل میکروکرات از جنس پلی‌متیل متاکریلات پیش‌پلیمرشده یا کوپلیمرهای جوش‌خورده با مونومر متیل متاکریلات پلیمریزه‌شده و ماده‌ی رادیوپاک به همراه حفرات و ذرات آغازگر باقی‌مانده است. این بخش‌ها می‌تواند به ایجاد ترک‌های در ساختار نهایی

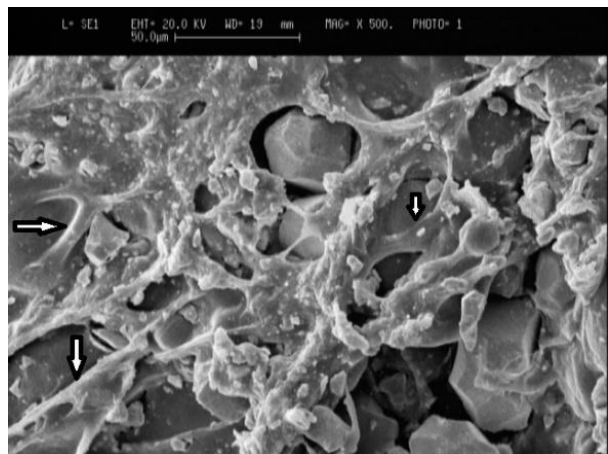
سیمان منجر شود. برای مثال، حضور ماکرو-میکرو حفرات می‌تواند نقش مهمی در کاهش خواص مکانیکی سیمان داشته باشد. از طرف دیگر، حضور ماده‌ی رادیوپاک به‌واسطه‌ی اتصال با میکروکرات موجود در ماتریس یا درون حفرات در تعیین خواص مکانیکی نقش دارند (Reckling et al., 1977; Kuehn et al., 2005). در این پژوهش، سیمانی با میکروساختار همگن با کمترین میزان تخلخل به دست آمد.

۳-۷- ارزیابی چسبندگی سلول

بازسازی استخوان بر اساس این فرضیه است که سلول‌های پروژنیاتور، چه از طریق انتقال چه تشکیل در محل آسیب‌دیده بتوانند در نهایت به بازسازی بافت صدمه‌دیده یا ازدست‌رفته منجر شوند. این امکان فراهم است تا داربست‌های سه‌بعدی سرعت بازسازی استخوان را با ایجاد فضایی که مهاجرت، تکثیر و تمایز سلول‌های پروژنیاتور را تسهیل کند، افزایش دهند (Declercq et al., 2004; Zhang et al., 2006).

منع تأمین سلول برای کاربرد مهندسی بافت استخوان می‌تواند براساس وضعیت تمایز آن‌ها تقسیم‌بندی شود؛ که بر این اساس می‌توان به سه نوع بنیادی، مغز استخوان یا سلول‌های استخوان‌ساز طبقه‌بندی شوند. سلول‌های استخوان‌ساز با قابلیت تمایز از جنبه‌ی تولید بیشتر ماتریس خارج سلولی مؤثرتر هستند (Zhang et al., 2009; Zhang et al., 2010).

مطابق تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (شکل ۸)، سلول‌ها (پس از ۳ روز کشت) به‌خوبی به سطح چسبیده‌اند و دارای تکثیر یکنواخت هستند و توانسته‌اند پاهای کاذب با ریخت‌شناسی چندوجهی ایجاد کنند.

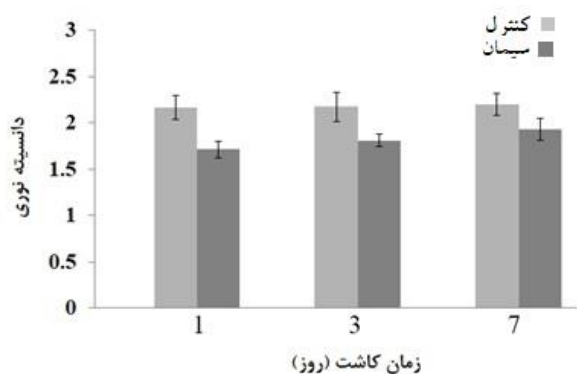


شکل ۸. تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از سلول کشت‌شده

روی سیمان بهینه

دارد.

در مجموع، در مواد زیستی سنتز شده با استفاده از روش‌های پلیمریزاسیون، آنچه می‌تواند بر حیات سلولی تأثیرگذار باشد وجود رادیکال‌های آزاد و همچنین ترکیب شیمیایی ماده و به‌طور مشخص‌تر میزان مونومر آزاد آن است (Hamajima et al., 2020; Kojima et al., 2008; Yamada et al., 2008; Yamada et al., 2009; Aita et al., 2010; Minamikawa et al., 2010; Ueno et al., 2011). رادیکال‌های آزاد به‌واقع سبب ایجاد تنش اکسیداتیو بر روی سلول‌های محیط کشت می‌شوند و اثر بیولوژیکی مخرب خود را ایفا می‌کنند؛ اما از آنجایی که آغازگرها خیلی فعال و اصولاً مولکول‌هایی ناپایدار با عمر کوتاه هستند، احتمال کمی وجود دارد که در عصاره حضور داشته باشند. بنابراین، منطقی آن است که علت کاهش حیات سلولی در ترکیبات ماده، که در این تحقیق سیمان است، جست‌وجو شود که یکی از این موارد مونومر آزاد است.



شکل ۹. تست MTT سیمان بهینه در روزهای مختلف غوطه‌وری در محیط کشت

۴- نتیجه‌گیری

در این طرح، با بررسی پارامترهای مؤثر بر سنتز مایع سیمان و ترکیب آن با فاز پودر، ویژگی‌های سیمان بررسی شد. مطابق با نتایج، زمان گیرش با میزان مونومر استفاده‌شده، نسبت آغازگر به فعال‌ساز و دمای واکنش رابطه‌ی مستقیم دارد، به‌طوری که نسبت بالای آغازگر به فعال‌ساز امکان گیرش سیمان را فراهم نمی‌کند. با توجه به حصول مقادیر بهینه از اجزای سازنده‌ی مایع، زمان گیرش و استحکام سیمان به مقادیر قابل‌قبولی می‌رسند. همچنین، میزان چسبندگی و حیات سلولی سیمان به‌دست‌آمده مطلوب است. با توجه به نتایج گزارش‌شده، مایع سنتز شده در واکنش با فاز پودری می‌تواند سیمانی با قابلیت و پتانسیل استفاده در ترمیم ضایعات ارتوپدی را فراهم کند.

همچنین، همان‌طور که دیده می‌شود، سلول‌ها ردپاهایی از ماتریس خارج‌سلولی از خود به جا گذاشته‌اند. این موضوع می‌تواند نشان از فراهم شدن بستر یکپارچه‌ی استخوانی به‌واسطه‌ی جذب پروتئین و چسبندگی سلولی باشد.

اصولاً برای بررسی درجه‌ی زیست‌سازگاری، برای تکثیر سلولی و اتصال چهار مرحله در نظر گرفته می‌شود که عبارت هستند از مرحله‌ی چسبیدن یا اتصال، مرحله‌ی ظاهر شدن پاهای دروغین، مرحله‌ی شبکه‌ای شدن و مرحله‌ی پهن شدن سلول. مطابق با مشاهدات، داربست حاضر از نظر زیست‌سازگاری در وضعیت درجه‌ی چهارم است.

۳-۸- بررسی سمیت سلولی داربست‌ها

تکثیر و چسبندگی سلول بر حسب زمان بر روی بیومتریال نشان‌دهنده‌ی زیست‌سازگاری و مناسب بودن داربست برای کاربردهای مهندسی بافت است. در این پژوهش، سمیت سلولی سیمان پلی‌متیل متاکریلات به‌کمک آزمون MTT بررسی شد (شکل ۹). برای نمونه‌ی سیمانی، یک کنترل در نظر گرفته شد که فقط دارای محیط کشت مربوطه بود. مقدار جذب کنترل منفی به‌عنوان شرایطی که در آن سلول‌ها بدون مداخله‌ی عامل خارجی رشد یافته‌اند صددرصد محسوب شد. نتایج با رقیق‌سازی عصاره حدود ۳۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر پاسخ بهتری داد.

می‌توان این‌گونه برداشت کرد که وجود مونومر باقی‌مانده به‌عنوان مواد رهائش‌یافته از ماتریس سیمانی با عملکرد میتوکندری سلول ارتباط دارد؛ بدین معنی که عصاره‌ی این سیمان به کاهش توانایی متابولیسمی فورمازان سلول منجر می‌شود که این اثر را می‌توان با رقیق کردن محیط بهتر کرد و بنابراین با بررسی غلظت‌های مختلف، از جمله ۱۰ تا ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر تا غلظت ۳۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر، سیمان حیات سلولی تقریباً یکسانی از خود نشان داد و با افزایش بیشتر این میزان کاهش یافت. طبق استاندارد ISO 10993-5، برای بررسی‌های برون‌تنی، اگر ماده‌ای باعث سمیت و مرگ ۳۰ درصد یا بیشتر از سلول‌ها شود، ماده‌ی سمی در نظر گرفته می‌شود. بنابراین، حداقل درصد زنده ماندن سلول‌ها برای اینکه گفته شود ماده‌ی مورد آزمایش زیست‌سازگار است ۷۰ درصد است (ISO, 2009). به‌دلیل اینکه درصد زنده ماندن سلول‌ها پس از گذشت روزهای مختلف به‌ترتیب بالای ۸۰، ۸۳ و ۸۸ است، می‌توان گفت که سیمان سنتز شده زیست‌سازگاری قابل‌قبولی

۵- سپاسگزاری

نویسندگان این تحقیق، از حمایت‌های پژوهشگاه مواد و انرژی به‌واسطه‌ی در اختیار قرار دادن آزمایشگاه‌ها و امکانات (شماره‌ی گرنت: ۷۹۱۴۰۰۱۳) تشکر می‌کنند.

مراجع

1. Ahmad, S., Ahmad S., & Agnihotry, S. A. (2007). Synthesis and characterization of in situ prepared poly(methyl methacrylate) nanocomposites. *Bulletin of Materials Science*, 30(1), 31–35. <https://doi.org/10.1007/s12034-007-0006-9>
2. Aita, H., Tsukimura, N., Yamada, M., Hori, N., Kubo, K., Sato, N., Maeda, H., Kimoto, K., & Ogawa, T. (2010). N-acetyl cysteine prevents polymethyl methacrylate bone cement extract-induced cell death and functional suppression of rat primary osteoblasts. *Journal of Biomedical Materials Research A*, 92, 285–296. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32336>
3. Akat, H., Tasdelen, M. A., Prez, F., & Yagci, Y. (2008). Synthesis and characterization of polymer/clay nanocomposites by intercalated chain transfer agent. *European Polymer Journal*, 44(7), 1949–1954. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2008.04.018>
4. Al-Janabi, S. K., Al-Maamori, M. H., & Braihi, A. J. (2021). Developing of PMMA Bone Cement Performance by Modified TiO₂NPs. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, (Vol. 1094, No. 1, p. 012150). IOP Publishing. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/1094/1/012150>
5. Bellare, A., et al., (2007). Orthopaedic bone cement, The Adult Hip, 2nd edn. Lippincott Williams & Wilkins, 144–155. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12460-5_42
6. Corbett, K. L., Losina, E., Nti, A. A., Prokopetz, J. J. Z., & Katz, J. N. (2010). Population-based rates of revision of primary total hip arthroplasty: a systematic review. *PLoS One*, 5, e13520. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013520>
7. Cui, X, Huang, C. C., Zhang, M., Ruan, C., Peng, S., Li L., Liu, W., Wang, T., Li, B., Huang, W., Rahaman, M. N., Lu, W.W. & Pan, H. (2017). Enhanced osteointegration of poly(methylmethacrylate) bone cements by incorporating strontium-containing borate bioactive glass. *Journal of the Royal Society Interface*, 14(131), 20161057. <https://doi.org/10.1098/rsif.2016.1057>
8. Cyphert, E. L., Learn, G. D., Hurley, S. K., Lu, C. y., & von Recum, H. A. (2018). An additive to PMMA bone cement enables postimplantation drug refilling, broadens range of compatible antibiotics, and prolongs antimicrobial therapy. *Advanced Healthcare Materials*, 7(21), 1800812. <https://doi.org/10.1002/adhm.201800812>
9. Declercq, H., Van den Vreken, N., De Maeyer, E., Verbeeck, R., Schacht, E., De Ridder, L., & Cornelissen, M. (2004). Isolation, proliferation and differentiation of osteoblastic cells to study cell/biomaterial interactions: comparison of different isolation techniques and source. *Biomaterials*, 25(5), 757-768. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(03\)00580-5](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(03)00580-5)
10. Elshereksi, N. W., Mohamed, S. H., Arifin, A., & Ishak, Z. A. M. (2014). Thermal Characterisation of Poly(Methyl Methacrylate) Filled with Barium Titanate as Denture Base Material. *Journal of Physical Science*, 25(2), 15–27. <https://www.researchgate.net/publication/269987579>
11. Fazli, Y., Kulani, E., Khezri, K., & Alijani, H. (2015). PMMA-grafted silica aerogel nanoparticles via in situ SR&NI ATRP: Grafting through approach. *Microporous and Mesoporous Materials*, 214, 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2015.04.028>
12. Hamajima, K., Ozawa, R., Saruta, J., Saita, M., Kitajima, H., Taleghani, S. R., Usami, D., Goharian, D., Uno, M., Miyazawa K., & Ogawa, T. (2020). The Effect of TBB, as an Initiator, on the Biological Compatibility of PMMA/MMA Bone Cement. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 4016. <https://doi.org/10.3390/ijms21114016>
13. Hasenwinkel, J. M., Lautenschlager, E. P., Wixson, R. L., & Gilbert, J. L. (1999). A novel high-viscosity, two-solution acrylic bone cement: Effect of chemical composition on properties. *Journal of Biomedical Materials Research*, 47, 36-45. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199910\)47:1<36::AID-JBM5>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(199910)47:1<36::AID-JBM5>3.0.CO;2-R)
14. He, Z., Zhai, Q., Hu, M., Cao, C., Wang, J., Yang H., & Li B. (2015). Bone cements for percutaneous vertebroplasty and balloon kyphoplasty: Current status and future developments. *Journal of Orthopaedic Translation*, 3, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2014.11.002>
15. ISO 10993, Biological evaluation of medical devices-Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity. International Standards Organization, 2009. <https://www.iso.org/standard/36406.html>
16. Kojima, N., Yamada, M., Paranjpe, A. N. Tsukimura, Kubo, K., Jewett, A., & Ogawa, T. (2008). Restored viability and function of dental pulp cells on poly-methylmethacrylate (PMMA)-based dental resin supplemented with N-acetyl cysteine (NAC). *Dental Materials*, 24, 1686–1693. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2008.04.008>
17. Kuehn, K. D., Ege, W., & Gopp, U. (2005). Acrylic bone cements: mechanical and physical properties. *Orthopedic Clinics of North America*, 36(1), 29–39. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2004.06.011>
18. Lewis, G. (2006). Injectable Bone Cements for Use in Vertebroplasty and Kyphoplasty: State-of-the-Art Review. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 76(2), 456–468. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30398>
19. Li, T., Weng, X., Bian, Y., Zhou, L., Cui, F., & Qiu, Z. (2015). Influence of Nano-HA Coated Bone Collagen to Acrylic (Polymethylmethacrylate) Bone Cement on Mechanical Properties and Bioactivity. *PLoS ONE*, 10(6), e0129018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129018>
20. Lieberman, I. H., Togawa, D., & Kayanja, M. M. (2005). Vertebroplasty and kyphoplasty: filler materials. *The Spine Journal*, 5, 305S–316S. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2005.02.020>
21. Machado, R. A. F., Oliveira, P. F., Barth, D., & Acosta E. D. (2016). Dispersion polymerization of methyl methacrylate in supercritical carbon dioxide using vinyl terminated poly(dimethylsiloxane). *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 103, 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2015.10.022>
22. Minamikawa, H., Yamada, M., Iwasa, F., Ueno, T., Deyama, Y., Suzuki, K., Yawaka, Y., & Ogawa, T. (2010). Amino acid derivative-mediated detoxification and functionalization of dual cure dental restorative material for dental pulp cell mineralization. *Biomaterials*, 31, 7213–7225. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.06.018>
23. Niculescu, M., Solomon, B. L., Viscopoleanu, G., & Antoniac I. V. (2016). Evolution of Cementation Techniques and Bone Cements in Hip Arthroplasty. In: Antoniac, I. (eds) *Handbook of Bioceramics and Biocomposites*. Springer, 859–899. https://doi.org/10.1007/978-3-319-09230-0_42-1
24. Parra, C., Gonzales, G., & Albano, C. (2005). Synthesis and characterization of poly(methyl methacrylate) obtained by ultrasonic irradiation. *e-Polymers*, 025, 1-11. <https://doi.org/10.1515/epoly.2005.5.1.273>
25. Paz, E., Ballesteros, Y., Forriol, F., Dunne, N. J., & Real, J. C. D. (2019). Graphene and graphene oxide functionalisation with silanes for advanced dispersion and reinforcement of PMMA-based bone cements. *Materials Science and Engineering C: Materials for Biological Applications*, 104, 109946. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109946>
26. Prokopovich, P., Köbrick, M., Brousseau, E., & Perni, S. (2015). Potent antimicrobial activity of bone cement encapsulating silver nanoparticles capped with oleic acid. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 103(2), 273-281. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33196>
27. Reckling, F. W., & Dillon, W. L. (1977). The bone-cement interface temperature during total joint replacement. *Journal of Bone Joint Surgery*, 59(1), 80–82. <https://doi.org/10.2106/00004623-197759010-00014>
28. Rymuszka, D., Terpiłowski, K., Sternik, D., Tomczyńska-Mleko, M., & Goncharuk, O. (2017). Wettability and thermal analysis of hydrophobic poly(methyl methacrylate)/silica nanocomposites. *Adsorption Science & Technology*, 35(5–6), 560–571. <https://doi.org/10.1177/0263617417701922>
29. Saleh, K. J., Othmani, M. M. E., Tzeng, T. H., Mihalko, W. M., Chambers, M. C., & Grupp, T. M. (2016). Acrylic bone cement in total joint arthroplasty: A review. *Journal of Orthopaedics Research*, 34(5), 737. <https://doi.org/10.1002/jor.23184>

30. Soleymani, S., Bakhtiari, E., Bakhsheshi-Rad, H. R., Karbasi, S., Tavakoli, M., Razzaghi, M., Ismail, A. F., Krishna, S. R., & Berto, F. (2020). Polymethyl Methacrylate-Based Bone Cements Containing Carbon Nanotubes and Graphene Oxide: An Overview of Physical, Mechanical, and Biological Properties. *Polymers* (Basel), 12(7), 1469. <https://doi.org/10.3390/polym12071469>
31. Ueno, T., Yamada, M., Igarashi, Y., & Ogawa, T. (2011). N-acetyl cysteine protects osteoblastic function from oxidative stress. *Journal of Biomedical Materials Research A*, 99, 523-531. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.33211>
32. Wang, H., Maeda, T., & Miyazaki, T. (2021). Preparation of bioactive and antibacterial PMMA-based bone cement by modification with quaternary ammonium and alkoxysilane. *Journal of Biomaterials Applications*, 36(2), 311-320. <https://doi.org/10.1177/08853282211004413>
33. Yamada, M., Kojima, N., Paranjpe, A., Att, W., Aita, H., Jewett, A. & Ogawa, T. (2008). N-acetyl cysteine (NAC)-assisted detoxification of PMMA resin. *Journal of Dental Research*, 87, 372-377. <https://doi.org/10.1177/154405910808700417>
34. Yamada, M., & Ogawa, T. (2009). Chemodynamics underlying N-acetyl cysteine-mediated bone cement monomer detoxification. *Acta Biomaterialia*, 5, 2963-2973. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.04.027>
35. Zaki, D.Y. (2018). Investigation of the in vitro bioactivity of poly methyl methacrylate bone cement loaded with hydrated and anhydrous white Portland cement powder. *Future Dental Journal*, 4(2), 99-104. <https://doi.org/10.1016/j.fdj.2018.11.001>
36. Zhang, W., Frank Walboomers, X., van Kuppevelt, T. H., Daamen, W. F., Bian, Z., & Jansen, J. A. (2006). The performance of human dental pulp stem cells on different three-dimensional scaffold materials. *Biomaterials*, 27(33), 5658-5668. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.07.013>
37. Zhang, Z. Y., Teoh, S. H., Chong, W. S., Foo, T. T., Chng, Y. C., & Choolani, M. (2009). A biaxial rotating bioreactor for the culture of fetal mesenchymal stem cells for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 30(14), 2694-2704. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.01.028>
38. Zhang, Z. Y., Teoh, S. H., Chong, M. S., Lee, E. S., Tan, L. G., & Mattar, C. N. (2010). Neo-vascularization and bone formation mediated by fetal mesenchymal stem cell tissue-engineered bone grafts in critical-size femoral defects. *Biomaterials*, 31(4), 608-620. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.09.078>
39. Zheng, Z., Chen, S., Liu, X., Wang Y., Bian Y., Feng, B., Zhao, R., Sun, Y., Zhang H., Cui, F., Yang, X., & Weng, X. (2021). A bioactive polymethylmethacrylate bone cement for prosthesis fixation in osteoporotic hip replacement surgery. *Materials & Design*, 209, 109966. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2021.109966>



The Effect of the Number of Passes on the Microstructure and Mechanical Properties of Ti/CNTs Surface Nanocomposite Produced by the Friction Stir Processing (FSP)

Mojtaba Hakakzade¹, Hamid Reza Jafarian^{2*}, Ali Reza Eivani², Seyed Hossein Seyedein²

¹ MSc Student School of Metallurgy & Materials Engineering, Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran.

² Associate Professor, School of Metallurgy & Materials Engineering, Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran.

*Corresponding Author's Email: jafarian@iust.ac.ir (Hamid Reza Jafarian)

Paper History:

Received: 2022-12-03

Revised: 2025-01-05

Accepted: 2025-03-05

Keywords:

Friction Stir Welding Process,
Carbon Nanotube,
Twinning,
Surface Nano-composite,
Mechanical Properties

Abstract: In this research, Carbon Nanotubes (CNTs) were incorporated into pure titanium to create a surface nanocomposite using Friction Stir Processing (FSP) method. Initially, through various experiments, the desired linear and rotational speeds were established ($\omega=300$ rpm, $v=180$ mm/min). Subsequently, different process passes were conducted on pure titanium and the surface composite, which was fabricated using a fixed volume percentage of 3.8% carbon nanotubes. The effect of this variable on the mechanical properties and microstructure of both pure titanium and the surface composite was then investigated. The results showed that the optimal ultimate tensile strength and hardness for the surface composite were achieved in the second pass, with values increasing to 512 MPa and 265 Hv, respectively. In contrast, the ultimate tensile strength and hardness of pure titanium were measured at 390 MPa and 45 Hv, respectively. The findings indicated that friction stir processing did not have a noticeable effect on the mechanical properties of pure titanium.



<https://doi.org/10.30501/jamt.2025.486560.1311>

URL: https://www.jamt.ir/article_216721.html

1. INTRODUCTION

Friction Stir Processing (FSP), developed from Friction Stir Welding (FSW), enhances the microstructure of pure metals and cast alloys. Research indicates that FSP can completely refine the microstructure of aluminum-silicon alloys, yielding a uniform silicon distribution and an ultimate strength increase of up to 30%. FSP is also used in producing surface composites, such as the AZ series of magnesium alloys reinforced with carbon nanotubes (Hosseini et al., 2015). Further, the obtained results show that the number of FSP cycles positively affects the distribution and fragmentation of carbon nanotubes, improving both mechanical properties and microstructure. This study investigates the impact of cycle count on the microstructure and mechanical properties of titanium-carbon nanotube composites (Liu et al., 2014).

2. MATERIALS AND METHODS

The present study employs Friction Stir Processing (FSP) to produce Ti/CNTs surface composites. The processing parameters, including the number of passes, are varied to investigate their effects on the microstructure and mechanical properties of the composite. The microstructure is characterized using optical microscopy and scanning electron microscopy, while the tensile testing and hardness testing were used to evaluate the mechanical properties. Additionally, this study employed the FSP to modify the microstructure and mechanical properties of titanium and its composite with carbon nanotubes. The processing involved multiple passes, and the effects of each pass on the microstructure

and mechanical properties were examined.

3. RESULTS AND DISCUSSION

Friction Stir Processing (FSP) is an innovative technique derived from Friction Stir Welding (FSW) that aims to enhance the microstructure of metals and alloys. Research indicates that FSP can significantly refine the microstructure of aluminum-silicon alloys, resulting in an approximate 30% increase in strength. Moreover, FSP is effectively employed to develop surface composites, such as magnesium-aluminum-zinc alloys reinforced with carbon nanotubes. Studies have shown that increasing the number of FSP processing cycles improves the distribution and fragmentation of carbon nanotubes within the matrix, leading to enhanced mechanical properties (Zhang et al., 2008).

This study specifically investigates the impact of varying the number of FSP cycles on the microstructure and mechanical properties of titanium-carbon nanotube composites. Titanium is renowned for its excellent strength-to-weight ratio and corrosion resistance, making it a valuable material in various applications, including aerospace and biomedical fields. The incorporation of carbon nanotubes into titanium matrices can further improve mechanical properties such as strength, ductility, and toughness (Kumar et al., 2008).

In this research, titanium-carbon nanotube composites undergo multiple FSP cycles to assess how these cycles influence their microstructural characteristics and mechanical performance. The process involves using a rotating tool that generates frictional



heat, causing local melting and plastic deformation of the material. This method enables the uniform distribution of carbon nanotubes within the titanium matrix, which is crucial for achieving optimal mechanical properties (Fujii et al., 2010).

Preliminary results suggest that increasing the number of FSP cycles leads to finer microstructures and better dispersion of carbon nanotubes, hence improved mechanical performance. The enhanced properties observed in these composites indicate their potential for use in demanding applications where high strength and lightweight materials are essential (Rios et al., 2010).

In summary, this study highlights the effectiveness of FSP in refining the microstructure of titanium-carbon nanotube composites. Optimizing the number of processing cycles promises significant improvements in mechanical properties, thus paving the way for advanced applications in various industries (Figure 1 and 2). The findings underscore the importance of further research into processing parameters to fully harness the benefits of FSP for composite materials.

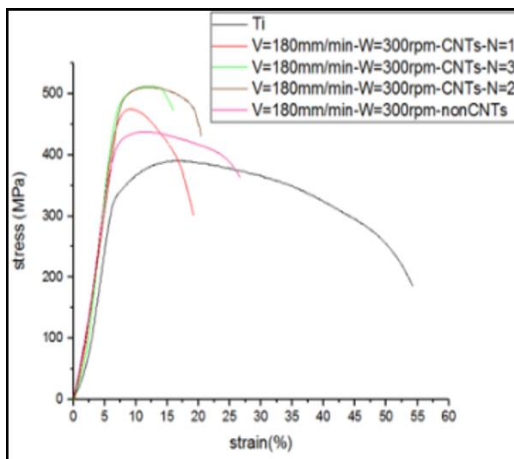


Figure 1. Stress-strain diagram with linear speed of 180 mm/min and rotational speed of 300 rpm and with different number of passes of the friction mixing process

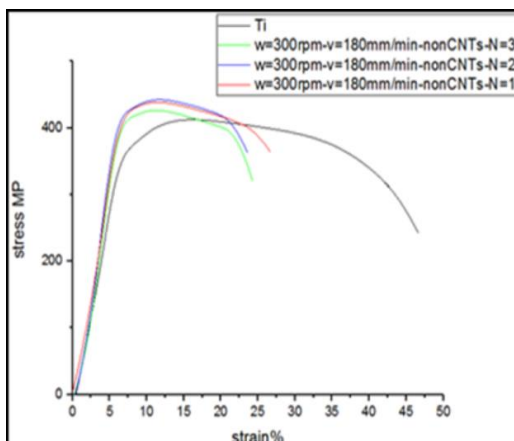


Figure 2. Stress-strain diagram of surface composite with different number of passes of friction mixing process

4. CONCLUSION

The study concludes that the number of passes is a critical parameter in the friction stir processing of Ti/CNT surface composites. An increase in the number of passes leads to a decrease in grain size and an improvement in the distribution of CNTs, resulting in

enhanced mechanical properties. Furthermore, friction stir processing proves to be an effective method for improving the mechanical properties of titanium and its composite with carbon nanotubes. This process facilitates the formation of a fine-grained microstructure and a more uniform distribution of carbon nanotubes, which leads to improved strength and hardness. The study also recommends using simulation software, such as Deform, to validate the initial experimental data. It also suggests that further research should investigate the impact of friction stir processing variables, such as linear speed, rotational speed, and number of passes on the mechanical properties and microstructure of titanium-based surface nanocomposites.

5. ACKNOWLEDGEMENT

The authors would like to express their gratitude to the University of Science and Technology of Iran for its unwavering support of this research.

REFERENCES

- Fujii, H., Sun, Y., Kato, H., & Nakata, K. (2010). Investigation of welding parameter dependent microstructure and mechanical properties in friction stir welded pure Ti joints. *Acta Materialia*, 527(15), 3386–3391. <https://doi.org/10.1016/j.msea.2010.02.023>
- Hosseini, S., Ranjbar, K., Dehmolaei, R., & Amirani, A. (2015). Fabrication of Al5083 surface composites reinforced by CNTs and cerium oxide nano particles via friction stir processing. *Journal of Alloys and Compounds*, 622, 725–733. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2014.10.158>
- Kumar, K. S., & Kailas, S. V. (2008). The role of friction stir welding tool on material flow and weld formation. *Acta Materialia*, 485(1-2), 367–374. <https://doi.org/10.1016/j.msea.2007.08.013>
- Liu, Z. Y., Xiao, B. L., Wang, W. G., & Ma, Z. Y. (2014). Analysis of carbon nanotube shortening and composite strengthening in carbon nanotube/aluminum composites fabricated by multi-pass friction stir processing. *Carbon*, 69, 264–274. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2013.12.025>
- Rios, P. R., & da Fonseca, G. S. (2010). Grain Boundary Pinning by Particles. *Materials Science Forum*, 638-642, 3907–3912. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/msf.638-642.3907>
- Zhang, Y., Sato, Y. S., Hiroyuki Kokawa, Seung, & Hirano, S. (2008). Stir zone microstructure of commercial purity titanium friction stir welded using pcBN tool. *Materials Science and Engineering. A, Structural Materials: Properties, Microstructures and Processing*, 488(1-2), 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.msea.2007.10.062>



مقاله‌ی کامل پژوهشی

تأثیر تعداد پاس بر ریزساختار و خواص مکانیکی نانوکامپوزیت سطحی Ti/CNTs تولیدشده توسط فرایند همزنی اصطکاکی

مجتبی حکاک‌زاده^۱، حمیدرضا جعفریان^{۲*}، علیرضا ابوانی^۲، سید حسین سیدین^۲

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشگاه علم و صنعت، تهران، ایران

^۲ دانشیار، دانشکده‌ی مهندسی مواد و متالورژی، دانشگاه علم و صنعت، تهران، ایران

چکیده در این تحقیق، با افزودن نانولوله‌ی کربنی به زمینه‌ی تیتانیم خالص، نانوکامپوزیت سطحی توسط فرایند همزنی اصطکاکی ایجاد شد. در ابتدا، با آزمایش‌های گوناگون، سرعت خطی و چرخشی مطلوب به دست آمد (سرعت خطی ۱۸۰ میلی‌متر بر دقیقه و سرعت چرخشی ۳۰۰ دور بر دقیقه). سپس، با انجام تعداد پاس‌های متعدد فرایند بر روی تیتانیم خالص و همچنین بر روی کامپوزیت سطحی ایجادشده با درصد حجمی ثابت ۳/۸ درصد نانولوله‌ی کربن به بررسی تأثیر این متغیر بر خواص مکانیکی و ریزساختار تیتانیم خالص و کامپوزیت سطحی پرداخته شد. نتایج نشان می‌دهد بهترین استحکام و سختی برای کامپوزیت سطحی در پاس دوم فرایند حاصل شد، به‌گونه‌ای که استحکام نهایی و سختی بعد از دو پاس فرایند به ترتیب تا ۵۱۲ مگاپاسکال و ۲۶۵ ویکرز افزایش یافت. این در حالی است که استحکام نهایی و سختی تیتانیم خالص به ترتیب ۳۹۰ مگاپاسکال و ۴۵ ویکرز بود. نتایج نشان داد که فرایند همزنی اصطکاکی بر روی خواص مکانیکی تیتانیم خالص تأثیر محسوسی نداشته است.

تاریخچه‌ی مقاله:

ثبت اولیه: ۱۴۰۳/۰۸/۱۳

بازنگری: ۱۴۰۳/۱۰/۱۶

پذیرش قطعی: ۱۴۰۳/۱۲/۱۵

کلیدواژه‌ها:

فرایند همزنی اصطکاکی،

نانولوله‌ی کربن،

دوقلویی،

خواص مکانیکی،

نانوکامپوزیت سطحی



<https://doi.org/10.30501/jamt.2025.486560.1311>

URL: https://www.jamt.ir/article_216721.html

۱- مقدمه

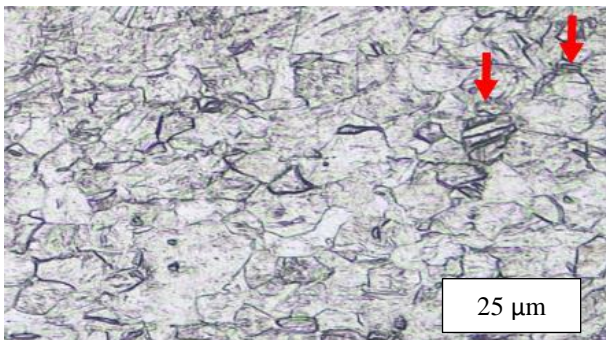
تحقیقات کارتیکیان و همکاران (Karthikeyan et al., 2009) نیز نشان داد که فرایند همزنی اصطکاکی موجب افزایش استحکام نهایی آلیاژ آلومینیم ۲۲۸۵ تا ۳۰ درصد می‌شود. همچنین، با افزایش سرعت چرخش نیز خواص استحکامی آلیاژ بهبود می‌یابد. محققان به تازگی از فرایند همزنی اصطکاکی در تولید کامپوزیت‌های سطحی استفاده کرده‌اند (Kwon et al., 2002). موريسادا و همکاران (Morisada et al., 2006) از فرایند همزنی اصطکاکی برای تولید کامپوزیت سطحی آلیاژ منیزیم-آلومینیم-روی^۵ با تقویت‌کننده‌ی نانولوله‌ی کربن استفاده کرده‌اند. آن‌ها

فرایند همزنی اصطکاکی^۱ که بر اساس جوشکاری همزنی اصطکاکی^۲ در ۱۹۹۱ ابداع شده است به تازگی به عنوان ابزاری برای اصلاح ریزساختار فلزات و آلیاژها استفاده شده است. (Mishra et al., 2005). اخیراً ما^۳ و همکاران (Ma et al., 2003) به بررسی تأثیر فرایند همزنی اصطکاکی بر ریزساختار و خواص مکانیکی آلیاژ آلومینیم-۷/۲۸ درصد سیلیسیم^۴ پرداخته‌اند. نتایج آن‌ها نشان می‌دهد که فرایند همزنی اصطکاکی ریزساختار اولیه این آلیاژ را کاملاً تغییر می‌دهد و ذرات سوزنی شکل سیلیسیم و همچنین دندریت‌های اولیه‌ی آلومینیم را می‌شکند. از طرفی، این فرایند موجب توزیع همگن سیلیسیم در آلومینیم می‌شود.

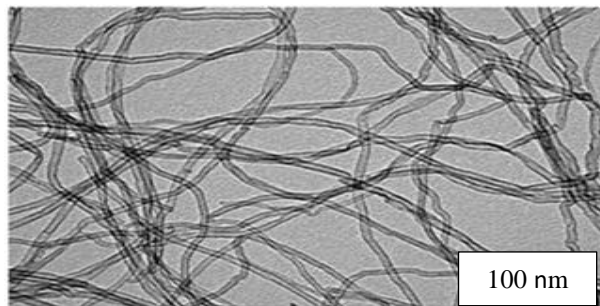
1. Friction stir processing
2. Friction stir welding
3. Ma
4. A356
5. AZ31

*عهده‌دار مکاتبات: حمیدرضا جعفریان

نانولوله‌های کربن چنددیواره^۱ را برخلاف میل شدید به خوشه‌ای شدن به خوبی در زمینه پخش کرده‌اند. خواص غیرهمسانگردی نانولوله‌های کربنی باعث می‌شود که حتی با افزودن کسر حجمی کمی از نانولوله‌های کربن خواص مطلوبی در کامپوزیت‌ها ایجاد شود (Liu et al., 2013). از طرفی، تحقیقات اخیر نشان داده است، برای غلظت‌های یکسان، هر چه اندازه‌ی ذرات تقویت‌کننده ریزتر باشد، کامپوزیت حاصله مستحکم‌تر و سخت‌تر است (Hosseini et al., 2015). این نتایج به مطالعات بعدی بر روی توسعه‌ی کامپوزیت‌سازی با ذرات نانو و میکرومتر منجر شده است. لیو و همکاران (Liu et al., 2014) به بررسی تأثیر تعداد پاس انجام فرایند بر روی نانولوله‌ی کربن در زمینه‌ی آلومینیم پرداخته‌اند. با توجه به نتایج آن‌ها، نانولوله‌های کربن با افزایش تعداد پاس فرایند همزنی اصطکاکی خرد می‌شوند و توزیع بهتری در ساختار پیدا می‌کنند. توزیع یکنواخت نانولوله‌های کربن باعث بهبود خواص مکانیکی و ریزدانگی می‌شود. در این تحقیق سعی شده است تأثیر تعداد پاس بر ریزساختار و خواص مکانیکی کامپوزیت سطحی تیتانیم-۳/۸ درصد نانولوله‌ی کربنی ایجادشده توسط فرایند همزنی اصطکاکی بررسی شود.



شکل ۱. ریزساختار تیتانیم خالص تجاری



شکل ۲. تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از نانولوله‌های کربنی استفاده‌شده

در شکل ۳، تصویری از محفظه‌ی گاز آرگون بر روی قطعه‌ی کار نشان داده شده است.

در این تحقیق، از ابزاری از جنس کاربید تنگستن-۵ درصد کبالت با پینی استوانه‌ای شکل استفاده شده است. شایان ذکر است که به‌منظور بررسی اثر تعداد پاس بر خواص مکانیکی و ریزساختار کامپوزیت سطحی ایجادشده، تعداد پاس‌های مختلف شامل ۱ تا ۳ پاس بر روی تیتانیم خالص و همچنین بر روی

نانولوله‌های کربن چنددیواره^۱ را برخلاف میل شدید به خوشه‌ای شدن به خوبی در زمینه پخش کرده‌اند. خواص غیرهمسانگردی نانولوله‌های کربنی باعث می‌شود که حتی با افزودن کسر حجمی کمی از نانولوله‌های کربن خواص مطلوبی در کامپوزیت‌ها ایجاد شود (Liu et al., 2013). از طرفی، تحقیقات اخیر نشان داده است، برای غلظت‌های یکسان، هر چه اندازه‌ی ذرات تقویت‌کننده ریزتر باشد، کامپوزیت حاصله مستحکم‌تر و سخت‌تر است (Hosseini et al., 2015). این نتایج به مطالعات بعدی بر روی توسعه‌ی کامپوزیت‌سازی با ذرات نانو و میکرومتر منجر شده است. لیو و همکاران (Liu et al., 2014) به بررسی تأثیر تعداد پاس انجام فرایند بر روی نانولوله‌ی کربن در زمینه‌ی آلومینیم پرداخته‌اند. با توجه به نتایج آن‌ها، نانولوله‌های کربن با افزایش تعداد پاس فرایند همزنی اصطکاکی خرد می‌شوند و توزیع بهتری در ساختار پیدا می‌کنند. توزیع یکنواخت نانولوله‌های کربن باعث بهبود خواص مکانیکی و ریزدانگی می‌شود. در این تحقیق سعی شده است تأثیر تعداد پاس بر ریزساختار و خواص مکانیکی کامپوزیت سطحی تیتانیم-۳/۸ درصد نانولوله‌ی کربنی ایجادشده توسط فرایند همزنی اصطکاکی بررسی شود.

۲- مواد و روش تحقیق

در این پژوهش از ورق نوردشده‌ی تیتانیم خالص تجاری^۲ گرید ۲ با ضخامت ۲ میلی‌متر و ابعاد ۳۰۰×۶۰ میلی‌متر استفاده شده است. با توجه به اینکه ورق تیتانیم خالص قبل از فرایند همزنی اصطکاکی تحت عملیات نورد گرم قرار گرفته بود، می‌توان گفت در ساختار تیتانیم خالص دوقلویی‌هایی در اندازه و ضخامت کم وجود دارد، به‌گونه‌ای که توسط میکروسکوپ نوری قابل مشاهده است. شکل ۱ تصویر میکروسکوپ نوری ریزساختار اولیه‌ی تیتانیم خالص را نشان می‌دهد (فلش‌های قرمز رنگ نشانه‌ی دوقلویی هستند). شایان ذکر است که اندازه‌ی دانه‌ی تیتانیم خالص قبل از انجام فرایند همزنی اصطکاکی ۲۰ میکرومتر است. برای افزودن نانولوله‌های کربن، شیاری با استفاده از فرز یک میلی‌متر به مقطع مستطیلی شکل و به ابعاد ۱×۵/۰ میلی‌متر در مرکز ورق و به موازات جهت نورد ایجاد شده است. نانولوله‌های کربن مورد استفاده در این پژوهش از نوع

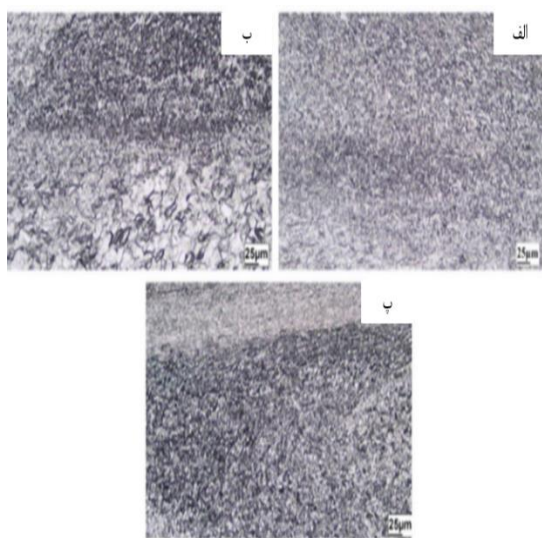
1. Multi-Wall Carbon Nanotubes
2. Ti(α)
3. Field emission scanning electron microscope

۳- نتایج و بحث

۳-۱- ریزساختار

۳-۱-۱- نمونه‌های اصلاح ریزساختار (فاقد نانولوله‌های کربن)

در شکل ۵، تصاویر میکروسکوپ نوری نمونه‌های بدون نانولوله‌های کربن با تعداد پاس‌های مختلف نشان داده شده است. با توجه به این تصاویر، طی فرایند همزنی اصطکاکی ساختار فلز پایه کاملاً از بین رفته است. همچنین، با توجه به تحقیقات قبلی، ناحیه‌ی همزنی با چگالی بالایی از نابیجایی‌ها و دوقلوبی‌ها در دانه‌های خردشده است (Lee et al., 2005).



شکل ۵. تصویر میکروسکوپ نوری نمونه‌ها بدون نانولوله‌ی کربن (سرعت خطی ۱۸۰ میلی‌متر بر دقیقه و سرعت چرخشی ۳۰۰ دور بر دقیقه): (الف) نمونه تحت یک پاس فرایند همزنی اصطکاکی قرار گرفته، (ب) نمونه تحت دو پاس فرایند همزنی اصطکاکی قرار گرفته و (پ) نمونه تحت سه پاس فرایند همزنی اصطکاکی قرار گرفته است.

در فرایند همزنی اصطکاکی تیتانیم، به دلیل انرژی نقص در چینش کم و همچنین ساختار هگزاگونال فشرده‌ی آن، ناحیه‌ی متأثر از فرایند ترمومکانیکی^۱ وجود ندارد. این ویژگی بسیار مفید است، زیرا به دلیل آثار حرارتی که معمولاً در سایر فرایندهای جوشکاری دیده می‌شود، امکان جوش‌های قوی و ثابت را بدون به خطر انداختن یکپارچگی مواد پایه فراهم می‌کند. به عبارتی، بین منطقه‌ی ناگت^۲ و متأثر از حرارت^۳، یک خط انتقال^۴ وجود

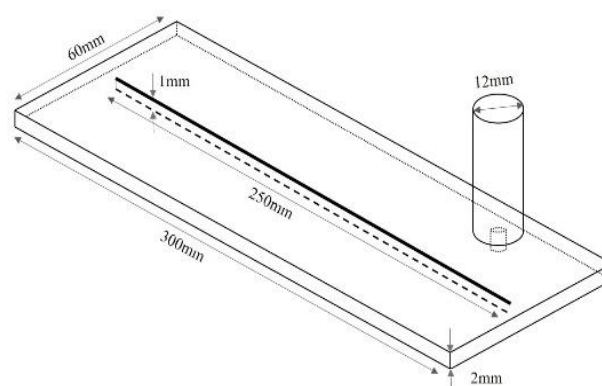
کامپوزیت سطحی ایجادشده با درصد حجمی ثابت ۳/۸ درصد نانولوله‌ی کربنی اعمال شد. قطر شانه ۱۲ میلی‌متر، ارتفاع بین یک میلی‌متر و قطر پین ۱/۳ میلی‌متر است. ریزساختار کامپوزیت سطحی ایجادشده و ریزساختار اصلاح‌شده بعد از انجام مراحل متالوگرافی با استفاده از ترکیب محلول‌های ۸۵ میلی‌لیتر آب، ۱۰ میلی‌لیتر اسید نیتریک و ۵ میلی‌لیتر هیدروفلئوریک اسید حکاکی شده است.

سپس، نمونه‌ها توسط میکروسکوپ نوری و میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی بررسی شدند. همچنین، خواص مکانیکی تیتانیم اصلاح‌شده و کامپوزیت سطحی ایجادشده با انجام آزمایش کشش و ریزسختی بررسی شد.

شکل ۴ طرح‌واره‌ای از فرایند همزنی اصطکاکی را با ابعاد دقیق ابزار و ورق تیتانیم نشان می‌دهد.



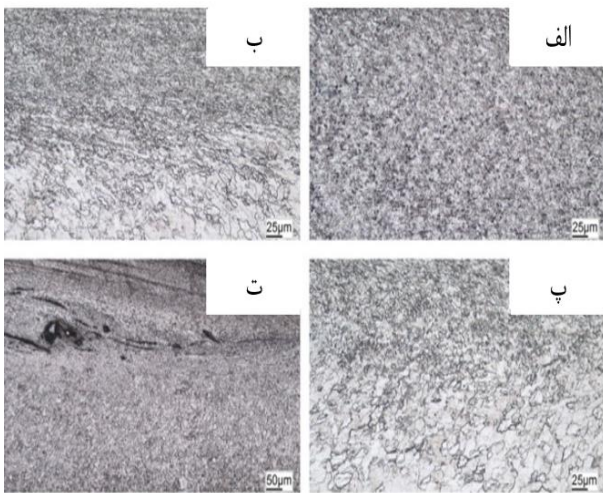
شکل ۳. نمای نزدیک قرار گرفتن محفظه‌ی گاز آرگون بر روی قطعه‌ی کار



شکل ۴. طرح‌واره‌ای از فرایند همزنی اصطکاکی

1. Thermomechanical affected zone (TMAZ)
2. Nugget zone (NZ)
3. Heat affected zone
4. Transition boundary

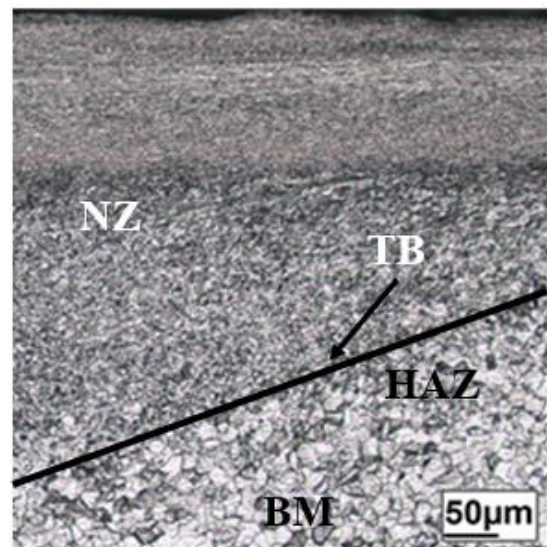
که چهار پاس فرایند همزنی اصطکاکی بر روی آن انجام شده است، به دلیل انجام کارسختی شدید و بیش از حد، ابزار با سرعت خطی ۱۸۰ میلی‌متر بر دقیقه و سرعت چرخشی ۳۰۰ دور بر دقیقه دیگر توان سیلان ماده را ندارد و در ناحیه‌ی پسر و عیب کانالی ایجاد می‌کند، البته ممکن است با سرعت خطی و چرخشی متفاوت ساختار همگن ایجاد شود. شایان ذکر است که مهم‌ترین ویژگی فلزات با ساختار هگزاگونال فشرده، که تحت تغییر فرم پلاستیک قرار گرفته‌اند، رشد سریع آرایه‌ای وسیع از دوقلوهای تغییر شکل بزرگ، پهن و عدسی‌شکل است.



شکل ۷. تصویر نوری کامپوزیت سطحی تیتانیوم-نانولوله‌ی کربنی (با سرعت خطی ۱۸۰ میلی‌متر بر دقیقه و سرعت چرخشی ۳۰۰ دور بر دقیقه): (الف) نمونه بعد از انجام یک پاس، (ب) نمونه بعد از انجام دو پاس، (پ) نمونه بعد از انجام سه پاس و (ت) نمونه بعد از انجام چهار پاس

با توجه به اینکه دمای فرایند حداقل به ۹۵۰ درجه‌ی سلسیوس می‌رسد و از دمای استحاله‌ی فاز ی آلفا به بتا بیشتر است (دمای استحاله‌ی فاز ی ۸۸۳ درجه‌ی سلسیوس) می‌توان نتیجه گرفت، در حین انجام فرایند همزنی اصطکاکی، دگرگونی فاز رخ می‌دهد. بعد از فرایند ذرات کروی فاز بتا در زمینه‌ی فاز سوزنی‌شکل آلفا تشکیل می‌شود که بیشترین چگالی این ذرات کروی درون نوارهای تیره است. فرارگیری این ذرات کروی به‌گونه‌ای با مدل جریان مواد حین فرایند همزنی اصطکاکی مطابقت دارد. شکل ۸ به‌وضوح این فازهای کروی را نشان می‌دهد. بعد از انجام فرایند طی سیکل سرد کردن به دلیل وجود گاز محافظ آرگون و جریان این گاز نرخ خنک‌کنندگی کمی بهتر از حالت معمولی بود. در نتیجه، تحول فاز ی زیر

دارد که این خط به‌وضوح در شکل ۶ مشاهده می‌شود. در فلزاتی با ساختار هگزاگونال فشرده، که انرژی نقص در چینش کمی دارند (مانند تیتانیوم خالص)، دانه‌ها نمی‌توانند به‌خوبی رشد کنند و در عوض نابجایی‌ها به بخش‌ها و صفحات منظم، که نقص در چینش در آن‌ها رخ داده است، تقسیم می‌شوند (Zhang et al., 2008). ریزساختار منطقه‌ی ناگت در تیتانیوم دارای مقدار زیادی دوقلویی و دیواره‌ی نابجایی درهم‌فرورفته است. به عبارتی، تشکیل جنگلی از نابجایی در منطقه‌ی ناگت محتمل است و همچنین طی فرایند تغییر شکل پلاستیک لغزش نابجایی شدید اتفاق افتاده است (Salem et al., 2005).

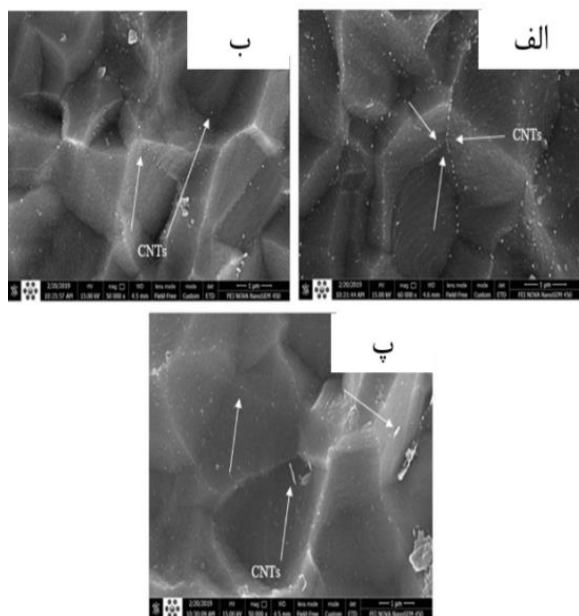


شکل ۶. تصویر نوری از نواحی گوناگون نمونه بدون نانولوله‌ی کربن بعد از انجام سومین پاس

۳-۱-۲- نانوکامپوزیت سطحی (حاوی نانولوله‌های کربن)

در شکل ۷، تصویر میکروسکوپ نوری نمونه‌های کامپوزیت سطحی با تعداد پاس مختلف نشان داده شده است. در طی فرایند همزنی اصطکاکی، در پاس اول، منابع تولید نابجایی فعال می‌شوند و از طرفی وجود نانولوله‌های کربن باعث افزایش در تعداد این منابع می‌شود. نانولوله‌های کربن باعث ایجاد موانعی در مسیر حرکت نابجایی می‌شوند. با وجود موانع و منابع، به نظر می‌رسد که چگالی نابجایی در پاس دوم به‌شدت افزایش یافته، تا جایی که نابجایی‌ها به هم برخورد می‌کنند و لغزش متقاطع در صفحات لغزش رخ می‌دهد و این امر باعث می‌شود تغییر شکل با سازوکار تشکیل دوقلویی همراه شود. به عبارتی، احتمال می‌رود ساختار ناحیه‌ی همزنی در نمونه دو پاس دارای چگالی بالایی از دوقلویی و نابجایی باشد. گفتنی است که در نمونه‌ای

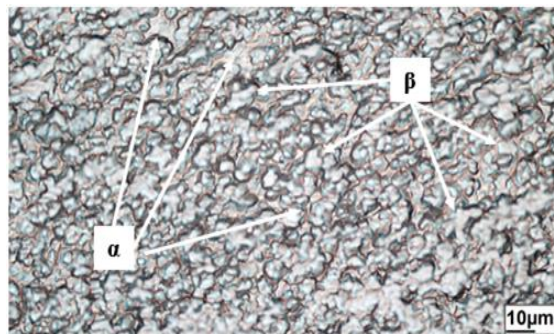
گیرد. در این فرایند، عیوبی در ساختار بلوری ایجاد می‌شود که برهم‌کنش آن‌ها با یکدیگر به افزایش استحکام و سختی ماده منجر می‌شود. به عبارت دیگر، سازوکار اصلی پدیده‌ی قفل‌کنندگی زرن تعامل بین نقص‌ها است. وقتی نابجایی‌ها در یک ماده ایجاد می‌شوند، می‌توانند توسط نابجایی‌های دیگر یا موانع درون شبکه‌ی بلوری متوقف شوند. این اثر قفل‌کنندگی می‌تواند حرکت بیشتر نقص‌ها را مهار کند و در نتیجه استحکام تسلیم ماده را افزایش دهد. بنابراین، افزایش عمر خستگی، افزایش مقاومت در برابر گسترش ترک‌ها و بهبود عملکرد مکانیکی کلی ماده‌ی تحت شرایط بارگذاری چرخه‌ای از جمله مهم‌ترین مزایای پدیده‌ی قفل‌کنندگی زرن است. همچنین، در تحقیقات قبلی گزارش شده است که علت تشکیل دانه‌های تبلور مجددیافته و هم‌محور در ناحیه‌ی همزده تیتانیم خالص تغییر شکل شدید است (Fujii et al., 2010). شکل ۹ تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی از نمونه‌های کامپوزیت سطحی با پاس‌های گوناگون را نشان می‌دهد. با توجه به این تصاویر، نانولوله‌های کربن در حین تبلور مجدد در مرزدانه‌ها تجمع می‌کنند و باعث توقف یا کند شدن رشد دانه‌ها می‌شوند. به همین دلیل، پس از انجام فرایند همزنی اصطکاکی، ساختار تبلور مجددیافته فوق ریزدانه است.



شکل ۹. تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی از نانوکامپوزیت‌های سطحی: (الف) نانوکامپوزیت سطحی بعد از انجام یک پاس، (ب) نانوکامپوزیت سطحی بعد از انجام دو پاس و (پ) نانوکامپوزیت سطحی بعد از انجام سه پاس

(معادله ۱) در حین فرایند سرد شدن اتفاق خواهد افتاد (Kumar et al., 2008).

$$\beta \rightarrow \beta + \alpha \quad (1)$$



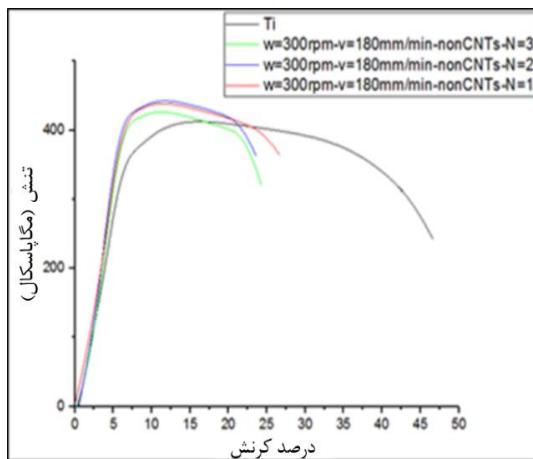
شکل ۸. تصویر ذرات کروی بتا در زمینه‌ی سوزنی‌شکل آلفا در نمونه‌ی کامپوزیت سطحی بعد از انجام سومین پاس

به‌منظور محاسبه‌ی عدد اندازه‌ی دانه از روی تصاویر حاصل از میکروسکوپ نوری در نمونه‌های فلز پایه (شکل ۱)، نمونه‌ی تحت فرایند همزنی اصطکاکی بدون نانولوله‌های کربن (شکل ۵-الف) و نمونه‌ی کامپوزیت سطحی تولیدشده در یک پاس با نانولوله‌ی کربن (شکل ۷-الف) از نرم‌افزار تحلیل تصویر ImageJ بهره‌گیری شد. شایان ذکر است که عدد اندازه‌ی دانه‌ی (d) معمولاً به‌صورت میانگین اندازه‌ی دانه‌ها بیان می‌شود. این عدد می‌تواند به‌صورت زیر محاسبه شود (معادله ۲):

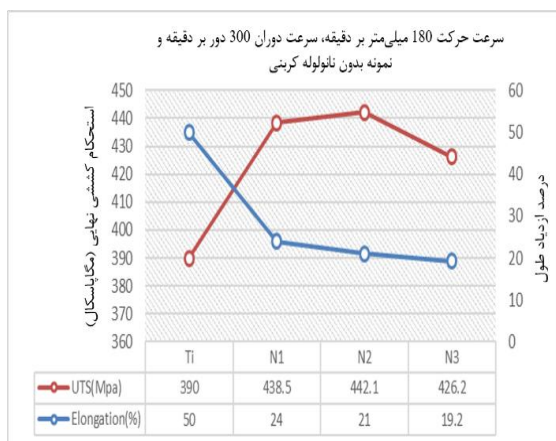
$$d = \sum_{i=1}^n \frac{d_i}{n} \quad (2)$$

که در آن d_i اندازه‌ی هر دانه و n تعداد دانه‌ها است. نکته‌ی قابل توجه در محاسبه‌ی عدد اندازه‌ی دانه‌ی آن است که نمونه‌ی مورد بررسی باید نماینده‌ی از کل ماده باشد. با توجه به تصاویر ریزساختاری نمونه‌های کامپوزیت سطحی و نمونه‌های بدون افزودن نانولوله‌های کربنی، میانگین اندازه‌ی دانه در فلز پایه‌ی ۲۰ میکرومتر، نمونه‌ی تحت فرایند همزنی اصطکاکی بدون نانولوله‌های کربن ۴ میکرومتر و نمونه‌ی کامپوزیت سطحی تولیدشده در یک پاس با نانولوله‌ی کربن ۰/۴ میکرومتر است. دلیل کاهش این اندازه‌ی دانه در ناحیه‌ی همزنی نمونه‌ی کامپوزیت سطحی حضور نانولوله‌های کربن در مرزدانه‌ها است. به عبارتی، در حین تبلور مجدد حضور این نانولوله‌ها در مرزدانه‌ها باعث توقف یا کند شدن رشد دانه شده‌اند. به این اتفاق پدیده‌ی قفل‌کنندگی زرن^۱ گفته می‌شود، این ایده برای تنظیم مقدار رشد دانه مطرح شده است. پدیده‌ی قفل‌کنندگی زرن زمانی رخ می‌دهد که یک ماده تحت نرخ‌های بالای کرنش قرار

نابجایی‌ها با یکدیگر در ساختار تیتانیوم خالص در طی فرایند نسبت داد.



شکل ۱۰. نمودار تنش-کرنش با سرعت خطی ۱۸۰ میلی‌متر بر دقیقه و سرعت چرخشی ۳۰۰ دور بر دقیقه و همراه با تعداد پاس مختلف فرایند همزنی اصطکاکی



شکل ۱۱. تغییرات استحکام کششی نهایی و ازدیاد طول بر حسب تعداد پاس‌های فرایند همزنی اصطکاکی

در طی تغییر شکل پلاستیک در پاس اول، سازوکارهای تولید نابجایی فعال می‌شوند. به عبارتی، تغییر شکل هم با سازوکار لغزش نابجایی‌ها و هم با سازوکار تشکیل دوقلوبی‌ها همراه است و همچنین در طی انجام تغییر شکل پلاستیک بیشتر (پاس دوم) سازوکار تشکیل دوقلوبی بیشتری رخ خواهد داد. باید توجه داشت در ساختار تیتانیوم و فلزات با ساختار هگزاگونال فشرده، سازوکار تشکیل دوقلوبی به دلیل نبود سیستم لغزش کافی غالب است. از طرفی، به دلیل تبلور مجدد در ساختار و کاهش اندازه‌ی دانه و افزایش کسر حجمی مرزدانه‌ها، موانع حرکت نابجایی‌ها افزایش می‌یابد و موجب افزایش چگالی نابجایی‌ها و همچنین افزایش میزان دوقلوبی‌ها و در نتیجه افزایش

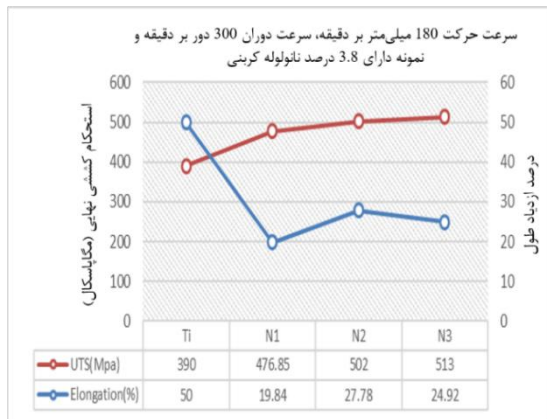
طبق نظریه‌ی ریوس (Rios et al., 2010) فصل مشترکی از ذرات تقویت‌کننده به صورت تصادفی یا اتفاقی در مرزدانه تجمع می‌کنند. این فصل مشترک شامل توزیع اتفاقی از ذرات ریز تقویت‌کننده با میزان درصد حجمی تقریباً کمی است. شایان ذکر است این نظریه با لایه‌ی سطحی نانوکامپوزیت ایجادشده تطابق مناسبی دارد. همان‌طور که از تصاویر موجود در شکل ۹ مشخص است، توزیع تصادفی نانولوله‌های کربن توسط ابزار شبیه‌الگوی ریوس است. با توجه به تصویر ۹-الف می‌توان گفت نانولوله‌های کربن در ساختار نمونه‌ی کامپوزیت سطحی تک‌پاسی به صورت خوشه‌ای است و اکثر این نانولوله‌های کربن در مرزدانه‌ها تجمع کرده‌اند. بعد از انجام فرایند در پاس دوم، خوشه‌های نانولوله‌های کربن در هم می‌شکنند و توزیع بهتری از نانولوله‌های کربن در ساختار به وجود می‌آید. به عبارتی، در حین تبلور مجدد، نانولوله‌های خردشده در درون دانه‌ها یکنواخت‌تر توزیع می‌شود. شایان ذکر است که لیو و همکاران به نتایج کاملاً مشابه دست یافته‌اند. به عبارتی، می‌توان گفت که هر چقدر تعداد پاس‌های فرایند افزایش یابد؛ اولاً، خوشه‌های نانولوله‌های کربن به طور قابل توجهی کاهش می‌یابند و بیشتر نانولوله‌ها در زمینه‌ی تیتانیوم پراکنده می‌شوند و به توزیع همگن‌تر نانولوله‌های کربن منجر می‌شوند و ثانیاً نانولوله‌ها بر اثر افزایش تعداد پاس فرایند همزنی اصطکاکی کوتاه‌تر می‌شوند و این به معنای آن است که غلظت بیشتر و اندازه‌ی کوچک‌تری از نانولوله‌ها به دست می‌آید.

۳-۲- خواص مکانیکی

۳-۲-۱- آزمون کشش

شکل ۱۰ نمودار تنش-کرنش نمونه‌های طولی با تعداد پاس‌های مختلف فرایند همزنی اصطکاکی بدون افزودن نانولوله‌های کربن را نشان می‌دهد. با توجه به نمودار می‌توان متوجه شد که افزایش تعداد پاس فرایند تأثیر چشمگیری بر افزایش استحکام نداشته است و تقریباً استحکام نمونه‌ی تک‌پاس و سه پاس مشابه است. همچنین، با توجه به شکل ۱۱ که نمودار تغییرات ازدیاد طول و استحکام نهایی را بر حسب تعداد پاس فرایند نشان می‌دهد، می‌توان دریافت که با افزایش تعداد پاس فرایند همزنی اصطکاکی بدون افزودن نانولوله‌های کربن، استحکام نهایی تا حدی افزایش می‌یابد که دلیل آن را می‌توان به تبلور مجدد، کاهش شدید اندازه‌ی دانه و از طرفی برخورد

در حین تبلور مجدد دینامیکی حضور نانولوله‌های کربن است. به عبارتی، نانولوله‌های کربن مانع رشد دانه می‌شوند. این امر موجب ایجاد ساختار فوق ریزدانه با استحکام بالا می‌شود.



شکل ۱۳. تغییرات ازدیاد طول و استحکام کششی نهایی بر حسب تعداد فرایند انجام شده برای نمونه‌های کامپوزیت سطحی

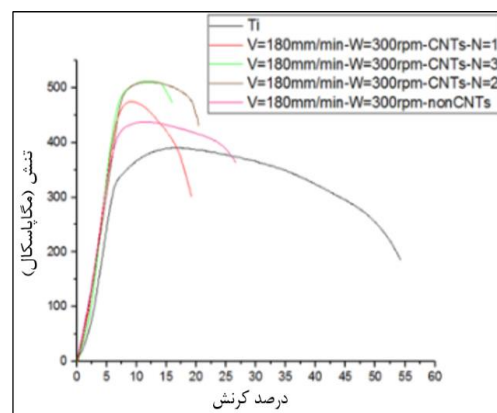
به منظور توصیف تغییرات در طول نانولوله‌های کربن، فرض می‌شود که شکست نانولوله‌ها به دلیل جریان زمینه‌ی اطراف آن‌ها یا تنش برشی تحمیل شده بر روی آن‌ها رخ می‌دهد. همچنین، احتمال می‌رود شکستگی نانولوله‌ها به حجم آن‌ها وابسته باشد. بکشی و همکاران (Bakshi et al., 2011) دریافتند که، اگر نانولوله‌های کربن به‌طور مساوی و یکنواخت پراکنده شوند، سازوکار انتقال بار موجب افزایش استحکام می‌شود. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده از این تحقیق و تحقیقات مشابه می‌توان گفت بازده انتقال بار ضعیف و تمرکز تنش ناشی از خوشه‌های نانولوله‌ها سبب کاهش استحکام کامپوزیت سطحی تیتانیوم-نانولوله‌ی کربنی شده است. به‌طورکلی، می‌توان نتیجه گرفت که با افزایش تعداد پاس‌های فرایند به بیش از دو پاس، ابعاد نانولوله‌های کربن کوتاه‌تر می‌شود و تأثیرگذاری آن‌ها به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابد. حضور ذرات تقویت‌کننده در ساختار باعث فعال شدن سازوکارهای تولید نابجایی مانند سازوکار فرانک-رید^۲ می‌شود (Arora et al., 2012).

فعال شدن منابع تولید نابجایی موجب افزایش چگالی نابجایی‌ها می‌شود. از طرفی، ذرات تقویت‌کننده مانع حرکت نابجایی‌ها می‌شوند و در نتیجه باعث افزایش استحکام کامپوزیت سطحی می‌شوند. همچنین، این امر باعث افزایش تراکم نابجایی و لغزش متقاطع در صفحات لغزش می‌شود. از طرفی، به دلیل

کارسختی می‌شود که این امر باعث کاهش شدید میزان ازدیاد طول یا انعطاف‌پذیری شده است (شکل ۱۱).

با افزایش تعداد پاس فرایند، میزان استحکام نهایی تا پاس دوم (۴۴۲/۱ مگاپاسکال) به میزان کمی افزایش می‌یابد و در پاس سوم (۴۲۶/۲ مگاپاسکال) کاهش می‌یابد. شایان ذکر است که کاهش استحکام در سومین پاس فرایند به تغییر بافت، که به سازوکار نرم شدن بافت^۱ معروف است، مربوط می‌شود (Kalidindi et al., 2003).

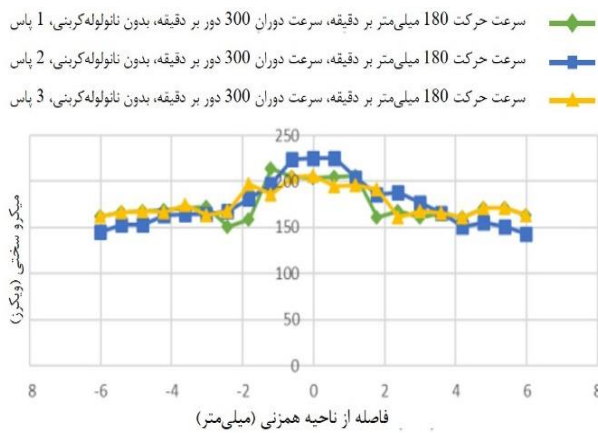
در شکل ۱۲، نمودار تنش- کرنش کامپوزیت سطحی تیتانیوم با تقویت‌کننده‌ی نانولوله‌ی کربن با تعداد پاس‌های مختلف نشان داده شده است.



شکل ۱۲. نمودار تنش-کرنش کامپوزیت سطحی با تعداد پاس‌های مختلف فرایند همزنی اصطکاکی

شایان ذکر است که افزایش شدید استحکام تیتانیوم از ۳۹۰ و ۵۱۳ مگاپاسکال در حالت سه پاس نشان‌دهنده‌ی توزیع عالی و یکنواخت نانولوله‌های کربن در ساختار و همچنین ایجاد ساختار فوق ریزدانه است. به عبارتی، علت به دست آمدن حداکثر استحکام نهایی با استفاده از سه پاس فرایند حذف خوشه‌بندی نانولوله‌های کربن و توزیع یکنواخت آن‌ها است. با توجه به شکل ۱۳، استحکام نهایی تیتانیوم خالص از ۳۹۰ مگاپاسکال، پس از انجام پاس اول، تقریباً به ۴۸۰ مگاپاسکال رسیده است و در پاس دوم و سوم که بهترین نمونه از لحاظ خواص مکانیکی است، استحکام نهایی آن‌ها به ترتیب ۵۰۲ و ۵۱۳ مگاپاسکال است. به عبارتی، علت به دست آمدن حداکثر استحکام نهایی با استفاده از سه پاس فرایند حذف خوشه‌بندی نانولوله‌های کربن و توزیع یکنواخت آن‌ها است. علت ایجاد ساختار فوق ریزدانه

می شود. این نتیجه شواهد مستقیم و روشنی را برای سخت شدن ماده به وسیله ی دوقلویی حاصل از تغییر شکل ارائه می دهد که ناشی از کاهش طول لغزش مؤثر (اثر هال-پیچ) و افزایش سختی ناحیه ی دوقلویی (سازوکار باسینسکی) است. سازوکار باسینسکی به عنوان جایگزینی برای مدل هال-پیچ در سخت شدن به وسیله ی دوقلویی پیشنهاد می شود که نابعی های قابل لغزش قبل از دوقلویی به آرایش زیرساختاری ساکن تبدیل می شوند که نتیجه ی تغییر شکل برشی دوقلویی است. بنابراین، نواحی دوقلویی باید سخت تر از نواحی غیر دوقلویی باشند و این امر به سخت شدن کلی ماده منجر می شود. شکل ۱۴ نمودار ریزسختی نواحی مختلف نمونه ها بدون نانولوله های کربن با تعداد پاس های مختلف فرایند را نشان می دهد (Lee et al., 2005).



شکل ۱۴. نمودار ریزسختی نمونه های فاقد نانولوله های کربن با تعداد پاس های مختلف فرایند همزنی اصطکاکی

شکل ۱۵ نمودار ریزسختی کامپوزیت های سطحی با تعداد پاس های مختلف طی فرایند همزنی اصطکاکی را نشان می دهد. پس از انجام یک پاس فرایند همزنی اصطکاکی، به دلیل عدم توزیع یکنواخت نانولوله های کربن و همچنین تشکیل خوشه های نانولوله های کربنی، ریزسختی در مقایسه با حالت یک پاس فرایند فاقد نانولوله های کربن کاهش می یابد. سپس، با انجام دوباره ی فرایند، سازوکار ایجاد سختی فعال و همچنین توزیع نانولوله های کربن یکنواخت تر می شود. توزیع یکنواخت نانولوله های کربن باعث می شود، سختی در قسمت های پیشرو و پسرو دارای نرخ یکنسان و متقارن باشد. همان طور که در شکل ۱۵ مشخص است، بیشترین سختی در ناحیه ی ناگت و

کاهش سیستم لغزش، سازوکار لغزش متوقف می شود و در نتیجه تغییر شکل بعد از آن با سازوکار تشکیل دوقلویی ادامه می یابد. افزایش کسر حجمی دوقلویی ها می تواند سبب افزایش شدید سازوکار دوقلویی-دوقلویی و دوقلویی-لغزشی می شود و از طرفی باعث افزایش دشواری در تولید دوقلویی های جدید در زمینه طی کرنش های زیاد شود. به منظور مقایسه بهتر تغییرات از یاد طول و استحکام کششی نهایی در نمونه های فاقد و دارای نانولوله های کربنی تحت فرایند همزنی اصطکاکی (داده های موجود در شکل های ۱۱ و ۱۳)، جدول ۱ به شرح ذیل ارائه شده است.

جدول ۱. مقایسه ی تغییرات ازدیاد طول و استحکام کششی نهایی در نمونه ی اولیه و نمونه های فاقد و دارای نانولوله های کربنی تحت

فرایند همزنی اصطکاکی

نوع نمونه	شرایط و نتایج	تعداد پاس ها	استحکام کششی نهایی (MPa)	تغییرات ازدیاد طول (%)
تیتانیوم خالص		-	۳۹۰	۵۰
نمونه های فاقد نانولوله های کربنی		۱	۴۳۸/۵	۲۴
		۲	۴۴۲/۱	۲۱
		۳	۴۶۶/۲	۱۹/۲
نمونه های دارای ۳/۸ درصد نانولوله های کربنی		۱	۴۶۶/۵	۱۹/۸۴
		۲	۵۰۲	۲۷/۷۸
		۳	۵۱۳	۲۴/۹۲

۳-۲-۲- ریزسختی

در نمونه های تیتانیوم با نانولوله ی کربن و بدون نانولوله بیشترین میزان سختی در هر نمونه مربوط به ناحیه ی ناگت است. دلیل این امر را می توان به وجود چگالی بالایی از نابعی های دوقلویی ها در این ناحیه نسبت داد. با توجه به نتایج به دست آمده و مطالعه ی تحقیقات مشابه در طی فرایند پاس اول، سازوکار سختی هال-پیچ^۱ است. به عبارت دیگر، در این سازوکار، با وجود تعداد کمی سیستم لغزش و همچنین ایجاد موانع در برابر حرکت نابعی های، لغزش آزاد نابعی های در مقایسه با تراکم نابعی های افزایش می یابد. در پاس دوم، به دلیل افزایش تراکم نابعی های و برخورد نابعی های و همچنین لغزش متقاطع در صفحات لغزش، سازوکار معرفی شده ی باسینسکی^۲ جایگزین سازوکار هال-پیچ می شود. به عبارتی، طی سازوکار معرفی شده ی باسینسکی نابعی های لغزشی^۳ به نابعی های نفوذی^۴ در درون دوقلویی تبدیل

1. Hall-Petch
2. Basinski
3. Glissile
4. Sessile

می‌یابد. شایان ذکر است که در پاس سوم ریزسختی ناحیه‌ی همزنی کاهش می‌یابد.

۵- با افزایش تعداد پاس‌های فرایند بر روی کامپوزیت سطحی، خوشه‌های نانولوله‌های کربن تخریب می‌شوند. همین امر باعث انتقال بهتر بار از زمینه به نانولوله‌های کربن می‌شود. به همین دلیل، استحکام نهایی کامپوزیت سطحی در یک پاس فرایند از ۴۴۷ به ۵۱۲ مگاپاسکال در سه پاس افزایش می‌یابد.

۶- ریزسختی کامپوزیت سطحی در ناحیه‌ی همزنی با افزایش تعداد پاس‌های فرایند تا دو پاس افزایش می‌یابد، به‌گونه‌ای که ریزسختی در ناحیه‌ی همزنی نمونه‌ی یک پاس ۱۸۷ ویکرز و نمونه‌ی دو پاس ۲۷۴ ویکرز است. شایان ذکر است که با توجه به تغییر جهت بافت در پاس سوم فرایند، ریزسختی ناحیه‌ی همزنی در این ناحیه تا ۲۴۰ ویکرز کاهش یافته است.

در پایان پیشنهاد می‌شود که با وارد کردن داده‌های اولیه‌ی این آزمایش در نرم‌افزارهای شبیه‌ساز نظیر Deform، نتایج حاصل از این پژوهش صحت‌سنجی شود. همچنین، پیشنهاد می‌شود که به‌منظور توسعه‌ی داده‌های حاصل از این پژوهش، سایر پژوهشگران تحقیقات دیگری پیرامون بررسی اثر متغیرهای فرایند همزنی اصطکاکی نظیر سرعت خطی، سرعت چرخشی و تعداد پاس بر خواص مکانیکی و ریزساختاری نانوکامپوزیت‌های سطحی زمینه‌ی تیتانیومی انجام دهند.

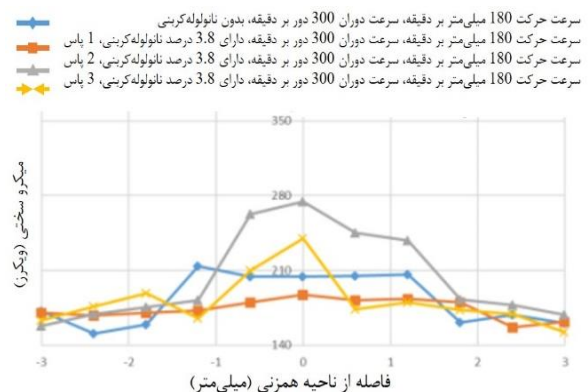
۵- سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله مراتب تشکر و سپاسگزاری خود را از مجموعه‌ی دانشگاه علم و صنعت ایران به پاس حمایت‌های بی‌دریغ از پژوهش حاضر اعلام می‌دارد.

مراجع

- Arora, H. S., Singh, H., & Dhindaw, B. K. (2012). Composite fabrication using friction stir processing—a review. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 61(9-12), 1043–55. <https://doi.org/10.1007/s00170-011-3758-8>
- Bakshi, S. R., & Agarwal, A. (2011). An analysis of the factors affecting strengthening in carbon nanotube reinforced aluminum composites. *Carbon*, 49(2), 533–544. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2010.09.054>
- Fujii, H., Sun, Y., Kato, H., & Nakata, K. (2010). Investigation of welding parameter dependent microstructure and mechanical properties in friction stir welded pure Ti joints. *Acta Materialia*, 527(15), 3386–3391. <https://doi.org/10.1016/j.msea.2010.02.023>
- Hosseini, S., Ranjbar, K., Dehmolaie, R., & Amirani, A. (2015). Fabrication of Al5083 surface composites reinforced by CNTs and cerium oxide nano particles via friction stir processing. *Journal of Alloys and Compounds*, 622, 725–733. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2014.10.158>

بهترین توزیع سختی در قسمت پسرو و پیشرو مربوط به نمونه‌ی دو پاسی است. با توجه به شکل ۱۴ و ۱۵، بعد از انجام سومین پاس فرایند همزنی اصطکاکی، ریزسختی ناحیه‌ی ناگت کاهش می‌یابد و دلیل آن سازوکار نرم شدن بافت است. به عبارتی، در طی این سازوکار جهت بافت تغییر می‌کند و همراه با تشکیل دوقلویی جدید صفحات لغزش جدیدی کنار دوقلویی‌ها ایجاد می‌شوند. به عبارتی، تنش لازم برای اعمال لغزش کمتر می‌شود و لغزش راحت‌تر رخ می‌دهد. از طرفی، نیروی محرکه برای تشکیل دوقلویی‌های جدید در زمینه، در تنش‌های بیشتر، کاهش می‌یابد.



شکل ۱۵. نمودار ریزسختی نمونه‌های کامپوزیت سطحی با تعداد پاس‌های متفاوت طی فرایند همزنی اصطکاکی

۴- نتیجه‌گیری

بر مبنای پژوهش انجام‌شده، موارد ذیل را می‌توان مهم‌ترین نتایج حاصل از پژوهش فوق برشمرد:

۱- افزایش تعداد پاس‌های فرایند باعث خرد شدن و توزیع منظم و یکنواخت‌تر نانولوله‌های کربن در کامپوزیت سطحی می‌شود.

۲- انجام یک پاس فرایند همزنی اصطکاکی بر روی تیتانیوم خالص بدون افزودن نانولوله‌های کربن باعث افزایش استحکام نهایی تیتانیوم از ۳۹۰ تا ۴۳۵ مگاپاسکال می‌شود.

۳- انجام بیش از یک پاس فرایند همزنی اصطکاکی بر روی تیتانیوم خالص تأثیر محسوسی بر استحکام نهایی تیتانیوم نداشته است. به‌گونه‌ای که استحکام نهایی تیتانیوم خالص بعد از یک پاس فرایند ۴۳۸ مگاپاسکال و بعد از دو پاس فرایند ۴۴۲ مگاپاسکال است.

۴- ریزسختی تیتانیوم خالص با افزایش تعداد پاس‌های فرایند همزنی اصطکاکی تا دو پاس از ۱۴۵ تا ۲۲۵ ویکرز افزایش

5. Kalidindi, S. R., Salem, A. A., & Doherty, R. D. (2003). Role of Deformation Twinning on Strain Hardening in Cubic and Hexagonal Polycrystalline Metals. *Advanced Engineering Materials*, 5(4), 229–232. <https://doi.org/10.1002/adem.200300320>
6. Karthikeyan, L., Senthilkumar, V. S., Balasubramanian, V., & Natarajan, S. (2009). Mechanical property and microstructural changes during friction stir processing of cast aluminum 2285 alloy. *Materials & Design*, 30(6), 2237–2242. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2008.09.006>
7. Kumar, K. S., & Kailas, S. V. (2008). The role of friction stir welding tool on material flow and weld formation. *Acta Materialia*, 485(1-2), 367–374. <https://doi.org/10.1016/j.msea.2007.08.013>
8. Kwon, Y. J., Saito, N., & Shigematsu, I. (2002). Friction stir process as a new manufacturing technique of ultrafine grained aluminum alloy. *Journal of Materials Science Letters*, 21(19), 1473–1476. <https://doi.org/10.1023/a:1020067609451>
9. Lee, W., Lee, C. Y., Chang, W. S., Yeon, Y. M., & Jung, S. (2005). Microstructural investigation of friction stir welded pure titanium. *Materials Letters*, 59(26), 3315–3318. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2005.05.064>
10. Liu, Q., Ke, L., Liu, F., Huang, C., & Xing, L. (2013). Microstructure and mechanical property of multi-walled carbon nanotubes reinforced aluminum matrix composites fabricated by friction stir processing. *Materials & Design*, 45, 343–348. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2012.08.036>
11. Liu, Z. Y., Xiao, B. L., Wang, W. G., & Ma, Z. Y. (2014). Analysis of carbon nanotube shortening and composite strengthening in carbon nanotube/aluminum composites fabricated by multi-pass friction stir processing. *Carbon*, 69, 264–274. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2013.12.025>
12. Ma, Z. Y., Sharma, S. R., Mishra, R. S., & Mahoney, M. W. (2003). Microstructural Modification of Cast Aluminum Alloys via Friction Stir Processing. In *Materials Science Forum* (Vol. 426, No. 4, pp. 2891–2896). <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/msf.426-432-2891>
13. Mishra, R. S., & Ma, Z. Y. (2005). Friction stir welding and processing. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 50(1-2), 1–78. <https://doi.org/10.1016/j.mser.2005.07.001>
14. Morisada, Y., Fujii, H., Nagaoka, T., & Fukusumi, M. (2006). MWCNTs/AZ31 surface composites fabricated by friction stir processing. *Materials & Design*, 419(1-2), 344–348. <https://doi.org/10.1016/j.msea.2006.01.016>
15. Rios, P. R., & da Fonseca, G. S. (2010). Grain Boundary Pinning by Particles. *Materials Science Forum* (Vol. 638, pp. 3907–3912). <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/msf.638-642.3907>
16. Salem, A. A., Kalidindi, S. R., & Semiatin, S. L. (2005). Strain hardening due to deformation twinning in α -titanium: Constitutive relations and crystal-plasticity modeling. *Acta Materialia*, 53(12), 3495–3502. <https://doi.org/10.1016/j.actamat.2005.04.014>
17. Zhang, Y., Sato, Y. S., Hiroyuki Kokawa, Seung, & Hirano, S. (2008). Stir zone microstructure of commercial purity titanium friction stir welded using pcBN tool. *Materials Science and Engineering. A, Structural Materials: Properties, Microstructures and Processing*, 488(1-2), 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.msea.2007.10.062>



Pseudocapacitive Performance of Molybdenum Oxide/Reduced Graphene Oxide Hybrid Electrode Fabricated by a Two-Step Procedure of Electrochemical Deposition and Hydrothermal

Mina Pirhayati ¹, Mahdi Kazazi ^{2*}, Behzad Koozegar Kaleji ²

¹ Master's degree, Department of Materials Engineering, Faculty of Engineering, Malayer University, Malayer, Hamedan, Iran.

² Associate Professor, Department of Materials Engineering, Faculty of Engineering, Malayer University, Malayer, Hamedan, Iran.

*Corresponding Author's Email: m_kazazi@malayeru.ac.ir; mahdi.kazazi@gmail.com (M. Kazazi)

Paper History:

Received: 2024-12-21

Revised: 2025-01-19

Accepted: 2025-03-01

Keywords:

Supercapacitor,
Binder Free Electrode,
Molybdenum Oxide,
Hydrothermal,
Electrochemical Deposition

Abstract: A binder-free hybrid electrode composed of reduced graphene oxide (rGO) and molybdenum oxide (MoO₃) was prepared using hydrothermal and electrodeposition processes. First, rGO nanosheets were deposited hydrothermally, followed by the electrochemical deposition of MoO₃. The structural and morphological properties of MoO₃ and rGO/MoO₃ electrodes were examined using XRD and FESEM. The findings indicated that α -MoO₃ particles were effectively deposited onto the surface of reduced graphene oxide (rGO) nanosheets, resulting in a porous structure ideal for energy storage applications. The pseudocapacitive characteristics of the electrodes were assessed through CV, GCD, and EIS techniques in potassium hydroxide aqueous electrolyte. The as-fabricated pure and hybrid electrodes exhibited specific capacitance values of 563 and 1021 F g⁻¹, respectively, when tested at a galvanostatic discharge rate of 1 A g⁻¹. Additionally, the rGO/MoO₃ hybrid electrode demonstrated excellent cyclic stability, achieving a capacitance retention of 84.7% after 2000 cycles at 5 A g⁻¹.



<https://doi.org/10.30501/jamt.2025.493058.1312>

URL: https://www.jamt.ir/article_216424.html

1. INTRODUCTION

Supercapacitors have garnered significant interest from both researchers and industry professionals, thanks to their impressive power density, extended lifespan, biocompatibility, and reliable performance. These attributes make them a compelling option among the diverse range of energy storage systems available today ([Oyedotun & Mamba, 2024](#)).

Supercapacitors are categorized into two main types: faradic pseudocapacitors and non-faradic electrochemical double layer capacitors (EDLC). The electrodes of EDLCs are composed of various carbon materials that possess excellent electrical conductivity and large surface area, including graphene, carbon nanotubes, and activated carbon. In these supercapacitors, no faradaic reactions take place. In contrast, pseudocapacitors utilize various conductive polymers (including polythiophene, polypyrrole, and polyaniline) and metal oxides (such as MnO₂, NiO, Co₃O₄, MoO₃) as their electroactive materials. They store electric charge through reversible faradaic reactions occurring at the interface of the electrolyte and electrode ([Subramaniyan et al., 2025](#); [Shahrokhian et al., 2018](#)). Among the diverse range of metal oxides, Molybdenum oxide (MoO₃) is emerging as a promising active material for supercapacitors, thanks to its affordability, non-toxic nature, and eco-friendly characteristics. Hexavalent molybdenum oxide exists in three polymorphic forms:

hexagonal (h-MoO₃), monoclinic (m-MoO₃), and orthorhombic (α -MoO₃). Although α -MoO₃ offers significant advantages, it also has drawbacks, including low electrical conductivity, limited current capacity, and short lifespan, which have restricted its commercial use. To address these challenges, molybdenum oxide is typically combined with carbon-based materials like carbon nanotubes or graphene to create hybrid electrodes that offer high supercapacitor efficiency, improved capacity, and extended cycle life ([Askari et al., 2024](#)).

In this study, a highly efficient two-step technique was applied to prepare the reduced graphene oxide/molybdenum oxide (rGO/MoO₃) hybrid electrode. A conductive and porous rGO framework was first formed onto the Ni current collector via the hydrothermal method. Subsequently, molybdenum oxide particles were deposited onto the graphene nanosheets using the cathodic galvanostatic electrochemical deposition technique.

2. MATERIALS AND METHODS

The rGO nanosheets were uniformly and seamlessly coated onto the Ni surface using the hydrothermal procedure. To achieve this, 0.2 g of acid-washed rGO was dissolved in 100 ml of deionized water, and a controlled amount of dilute KOH solution was gradually added until the pH of the suspension reached approximately 8.5. The prepared suspension was then



heated for 48 hours at 150°C in an autoclave, with nickel foam included to facilitate the deposition of rGO onto its surface. In the subsequent step, molybdenum oxide particles were uniformly coated onto the rGO framework using a cathodic electrodeposition method. To prepare the electrolyte, 0.15 g of sodium acetate, 0.045 g of Triton X-100, and 0.75 g of sodium molybdate were carefully dissolved in 30 ml of deionized water. The pH of the as-prepared aqueous solution was adjusted to 4 by adding dilute sulfuric acid. Electrochemical deposition was performed at 5 mA cm⁻² for 10 minutes. Subsequently, the electrodes were calcined at 300°C for 2 hours. The morphology, structure, and supercapacitor characteristics of the as-prepared electrodes were thoroughly analyzed using various analytical techniques.

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1. Characterization of the fabricated electrodes

The XRD patterns of the nickel foam substrate, pure MoO₃ electrode, and rGO/MoO₃ hybrid electrode are illustrated in Figure 1. As observed, aside from three intense peaks corresponding to Ni current collector, the remaining peaks are attributed to the orthorhombic structure of α -MoO₃ (JCPDS. No. 89-5108).

The morphology of the rGO/MoO₃ electrode was

analyzed using FESEM, the results of which are presented in Figure 2. It can be seen that molybdenum oxide particles are electrodeposited onto the graphene matrix, forming a porous hybrid structure. The graphene scaffold, known for its high electronic conductivity, enhances the pseudocapacitive performance of the MoO₃ active material through this hybrid microstructure.

3.2. Electrochemical performance of the prepared electrodes

Figure 3(a) presents the voltammograms of MoO₃ and rGO/MoO₃ electrodes at 20 mV s⁻¹. As observed, both electrodes exhibit a pair of oxidation/reduction peaks, indicating a faradic reaction mechanism. Additionally, the hybrid electrode shows a significantly larger area under its CV curve, reflecting its higher capacitance. This enhanced capacitance suggests that the rGO support framework facilitates electron and ion movement within the electrode structure.

As shown in Figure 3(b), the rGO/MoO₃ electrode exhibits high specific capacitances of 1021, 979, 892, and 833 F g⁻¹ at discharge rates of 1, 2, 5, and 10 A g⁻¹, respectively, which are significantly higher than those of the pure MoO₃ electrode (563, 526, 467, and 433 F g⁻¹).

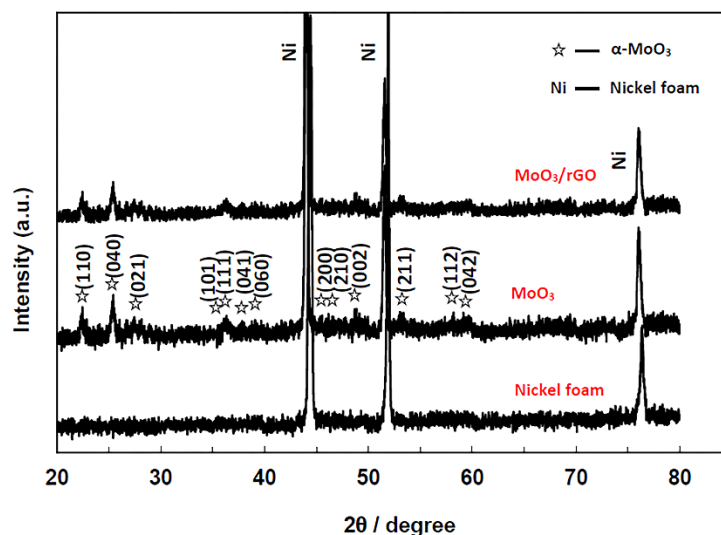


Figure 1. XRD patterns of the bare nickel foam, MoO₃ and rGO/MoO₃ electrodes.

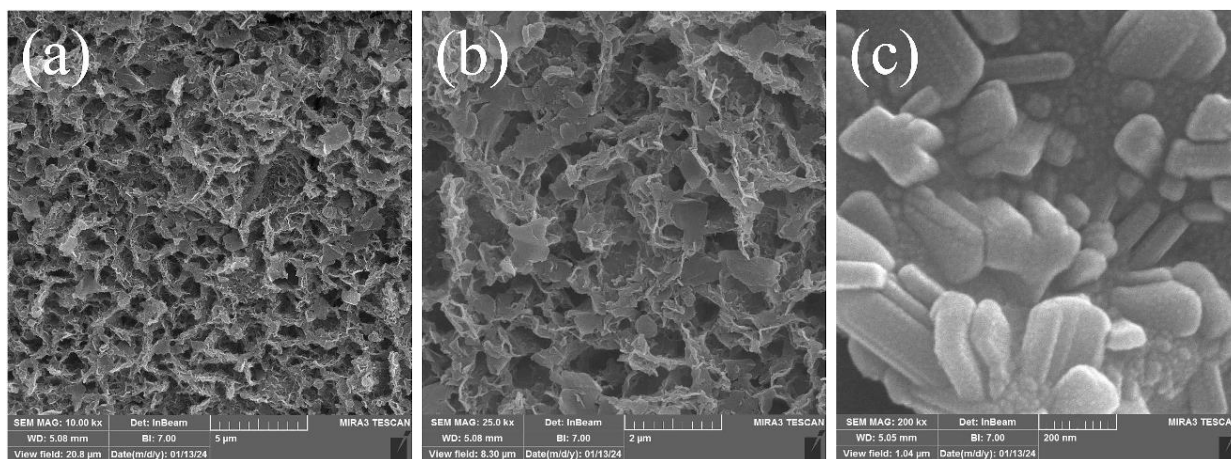


Figure 2. FESEM images of the hybrid rGO/MoO₃ electrode.

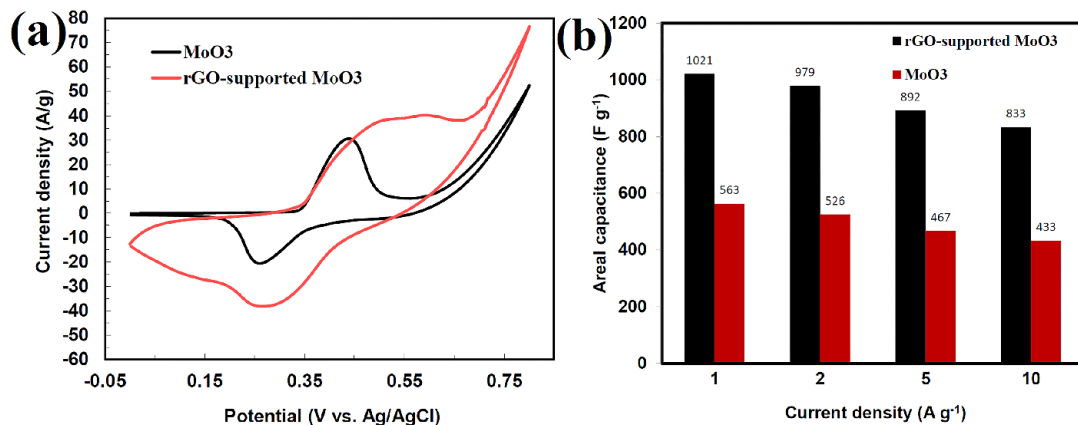


Figure 3. (a) voltammograms of the molybdenum oxide and reduced graphene oxide/molybdenum oxide electrodes at 20 mV s⁻¹; (b) Specific capacitances of the molybdenum oxide and reduced graphene oxide/molybdenum oxide electrodes at various current rates.

4. CONCLUSION

In conclusion, the binder-free rGO/MoO₃ hybrid electrode was synthesized through a two-step approach, which included the hydrothermal deposition of rGO followed by the electrodeposition of molybdenum oxide particles. The influence of the three-dimensional rGO conductive network on the morphology and pseudocapacitive properties of the molybdenum oxide electrode was systematically investigated. The hybrid electrode shows a significantly high capacitance of 1021 F g⁻¹ at 1 A g⁻¹, exceptional cycling performance (with 84.7% capacity retention after 2000 cycles), and enhanced discharge rate capability (maintaining 81.6% capacity retention despite a 10-fold increase in discharge rate).

5. ACKNOWLEDGEMENT

We sincerely thank Mr. Seyyed Mostafa Mirshahvalad at the Central Laboratory of Malayer University for his valuable assistance.

REFERENCES

1. Askari, M.B., Salarizadeh, P., & Ramezan /zadeh, M.H. (2024). MoO₃/WO₃/rGO as electrode material for supercapacitor and catalyst for methanol and ethanol electrooxidation. *Scientific Reports*, 14, 9904. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59018-2>.
2. Oyedotun, K.O., & Mamba, B.B. (2024). New trends in supercapacitors applications. *Inorganic Chemistry Communications*, 170, 113154. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2024.113154>.
3. Shahrokhian, S., Rahimi, S., & Mohammadi, R. (2018). Nickel-cobalt layered double hydroxide ultrathin nanosheets coated on reduced graphene oxide nanosheets/nickel foam for high performance asymmetric supercapacitors. *International Journal of Hydrogen Energy*, 43(4), 2256-2267. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2017.12.019>.
4. Subramaniyan, S., Govindasamy, M., Sakkarapani, S., & KuO, C.Y. (2025). Exploration of CeO₂ decorated on MoO₃ as a potential electrode for high performance hybrid supercapacitors. *Journal of Alloys and Compounds*, 1013, 178518. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2025.178518>.



مقاله‌ی کامل پژوهشی

کارایی شبه‌خازنی الکترو د هیبریدی اکسید مولیبدن / اکسید گرافن احیاشده‌ی تهیه‌شده‌ی به روش دومرحله‌ای رسوب‌نشانی الکتروشیمیایی و هیدروترمال

مینا پیرحیاتی^۱، مهدی کزازی^{۲*}، بهزاد کوزه‌گر کالجی^۲^۱ کارشناسی ارشد، گروه مهندسی مواد، دانشکده‌ی فنی و مهندسی، دانشگاه ملایر، ملایر، همدان، ایران^۲ دانشیار، گروه مهندسی مواد، دانشکده‌ی فنی و مهندسی، دانشگاه ملایر، ملایر، همدان، ایران

تاریخچه‌ی مقاله:	چکیده
ثبت اولیه: ۱۴۰۳/۱۰/۰۱	الکترو د هیبریدی بدون چسب اکسید مولیبدن/اکسید گرافن احیاشده با استفاده از روشی دومرحله‌ای شامل رسوب‌نشانی هیدروترمال نانورقه‌های اکسید گرافن احیاشده (rGO) و سپس رسوب‌نشانی الکتروشیمیایی اکسید مولیبدن ($\alpha\text{-MoO}_3$) بر سطح فوم نیکل تهیه شد. ویژگی‌های ساختاری و ریخت‌شناختی الکترودهای MoO_3 و rGO/MoO_3 با استفاده از روش‌های پراش پرتو ایکس و میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی بررسی شدند. نتایج نشان دادند که ذرات $\alpha\text{-MoO}_3$ به‌خوبی بر سطح نانورقه‌های rGO رسوب کرده‌اند و ساختاری با تخلخل‌های باز ایجاد کرده‌اند که برای ذخیره‌سازی انرژی مناسب است. کارایی الکتروشیمیایی الکترودهای تهیه‌شده با استفاده از روش‌های ولتامتری چرخه‌ای، شارژ-تخلیه‌ی جریان ثابت و امپدانس الکتروشیمیایی بررسی شدند. ظرفیت ویژه الکترودهای خالص و هیبریدی به‌ترتیب برابر 563 و 1021 F g^{-1} در چگالی جریان 1 A g^{-1} اندازه‌گیری شدند. همچنین، پایداری چرخه‌ای بسیاری خوبی معادل ابقای ظرفیت $84/7$ درصد پس از 2000 چرخه در نرخ جریان 5 A g^{-1} برای الکترو د هیبریدی به دست آمد.
بازنگری: ۱۴۰۳/۱۰/۳۰	
پذیرش قطعی: ۱۴۰۳/۱۲/۱۱	
کلیدواژه‌ها:	
ابرخازن، الکترو د بدون چسب، اکسید مولیبدن، هیدروترمال، رسوب‌نشانی الکتروشیمیایی	

<https://doi.org/10.30501/jamt.2025.493058.1312>https://www.jamt.ir/article_216424.html

۱- مقدمه

دوگانه‌ی الکتروشیمیایی و شبه‌خازن‌ها طبقه‌بندی می‌شوند. مواد فعال مورد استفاده در ساخت الکترودهای ابرخازن‌های لایه‌ی دوگانه شامل انواع مواد کربنی با مساحت سطح بالا و هدایت الکتریکی بالا (مانند گرافن، نانولوله‌های کربنی و کربن فعال) هستند که الکترون‌ها را از طریق جدایش بارهای الکتریکی و الکترولیتی در فصل مشترک الکترو د / الکترولیت ذخیره می‌کنند. در این نوع ابرخازن‌ها، هیچ‌گونه واکنش فارادیک اکسایش و کاهش رخ نمی‌دهد. در مقابل، شبه‌خازن‌ها که از انواع اکسیدهای فلزات واسطه (NiO ، Co_3O_4 ، MnO_2 ، MoO_3 و غیره) و پلیمرهای رسانا (پلی‌پیرول، پلی‌آنلین و پلی‌تیوفن) به‌عنوان مواد فعال الکترواکتیو استفاده می‌کنند، بار الکتریکی را به‌واسطه‌ی انجام واکنش‌های فارادیک برگشت‌پذیر اکسایش / کاهش در فصل مشترک الکترو د / الکترولیت ذخیره می‌کنند. علی‌رغم اینکه

امروزه توسعه‌ی سیستم‌های ذخیره‌سازی انرژی کارآمد و قابل اطمینان به دلیل کاهش ذخایر سوخت‌های فسیلی و آلودگی هوا به شدت مورد توجه هستند ([Rashid Khan & Latif](#)). در میان انواع سیستم‌های ذخیره‌کننده‌ی انرژی، ابرخازن‌ها به دلیل چگالی توان بالا، طول عمر بالا، زیست‌سازگاری و قابلیت اطمینان خوب توجه محققان و صنعتگران را به خود جلب کرده‌اند. با تمام این مزایا، چگالی انرژی ابرخازن‌ها پایین‌تر از باتری‌ها است و، به همین دلیل، عمده‌ی کاربردهای ابرخازن‌ها در ترکیب با باتری‌ها در خودروهای الکتریکی و هیبریدی است ([Oyedotun &](#) [Mamba, 2024; Patil et al., 2017](#)). بر اساس سازوکار ذخیره‌سازی انرژی، ابرخازن‌ها به دو نوع ابرخازن‌های لایه‌ی

عهده‌دار مکاتبات: مهدی کزازی

نشانی: ایران، ملایر، دانشگاه ملایر، دانشکده‌ی فنی و مهندسی، گروه مهندسی مواد.

پیام‌نگار: m_kazazi@malayeru.ac.ir

اکسید مولیبدن عمدتاً با یک ماده‌ی پایه‌ی کربن مانند نانولوله‌های کربنی یا گرافن ترکیب می‌شود تا الکترودی هیبریدی با کارایی ابرخازنی بالا و ظرفیت و عمر چرخه‌ای طولانی حاصل شود (Wang et al., 2016; Noerochim et al., 2013; Zhou et al., 2010; Askari et al., 2024).

گرافن به دلیل رسانایی الکتریکی بالا، انعطاف‌پذیری، استحکام مکانیکی، پایداری شیمیایی بالا و پنجره‌ی الکتروشیمیایی گسترده، به عنوان یک ماده‌ی کربنی دوبعدی عالی برای دستگاه‌های انرژی، توجه بسیاری را به خود جلب کرده است. با این حال، گرافن متشکل از لایه‌های انباشته، به دلیل جاذبه‌ی قوی واندروالس، تمایل دارد که دوباره به شکل گرافیت انباشته شود، که این امر به نفوذ کوچک الکترولیت به ورقه‌های گرافن منجر می‌شود و سطح فعال را محدود می‌کند. کامپوزیت‌های اکسید فلزی/ گرافن ظرفیت ویژه‌ی بالاتری را با قابلیت نرخ جریان‌دهی بالاتر، پایداری الکتروشیمیایی فوق‌العاده و چگالی انرژی بالاتر نشان می‌دهند. ظرفیت ویژه‌ی کلی نانوکامپوزیت از مقادیر گرافن و اکسید فلز فراتر می‌رود، که این امر نشان‌دهنده‌ی اثر هم‌افزایی مثبت اکسید فلز و گرافن با بهبود خواص الکتروشیمیایی است (Moyseowicz & Gryglewicz, 2019; Tarascon & Armand, 2001; Borhani et al., 2016).

اخیراً تلاش‌هایی برای سنتز کامپوزیت‌های اکسید فلزی/ گرافن به عنوان مواد الکتروود برای ابرخازن‌ها انجام شده است. چندین گروه کامپوزیت‌های MoO_3 / شبکه‌ی هادی را گزارش کرده‌اند که می‌توان به نانوذرات MoO_3 روی نانولوله‌های کربنی چندجداره، نانوتسمه‌های هم‌محور MoO_3/PANI ، نانوتسمه‌ی MoO_{3-x} / نانولوله‌های کربنی و هیبریدهای اکسید مولیبدن/ گرافن برای ابرخازن‌ها اشاره کرد. کامپوزیت $\alpha\text{-MoO}_3$ / گرافن، مسیره‌های مؤثری برای انتقال یون‌ها به سمت مواد الکتروودی فراهم می‌کند تا عملکرد ابرخازن را بهبود بخشد. MoO_3 / گرافن همچنین می‌تواند ثبات چرخه‌ای و چگالی توان ابرخازن را افزایش دهد. در بیشتر منابع، نانوکامپوزیت $\alpha\text{-MoO}_3$ / گرافن با روش‌های مرسوم مانند روش‌های رسوب‌نشانی شیمیایی و سونوشیمیایی تهیه شده است. با این حال، این روش‌ها زمان‌بر و کنترل ریخت‌شناسی دشوار است (Zhou et al., 2015; Shatabda et al., 2015).

شبه‌خازن‌ها دارای چگالی توان پایین‌تری از ابرخازن‌های لایه‌ی دوگانه هستند، چگالی انرژی به‌مراتب بالاتری دارند و به دلیل همین مزیت مورد توجه قرار گرفته‌اند (Thakur & Lokhande, 2017; Jiang et al., 2016; Subramaniyan et al., 2025; Thakur & Lokhande, 2018; Shahrokhian et al., 2018).

بر اساس رابطه‌ی چگالی انرژی، $E = 0.5 \text{ CV}^2$ ، دو راهکار اساسی برای افزایش چگالی انرژی یک ابرخازن وجود دارد: افزایش ولتاژ سلول ابرخازنی و افزایش ظرفیت ویژه‌ی مواد الکتروفعال در الکتروودها. برای افزایش ظرفیت ویژه‌ی مواد الکتروودی چهار راهکار معرفی شده‌اند (Sharma & Chand, 2023; Kazazi, 2018):

- (۱) معرفی مواد فعال الکتروودی جدید با ظرفیت ویژه‌ی تئوریک بالاتر؛
 - (۲) افزایش هدایت الکتریکی الکتروودها به روش‌های مختلف مانند ترکیب با مواد کربنی یا نانوذرات فلزی که به استفاده الکتروشیمیایی بهتری از مواد فعال منجر می‌شود و در نتیجه ظرفیت عملی افزایش می‌یابد؛
 - (۳) کنترل ریخت‌شناسی مواد فعال الکتروودی برای حصول ساختاری متخلخل‌تر به منظور نفوذ بهتر یون‌های الکترولیت به درون ساختار الکتروود؛
 - (۴) استفاده از روش‌های مدرن تهیه‌ی الکتروود بدون استفاده از چسب^۱ مانند رسوب‌نشانی الکتروشیمیایی و الکتروفوریتیک که در نتیجه به کاهش مقاومت داخلی الکتروود منجر می‌شود.
- در بین انواع اکسیدهای فلزی، اکسید مولیبدن (MoO_3) به دلیل قیمت پایین، غیرسمی بودن و دوستدار محیط زیست بودن به عنوان یکی از مواد فعال مناسب برای ابرخازن‌ها معرفی شده است. اکسید مولیبدن شش‌ظرفیتی دارای سه پلی‌مورف اورتورومبیک ($\alpha\text{-MoO}_3$)، مونوکلینیک ($m\text{-MoO}_3$) و هگزاگونال ($h\text{-MoO}_3$) است. سیستم بلوری اورتومبیک به دلیل ساختار لایه‌ی دوگانه و رشد ناهمسانگرد از نظر ترمودینامیکی پایدارتر و فاز بسیار مطلوبی است. این لایه از $\alpha\text{-MoO}_3$ جاسازی یون‌های الکترولیت را بین لایه‌های دوتایی تسهیل می‌کند که برای عملکرد ابرخازن بسیار مهم است. علی‌رغم مزایای قابل توجه، $\alpha\text{-MoO}_3$ دارای معایبی مانند هدایت الکتریکی پایین، قابلیت جریان‌دهی پایین و طول عمر کم است که این ویژگی‌ها کاربرد تجاری آن را محدود می‌کنند. برای غلبه بر این مشکلات،

گرم rGO اسیدشویی شده در داخل ۱۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر ریخته و سپس مقدار مناسبی از محلول رقیق KOH به آن اضافه شد تا در نهایت pH سوسپانسیون به حدود ۸/۵ برسد. سوسپانسیون تهیه شده به مدت ۲ ساعت التراسونیک شد تا ذرات به خوبی درون محلول پراکنده شوند. سپس، سوسپانسیون تهیه شده درون اتوکلاو ریخته و فوم نیکل اسیدشویی شده درون آن انداخته شد و، پس از بستن در اتوکلاو، مجموعه درون کوره گذاشته شد. حرارت دهی در دمای ۱۵۰ درجه‌ی سلسیوس به مدت ۴۸ ساعت انجام شد تا نانورقه‌های rGO بر روی سطح فوم نیکل لایه‌نشانی شوند. پس از گذشت زمان مورد نظر، در اتوکلاو را باز و فوم نیکل با پوشش rGO را خارج کردیم و با آب مقطر شست‌وشو دادیم و در نهایت در خشک‌کن ۲ به مدت ۶ ساعت قرار دادیم تا فوم نیکل با پوشش rGO به دست آید.

۲-۲- رسوب‌نشانی الکتروشیمیایی MoO₃

در این تحقیق، ذرات اکسید مولیبدن با استفاده از فرایند رسوب‌نشانی الکتروشیمیایی جریان ثابت کاتدی در سلول دوالکترودی لایه‌نشانی شدند. برای تهیه الکترولیت مورد استفاده به ترتیب ۰/۷۵ گرم سدیم مولیبدات، ۰/۱۵ گرم سدیم استات و ۰/۰۴۵ گرم تریتون x-100 درون ۳۰ میلی‌لیتر آب مقطر ریخته و با همزن مغناطیسی همزده شد تا محلول شفاف به دست آید. سپس، با افزودن مقدار کمی اسید سولفوریک رقیق pH محلول به ۴ رسانیده شد. در سل الکتروشیمیایی مورد استفاده، محلول به دست آمده به عنوان الکترولیت، فوم نیکل با پوشش rGO به عنوان کاتد و ورق فولاد زنگ‌نزن با مساحت سطح cm² ۶ به عنوان آند استفاده شدند. همچنین، رسوب‌نشانی الکتروشیمیایی با جریان ۵ mA cm⁻² و به مدت ۱۰ دقیقه انجام شد تا الکتروُد rGO/MoO₃ به دست آید. پس از اتمام زمان رسوب‌نشانی الکتروشیمیایی، الکتروُد هیبریدی rGO/MoO₃ از حمام خارج و با آب مقطر شست‌وشو داده شد و در نهایت در کوره در دمای ۳۰۰ درجه‌ی سلسیوس به مدت ۲ ساعت کلسینه شد. گفتنی است که الکتروُد خالص MoO₃ بدون بستر rGO نیز برای مقایسه با همین روش تهیه شد.

۲-۳- مشخصه‌یابی الکترودها و بررسی‌های الکتروشیمیایی

ساختار بلوری الکترودهای خالص و هیبریدی اکسید

الکتروشیمیایی به عنوان روشی ساده و کم‌هزینه برای لایه‌نشانی مواد الکترودی مختلف با یکنواختی و پایداری مناسب بر روی بستر جمع‌کننده‌ی جریان مطرح است. علاوه بر این، ریخت‌شناسی و ضخامت لایه‌های رسوب‌نشانی شده را می‌توان به سادگی از طریق تغییر شرایط رسوب‌نشانی الکتروشیمیایی مانند الکترولیت، چگالی جریان و دمای حمام کنترل کرد (Kazazi & Ganji Ghelyji, 2024).

در این تحقیق، از یک روش دو مرحله‌ای کارآمد برای تهیه الکتروُد هیبریدی اکسید گرافن احیاشده/ اکسید مولیبدن (rGO/MoO₃) استفاده شده است. به طور خلاصه، بستر رسانا و متخلخل rGO با استفاده از روش هیدروترمال بر روی سطح جمع‌کننده‌ی جریان فوم نیکل رسوب‌نشانی شد. در مرحله‌ی بعد، ذرات اکسید مولیبدن، با استفاده از روش رسوب‌نشانی الکتروشیمیایی جریان ثابت کاتدی، بر روی سطح نانورقه‌های گرافن قرار گرفتند. اثر بستر پشتیبان rGO بر رفتار شبه‌خازنی الکتروُد MoO₃ توسط ولتامتری چرخه‌ای (CV)، شارژ-تخلیه‌ی جریان ثابت (GCD) در نرخ‌های مختلف و طیف‌سنجی امپدانس الکتروشیمیایی (EIS) بررسی شد.

۲- روش تحقیق

در تحقیق حاضر، همه‌ی مواد شیمیایی مورد استفاده از شرکت مرک^۱ آلمان خریداری شده بودند و بدون خالص‌سازی بیشتر استفاده شدند. همچنین، نانورقه‌های اکسید گرافن احیاشده (rGO) از شرکت Usnano خریداری شدند.

۲-۱- رسوب‌نشانی هیدروترمال نانورقه‌های rGO

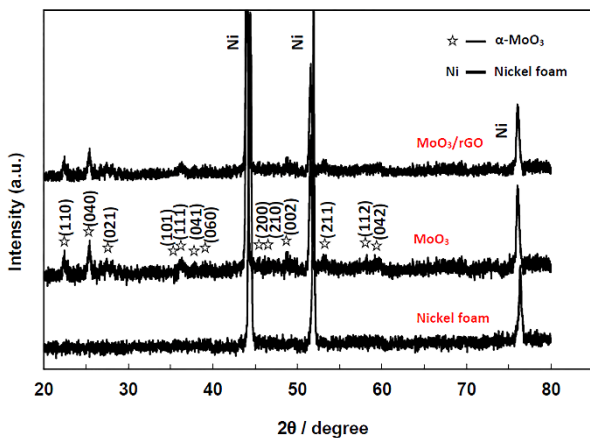
نانورقه‌های rGO به طور یکنواخت با استفاده از روش هیدروترمال بر روی سطح فوم نیکل لایه‌نشانی شدند. قبل از فرایند رسوب‌نشانی، فوم نیکل زیرلایه در محلول ۶ مولار HCl به مدت ۳۰ دقیقه اسیدشویی شد تا لایه‌های اکسید سطحی آن زدوده شود. همچنین، نانورقه‌های rGO در مخلوط ۳ به ۱ اسید سولفوریک/ اسید نیتریک در دمای ۶۰ درجه‌ی سلسیوس به مدت ۶ ساعت اسیدشویی شدند تا ناخالصی‌ها زدوده شوند و سطح آن‌ها عامل‌دار شود تا سوسپانسیون پایداری حاصل شود. سپس، به دقت با آب مقطر شست‌وشو داده شدند و در نهایت در خشک‌کن خشک شدند. برای تهیه سوسپانسیون rGO، ۰/۲

فرایند کلسیناسیون واکنشی بین rGO و MoO_3 ایجاد نشده است و صرفاً رسوب و رشد بر روی نانورقه‌های گرافن اتفاق افتاده است.

به علاوه، اندازه‌ی بلورک‌های ماده‌ی فعال اکسید مولیبدن با استفاده از رابطه‌ی شرر محاسبه شد:

$$d = (0.9 \times \lambda) / (w \times \cos \theta) \quad (1)$$

که در آن d میانگین اندازه بلورک‌ها است، λ طول موج $\text{Cu K}\alpha$ پرتو ایکس (۰/۱۵۴ نانومتر) است، θ زاویه‌ی پراش و w پهنای پیک در نصف شدت پیک به رادیان است. طبق محاسبات، با استفاده از پیک مربوط به صفحه‌ی (۰۴۰)، اندازه‌ی بلورک‌های ذرات اکسید مولیبدن در الکتروود خالص و هیبریدی به ترتیب برابر ۲۹/۱ و ۲۶/۲ نانومتر به دست آمد.



شکل ۱. الگوی پراش پرتو ایکس فوم نیکل و الکتروودهای خالص و هیبریدی اکسید مولیبدن

مشخصه‌ی ریخت‌شناختی الکتروودهای MoO_3 و rGO/MoO_3 با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی بررسی شد و به ترتیب در شکل‌های ۲ و ۳ نشان داده شده است. تصاویر میکروسکوپی شکل ۲ نشان می‌دهند که لایه‌ی رسوب‌نشانی‌شده‌ی اکسید مولیبدن خالص دارای ساختاری نسبتاً فشرده است و از ذرات مکعبی‌مانند تشکیل شده‌اند. در خصوص الکتروود rGO/MoO_3 مشاهده می‌شود که ذرات اکسید مولیبدن بر روی بستر گرافن لایه‌نشانی شده‌اند و تشکیل یک ساختار هیبریدی متخلخل را می‌دهند (شکل ۳).

مولیبدن با استفاده از پراش پرتو ایکس^۱ (XRD، مدل Unisantis XMD-300) بررسی شد. همچنین، ریخت‌شناسی سطحی و نقشه‌ی آنالیز عنصری الکتروودها با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی^۲ (FE-SEM) مدل MIRA3 TESCAN-XMU مجهز به طیف‌نگار پرتو ایکس تفرق انرژی (EDS) ارزیابی شد.

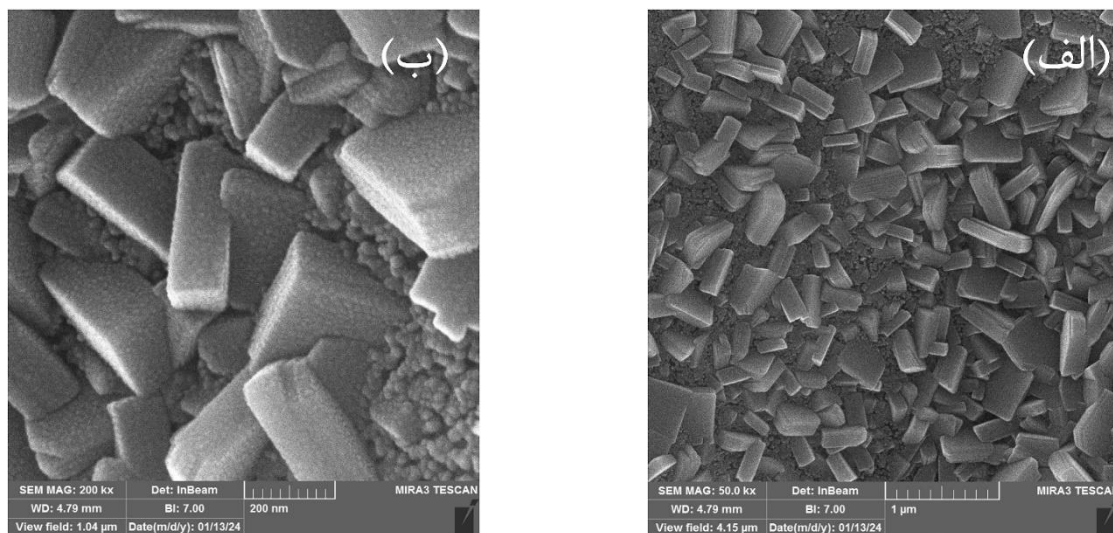
کارایی ابرخازنی الکتروودهای خالص و هیبریدی در محلول ۲ مولار پتاسیم هیدروکسید و با استفاده از سلول سه‌الکتروودی ارزیابی شد که در آن الکتروودهای تهیه‌شده به‌عنوان الکتروود کاری، الکتروود پلاتین به‌عنوان الکتروود شمارنده و الکتروود استاندارد Ag/AgCl به‌عنوان الکتروود مرجع استفاده شدند. برای ارزیابی رفتار ابرخازنی الکتروودها از آزمون‌های ولتامتری چرخه‌ای^۳ (CV)، شارژ/تخلیه‌ی جریان ثابت^۴ (GCD)، طیف‌نگاری امپدانس الکتروشیمیایی^۵ (EIS) و چرخه‌پذیری استفاده شد. آزمون CV در بازه‌ی پتانسیل ۰ تا ۰/۸ ولت در مقایسه با الکتروود Ag/AgCl و با نرخ روبش پتانسیل ۱۰ mV s^{-1} انجام شد. آزمون GCD در جریان‌های ثابت مختلف ۱ تا ۱۰ A g^{-1} انجام شد. همچنین، EIS در بازه‌ی فرکانس ۱۰۰ تا ۱۰ mHz با دامنه‌ی پتانسیل ± 10 mV در پتانسیل باز الکتروودها انجام شد.

۳- نتایج و بحث

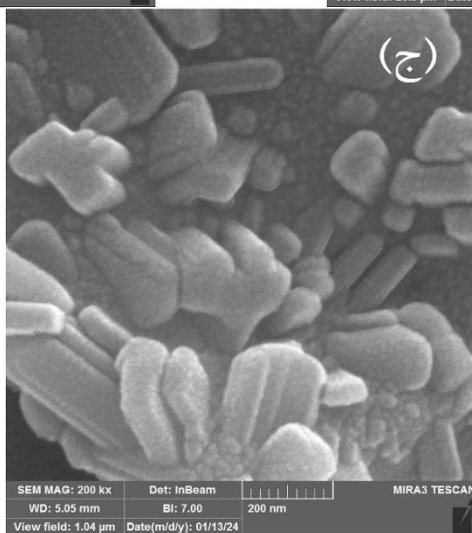
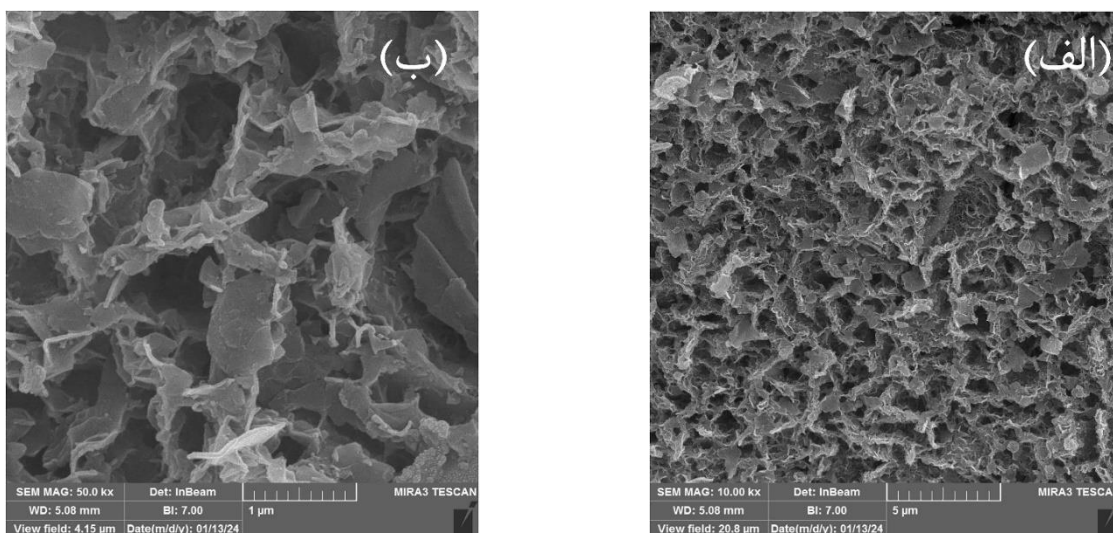
۳-۱- مشخصه‌یابی الکتروودهای خالص و هیبریدی MoO_3

الگوی پراش پرتو ایکس مربوط به زیرلایه‌ی فوم نیکل، الکتروود خالص MoO_3 و الکتروود هیبریدی rGO/MoO_3 در شکل ۱ نشان داده شده است. همان‌طور که در این شکل مشاهده می‌شود، فارغ از ۳ پیک قوی، که به زیرلایه‌ی فوم نیکل مربوط می‌شوند، سایر پیک‌های مشخص‌شده به ساختار اورتورومبیک $\alpha\text{-MoO}_3$ با شماره‌ی کارت ((JCPDS No. 89-5108) نسبت داده می‌شوند. همچنین، مشخص است که الگوی XRD الکتروودهای خالص و هیبریدی کاملاً مشابه یکدیگر هستند که نشان می‌دهد در حین فرایند رسوب‌نشانی الکتروشیمیایی و

1. X-ray diffraction
2. Field emission scanning electron microscopy
3. Cyclic voltammetry
4. Galvanostatic charge/discharge
5. Electrochemical impedance spectroscopy



شکل ۲. تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از سطح الکترود خالص MoO_3 در بزرگ‌نمایی‌های مختلف

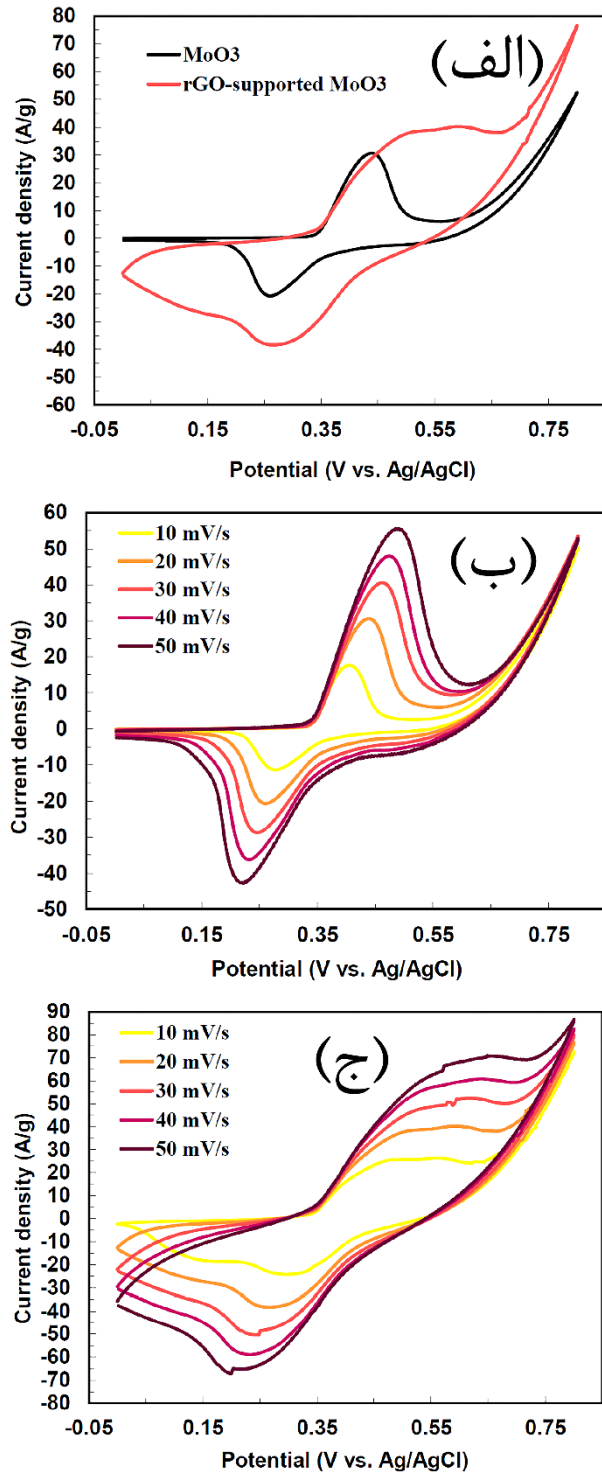


شکل ۳. تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از سطح الکترود هیبریدی rGO/MoO_3 در بزرگ‌نمایی‌های مختلف

می‌دهد و انتقال یون‌های الکترولیت به سمت ماده‌ی فعال را تسهیل می‌کند. علاوه بر این، بستر گرافن می‌تواند رسانایی الکتریکی الکترود را افزایش دهد و به واکنش‌های الکتروشیمیایی آسان و بهبود سینتیک واکنش‌های الکتروشیمیایی منجر شود.

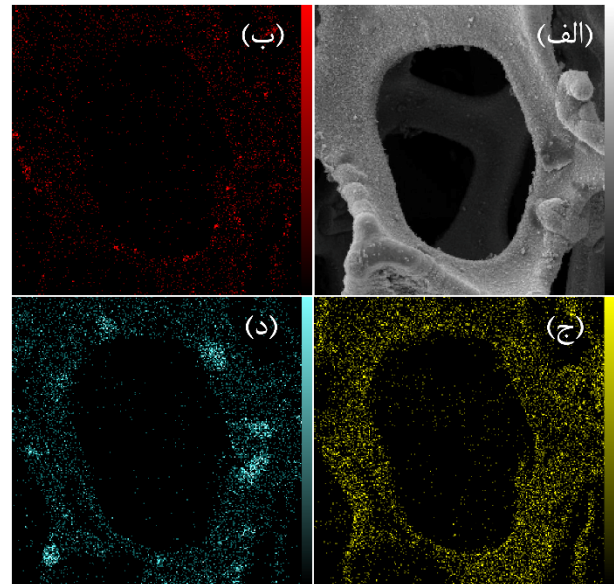
به دلیل ساختار داربستی گرافن با رسانایی الکترونیکی بالا، ریزساختار هیبریدی به دست آمده می‌تواند عملکرد شبه‌خازنی ماده‌ی فعال MoO_3 را بهبود بخشد. ساختار متخلخل باز الکترود هیبریدی اجازه‌ی نفوذ آسان الکترولیت به ساختار الکترود را

نشان‌دهنده‌ی کارایی شبه‌خازنی پایدار الکترودها در محلول قلیایی پتاسیم هیدروکسید است. همچنین، سطح زیر منحنی‌های CV مربوط به الکترودهیبریدی در همه‌ی نرخ‌های روبش بیشتر از الکترودهی خالص است که نشان‌دهنده‌ی ظرفیت پایدار و بیشتر الکترودهیبریدی است.



شکل ۵. منحنی‌های ولتامتری چرخه‌ای الکترودهای خالص و هیبریدی در نرخ 20 mV s^{-1} ؛ منحنی‌های ولتامتری چرخه‌ای الکترودهای (ب) خالص و (ج) هیبریدی در نرخ‌های روبش پتانسیل مختلف

تصاویر نقشه‌ی آنالیز عنصری برای الکترودهیبریدی rGO/MoO₃ مجدداً توزیع یکنواخت عناصر کربن، مولیبدن و اکسیژن را تأیید می‌کنند که نشان‌دهنده‌ی توزیع یکنواخت ماده‌ی فعال اکسید مولیبدن بر روی بستر گرافن است (شکل ۴).

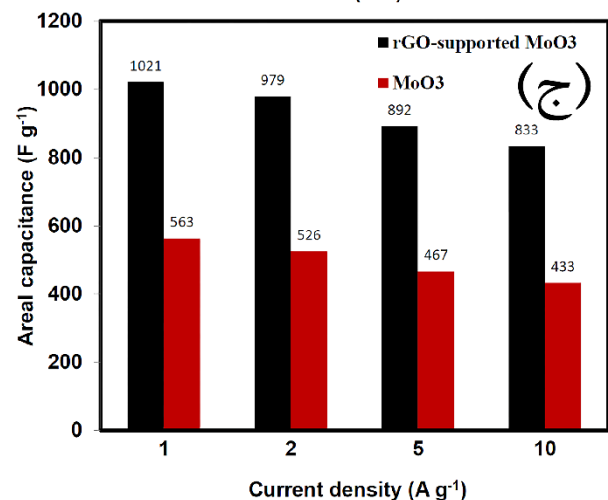
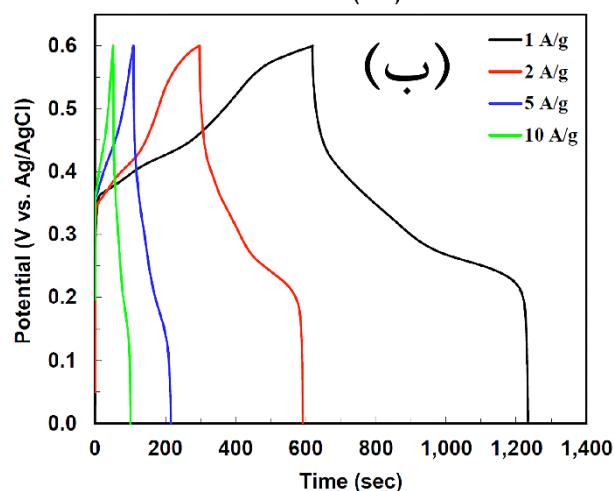
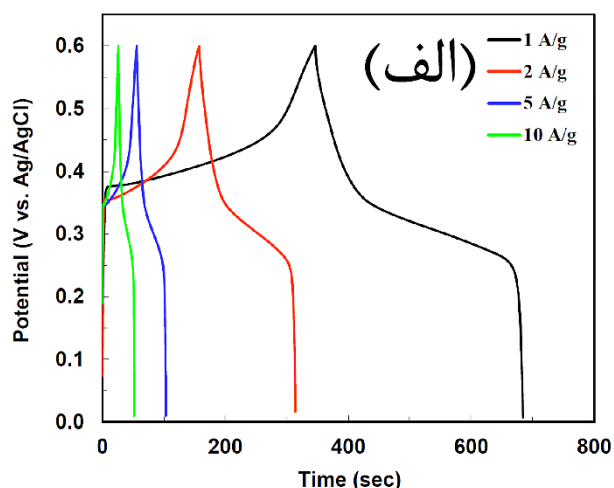


شکل ۴. نقشه‌ی آنالیز عنصری الکترودهیبریدی برای عناصر (ب) کربن، (ج) اکسیژن و (د) مولیبدن

۳-۲- بررسی عملکرد ابرخازنی الکترودها

رفتار الکتروشیمیایی و کارایی ابرخازنی الکترودهای خالص و هیبریدی اکسید مولیبدن در سل سه‌الکترودی حاوی محلول هیدروکسید پتاسیم ارزیابی شد. شکل ۵ (الف) منحنی‌های ولتامتری چرخه‌ای الکترودهای MoO₃ و rGO/MoO₃ را در بازه‌ی ولتاژ ۰ تا ۰/۸ ولت در مقایسه با الکتروده استاندارد Ag/AgCl و در نرخ روبش پتانسیل 20 mV s^{-1} نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود، هر دو الکتروده دارای یک جفت پیک اکسایش/کاهش هستند که نشان‌دهنده‌ی رفتار شبه‌خازنی آن‌ها است. همچنین، به‌وضوح مشاهده می‌شود که الکترودهیبریدی دارای مساحت سطح زیر نمودار بیشتری از الکترودهی خالص است که بیانگر استفاده‌ی الکتروشیمیایی بهتر از ماده‌ی فعال و در نتیجه ظرفیت ویژه بالاتر الکترودهیبریدی است. بهبود ظرفیت خازنی الکترودهیبریدی نشان می‌دهد که بستر پشتیبانی rGO به تسهیل انتقال الکترون و یون در ساختار الکتروده کمک می‌کند. شکل‌های ۵ (ب) و ۵ (ج) به ترتیب منحنی‌های CV الکترودهای خالص و هیبریدی را در نرخ‌های روبش مختلف از ۱۰ تا 50 mV s^{-1} نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود که با افزایش نرخ روبش پتانسیل، شکل منحنی‌ها بدون تغییر باقی می‌ماند که

فرکانسی از ۱۰۰ کیلوهرتز تا ۰/۱ هرتز در محلول پتاسیم هیدروکسید استفاده شد.



شکل ۶. منحنی‌های شارژ-تخلیه‌ی جریان ثابت الکترودهای (الف) خالص و (ب) هیبریدی در نرخ جریان‌های مختلف؛ (ج) مقایسه‌ی ظرفیت‌های ویژه‌ی الکترودهای خالص و هیبریدی در نرخ جریان‌های مختلف

شکل ۷ (الف) نمودارهای نایکوئیست را نشان می‌دهد که در پتانسیل مدار باز با سیستم سه‌الکترودی برای الکترودهای MoO₃ و rGO/MoO₃ اندازه‌گیری شده‌اند. نمودارهای هر دو الکترو

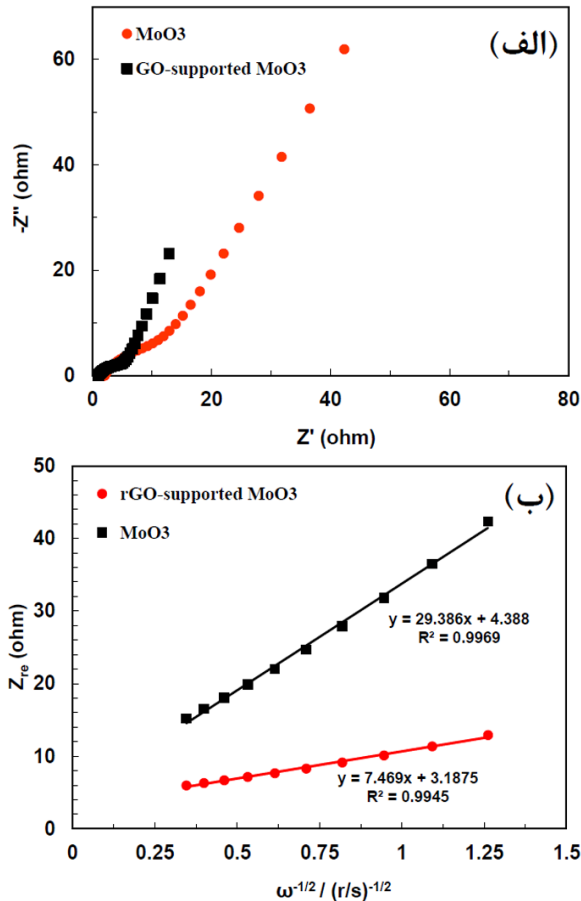
اندازه‌گیری‌های شارژ-تخلیه‌ی جریان ثابت (GCD) به‌منظور ارزیابی دقیق‌تر رفتار شبه‌خازنی الکترودهای خالص و هیبریدی در نرخ‌های شارژ و تخلیه‌ی ۱ تا ۱۰ A g⁻¹ انجام شدند. منحنی‌های GCD مربوط به الکترودهای خالص و هیبریدی به‌ترتیب در شکل‌های ۶ (الف) و ۶ (ب) نشان داده شده‌اند. مشاهده می‌شود که هر دو الکتروود دارای ناحیه‌ی ولتاژ پایا در منحنی‌های شارژ و تخلیه هستند که مطابق با پیک‌های اکسایش و کاهش در منحنی‌های CV آن‌ها است و نشان‌دهنده‌ی رفتار شبه‌خازنی هر دو الکتروود است. همچنین، ظرفیت ویژه‌ی الکترودهای ابرخازنی تهیه‌شده با استفاده از زمان تخلیه‌ی (Δt) (مطابق منحنی‌های تخلیه در آزمون شارژ-تخلیه) الکتروشیمیایی مطابق معادله‌ی ۲ به دست آمدند.

$$C = (i \times \Delta t) / (m \times \Delta V) \quad (2)$$

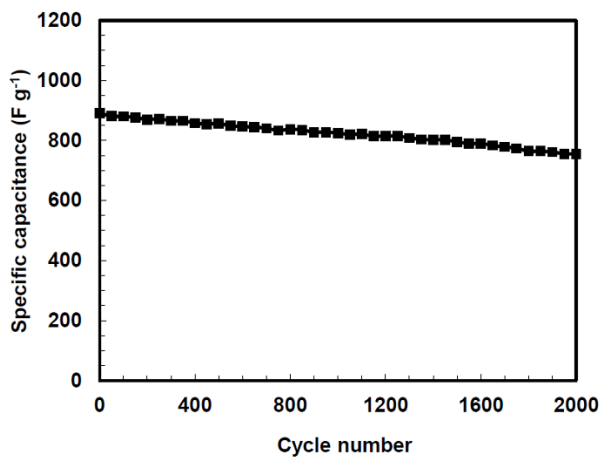
در این رابطه، (C) ظرفیت ویژه‌ی خازن بر حسب فاراد بر گرم، (i) جریان تخلیه بر حسب آمپر، (m) وزن ماده‌ی فعال بر حسب میلی‌گرم و (ΔV) بازه‌ی پتانسیل بر حسب ولت است. همان‌طور که در شکل ۶ (ج) مشاهده می‌شود، الکتروود هیبریدی rGO/MoO₃ دارای ظرفیت‌های ویژه‌ی بالای ۱۰۲۱، ۹۷۹، ۸۹۲ و ۸۳۳ F g⁻¹ به‌ترتیب در نرخ‌های تخلیه‌ی ۱، ۲، ۵ و ۱۰ A g⁻¹ است که بیشتر از الکتروود خالص MoO₃ هستند (۵۶۳، ۵۲۶، ۴۶۷ و ۴۳۳ F g⁻¹). کاهش ظرفیت با افزایش چگالی جریان، به‌دلیل کاهش زمان نفوذ یون‌های الکترولیت در نرخ‌های جریان بالا است که به استفاده‌ی ناقص الکتروشیمیایی از ماده‌ی فعال منجر می‌شود. علاوه بر این، حتی با افزایش ۱۰ برابری در چگالی جریان تخلیه، الکتروود هیبریدی ابقای ظرفیت خازنی خوبی را معادل ۸۱/۶ درصد نشان داد، که بیشتر از الکتروود خالص است (۷۶/۹ درصد). ظرفیت ویژه‌ی بیشتر و قابلیت جریان‌دهی بهتر الکتروود هیبریدی را می‌توان به اثر هم‌افزایی بین چهارچوب rGO و ماده‌ی فعال MoO₃ نسبت داد، که شامل رسانایی الکتریکی بیشتر و نرخ نفوذ بالاتر یون‌های الکترولیت به‌دلیل ساختار متخلخل باز الکتروود هیبریدی با سطح تماس الکتروود/الکترولیت بالاتر است. این ویژگی‌ها انتقال آسان الکترون/یون در ساختار الکتروود و دسترسی بهتر مواد الکتروودی به الکترولیت را فراهم می‌کنند که به عملکرد شبه‌خازنی بهتری منجر می‌شود.

برای درک بهتر مقاومت انتقال بار و رفتار نفوذی الکترودها، از طیف‌سنجی امپدانس الکتروشیمیایی (EIS) در محدوده‌ی

مشاهده می‌شود، الکتروود هیبریدی دارای پایداری چرخه‌ای خوب با ابقای ظرفیت ۸۴/۷ درصد پس از ۲۰۰۰ چرخه است. پایداری الکتروشیمیایی خوب الکتروود هیبریدی را می‌توان به ساختار سه‌بعدی منحصربه‌فرد آن نسبت داد، که انبساط و انقباض MoO_3 را بر اثر جاسازی/جداسازی مداوم یون‌های الکتروولیت کاهش داده است.



شکل ۷. (الف) طیف نایکوئیست الکتروودهای خالص و هیبریدی؛ (ب) رابطه‌ی بین Z_{re} و $\omega^{-1/2}$ در فرکانس‌های پایین برای الکتروودهای خالص و هیبریدی



شکل ۸. نمودار پایداری چرخه‌ای الکتروود هیبریدی rGO/ MoO_3 در چگالی جریان 5 A g^{-1}

نظر شکل مشابه هستند که شامل دو قسمت است: یک نیم‌دایره‌ی فشرده در ناحیه‌ی فرکانس بالا که نشان‌دهنده‌ی مقاومت انتقال بار است و یک خط شیب‌دار در ناحیه‌ی فرکانس پایین، که به رفتار نفوذی الکتروودها مربوط می‌شود (Faraji & Mohammadzadeh Aydisheh, 2018). همان‌طور که از شکل‌ها مشاهده می‌شود، قطر نیم‌دایره برای الکتروود هیبریدی کوچک‌تر است که بیانگر مقاومت انتقال بار کمتر آن در مقایسه با الکتروود خالص است. فرایند انتقال بار بهتر الکتروود هیبریدی را می‌توان به بستر سه‌بعدی rGO با ساختار متخلخل و رسانایی بالا نسبت داد که به مسیرهای انتقال الکترون کوتاه‌تر به سمت ماده‌ی فعال MoO_3 منجر می‌شود. علاوه بر این، الکتروود هیبریدی یک خط مستقیم نفوذی کوتاه‌تر و با شیب تندتر را در محدوده‌ی فرکانس پایین نشان می‌دهد که نشان‌دهنده‌ی نرخ نفوذ بالاتر یون‌های الکتروولیت به داخل ساختار متخلخل الکتروود هیبریدی است (Gao et al., 1993). ضریب انتشار یون‌های الکتروولیت (DOH^-) در داخل الکتروودهای خالص و هیبریدی را می‌توان از خط واربرگ با استفاده از رابطه‌ی زیر محاسبه کرد [۲۲]:

$$D_{\text{OH}^-} = 0.5 \left(\frac{RT}{An^2F^2\sigma_w C} \right)^2 \quad (3)$$

در این رابطه، R ثابت گازها است ($8.314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$)، T دما (در این کار 298 K)، A مساحت سطح در معرض الکتروود، n تعداد الکترون‌ها در هر مولکول در حین فرایند جاسازی، F ثابت فارادی است (96500 C mol^{-1})، C غلظت یون‌های هیدروکسید در الکتروولیت و σ_w فاکتور واربرگ است که با قسمت حقیقی امپدانس (Z_{re}) در ناحیه‌ی خط واربرگ دارای رابطه زیر است:

$$Z_{re} = R_D + R_L + \sigma_w \omega^{-1/2} \quad (4)$$

نمودارهای خطی بین Z_{re} و ریشه‌ی مربع فرکانس‌های زاویه‌ای ($\omega^{-1/2}$) در ناحیه‌ی فرکانس پایین برای هر دو الکتروود در شکل ۷ (ب) نشان داده شده است. ضریب نفوذ یون هیدروکسید در داخل الکتروودهای خالص و هیبریدی از شیب خط فیت‌شده (σ) در شکل ۷ (ب) و بر اساس رابطه‌ی (۳) به ترتیب برابر $1.03 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$ و $1.59 \times 10^{-8} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ محاسبه شد.

علاوه بر این، پایداری چرخه‌ای طولانی‌مدت معیاری مهم برای کاربردهای عملی یک الکتروود ابرخازنی است. بنابراین، عملکرد چرخه‌ای الکتروود هیبریدی از طریق اندازه‌گیری‌های مکرر GCD در چگالی جریان 5 A g^{-1} برای ۲۰۰۰ چرخه ارزیابی شد که نتایج در شکل ۸ ارائه شده است. همان‌طور که

۴- نتیجه‌گیری

در مجموع، الکتروُد هیبریدی بدون چسب rGO/MoO₃ استفاده از روشی دومرحله‌ای ساخته شد که شامل رسوب هیدروترمال نانورقه‌های اکسید گرافن احیاشده و، به دنبال آن، رسوب الکتروشیمیایی ذرات اکسید مولیبدن بود. اثر شبکه‌ی رسانای سه‌بعدی rGO بر خواص ریخت‌شناختی و شبه‌خازنی الکتروُد اکسید مولیبدن به‌طور کامل و جامع بررسی شد. در مقایسه با الکتروُد خالص، الکتروُد هیبریدی ظرفیت ویژه‌ی بالاتر 1021 F g^{-1} در چگالی جریان 1 A g^{-1} ، قابلیت نرخ جریان‌دهی بهتر $(81/6)$ درصد حفظ ظرفیت خازنی حتی با افزایش 10 برابر در چگالی جریان تخلیه و پایداری چرخه‌ای برتر $(84/7)$ درصد حفظ ظرفیت خازنی پس از 2000 چرخه در 5 A g^{-1} را نشان داد. بهبود عملکرد الکتروشیمیایی الکتروُد هیبریدی می‌تواند به دلیل ساختار منحصربه‌فرد آن باشد که به تسهیل انتقال الکترون و یون در ساختار الکتروُد برای استفاده‌ی راحت‌تر الکتروشیمیایی از مواد فعال منجر می‌شود. چنین ساختار سلسله‌مراتبی سه‌بعدی منحصربه‌فردی از الکتروُد هیبریدی، که توسط این راهبرد دومرحله‌ای پیشنهادی تهیه شد، ممکن است فرصت‌های جدیدی برای ساخت الکتروُد‌های کامپوزیتی مواد شبه‌خازنی / مواد کربنی بدون باینر برای کاربردهای ابرخازن با کارایی بالا فراهم کند.

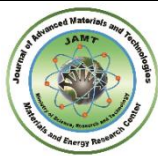
۵- سپاسگزاری

از آقای مهندس سید مصطفی میرشاه‌ولد در آزمایشگاه مرکزی دانشگاه ملایر سپاسگزاری می‌شود.

مراجع

- Jiang, Y., Chen, L., Zhang, H., Zhang, Q., Chen, W., & Zhu, J. (2016). Two-dimensional Co₃O₄ thin sheets assembled by 3D interconnected nanoflake array framework structures with enhanced supercapacitor performance derived from coordination complexes. *Chemical Engineering Journal*, 292, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2016.02.009>
- Kazazi, M. (2018). Effect of electrodeposition current density on the morphological and pseudocapacitance characteristics of porous nano-spherical MnO₂ electrode. *Ceramics International*, 44(9), 10863-10870. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2018.03.138>
- Kazazi, M., & Ganji Ghelyji, A. (2024). Electrochemical Deposition of Nanostructured Nickel Molybdate on Nickel Foam as a Supercapacitor Electrode. *Journal of Advanced Materials and Technologies (JAMT)*, 13(2), 10-21. [In Persian]. <https://doi.org/10.30501/jamt.2024.447202.1296>
- Moyseowicz, A., & Grylewicz, G. (2019). Hydrothermal-assisted synthesis of a porous polyaniline/reduced graphene oxide composite as a high-performance electrode material for supercapacitors. *Composites Part B: Engineering*, 159, 4-12. <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2018.09.069>
- Noerchim, L., Wang, J. Z., Wexler, D., Chao, Z., & Liu, H. K. (2013). Rapid synthesis of free-standing MoO₃/Graphene films by the microwave hydrothermal method as cathode for bendable lithium batteries. *Journal of Power Sources*, 228, 198-205. <https://doi.org/10.1016/j.jpowsour.2012.11.113>
- Oyedotun, K. O., & Mamba, B. B. (2024). New trends in supercapacitors applications. *Inorganic Chemistry Communications*, 170, 113154. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2024.113154>
- Patil, A. M., Lokhande, V. C., Patil, U. M., Shinde, P. A., & Lokhande, C. D. (2017). High performance all-solid-state asymmetric supercapacitor device based on 3D Nanospheres of b-MnO₂ and Nanoflowers of O-SnS. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 6(1), 787-802. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.7b03136>
- Rashid Khan, H., & Latif Ahmad, F., (2025). Supercapacitors: Overcoming current limitations and charting the course for next-generation energy storage. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 141, 46-66. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2024.07.014>
- Shahrokhian, S., Rahimi, S., & Mohammadi, R. (2018). Nickel-cobalt layered double hydroxide ultrathin nanosheets coated on reduced graphene oxide nanosheets/nickel foam for high performance asymmetric supercapacitors. *International Journal of Hydrogen Energy*, 43(4), 2256-2267. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2017.12.019>
- Sharma, S., & Chand, P. (2023). Supercapacitor and electrochemical techniques: A brief review. *Results in Chemistry*, 5, 100885. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.100885>
- Shatabda, B., Diptiman, D., & Shyamal, K. S. (2015). Role of trap states on storage capacity in a graphene/MoO₃ 2D electrode material. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 48, 145303. <https://doi.org/10.1088/0022-3727/48/14/145303>
- Subramaniyan, S., Govindasamy, M., Sakkarapani, S., & KuO, C. Y. (2025). Exploration of CeO₂ decorated on MoO₃ as a potential electrode for high performance hybrid supercapacitors. *Journal of Alloys and Compounds*, 1013, 178518. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2025.178518>
- Tarascon, J. M., & Armand, M. (2001). Issues and challenges facing rechargeable lithium batteries. *Nature*, 414, 359-367. <https://doi.org/10.1038/35104644>
- Thakur, A. V., & Lokhande, B. J. (2017). Electrolytic anion affected charge storage mechanisms of Fe₃O₄ flexible thin film electrode in KCl and KOH: a comparative study by cyclic voltammetry and galvanostatic charge-discharge. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 28, 11755-11761. <https://doi.org/10.1007/s10854-017-6980-9>
- Thakur, A. V., & Lokhande, B. J. (2018). C10H8N2-PPy hybrid flexible electrodes: SILAR synthesis and electrochemical study. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 29, 1630-1635. <https://doi.org/10.1007/s10854-017-8074-0>
- Wang, L., Zhang, X., Ma, Y., Yang, M., & Qi, Y. (2016). Rapid microwave-assisted hydrothermal synthesis of one-dimensional MoO₃ nanobelts. *Materials Letters*, 164, 623-626. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2015.11.076>
- Askari, M. B., Salarizadeh, P., & Ramezanzadeh, M. H. (2024). MoO₃/WO₃/rGO as electrode material for supercapacitor and catalyst for methanol and ethanol electrooxidation. *Scientific Reports*, 14, 9904. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59018-2>
- Borhani, S., Moradi Alborzi, M., & Kiani, M. A. (2016). Deposition of Graphene Oxide Using Electrophoretic Method and Heat Treatment Temperature Effect on the Character of the Supercapacitor. *Journal of Advanced Materials and Technologies (JAMT)*, 5(3), 41-50. [In Persian]. <https://doi.org/10.30501/jamt.2017.70339>
- Faraji, M., & Mohammadzadeh Aydisheh, H. (2018). Rational synthesis of highly porous PANI-CNTs-PVC film for high performance flexible supercapacitor. *ChemElectroChem*, 5(19), 2882-2892. <https://doi.org/10.1002/celec.201800628>
- Gao, Z., Bobacka, J., & Ivaska, A. (1993). Electrochemical impedance spectroscopy of cobalt (II)-hexacyanoferrate film modified electrodes. *Electrochimica Acta*, 38(2-3), 379-385. [https://doi.org/10.1016/0013-4686\(93\)85154-Q](https://doi.org/10.1016/0013-4686(93)85154-Q)

21. Zhou, K., Zhou, W., Liu, X., Sang, Y., Ji, S., Li, W., Lu, J., Li, L., Niu, W., Liu, H., & Chen, S. (2015). Ultrathin MoO₃ nanocrystals self-assembled on graphene nanosheets via oxygen bonding as supercapacitor electrodes of high capacitance and long cycle life. *Nano Energy*, *12*, 510–520. <https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2015.01.017>
22. Zhou, L., Yang, L., Yuan, P., Zou, J., Wu, Y., & Yu, C. (2010). α -MoO₃ Nanobelts: A High-Performance Cathode Material for Lithium Ion Batteries. *The Journal of Physical Chemistry C*, *114*, 21868–21872. <https://doi.org/10.1021/jp108778v>



Wound Dressings Based on Pectin

Pegah Poorkhalili ¹, Jhamak Nourmohammadi ^{2*}, Masoumeh Haghbin Nazarpak ³¹ MSc Student, College of Interdisciplinary Science and Technology, University of Tehran, Iran.² Associate Professor, College of Interdisciplinary Science and Technology, University of Tehran, Iran.³ Assistant Professor, New Technologies Research Center (NTRC), Amirkabir University of Technology (AUT), Tehran, Iran.*Corresponding Author's Email: J.nourmohammadi@ut.ac.ir (Jhamak Nourmohammadi)**Paper History:**

Received: 2024-11-18

Revised: 2024-12-24

Accepted: 2025-03-03

Keywords:Wound Dressing,
Pectin,
Hydrogel,
Nanofibers

Abstract: The wound healing process consists of four stages: hemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling. Many wound dressings are designed to enhance the body's ability to close wounds and restore the function of damaged tissues. Recently, pectin has been utilized for various biomedical applications, including wound healing, due to its simple gel-forming mechanism and cell compatibility. The hydrophilic pectin particles in the dressing interact with wound exudate to form a soft gel layer on the wound bed, effectively absorbing exudates. Additionally, the acidic environment created by the dissolution of pectin may serve as a barrier against bacteria and viruses. This study reviews recent research on pectin for biomedical applications, extending beyond traditional uses in food or pharmaceuticals. It discusses the structure of pectin and extraction methods, focusing on the polysaccharide properties that can optimize gels for specific applications, thereby playing a crucial role in its biomedical use. Various crosslinking methods for pectin structures in medical applications are introduced, along with their respective advantages and disadvantages. The role of electrospun pectin fibers in wound healing applications is also specifically addressed.

<https://doi.org/10.30501/jamt.2025.484957.1308>URL: https://www.jamt.ir/article_216552.html**1. INTRODUCTION**

The skin acts as a critical protective barrier against environmental threats such as heat, injury, and infections. Severe skin damage, resulting from burns or certain diseases, can lead to life-threatening complications (Nourmohammadi et al., 2020; Zargar et al., 2016). Wounds disrupt this barrier, allowing bacteria and other pathogens to penetrate, which makes wound care essential to prevent infection (Abbas et al., 2019; Venkataprasanna et al., 2020). Given the complex healing process, effective wound management is vital for promoting recovery. Ideal wound dressings should provide a moist environment, allow oxygen permeability, minimize pain during removal, reduce scarring, and enable the delivery of bioactive agents to accelerate healing (Ghalei et al., 2018; Mirzababaeiy et al., 2018). Polysaccharides are particularly promising for wound dressings due to their natural bioactivity, biocompatibility, biodegradability, and affordability (Sanjarnia et al., 2023). Their modifiable functional groups allow for easy chemical alterations, enabling a range of properties; for instance, they can be carboxylated or functionalized with aldehyde or amine groups (Jelkmann et al., 2018; Khodaei et al., 2023; Shahriarpanah et al., 2016). Polysaccharides such as chitosan, starch, alginate, and pectin have shown promising results in wound healing applications (Chogan et al., 2020; Davydova et al., 2024; Hadisi et al., 2018; Kheradvar et al., 2018; Sanjarnia et al., 2023). Among these, pectin stands out for its low cost, non-toxic nature, and renewable sources, such as citrus peels and apple pomace. Its anionic structure, composed of smooth

homogalacturonan regions and hairy rhamnogalacturonan domains, enhances cell signaling, adhesion, proliferation, and differentiation, making it suitable for biomedical applications, especially in wound repair (Kiadeh et al., 2022; Munarin et al., 2012). This study aims to review pectin's structure, crosslinking techniques, and its potential as a natural polysaccharide in wound healing.

2. WOUND DRESSINGS BASED ON PECTIN

Pectin has been explored in wound dressings primarily as hydrogels and electrospun fibers. Pectin-based hydrogels, made from a natural, biocompatible polysaccharide, form three-dimensional, crosslinked networks capable of absorbing and retaining substantial water while maintaining structural integrity (Tortorella et al., 2021). The molecular weight and esterification of pectin influence the gel's properties, with additional factors like temperature, pH, and cations affecting gelation. Crosslinking methods, such as physical, chemical, photochemical, and enzymatic, are employed to enhance the properties of pectin hydrogels for diverse applications (Löfgren et al., 2005).

Electrospinning, a technique that uses high-voltage electric fields to create polymer fibers, enables the production of nanofibers with diameters ranging from nanometers to micrometers (Löfgren et al., 2005). Electrospun pectin fibers resemble the skin's extracellular matrix, supporting cell adhesion and proliferation and thereby promoting tissue regeneration. Their porous structure allows for nutrient and gas



exchange and prevents bacterial contamination (Augustine et al., 2020; Yuan et al., 2018). Additionally, bioactive molecules can be incorporated to aid healing. However, pure pectin's low viscoelasticity complicates electrospinning, so it is often blended with synthetic polymers like polyethylene oxide to create stable nanofibers (Akinalan Balik et al., 2019). Despite these challenges, pectin-based nanofibers hold significant potential for the development of advanced wound dressings.

3. CONCLUSION

In this article, several applications of the well-known polysaccharide pectin in wound dressings are introduced. To this end, the chemical and structural properties of pectin, along with its sources and extraction methods, were discussed to identify the properties that influence gel formation, particularly those attractive for biomedical uses like wound healing. The inherent properties of pectin offer multiple benefits for wound dressings. For example, its hydrophilicity enables it to absorb wound exudates, while its ability to maintain an acidic environment can inhibit bacterial growth. Additionally, pectin's capacity to bind active molecules, such as drugs or growth factors, aids in wound recovery. The growing body of research on pectin hydrogels and nanofibers for wound repair highlights its potential as a versatile biomaterial, suggesting even greater promise for future biomedical applications.

REFERENCES

1. Abbas, M., Hussain, T., Arshad, M., Ansari, A. R., Irshad, A., Nisar, J., Iqbal, M. (2019). Wound healing potential of curcumin cross-linked chitosan/polyvinyl alcohol. *International Journal of Biological Macromolecules*, 140, 871-876. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.08.153>
2. Akinalan Balik, B., Argin, S., Lagaron, J. M., & Torres-Giner, S. (2019). Preparation and characterization of electrospun pectin-based films and their application in sustainable aroma barrier multilayer packaging. *Applied Sciences*, 9(23), 5136. <https://doi.org/10.3390/app9235136>
3. Augustine, R., Rehman, S. R. U., Ahmed, R., Zahid, A. A., Sharifi, M., Falahati, M., & Hasan, A. (2020). Electrospun chitosan membranes containing bioactive and therapeutic agents for enhanced wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, 156, 153-170. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.207>
4. Chogan, F., Mirmajidi, T., Rezayan, A. H., Sharifi, A. M., Ghahary, A., Nourmohammadi, J., Rahaie, M. (2020). Design, fabrication, and optimization of a dual function three-layer scaffold for controlled release of metformin hydrochloride to alleviate fibrosis and accelerate wound healing. *Acta biomaterialia*, 113, 144-163. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.06.031>
5. Davydova, G. A., Chaikov, L. L., Melnik, N. N., Gainutdinov, R. V., Selezneva, I. I., Perevedentseva, E. V., Mohan, A. G. (2024). Polysaccharide Composite Alginate-Pectin Hydrogels as a Basis for Developing Wound Healing Materials. *Polymers*, 16(2), 287. <https://doi.org/10.3390/polym16020287>
6. Ghalei, S., Nourmohammadi, J., Solouk, A., & Mirzadeh, H. (2018). Enhanced cellular response elicited by addition of amniotic fluid to alginate hydrogel-electrospun silk fibroin fibers for potential wound dressing application. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 172, 82-89. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.08.028>
7. Hadesi, Z., Nourmohammadi, J., & Nassiri, S. M. (2018). The antibacterial and anti-inflammatory investigation of Lawsonia Inermis-gelatin-starch nano-fibrous dressing in burn wound. *International Journal of Biological Macromolecules*, 107, 2008-2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.10.061>
8. Jelkmann, M., Menzel, C., Baus, R. A., Ausserhofer, P., Baecker, D., Gust, R., & Bernkop-Schnürch, A. (2018). Chitosan: the one and only? Aminated cellulose as an innovative option for primary amino groups containing polymers. *Biomacromolecules*, 19(10), 4059-4067. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b01069>
9. Kheradvar, S. A., Nourmohammadi, J., Tabesh, H., & Bagheri, B. (2018). Starch nanoparticle as a vitamin E-TPGS carrier loaded in silk fibroin-poly (vinyl alcohol)-Aloe vera nanofibrous dressing. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 166, 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.03.004>
10. Khodaei, T., Nourmohammadi, J., Ghaee, A., & Khodaii, Z. (2023). An antibacterial and self-healing hydrogel from aldehyde-carrageenan for wound healing applications. *Carbohydrate polymers*, 302, 120371. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.120371>
11. Kiadeh, S. Z. H., Ghaee, A., Pishbin, F., Nourmohammadi, J., & Farokhi, M. (2022). Nanocomposite pectin fibers incorporating folic acid-decorated carbon quantum dots. *International Journal of Biological Macromolecules*, 216, 605-617. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.07.031>
12. Löfgren, C., Guillotin, S., Evenbratt, H., Schols, H., & Hermansson, A.-M. (2005). Effects of calcium, pH, and blockiness on kinetic rheological behavior and microstructure of HM pectin gels. *Biomacromolecules*, 6(2), 646-652. <https://doi.org/10.1021/bm049619+>
13. Mirzababaei, S. A., Mahmoodi, M., & Mohebat, R. (2018). Synthesis and characterization of hydrogel loaded curcumin encapsulated chitosan nanoparticles as novel wound dressing. *Journal of Advanced Materials and Technologies*, 7(1), 53-63. [In Persian]. <https://doi.org/10.30501/jamt.2018.91681>
14. Munarin, F., Tanzi, M. C., & Petrini, P. (2012). Advances in biomedical applications of pectin gels. *International Journal of Biological Macromolecules*, 51(4), 681-689. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2012.07.002>
15. Nourmohammadi, J., Hadidi, M., Nazarpak, M. H., Mansouri, M., & Hasannasab, M. (2020). Physicochemical and antibacterial characterization of nanofibrous wound dressing from silk fibroin-polyvinyl alcohol-elaeagnus angustifolia extract. *Fibers and Polymers*, 21, 456-464. <https://doi.org/10.1007/s12221-020-9428-4>
16. Sanjarnia, P., Nourmohammadi, J., & Hesaraki, S. (2023). Nanocomposite chitosan dressing incorporating polydopamine-copper Janus nanoparticle. *International Journal of Biological Macromolecules*, 251, 126173. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.126173>
17. Shahriarpanah, S., Nourmohammadi, J., & Amoabediny, G. (2016). Fabrication and characterization of carboxylated starch-chitosan bioactive scaffold for bone regeneration. *International Journal of Biological Macromolecules*, 93, 1069-1078. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.09.045>
18. Tortorella, S., Inzalaco, G., Dapporto, F., Maturi, M., Sambri, L., Buratti, V. V., Locatelli, E. (2021). Biocompatible pectin-based hybrid hydrogels for tissue engineering applications. *New Journal of Chemistry*, 45(47), 22386-22395. <https://doi.org/10.1039/D1NJ04142H>
19. Venkataprasanna, K., Prakash, J., Vignesh, S., Bharath, G., Venkatesan, M., Banat, F., Venkatasubbu, G. D. (2020). Fabrication of Chitosan/PVA/GO/CuO patch for potential wound healing application. *International Journal of Biological Macromolecules*, 143, 744-762. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.029>
20. Yuan, T. T., DiGeorge Foushee, A. M., Johnson, M. C., Jockheck-Clark, A. R., & Stahl, J. M. (2018). Development of electrospun chitosan-polyethylene oxide/fibrinogen biocomposite for potential wound healing applications. *Nanoscale research letters*, 13, 1-12. <https://doi.org/10.1186/s11671-018-2491-8>
21. Zargar, R., Nourmohammadi, J., & Amoabediny, G. (2016). Preparation, characterization, and silanization of 3D microporous PDMS structure with properly sized pores for endothelial cell culture. *Biotechnology and applied biochemistry*, 63(2), 190-199. <https://doi.org/10.1002/bab.1371>



مقاله‌ی مروری پژوهشی

زخم‌پوش‌های بر پایه‌ی پکتین

بگاه پورخلیلی^۱، ژامک نورمحمدی^{۲*}، معصومه حقیقین نظرپاک^۳

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشکده‌گان علوم و فناوری‌های میان‌رشته‌ای، دانشگاه تهران، ایران

^۲ دانشیار، دانشکده‌گان علوم و فناوری‌های میان‌رشته‌ای، دانشگاه تهران، ایران

^۳ استادیار، مرکز تحقیقات فناوری‌های نو، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

تاریخچه‌ی مقاله:

ثبت اولیه: ۱۴۰۳/۰۸/۲۸

بازنگری: ۱۴۰۳/۱۰/۰۴

پذیرش قطعی: ۱۴۰۳/۱۲/۱۳

کلیدواژه‌ها:

زخم‌پوش،
پکتین،
هیدروژل،
نانوالیاف

چکیده روند بهبود زخم شامل چهار مرحله‌ی هموستاز، التهاب، تکثیر و بازسازی است. بسیاری از پانسمان‌های زخم برای تقویت توانایی بدن در بستن زخم‌ها و بازگرداندن عملکرد بافت‌های آسیب‌دیده طراحی شده‌اند. پکتین به دلیل سازوکار ژل‌سازی ساده و سازگاری با سلول به‌تازگی برای کاربردهای گوناگون زیست‌پزشکی از جمله ترمیم زخم استفاده شده است. ذرات پکتین آب‌دوست در داخل زخم‌پوش با مایع زخم واکنش می‌دهند و ژل نرمی را روی بستر زخم تشکیل می‌دهند و در نتیجه ترشحات زخم را جذب می‌کنند. همچنین، محیط اسیدی به‌دست‌آمده با حل شدن پکتین ممکن است به‌عنوان مانعی باکتریایی یا ویروسی عمل کند. در این تحقیق، مطالعات اخیر مربوط به پکتین در زمینه‌ی زیست‌پزشکی، که خارج از زمینه‌های کاربردی سنتی مانند صنایع غذایی یا داروسازی هستند، مرور می‌شوند. همچنین، درباره‌ی ساختار پکتین و روش‌های استخراج با تمرکز بر خواص پلی‌ساکارید بحث شده است که می‌تواند ژل‌ها را برای کاربرد مورد نظر بهینه کند و نقش اساسی در کاربرد پکتین در زمینه‌ی زیست‌پزشکی داشته باشد. در ادامه، روش‌های گوناگون ایجاد کراس‌لینک در ساختار پکتین برای کاربردهای پزشکی معرفی و مزایا و معایب هر روش بیان شد. درباره‌ی نقش الیاف الکترورسی‌شده‌ی پکتین برای کاربردهای ترمیم زخم نیز به‌طور ویژه بحث شده است.



<https://doi.org/10.30501/jamt.2025.484957.1308>

URL: https://www.jamt.ir/article_216552.html

۱- مقدمه

است (Abbas et al., 2019). التیام زخم‌های پوستی فرایندی بسیار پیچیده است و به‌عنوان نگرانی عمده برای سلامت شناخته می‌شود. بنابراین، یافتن راه‌ها و ابزارهایی برای مدیریت درمان این‌گونه آسیب‌ها و تسریع روند بهبود زخم اهمیت بسیاری دارد. در مدیریت زخم‌های پوستی، استفاده از زخم‌پوشی مناسب نقش کلیدی در ارتقای روند بهبود و بازسازی پوست دارد. زخم‌پوش ایدئال باید، با حفظ یک محیط مرطوب مناسب در محل زخم، بهبودی را تسهیل کند، اجازه‌ی نفوذ اکسیژن را بدهد، به‌راحتی بدون ایجاد درد و آسیب جدا شود و جای زخم را کاهش دهد. علاوه بر این، پانسمان مناسب زخم باید توانایی رساندن داروها یا عوامل زیست‌فعال مختلف را به محل زخم داشته باشد تا روند بهبودی را تسریع کند (Ghalei et al., 2018; Mirzababaeiy et al., 2018). در توسعه‌ی زخم‌پوش‌ها، پلی‌ساکاریدها به‌دلیل

پوست بخش حیاتی بدن انسان است و بسیاری از عملکردهای محوری را مانند سپری محافظ در برابر گرما، آسیب، بیماری‌های مزمن و عفونت عمل می‌کند. از دست دادن پوست مهم‌ترین عامل مرگ‌ومیر شناخته می‌شود (Nourmohammadi et al., 2020). آسیب‌های پوستی عوارض مهم سوختگی‌های شدید یا برخی بیماری‌های پوستی هستند (Zargar et al., 2016). زخم بر اثر از بین رفتن سد پوستی توسط عوامل فیزیکی، شیمیایی، میکروبی یا ایمونولوژیک ایجاد می‌شود (Venkataprasanna et al., 2020). بروز ضایعات پوستی در زندگی بیماران اجتناب‌ناپذیر است و، از آنجاکه احتمال بروز عفونت باکتریایی بسیار شایع است، درمان زخم ضروری

*عهده‌دار مکاتبات: ژامک نورمحمدی

نشانی: تهران، تهران، دانشگاه تهران، دانشکده‌ی علوم و فنون نوین، تلفن: ۰۹۱۲۳۲۲۴۵۱۶

پیام‌نگار: J_nourmohammadi@ut.ac.ir

روندی عادی، بهبود زخم افزایش یابد. اگر یکی از چهار مرحله‌ی بهبود زخم که در بالا توضیح داده شد بیش از شش هفته طول بکشد، زخم را می‌توان مزمن در نظر گرفت (Kumar & Reddy, 2014). دانشمندان بیان کرده‌اند که روند بهبود زخم‌های حاد در چهار مرحله‌ی طبیعی هموستاز، التهاب، تکثیر و بازسازی اتفاق می‌افتد و طی یک دوره‌ی زمانی رخ می‌دهد که می‌تواند از ۸ تا ۱۲ هفته با توجه به میزان آسیب ایجادشده در اپیدرم، اندازه و عمق زخم متفاوت باشد (Dhivya et al., 2019; Fahimirad & Ajalloucian, 2015). زخم‌های حاد را می‌توان در دسته‌های دیگری مانند مکانیکی (زخم‌های جراحی یا تروماتیک)، آسیب‌های شیمیایی یا حرارتی (سوختگی) و بدخیم (ملانوم) طبقه‌بندی کرد (Guo & DiPietro, 2010).

۳- مراحل ترمیم زخم

ترمیم زخم فرایندی پیچیده و چندوجهی است که شامل مراحل گوناگون هموستاز، التهاب، تکثیر و بازسازی است (Chen et al., 2018b) که در شکل ۱ نشان داده شده است. این مراحل و کارکردهای فیزیولوژیک آن‌ها باید در زمانی خاص و در توالی مناسب اجرا شوند و باید در مدت زمانی بهینه با شدت کافی باقی بمانند (Guo & DiPietro, 2010).



شکل ۱. مراحل ترمیم زخم

تاکنون تحقیقات متعددی در خصوص زخم‌پوش‌های گوناگون، به‌ویژه زخم‌پوش‌های پایه‌ی پکتین، به‌منظور کنترل مراحل ترمیم زخم و افزایش سرعت فرایند ترمیم زخم انجام شده است. در ادامه، ساختار پکتین، روش‌های استخراج و ژل شدن آن و انواع گوناگون زخم‌پوش‌های بر پایه‌ی پکتین بررسی می‌شوند.

خواص بیولوژیک ذاتی خود از جمله زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، در دسترس بودن، سهولت پردازش و مقرون‌به‌صرفه بودن دارای خواص منحصربه‌فردی هستند (Sanjarnia et al., 2023). به‌دلیل حضور گروه‌های عاملی متنوع در پلی‌ساکاریدها، امکان اصلاح آن‌ها به‌سهولت وجود دارد و می‌توان به خواص گوناگونی دست یافت. برای مثال، می‌توان آن‌ها را کربوکسیله کرد (Shahriarpanah et al., 2016) یا به آن‌ها گروه‌های آلدئید (Khodaei et al., 2023) یا آمین (Jelkmann et al., 2018) افزود. تا کنون از پلی‌ساکاریدهای متعددی نظیر کیتوسان (Chogan et al., 2020; Sanjarnia et al., 2023)، نشاسته (Hadisi et al., 2018; Kheradvar et al., 2018)، آلژینات (Ghalei et al., 2018) و پکتین (Davydova et al., 2024) در درمان زخم استفاده شده است.

از میان پلی‌ساکاریدها، پکتین ارزان است، می‌تواند از منابع تجدیدپذیر استخراج شود، سمیت سلولی ندارد، مانند عاملی ژل‌کننده عمل می‌کند و برای بسیاری از کاربردهای زیست‌پزشکی از جمله ترمیم زخم مناسب است (Munarin et al., 2012). این پلی‌ساکارید گیاهی را می‌توان از بافت گیاهی زمینی و زیست‌توده‌ی زائده مانند پوست مرکبات و تفاله‌ی سیب، که محصولات جانبی تولید آب میوه هستند، استخراج کرد و عمدتاً شامل مناطق هموگالاکتورونان^۱ صاف و دامنه‌های رامنوگالاکتورونان^۲ مودار است. این بیوپلیمر آنیونی می‌تواند التهاب را تنظیم کند و پیام‌رسانی (سیگنالینگ) سلولی، چسبندگی، تکثیر و تمایز را به‌دلیل داشتن واحدهای اسید گالاکتورونیک استری شده طبیعی خود بهبود بخشد (Kiadeh et al., 2022).

هدف اصلی این مطالعه معرفی و بررسی ساختار پکتین و روش‌های گوناگون کراس‌لینک این ساختار به همراه تحلیل دلایل استفاده از این پلی‌ساکارید طبیعی در فرایند ترمیم زخم است.

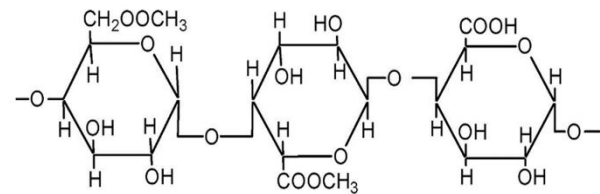
۲- انواع زخم‌ها

آسیب پوستی، که در نتیجه‌ی آسیب جراحی یا تصادف ایجاد می‌شود، زخم حاد محسوب می‌شود. در ابتدا، همه‌ی زخم‌ها را می‌توان زخم حاد توصیف کرد و پیش‌بینی می‌شود که، از طریق

۴- ساختار پکتین

پکتین بیوپلیمری آنیونی و با وزن مولکولی بالا است. ساختار شیمیایی پکتین در شکل ۲ (Hassan et al., 2018) نشان داده شده است. این پلیمر از حداقل سه منطقه پلی ساکارید هموگالاکتورونان^۱، رامنوگالاکتورونان-I^۲ و رامنوگالاکتورونان-II^۳ تشکیل شده است (Mohnen, 2008; Round et al., 2010; Yapo, 2011).

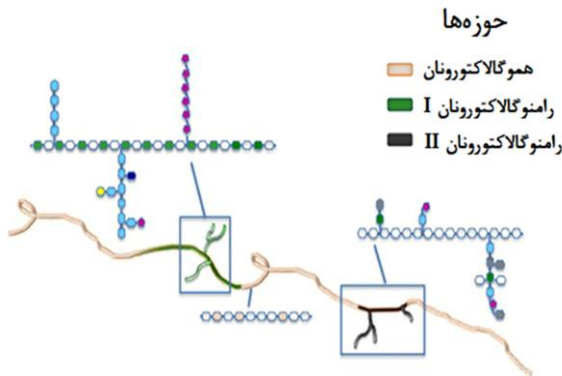
پکتینی است و حاوی گروه‌های گالاکتورونیک اسید^۴ است که تا حدی متیل استری و گاهی تا حدی استیل استری شده است. به نسبت باقی مانده‌های متیل استری شده^۵ زنجیره اصلی هموگالاکتورونان به واحدهای اسید کربوکسیلیک کل در فرم نمک «درجه‌ی استری شدن»^۶ گفته می‌شود (Monsoor et al., 2001). بسته به درجه‌ی استری شدن، پکتین‌ها به صورت متوکسیل پایین^۷ یا متوکسیل بالا^۸ طبقه‌بندی می‌شوند که خواص متفاوتی از خود نشان می‌دهند. مشخص شده است که این ویژگی‌ها به شدت بر خواص ژل‌های تشکیل شده تأثیر می‌گذارند و بنابراین باید به دقت کنترل شوند تا بتوان به کاربرد زیست پزشکی مورد نظر رسید (Sungthongjeen et al., 2004).



شکل ۲. ساختار شیمیایی پکتین (Hassan et al., 2018)

موقعیت نسبی سه منطقه‌ی اصلی هنوز به طور کامل مشخص نشده است، اما فرضیه‌ی سنتی به مدلی اشاره دارد که در آن، زنجیره‌ی اصلی هموگالاکتورونان، رامنوگالاکتورونان-I و رامنوگالاکتورونان-II به صورت کووالانسی به هم متصل می‌شوند تا کوپلیمرهای بلوکی را تشکیل دهند (شکل ۳) (Mohnen, 2008; Willats et al., 2001; Yin et al., 2010; Yapo, 2011). مناطق متناوب «صاف» - مناطق «مودار» در واقع مدل سنتی است که برای توصیف وضعیت مناطق استفاده

می‌شود و شامل یک زنجیره‌ی اصلی خطی از باقی مانده‌های هموگالاکتورونان بدون انشعاب است که متناوباً به باقی مانده‌های شاخه‌ای رامنوگالاکتورونان-I متصل می‌شوند (De Vries et al., 1983; Mohnen, 2008).



شکل ۳. نمایش شماتیک ساختار پکتین با مدل مناطق

«صاف» - مناطق «مودار»: مناطق اصلی و ترکیب مونوساکاریدی

(Mohnen, 2008; Willats et al., 2001; Yin et al., 2010; Yapo, 2011)

۵- خواص فیزیکوشیمیایی پکتین

پکتین به دلیل خواص فیزیکوشیمیایی متنوع خود، که به منبع و روش‌های استخراج آن وابسته است، در کاربردهای زیست پزشکی و صنعتی بسیار مورد توجه قرار گرفته است. این پلی ساکارید به عنوان عامل ژل کننده، قوام دهنده و پایدارکننده عمل می‌کند که این ویژگی‌ها به ساختار شیمیایی، خصوصیات فیزیکی و عملکردی آن بازمی‌گردد.

ساختار شیمیایی پکتین عمدتاً شامل اسید گالاکتورونیک است و درجه‌ی استری شدن (DE) آن تأثیر بسیاری بر خواص آن دارد. محتوای اسید گالاکتورونیک و DE در منابع گوناگون متفاوت است؛ برای مثال، پکتین پوست میوه‌ی گل ساعتی دارای ۵۱/۳۰ درصد اسید گالاکتورونیک و DE معادل ۸۴/۸۴/۱۷۱۷ درصد است، در حالی که این مقادیر برای پکتین تفاله‌ی پرتقال به ترتیب ۶۰/۴۵ درصد و ۶۰/۷۹ درصد هستند (de Moura et al., 2017; Yu et al., 2024).

ویژگی‌های فیزیکی پکتین، نظیر رفتار برشی - نازک‌شونده و

1. HGA
2. RG-I
3. RG-II
4. α - (1 \rightarrow 4)-D-linked galacturonic acids
5. 6-O-methyl- α -D-GalpA
6. Degree of Esterification
7. LM, DE < 50%
8. HM, DE > 50%

می‌شود (Kertesz, 1951). در این روش، مواد خام حاوی پکتین با اسیدهای سیتریک، نیتریک، کلریدریک، سولفوریک یا اسیدهای فسفریک (Emaga et al., 2008; Fishman et al., 2006; Mollea et al., 2008; Silva et al., 2008) یا قلیایی عمدتاً NaOH (Zykwincka et al., 2006) در غلظت‌های مختلف مخلوط می‌شوند، به طوری که pH محلول آبی از ۱ تا ۱۰ تغییر می‌کند. معایب اصلی استفاده از استخراج آب گرم عبارت است از طولانی بودن فرایند حرارت‌دهی که می‌تواند به دشواری جداسازی پکتین از سایر بقایای گیاهی منجر شود. همچنین، از دیگر معایب آن دپلمریزاسیون زنجیره‌های پکتین است که به کاهش تشکیل سیستم‌های درهم‌تنیده و در نهایت ایجاد ژلهایی با خواص مکانیکی پایین منجر می‌شود. این دسته از ژلهای کاربردهای دارورسانی یا بازسازی بافت نرم مناسب است، اما برای بازسازی بافت‌هایی که به خواص مکانیکی مناسب برای فرایند بازسازی نیاز دارند، نظیر استخوان و غضروف، مناسب نیست.

۶-۲- استخراج با ترکیبات کیلیت‌ساز

علاوه بر شایع بودن در دیواره‌های سلولی اولیه، پکتین را می‌توان در لایه‌ی میانی (لایه‌ای که سلول‌های مجاور دیواره‌ی سلولی گیاه را به هم متصل می‌کند)، که با یون‌های کلسیم پیوند خورده است، به شکل پکتات کلسیم نیز یافت. برای استخراج پکتین از لایه‌ی میانی، محلول‌های آبی سرد و گرم ترکیبات کیلیت‌ساز کلسیم مانند اتیلن دی‌آمین تتراسات^۱ (Habibi et al., 2004)، سیکلوهگزان دی‌آمین تتراسات (Prabasari et al., 2003; Wiethölter et al., 2011)، بافر ایمیدازول (Marry et al., 2003; Wiethölter et al., 2000)، هگزامتافسفات سدیم (Yapo et al., 2007) یا اگزالات آمونیم (Aspinall & Kuo, 1976; Shii, 1974; Sabir et al., 1976) یون‌های کلسیم را از پکتات کلسیم بدون آسیب رساندن به زنجیره‌های گالاکترونیک پکتین حذف می‌کنند. باین‌حال، حذف کامل معرف‌ها پس از خالص‌سازی دشوار است و عوامل کیلیت‌کننده‌ی باقی‌مانده ممکن است به شدت بر خواص ژل‌شوندگی پکتین تأثیر بگذارند و توانایی تشکیل ژلهای پایدار را کاهش دهند.

۶-۳- استخراج آنزیمی

استخراج اختصاصی پکتین از طریق آنزیم‌ها بسیار مورد توجه

ویسکوزیته‌ی ذاتی، آن را برای فرایندهای صنعتی مناسب می‌سازد. وزن مولکولی پکتین نیز بر توانایی ژل‌دهی و ایجاد بافت آن تأثیر می‌گذارد؛ برای نمونه، وزن مولکولی پکتین مرکبات تجاری حدود ۹۳/۹۳۷ گرم بر مول است که در نسخه‌های اصلاح‌شده به دلیل تغییرات ساختاری کاهش می‌یابد (Du et al., 2024; Venzon et al., 2015).

پکتین همچنین دارای خواص عملکردی مانند فعالیت آنتی‌اکسیدانی، ظرفیت بالای نگهداری آب و جذب چربی است که بسته به منبع و شرایط استخراج متغیر است. این ویژگی‌ها پکتین را به ماده‌ای کاربردی در فرمولاسیون‌های غذایی و زیست‌پزشکی تبدیل کرده است (de Moura et al., 2017; Yu et al., 2024).

۶-۱- استخراج پکتین

پکتین حدود ۳۰ درصد از دیواره‌های سلولی اولیه‌ی گیاهان را تشکیل می‌دهد (Scheller et al., 2007) و عمدتاً از مواد زائد صنایع آب‌میوه، سیب و سرکه‌ی سیب، لیمو و غیره استخراج می‌شود (Jayani et al., 2005). تا کنون روش‌های استخراج متعددی برای پکتین به منظور افزایش بازده، کاهش هزینه و زمان استخراج و به دست آوردن ساختارهای کنترل‌شده و خواص شیمیایی پیشنهاد شده است. اگرچه ممکن است این روش‌ها برای تولید صنعتی مناسب نباشند، برای تحقیقات زیست‌پزشکی که در آن محصولات با هزینه‌ی بالاتر تا حدی برای به دست آوردن خواص خاص قابل‌پذیرش هستند، بسیار پراهمیت هستند. بنابراین، تولید انواع پکتین‌ها با ساختار و خواص شیمیایی مناسب ممکن است برای ساخت مواد زیستی با سازوکارهای ژل‌سازی قابل‌تنظیم، خواص مکانیکی و پایداری، سازگار با نیازهای کاربردهای زیست‌پزشکی استفاده شود. برای مثال، یک ژل پکتین برای مهندسی بافت استخوان دارای خواص مکانیکی و پایداری بالاتری از ژل در نظر گرفته‌شده برای رهایش دارو خواهد بود (Munarin et al., 2012). در زیر به برخی از این روش‌ها اشاره شده است.

۶-۱-۱- استخراج آب گرم

این روش از جمله روش‌های سنتی است که برای استخراج پکتین از دیواره‌ی سلولی اولیه‌ی میوه‌ها یا سبزیجات استفاده

فناوری امکان طراحی ساختارهای پیچیده و منطبق با نیازهای خاص انواع زخم را فراهم می‌کند (Long et al., 2019). همچنین، ترکیب پکتین با مواد طبیعی مانند آلوه‌ورا یا عصاره‌های گیاهی به افزایش خواص درمانی زخم‌پوش‌ها منجر می‌شود. این ترکیبات فعال زیستی روند ترمیم زخم را بهبود می‌بخشند و موجب تسریع بهبود می‌شوند (Tummalapalli et al., 2016).

۷-۱- سازوکار عمل زخم‌پوش‌های بر پایه‌ی پکتین

زخم‌پوش‌های بر پایه‌ی پکتین با ایجاد شرایط مناسب برای بهبود زخم به‌عنوان یکی از گزینه‌های مؤثر در مراقبت‌های زخم شناخته می‌شوند. این زخم‌پوش‌ها، به‌دلیل ویژگی‌هایی از جمله جذب رطوبت، تحریک تولید بافت جدید و خاصیت آنتی‌باکتریال، نقش قابل‌توجهی در تسریع روند ترمیم زخم دارند. پکتین توانایی بالایی در جذب رطوبت دارد و با ایجاد محیطی مرطوب در ناحیه‌ی زخم به جلوگیری از خشک شدن آن کمک می‌کند. این محیط مرطوب نه‌تنها باعث تسریع فرایند ترمیم زخم می‌شود، بلکه شرایط مناسبی برای رشد سلول‌های اپی‌تلیال و فیبروبلاست فراهم می‌آورد. این ویژگی‌ها به تشکیل بافت جدید و تسریع فرایند اپی‌تلیالیزاسیون کمک می‌کند و به بهبود سریع‌تر زخم منجر می‌شوند. زخم‌پوش‌های بر پایه‌ی پکتین همچنین قادر به جذب ترشحات زخم هستند و، با جلوگیری از تجمع آن‌ها، خطر بروز عفونت را کاهش می‌دهند. این عملکرد به تسهیل روند بهبود زخم و کاهش التهاب در ناحیه‌ی آسیب‌دیده کمک می‌کند. برخی از فرمولاسیون‌های زخم‌پوش‌های پکتینی با ترکیبات آنتی‌باکتریال غنی شده‌اند که می‌توانند از عفونت‌های ثانویه جلوگیری کنند. این ویژگی به‌ویژه در درمان زخم‌های عفونی بسیار مهم است.

علاوه بر این، پکتین، به‌عنوان ماده‌ای طبیعی، زیست‌سازگاری بالایی دارد و خطر بروز تحریک یا واکنش‌های آلرژیک را به حداقل می‌رساند که این امر برای بیمارانی با پوست حساس یا شرایط خاص اهمیت ویژه‌ای دارد. با توجه به این ویژگی‌ها، زخم‌پوش‌های بر پایه‌ی پکتین به‌عنوان ابزاری مؤثر و ایمن در مراقبت از زخم‌ها استفاده می‌شوند (Bostancı et al., 2022b; Eivazzadeh-Keihan et al., 2022; Zhang et al., 2023).

محققان قرار گرفته است. پکتیناز نوعی آنزیم است که بیشتر از میکروارگانیسم‌ها و قارچ‌ها استخراج می‌شوند (Ahlawat et al., 2007; Ahlawat et al., 2009; Antov et al., 2001; Fissore et al., 2009; Patil & Dayanand, 2006) و استخراج پکتین را از دیواره‌های سلولی گیاه کاتالیز می‌کنند. استخراج آنزیمی به پارگی پیوندهای داخلی پکتین منجر می‌شود، بنابراین ویسکوزیته‌ی محلول‌ها کاهش می‌یابد و امکان فیلتراسیون و سانتریفیوژ آسان‌تر می‌شود. این روش آلودگی‌های زیست‌محیطی کمتری را به همراه دارد. عیب عمده‌ای که در استفاده از آنزیم‌ها وجود دارد فرایندهای تولید پیچیده و هزینه‌ی بالای آن‌ها است. علاوه بر این، اگر فرایند استخراج به‌خوبی کنترل نشود، پکتین ممکن است توسط آنزیم‌ها تجزیه شود و باعث از بین رفتن خواص ژل شدن آن شود. به‌طورکلی، این معایب باعث می‌شود که استخراج آنزیمی کمترین کاربرد را در استخراج پکتین برای کاربردهای زیست‌پزشکی داشته باشد (Munarin et al., 2012).

۷-۲- زخم‌پوش‌های بر پایه‌ی پکتین

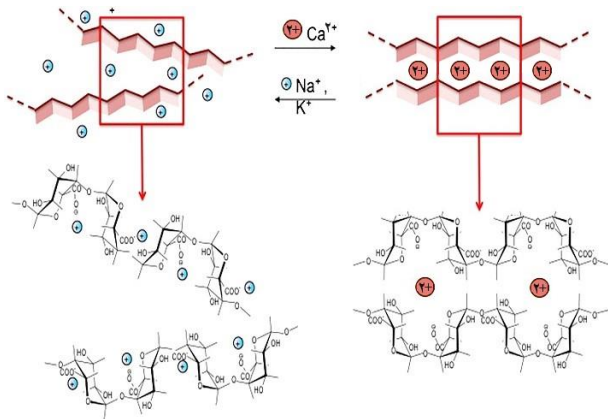
زخم‌پوش‌ها از ابزارهای کلیدی در تسریع روند بهبود زخم هستند و پکتین، به‌عنوان ماده‌ی اولیه‌ی زیست‌سازگار و مؤثر، توجه بسیاری را به خود جلب کرده است. از میان روش‌های گوناگون تولید زخم‌پوش‌های پکتینی، دو روش اصلی و پرکاربرد شامل الکتروریسی و تشکیل هیدروژل هستند که به‌دلیل ویژگی‌های منحصربه‌فرد خود بیشترین استفاده را دارند.

در روش الکتروریسی، محلول پکتین در میدان الکتریکی قرار می‌گیرد و نانوالیاف با خواص مکانیکی و زیستی مطلوب تولید می‌شود. این نانوالیاف به‌عنوان داربست‌های زیستی عمل می‌کنند و محیط مناسبی برای رشد سلول‌ها و ترمیم زخم فراهم می‌کنند (Hosseini et al., 2022).

هیدروژل‌های پکتینی با ویژگی جذب آب بالا و حفظ رطوبت ازجمله مواد مؤثر در تولید زخم‌پوش‌ها هستند. این هیدروژل‌ها اغلب با ترکیباتی مانند کیتوسان یا پلی‌وینیل الکل (PVA) تولید می‌شوند که موجب تقویت خواص مکانیکی و بیولوژیکی آن‌ها و تسریع بهبود زخم می‌شود (Amirian et al., 2021).

فناوری‌های نوین مانند زیست‌چاپ نیز به‌عنوان روشی پیشرفته در تولید زخم‌پوش‌های پکتینی استفاده شده‌اند. این

فعال‌انفعالات گروه‌های کربوکسیل زنجیره‌ی اصلی پکتین با متوکسیل پایین با یون‌های Ca^{2+} باعث تشکیل ساختار به اصطلاح «جعبه‌ی تخم‌مرغی» می‌شود (شکل ۴) (Fang et al., 2008; Munarin et al., 2012; Sikorski et al., 2007). علاوه بر یون‌های کلسیم، سایر کاتیون‌های دوظرفیتی یا سه‌ظرفیتی نظیر Fe^{3+} ممکن است برای تشکیل ژل پکتین با متوکسیل پایین استفاده شود (McKenna et al., 2010).



شکل ۴. سازوکار ژل شدن جعبه‌ی تخم‌مرغی پکتین: گروه‌های کربوکسیل زنجیره‌ی اصلی پکتین کمپلکس‌های پلی‌الکترولیت را با کاتیون‌های چندظرفیتی (یعنی یون‌های کلسیم) تشکیل می‌دهند. ژل شدن را می‌توان به سرعت توسط کاتیون‌های تک‌ظرفیتی (یعنی یون‌های سدیم یا پتاسیم) معکوس کرد (Munarin et al., 2012).
کای و همکاران (Cai et al., 2024) هیدروژل‌های شبکه‌ی دوتایی فیزیکی^۱ را با استفاده از شبکه‌ی پلی‌سیکلودکسترین و آدامانتان پلی‌آکریل‌آمید و یک شبکه‌ی پکتین با متوکسیل کم، که از طریق Ca^{2+} یا H^+ ایجاد شده است، سنتز کردند. آن‌ها دریافتند، در این فرایند، مناطق اتصال «جعبه‌ی تخم‌مرغی» بین Ca^{2+} و COO^- در زنجیره‌های پکتین به همراه پیوندهای هیدروژنی و مناطق اتصال با تعاملات آب‌گریز شکل می‌گیرند. این تعاملات تحمل تنش، مقاومت به خستگی و سایر خواص مکانیکی هیدروژل‌ها را بهبود بخشیدند که این امر موجب شد این مواد در زمینه‌های زیست‌پزشکی کاربرد داشته باشند.

ژل‌های پکتین می‌توانند از طریق برهم‌کنش الکترواستاتیکی بین زنجیره‌های پلیمری با بار مثبت نظیر کیتوسان و پکتین با بار منفی ایجاد شوند (Bigucci et al., 2008; Coimbra et al., 2010; Hamman, 2010). ترکیبات پکتین و کیتوسان

۲-۷- هیدروژل‌های بر پایه‌ی پکتین برای کاربردهای ترمیم زخم

هیدروژل‌های مبتنی بر پکتین شبکه‌های سه‌بعدی کراس‌لینک‌شده‌ای هستند که از پکتین، که پلی‌ساکاریدی طبیعی و زیست‌سازگار است، ساخته شده‌اند. این هیدروژل‌ها توانایی جذب و نگهداری مقدار زیادی آب را دارند، درحالی‌که می‌توانند ساختار خود را حفظ کنند (Tortorella et al., 2021).

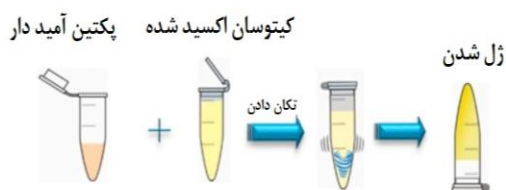
پکتین به صورت هیدروژل به طور گسترده در زخم‌پوش‌ها استفاده شده است. وزن مولکولی پکتین و درجه‌ی استری شدن در امتداد زنجیره‌های پلی‌ساکارید امکان ژل شدن پکتین و خواص ژل‌های حاصله را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد. پارامترهای دیگر مانند دما، pH و وجود کاتیون‌ها باید برای ساخت ژل پکتین در نظر گرفته شوند (Löfgren et al., 2005).

هیدروژل‌های مبتنی بر پکتین از طریق روش‌های گوناگونی مانند کراس‌لینک‌های فیزیکی، شیمیایی، نوری و آنزیمی کراس‌لینک می‌شوند. کراس‌لینک‌های فیزیکی با نیروهای غیرکووالانسی و کراس‌لینک‌های شیمیایی با واکنش‌های کووالانسی بین زنجیره‌های پلیمری ایجاد می‌شوند. روش‌های نوری و آنزیمی نیز برای کاربردهای خاصی استفاده می‌شوند. این روش‌های گوناگون هیدروژل‌های پکتینی را برای کاربردهای گوناگون بهینه می‌سازند.

۱-۲-۷- کراس‌لینک‌های فیزیکی هیدروژل‌های بر پایه‌ی پکتین برای کاربردهای ترمیم زخم

پکتین‌های با متوکسیل بالا، با بیش از ۵۰ درصد از گروه‌های کربوکسیل متیل استری‌شده، در $pH < 3/5$ و در حضور بیش از ۵۵ درصد (w/v) املاح، ژل‌هایی فیزیکی به صورت ساکارز را تشکیل می‌دهند که بیشتر به دلیل تشکیل درهم‌تنیدگی‌ها، فعل‌وانفعالات آب‌گریز و پیوندهای هیدروژنی است (Fishman et al., 2007). بنابراین، افزایش درجه‌ی استری شدن به تشکیل سریع‌تر ژل منجر می‌شود، زیرا ممکن است چندین پیوند آب‌گریز در بین گروه‌های متیل‌استر پکتین تشکیل شود (Löfgren et al., 2005). تشکیل ژل از پکتین با متوکسیل پایین در حضور یون‌های دوظرفیتی مثبت در محدوده‌ی وسیعی از مقادیر pH با یا بدون محلول‌های همراه رخ می‌دهد.

منافذ، قابلیت تورم و تجزیه‌پذیری هیدروژل را می‌توان با تغییر محتوای گروه‌های آمین و آلدهید از پکتین آمیددار و کیتوسان اکسیدشده تنظیم کرد. نتایج نشان داد این هیدروژل تزریقی پتانسیل زیادی برای کاربرد در زخم‌پوش یا جایگزین پوست دارد.



شکل ۵. تصویر سنتز هیدروژل‌های تشکیل‌شده از پکتین و کیتوسان با درصدهای مختلف (Amirian et al., 2021)

به‌رغم مزایایی که برای این دسته از هیدروژل‌ها ذکر شد، پایداری آن‌ها در محیط‌های آبی کم است و معمولاً به ایجاد هیدروژل‌های برگشت‌پذیر منجر می‌شوند. برای افزایش پایداری، روش‌های گوناگونی از جمله کراس‌لینک شیمیایی، کراس‌لینک نوری و کراس‌لینک آنزیمی در هیدروژل‌های پکتین توسعه یافته‌اند که در زیر به آن‌ها اشاره شده است.

۷-۲-۲- کراس‌لینک‌های شیمیایی هیدروژل‌های بر پایه‌ی پکتین برای کاربردهای ترمیم زخم

کراس‌لینک‌های شیمیایی شامل واکنش‌های کووالانسی بین زنجیره‌های پلیمری هستند که معمولاً با استفاده از عوامل کراس‌لینک مانند گلوټارآلدئید انجام می‌شود و هیدروژل‌های پایداری و مقاوم‌تری تولید می‌کند.

نوردین و همکاران (Nordin et al., 2022) تأثیر فیلم‌های هیدروژل پکتین بدون دارو را بر زخم‌های سطحی ناشی از سوختگی در موش‌های دیابتی بررسی کردند. در این مطالعه، MEBO® (پماد مرطوب‌کننده‌ی سوختگی) به‌عنوان کنترل مثبت استفاده شد. فیلم‌های هیدروژل پکتین با استفاده از گلوټارآلدئید، یک دی‌آلدئید واکنش‌پذیر، که پیوندهای کووالانسی با گروه‌های شیمیایی مختلف را تشکیل می‌دهد، کراس‌لینک شدند. این فرایند به تولید فیلمی صاف، همگن و انعطاف‌پذیر منجر شد که از گلیسرول به‌عنوان پلاستیسیایزر استفاده می‌کرد. آن‌ها، با استفاده از ۳۰ موش نر، دو فرمولاسیون

کمپلکس‌های پلی‌الکترولیت^۱ را در محدوده‌ی pH ۳ تا ۶ تشکیل می‌دهند. ژل‌های پکتین ممکن است در pH کمتر از ۲ نیز به دست آیند که در این حالت پیوندهای هیدروژنی، به‌جای فعل‌وانفعالات الکترواستاتیکی، عامل اصلی تشکیل ژل‌های پایه‌ی پکتین هستند (Löfgren et al., 2005).

فرانت و همکاران (Ferrante et al., 2024) هیدروژل‌هایی بر پایه‌ی کیتوسان، پکتین و NaCl را با استفاده از کمپلکس‌های پلی‌الکترولیت سنتز کردند و تأثیرات pH، شوری و غلظت پلیمر را بررسی کردند. هیدروژل‌های تولیدشده در pH= ۴ ظرفیت تورمی بیشتری داشتند و افزودن نمک اندازه‌ی حفرات را افزایش داد. آزمایش‌ها نشان‌دهنده‌ی پیوندهای هیدروژنی، تعاملات الکترواستاتیکی و خاصیت آنتی‌باکتریال در برابر اشریشیا کُلی^۲ و استافیلوکوکوس اورئوس^۳ بودند. همچنین، هیدروژل‌ها برای پانسمان زخم مناسب تشخیص داده شدند و نتایج اولیه در مطالعات درون‌بدنی امیدوارکننده بود.

هیدروژل‌های پکتین هم از نظر بیولوژیک و هم از نظر فیزیولوژیک شبیه به بافت‌های نرم هستند و برجستگی ناحیه‌ی زنجیره‌ی بلند پلیمری پکتین رشد و تکثیر سلول‌های محدودشده روی این هیدروژل‌ها را افزایش می‌دهد. با این‌حال، علاوه بر این، گروه‌های عاملی با بار منفی مانند کربوکسیل در پکتین، چسبندگی سلول‌ها را محدود می‌کنند، زیرا بیشتر سلول‌ها بر روی سطح بار منفی دارند که ممکن است به برهم‌کنش الکترواستاتیک منجر شود (Mohammadinejad et al., 2019; Munarin et al., 2012). علاوه بر این، ماهیت آب‌دوست پکتین چسبندگی سلول‌ها را به حداقل می‌رساند که باعث ایجاد پوشش هیدراتاسیونی روی سطح می‌شود. این مسائل با اصلاح ساختار شیمیایی هیدروژل‌های پکتین، با روش‌هایی مانند استری شدن، اتری شدن و آمیدی شدن یا افزودن عوامل درمانی به آن‌ها برطرف می‌شود (Raina et al., 2022).

در مطالعه‌ی امیریان و همکاران (Amirian et al., 2021)، یک هیدروژل تزریقی کراس‌لینک‌شده در محل جدید با استفاده از پکتین آمیددار محلول در آب و کیتوسان اکسیدشده از طریق واکنش شیف-باز، بدون هیچ‌گونه اتصال عرضی شیمیایی تهیه شد (شکل ۵) (Amirian et al., 2021). زمان ژل شدن، ساختار

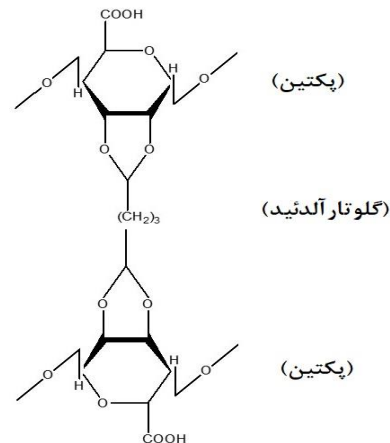
ساده‌تر و راحت‌تر می‌کند، مشکلات استحکام مکانیکی و پایداری ضعیف را حل می‌کند و کاربردهای آن‌ها را گسترش می‌دهد (Liu et al., 2022).

گروه‌های متاکریلات معمولاً در پلیمرها معرفی می‌شوند تا در کراس‌لینک نوری هیدروژل‌ها استفاده شوند. بسیاری از گزینه‌های شیمیایی برای اتصال گروه‌های متاکریلات با کراس‌لینک نوری در دسترس هستند. متاکریلیک انیدرید، متاکریلویل کلرید و گلیسیدیل متاکریلات اغلب برای واکنش با پلیمرها به منظور تولید مشتقات فوتوکراس‌لینک‌شده از آن‌ها استفاده می‌شوند (Chen et al., 2018a).

هیدروژل‌های گیرش‌یافته با نور بارگذاری شده با اولئوروپین متشکل از پکتین متاکریله شده (PEC-MA) و اسید هیالورونیک متاکریله شده (HA-MA) به عنوان زخم‌پوشی هیدروژلی را موران بوزر و همکاران (Bozer et al., 2023) توسعه دادند. پکتین و اسید هیالورونیک متاکریله شدند و هیدروژل‌های کامپوزیتی با کراس‌لینک نوری پیش‌سازهای پلیمری متاکریله شده ایجاد شدند. متاکریلاسیون و واکنش‌های فوتوکراس‌لینک توسط آنالیزهای H-NMR و FTIR تأیید شد. علاوه بر خصوصیات حرارتی و ریخت‌شناسی، مطالعات تورم و تخریب در شرایط آزمایشگاهی انجام شد. مهم‌تر از آن، مطالعات زیست‌فعالی، مانند سمیت سلولی، سمیت ژنی و همولیز برای آشکار کردن پتانسیل هیدروژل‌های هیبریدی فوتوکراس‌لینک‌شده و بارگذاری شده با اولئوروپین برای کاربردهای پانسمان زخم انجام شد. مطالعات آزمایش خراش در شرایط آزمایشگاهی نشان داد که زخم‌پوش مملو از اولئوروپین در بهبود زخم در مقایسه‌ی با شاهد بسیار مؤثر است. هیدروژل‌های فوتوکراس‌لینک‌شده حاوی اولئوروپین هیچ اثر سمیت ژنی و سمیت سلولی روی سلول‌های L929 نداشتند و می‌توانند پتانسیل خوبی برای کاربردهای ترمیم زخم داشته باشند (Bozer et al., 2023).

بستانچی و همکاران (Bostanci et al., 2022a) زخم‌پوشی هیدروژلی ساخته‌شده از پکتین و ژلاتین گیرش‌یافته با نور با رهایش وابسته به pH کورکومین را که عاملی ضد میکروبی است ایجاد کردند. فرم‌های متاکریله پکتین و ژلاتین (به ترتیب PeMA و ... GelMA) سنتز شدند و هیدروژل‌ها با ترکیبات گوناگون (نسبت‌های v/v ۱:۱، ۱:۲ و ۱:۳ PeMA و GelMA) با قرار گرفتن در معرض UV تهیه شدند. از GelMA خالص به عنوان

از فیلم‌های هیدروژل پکتین (pH ۲/۵ درصد و pH ۵ درصد) را به روش تبخیر حلال تهیه کردند. نتایج نشان داد که pH ۵ درصد باعث تسریع در بهبود زخم می‌شود و فعالیت آنتی‌باکتریال برتری علیه استافیلوکوکوس اورئوس داشت (Nordin et al., 2022). شکل ۶ ساختار شیمیایی هیدروژل پکتین را نشان می‌دهد که در آن پکتین از طریق گروه‌های هیدروکسیل توسط گلوکارآلدئید کراس‌لینک شده است.



شکل ۶. ساختار شیمیایی فیلم هیدروژل پکتین کراس‌لینک‌شده با گلوکارآلدئید (Nordin et al., 2022)

۷-۲-۳- کراس‌لینک نوری هیدروژل‌های بر پایه‌ی پکتین برای کاربردهای ترمیم زخم

کراس‌لینک نوری یکی از مؤثرترین روش‌ها برای ایجاد هیدروژل‌های کراس‌لینک‌شده به صورت کووالانسی است. این روش از طریق قرار گرفتن سیستمی حساس به نور، که از هیدروژل‌های فوتوکراس‌لینک تشکیل شده، آغازگرهای نوری و سایر ترکیبات از جمله سلول‌ها و مولکول‌های درمانی در معرض تابش پرتو ماوراءبنفش (با طول موج ۲۰۰-۴۰۰ نانومتر) یا نور مرئی (با طول موج ۴۰۰-۸۰۰ نانومتر) اجرا می‌شود (Wang et al., 2021).

در حال حاضر، هیدروژل‌های تهیه‌شده از مواد طبیعی از جمله پکتین نقش مهمی در کشت سلولی، مهندسی بافت، زخم‌پوش‌ها و سایر زمینه‌ها دارند. با این حال، مواد طبیعی معمولاً گروه‌های قابل‌گیرش با نور ندارند. اتصال عرضی در مواد طبیعی معمولاً متکی بر کراس‌لینک فیزیکی است که، در عمل، استحکام مکانیکی و پایداری ضعیف است. از این رو، محققان روش‌های مختلفی را برای اصلاح مواد طبیعی پیشنهاد کرده‌اند. معرفی گروه‌های فوتوکراس‌لینک تهیه‌ی هیدروژل‌های مواد طبیعی را

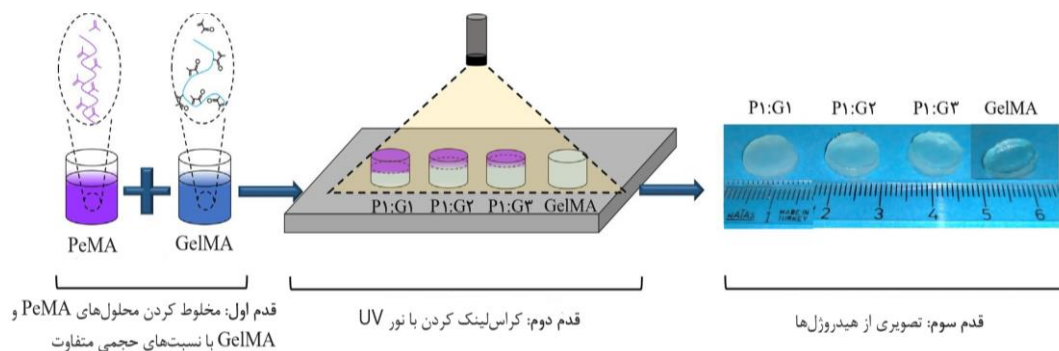
تجزیه‌پذیری خوبی دارند و آن‌ها را به مواد جذابی برای مصارف مهندسی بافت، زخم‌پوش‌ها و غیره تبدیل کرده‌اند (Li et al., 2023b). لی و همکاران (Li et al., 2023a) پکتین را با اتصال گروه‌های تیرامین (Tyr) بر روی پکتین متوکسیله‌ی بالا و پایین اصلاح کردند و سیستم‌های ژل پکتین جدیدی ایجاد کردند. مطالعه‌ی آن‌ها ادغام موفقیت‌آمیز گروه Tyr را تأیید کرد که به افزایش حلالیت، آب‌دوستی و فعالیت آنتی‌اکسیدانی در پکتین اصلاح‌شده منجر شد. درحالی‌که ژل‌ها خواص ویسکوالاستیک خوبی از خود نشان دادند، در مقایسه با ژل‌های پکتین اولیه، خاصیت ارتجاعی و استحکام کمتری نشان دادند. تحلیل‌ها نشان داد که تغییر خواص ژل شدن به دلیل کاهش تراکم شبکه‌های پیوند عرضی داخلی است که در درجه‌ی اول تحت‌تأثیر فعل‌وانفعالات فیزیکی با گروه‌های Tyr حجیم است. در این تحقیق، همچنین تأثیر یون‌های ساکارز و کلسیم بر خواص ژل‌کنندگی بررسی شد (Li et al., 2023a). شکل ۸ ساختار مولکولی پکتین اصلاح‌شده با تیرامین را نشان می‌دهد.

احمدیان و همکاران (Ahmadian et al., 2021) پتانسیل کاربرد زیست‌پزشکی هیدروژل‌های مبتنی بر پکتین کراس‌لینک‌شده با آنزیم را بررسی کردند. آن‌ها ژلاتین اصلاح‌شده با هیدروکسیل فنولیک را با پکتین اصلاح‌شده با پراکسیداز ترکیب کردند و آن را با هیدروکسیل فنولیک-پکتین / کلاژن مقایسه کردند.

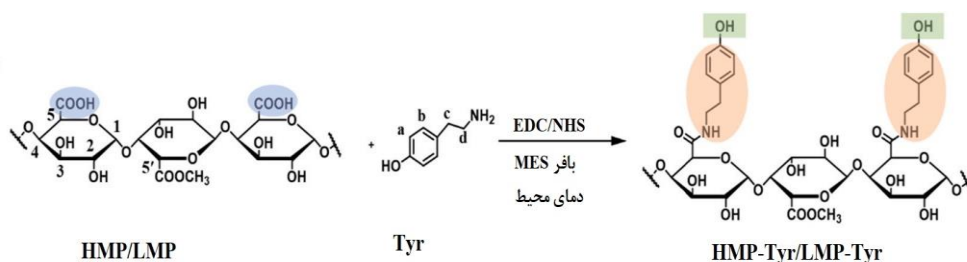
گروه کنترل استفاده شد. از آنجایی‌که زخم‌های عفونی در مقایسه با بافت سالم دارای pH قلیایی هستند، رهایش سریع‌تر در محیط بازی برای پیوند زخم ترجیح داده می‌شود. آزمایش‌های انتشار دیسک اثر ضدباکتریایی هیدروژل‌ها را در برابر استافیلوکوکوس اورئوس و اشریشیا کولای ثابت کرد. نتیجه‌گیری شد که هیدروژل‌های P1:G3 حاوی کورکومین کاندیدهای امیدوارکننده‌ای به‌عنوان مواد زخم‌پوش در درمان زخم‌های عفونی و مزمن هستند (Bostanci et al., 2022a). شکل ۷ مراحل انجام کار را به‌ترتیب نشان می‌دهد.

۷-۲-۴- کراس‌لینک آنزیمی هیدروژل‌های بر پایه‌ی پکتین برای کاربردهای ترمیم زخم

در حال حاضر، هیدروژل‌های جدید و مطلوبی با استفاده از روش‌های بیولوژیکی ساخته شده‌اند. آنزیم‌ها به‌عنوان ماکرومولکول‌های فعال زیستی می‌توانند ایمنی زیستی و میل زیستی خوبی ارائه دهند و به عوامل اتصال عرضی جدیدی برای آماده‌سازی هیدروژل تبدیل شده‌اند. محققان همچنین دریافتند که پلی‌فنل اکسیدازها، مانند لاکاز و تیروزیناز، همراه با پراکسیدازها، مانند پراکسیداز ترب، تأثیرات اتصال عرضی از خود نشان می‌دهند و می‌توانند به نتایج ایدئال در تهیه‌ی هیدروژل‌ها و سایر مواد دست یابند. هیدروژل‌هایی که با روش‌های آنزیمی تهیه می‌شوند، زیست‌سازگاری و



شکل ۷. مراحل آماده‌سازی هیدروژل‌های فوتوکراس‌لینک (Bostanci et al., 2022a)

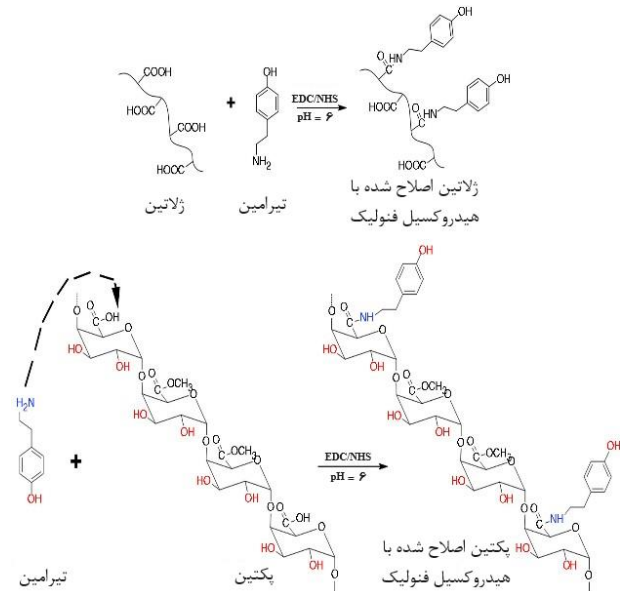


شکل ۸. ساختارهای مولکولی پکتین اصلاح‌شده با تیرامین (Tyr) از طریق واکنش اتصال عرضی با EDC/NHS (Li et al., 2023a)

ترمیم زخم به این ماتریس‌های نانولیفی اضافه کرد ([Boateng](#), 2020; [Chen et al.](#), 2020; [Catanzano](#), 2015). با این حال، به دلیل ویسکوالاستیسیته‌ی محدود پکتین و درهم‌تنیدگی زنجیره‌ای ناکافی آن نمی‌توان محلول‌های آبی پکتین خالص را به خوبی الکتروریسی کرد. در نتیجه، نانوالیاف الکتروریسی‌شده‌ی پکتین معمولاً با ترکیب کردن با پلیمرهای سنتزی مختلف مانند پلی‌اتیلن اکسید، پلی‌وینیل الکل و پولولان به دست می‌آیند ([Akinalan Balik et al.](#), 2019). با وجود چالش‌های موجود، ترکیبات حاوی پکتین به‌طور گسترده‌ای برای تولید زخم‌پوش‌ها از طریق الکتروریسی استفاده می‌شوند.

در آزمایشی مقایسه‌ای که چن و همکاران ([Chen et al.](#), 2017) انجام داده‌اند، خواص نمدهای آلژینات، پکتینات و کیتوسان به‌عنوان نانوالیاف الکتروریسی‌شده با استفاده از کوپلیمر پلی‌اتیلن اکسید توسعه یافتند. برای فرمولاسیون نانوالیاف الکتروریسی‌شده‌ی پکتینات، محلول آبی ۶/۵ درصد پکتینات سدیم با یک محلول ۵ درصد پلی‌اتیلن اکسید در نسبت جرمی ۸۰/۲۰ (پلی‌اتیلن اکسید/ پکتینات) مخلوط شد و دی‌متیل سولفوکساید^۱ به‌عنوان حلال اضافه شد. محلول نهایی الکتروریسی پلی‌اتیلن اکسید/ پکتینات دارای مقدار pH برابر با ۷، به یک سرنگ ۵ میلی‌لیتری با یک سوزن فولادی ضدزنگ وارد شد و ولتاژ ۸ تا ۱۸ کیلوولت بین نوک سرنگ و یک جمع‌کننده‌ی سطح متصل به زمین در فاصله‌ی ۱۵-۲۰ سانتی‌متر اعمال شد. علی‌رغم اینکه هر سه داربست نانوالیاف پلیمری نفوذپذیری بخار و استحکام مکانیکی مشابهی داشتند، مشخص شد که نانوالیاف الکتروریسی‌شده‌ی پکتینات می‌توانند در مدت زمان کمتری، آگزودای بیشتری را در مقایسه با نانوالیاف الکتروریسی‌شده‌ی کیتوسان و نانوالیاف الکتروریسی‌شده‌ی آلژینات جذب کنند. علاوه بر این، نانوالیاف الکتروریسی‌شده‌ی پکتینات فعالیت ضدباکتریایی بسیار بیشتری (۷۳/۱ درصد) از نانوالیاف الکتروریسی‌شده‌ی کیتوسان و نانوالیاف الکتروریسی‌شده‌ی آلژینات (به ترتیب ۱۷/۱ درصد و ۱۱/۸ درصد) نشان دادند. همه‌ی این یافته‌ها نشان می‌دهد که داربست نانوالیاف الکتروریسی‌شده‌ی پکتینات می‌تواند به‌عنوان زخم‌پوشی برتر در مقایسه با بچ‌های نانوالیاف کیتوسان و آلژینات عمل کند. در ۲۰۱۸، گروهی تحقیقاتی آماده‌سازی

پکتین و ژلاتین اصلاح‌شده با هیدروکلراید تیرامین در فرایند ژل‌سازی استفاده شد (شکل ۹) ([Ahmadian et al.](#), 2021). هیدروژل‌های به‌دست‌آمده ویژگی‌های متفاوتی نشان دادند. این مطالعه استفاده از این هیدروژل‌ها به‌عنوان داربست‌های مقرون‌به‌صرفه را برای کاربردهای مهندسی بافت و زخم‌پوش‌ها پیشنهاد می‌کند ([Ahmadian et al.](#), 2021).



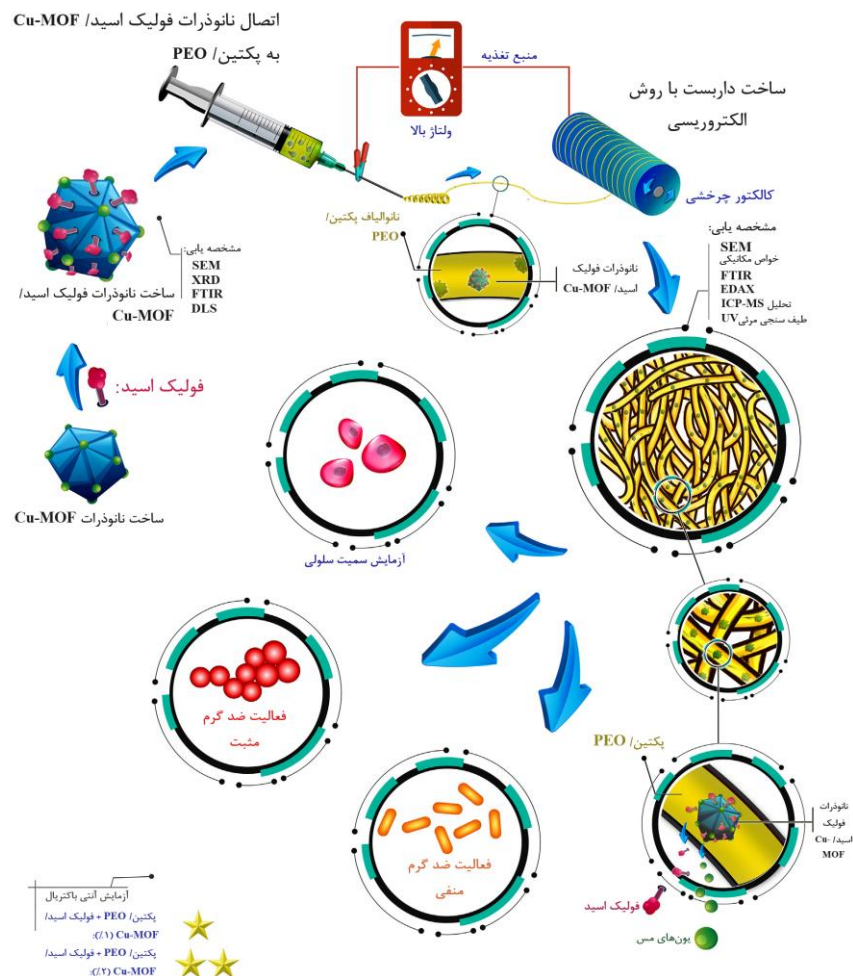
شکل ۹. شماتیک تشکیل هیدروکسیل فنولیک-ژلاتین و هیدروکسیل فنولیک-پکتین با استفاده از تیرامین ([Ahmadian et al.](#), 2021)

۷-۳- الیاف الکتروریسی‌شده‌ی پکتین برای کاربردهای ترمیم زخم

الکتروریسی نوعی فناوری گسترده‌ی استفاده‌شده برای تشکیل الیاف است که در این روش الیاف پلیمری با قطرهای متنوع از چند نانومتر تا چند میکرومتر را به کمک میدان‌های الکتریکی با ولتاژ بالا تولید می‌کند ([Liu et al.](#), 2017). زخم‌پوش‌های بر پایه‌ی الیاف الکتروریسی‌شده ویژگی‌های مطلوبی در بهبود زخم از خود نشان می‌دهند و ساختار آن‌ها بسیار شبیه به ماتریس خارج سلولی پوست است. این خاصیت در کنار نسبت سطح به حجم بالای الیاف سبب بهبود چسبندگی و تکثیر سلول و در نتیجه بهبود ترمیم بافت می‌شود ([Miguel et al.](#), 2019). بافت متخلخل این ماتریس‌های فیبری به تبادلات مواد مغذی و گازی و همچنین جلوگیری از آلودگی باکتریایی منجر می‌شود ([Augustine et al.](#), 2020; [Yuan et al.](#), 2018). علاوه بر این، می‌توان سایر بیومولکول‌ها و داروها را برای بهبود

نانوالیاف الکتروریسی‌شده‌ی پکتین را با اکسیداسیون اولیه‌ی پکتین با پریدوات به‌منظور تشکیل گروه‌های آلدئیدی با قابلیت اتصال عرضی با دی‌هیدرازید آدیپیک اسید^۱ برای اتصال کووالانسی بین ساختار ماکرومولکولی پکتین با پیونددهنده‌های دی‌هیدرازید آدیپیک اسید بررسی کردند. مشخص شد که، در مقایسه با نانوالیاف الکتروریسی‌شده‌ی پکتین کراس‌لینک‌شده با Ca^{2+} استاندارد، نانوالیاف پکتین به‌دست‌آمده از اکسیداسیون اولیه و سپس کراس‌لینک‌شده با دی‌هیدرازید آدیپیک اسید توانایی چسبندگی سلولی بالاتری دارد. علاوه بر این، نانوالیاف اکسیدشده / کراس‌لینک‌شده دارای زیست‌تخریب‌پذیری بالا (تخریب کامل در عرض سه هفته) و استحکام مکانیکی عالی هستند. نتایج به‌دست‌آمده از این پژوهش نشان می‌دهد که نانوالیاف الکتروریسی‌شده‌ی پکتین اکسیدشده، و کراس‌لینک‌شده با دی‌هیدرازید آدیپیک اسید، انتخاب خوبی برای کاربردهای مهندسی بافت و ترمیم زخم هستند (Chen et al., 2021).

از طرف دیگر، پکتین به‌دلیل زیست‌فعالی، فراوانی و قیمت مناسب، حاملی دارویی در نظر گرفته می‌شود که می‌تواند روند بهبودی زخم را تسریع کند. با این حال، چالش بزرگ در کاربرد پکتین مقاومت مکانیکی ضعیف آن است. در مطالعه‌ای که کیاده و همکاران (Kiadeh et al., 2021) انجام دادند، چهارچوب‌های آلی فلزی مبتنی بر مس حاوی اسید فولیک در نانوالیاف الکتروریسی‌شده‌ی پکتین بارگذاری شد (شکل ۱۰) (Kiadeh et al., 2021). نتایج نشان داد زخم‌پوش‌های حاصله نه‌تنها رفتار آزادسازی یون مس را بهبود بخشید، بلکه به‌دلیل حضور فولیک اسید و یون‌های مس باعث ایجاد خاصیت ضدباکتریایی و تحریک رگ‌زایی، مهاجرت فیبروبلاست و تکثیر آن‌ها شد. نتایج حاصل از این پژوهش نشان می‌دهد که نانوالیاف پکتین حاوی چهارچوب‌های آلی فلزی برای کاربردهای زیست‌پزشکی از جمله مهندسی بافت و ترمیم زخم امیدوارکننده هستند.



شکل ۱۰. چهارچوب‌های آلی فلزی مبتنی بر مس با اسید فولیک اصلاح شد و در نانوالیاف الکتروریسی پکتین مناسب گنجانده شد (Kiadeh et al., 2021)

۹- سپاسگزاری

نویسندگان لازم می‌دانند از دانشگاه تهران در خصوص همکاری و حمایت از انجام این پژوهش قدرانی و تشکر کنند.

مراجع

1. Abbas, M., Hussain, T., Arshad, M., Ansari, A. R., Irshad, A., Nisar, J., ... & Iqbal, M. (2019). Wound healing potential of curcumin cross-linked chitosan/polyvinyl alcohol. *International Journal of Biological Macromolecules*, 140, 871-876. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.08.153>
2. Ahlawat, S., Battan, B., Dhiman, S. S., Sharma, J., & Mandhan, R. P. (2007). Production of thermostable pectinase and xylanase for their potential application in bleaching of kraft pulp. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 34(12), 763-770. <https://doi.org/10.1007/s10295-007-0251-3>
3. Ahlawat, S., Dhiman, S. S., Battan, B., Mandhan, R., & Sharma, J. (2009). Pectinase production by *Bacillus subtilis* and its potential application in biopreparation of cotton and micropoly fabric. *Process Biochemistry*, 44(5), 521-526. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2009.01.003>
4. Ahmadian, M., Khoshfetrat, A. B., Khatami, N., Morshedloo, F., Rahbarghazi, R., Hassani, A., & Kiani, S. (2021). Influence of gelatin and collagen incorporation on peroxidase-mediated injectable pectin-based hydrogel and bioactivity of fibroblasts. *Journal of Biomaterials Applications*, 36(1), 179-190. <https://doi.org/10.1177/0885328220977601>
5. Akinalan Balik, B., Argin, S., Lagaron, J. M., & Torres-Giner, S. (2019). Preparation and characterization of electrospun pectin-based films and their application in sustainable aroma barrier multilayer packaging. *Applied Sciences*, 9(23), 5136. <https://doi.org/10.3390/app9235136>
6. Amirian, J., Zeng, Y., Shekh, M. I., Sharma, G., Stadler, F. J., Song, J., ... & Zhu, Y. (2021). In-situ crosslinked hydrogel based on amidated pectin/oxidized chitosan as potential wound dressing for skin repairing. *Carbohydrate polymers*, 251, 117005. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117005>
7. Antov, M. G., Peričin, D. M., & Dimić, G. R. (2001). Cultivation of *Polyporus squamosus* for pectinase production in aqueous two-phase system containing sugar beet extraction waste. *Journal of biotechnology*, 91(1), 83-87. [https://doi.org/10.1016/S0168-1656\(01\)00294-2](https://doi.org/10.1016/S0168-1656(01)00294-2)
8. Aspinall, G. O., & Kuo-Shii, J. (1974). Rapeseed hull pectin. *Carbohydrate Research*, 38, 247-255. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(00\)82355-1](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(00)82355-1)
9. Augustine, R., Rehman, S. R. U., Ahmed, R., Zahid, A. A., Sharifi, M., Falahati, M., & Hasan, A. (2020). Electrospun chitosan membranes containing bioactive and therapeutic agents for enhanced wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, 156, 153-170. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.207>
10. Bigucci, F., Luppi, B., Cerchiara, T., Sorrenti, M., Bettinetti, G., Rodriguez, L., & Zecchi, V. (2008). Chitosan/pectin polyelectrolyte complexes: Selection of suitable preparative conditions for colon-specific delivery of vancomycin. *European journal of pharmaceutical sciences*, 35(5), 435-441. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2008.09.004>
11. Boateng, J., & Catanzano, O. (2015). Advanced therapeutic dressings for effective wound healing—a review. *Journal of pharmaceutical sciences*, 104(11), 3653-3680. <https://doi.org/10.1002/jps.24610>
12. Bostancı, N. S., Büyüksungur, S., Hasirci, N., & Tezcaner, A. (2022a). pH responsive release of curcumin from photocrosslinked pectin/gelatin hydrogel wound dressings. *Biomaterials Advances*, 134, 112717. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2022.112717>
13. Bostancı, N. S., Büyüksungur, S., Hasirci, N., & Tezcaner, A. (2022b). Potential of pectin for biomedical applications: A comprehensive review. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 33(14), 1866-1900. <https://doi.org/10.1080/09205063.2022.2088525>

میرحاج و همکاران (Mirhaj et al., 2024) زخم‌پوشی دولایه برای تقلید از ساختار پوست ایجاد کردند که شامل یک لایه‌ی زیرین نانوالیافی از پکتین، پروتئین سویا و عصاره‌ی پوست انار و یک لایه‌ی بالایی از میکروالیاف سلولزی برای محافظت بود. پانسما مورد نظر خواصی مکانیکی از خود نشان داد که در محدوده‌ی قابل‌قبولی قرار داشت و همچنین دارای فعالیت ضدباکتریایی بدون سمیت سلولی و چسبندگی و مهاجرت سلولی عالی بود. آزمایش‌های انجام‌شده روی حیوانات^۱ بهبود سریع زخم را نشان دادند. این امر بیان می‌کند که پانسما دولایه‌ی پکتین-پروتئین سویا-عصاره‌ی پوست انار/ سلولز (Cel/Pec-SPI-P) به‌عنوان یک رویکرد بالینی امیدوارکننده برای درمان زخم می‌تواند استفاده شود (Mirhaj et al., 2024).

۸- نتیجه‌گیری

در این مقاله، مطالعه‌ی جامع درباره‌ی کاربردهای پلی‌ساکارید پکتین در زخم‌پوش‌ها انجام شد. ویژگی‌های شیمیایی و ساختاری این پلی‌ساکارید، همراه با منابع و روش‌های استخراج آن به‌دقت توضیح داده شدند تا مشخص شود کدام خصوصیات می‌توانند بر تشکیل ژل تأثیر بگذارند و به‌ویژه کدام‌یک برای کاربردهای گوناگون زیست‌پزشکی از جمله ترمیم زخم مناسب هستند. ویژگی‌های طبیعی پکتین از جمله آب‌دوستی و حفظ محیط اسیدی مستقیماً بر جذب ترشحات زخم و ایجاد مانع در برابر باکتری‌ها تأثیرگذار هستند. علاوه بر این، پکتین قادر به اتصال مولکول‌های فعال مانند داروها یا عوامل رشد است که این ویژگی می‌تواند فرایند بهبود زخم‌ها را تسریع کند. افزایش توجه به هیدروژل‌ها و نانوالیاف پکتین برای کاربردهای ترمیم زخم نشان‌دهنده‌ی پتانسیل بالای این ماده به‌عنوان زیست‌ماده‌ای جدید و همه‌کاره است. این امر تأکید می‌کند که پکتین‌ها در آینده می‌توانند در زمینه‌های گوناگون زیست‌پزشکی نقش مهم‌تری ایفا کنند. در تحقیقات آینده، بررسی تعاملات پکتین با سایر مواد زیستی و ارزیابی تأثیرات درازمدت استفاده از هیدروژل‌ها و نانوالیاف پکتین در ترمیم زخم‌های مزمن می‌تواند به درک بهتر کاربردهای پکتین کمک کند. علاوه بر این، توسعه و بهبود روش‌های نوین کراس‌لینکینگ پکتین برای بهینه‌سازی خواص مکانیکی و پایداری این ماده در شرایط گوناگون ضروری به نظر می‌رسد.

14. Bozer, B. M., Özkahraman, B., & Mert, H. (2023). Photocrosslinked methacrylated pectin and methacrylated hyaluronic acid wound dressing loaded with oleuropein as bioactive agent. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 1-13. <https://doi.org/10.1080/00914037.2023.2235875>
15. Cai, T., Liu, X., Blennow, A., Shao, C., Sun, W., Tong, Z., & Wang, T. (2024). Double physical network hydrogels with rapid self-recovery and multistimuli-responsive shape memory effects based on low-methoxyl pectin and host-guest interactions. *Sustainable Materials and Technologies*, 40, e00892. <https://doi.org/10.1016/j.susmat.2024.e00892>
16. Chen, G., Kawazoe, N., & Ito, Y. (2018a). Photo-crosslinkable hydrogels for tissue engineering applications. *Photochemistry for Biomedical Applications: From Device Fabrication to Diagnosis and Therapy*, 277-300. https://doi.org/10.1007/978-981-13-0152-0_10
17. Chen, G., Yu, Y., Wu, X., Wang, G., Ren, J., & Zhao, Y. (2018b). Wound healing: bioinspired multifunctional hybrid hydrogel promotes wound healing (Adv. Funct. Mater. 33(2018)). *Advanced Functional Materials*, 28(33), 1870233. <https://doi.org/10.1002/adfm.201870233>
18. Chen, S., Cui, S., Hu, J., Zhou, Y., & Liu, Y. (2017). Pectinate nanofiber mat with high absorbency and antibacterial activity: A potential superior wound dressing to alginate and chitosan nanofiber mats. *Carbohydrate polymers*, 174, 591-600. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.06.096>
19. Chen, S., Cui, S., Zhang, H., Pei, X., Hu, J., Zhou, Y., & Liu, Y. (2018). Cross-linked pectin nanofibers with enhanced cell adhesion. *Biomacromolecules*, 19(2), 490-498. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.7b01605>
20. Chen, W., Wang, C., Gao, Y., Wu, Y., Wu, G., Shi, X., ... & Deng, H. (2020). Incorporating chitin derived glucosamine sulfate into nanofibers via coaxial electrospinning for cartilage regeneration. *Carbohydrate polymers*, 229, 115544. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115544>
21. Chogan, F., Mirmajidi, T., Rezayan, A. H., Sharifi, A. M., Ghahary, A., Nourmohammadi, J., ... & Rahaie, M. (2020). Design, fabrication, and optimization of a dual function three-layer scaffold for controlled release of metformin hydrochloride to alleviate fibrosis and accelerate wound healing. *Acta biomaterialia*, 113, 144-163. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.06.031>
22. Coimbra, P., Ferreira, P., De Sousa, H., Batista, P., Rodrigues, M., Correia, I., & Gil, M. (2011). Preparation and chemical and biological characterization of a pectin/chitosan polyelectrolyte complex scaffold for possible bone tissue engineering applications. *International journal of biological macromolecules*, 48(1), 112-118. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2010.10.006>
23. Davydova, G. A., Chaikov, L. L., Melnik, N. N., Gainutdinov, R. V., Selezneva, I. I., Perevedentseva, E. V., ... & Mohan, A. G. (2024). Polysaccharide Composite Alginate-Pectin Hydrogels as a Basis for Developing Wound Healing Materials. *Polymers*, 16(2), 287. <https://doi.org/10.3390/polym16020287>
24. de Moura, F. A., Macagnan, F. T., Dos Santos, L. R., Bizzani, M., de Oliveira Petkowicz, C. L., & Da Silva, L. P. (2017). Characterization and physicochemical properties of pectins extracted from agroindustrial by-products. *Journal of Food Science and Technology*, 54, 3111-3117. <https://doi.org/10.1007/s13197-017-2747-9>
25. De Vries, J., Den Uijl, C., Voragen, A., Rombouts, F., & Pilnik, W. (1983). Structural features of the neutral sugar side chains of apple pectic substances. *Carbohydrate polymers*, 3(3), 193-205. [https://doi.org/10.1016/0144-8617\(83\)90018-8](https://doi.org/10.1016/0144-8617(83)90018-8)
26. Dhivya, S., Padma, V. V., & Santhini, E. (2015). Wound dressings—a review. *BioMedicine*, 5(4), 22. <https://doi.org/10.7603/s40681-015-0022-9>
27. Du, H., Olawuyi, I. F., Said, N. S., & Lee, W. Y. (2024). Comparative analysis of physicochemical and functional properties of pectin from extracted dragon fruit waste by different techniques. *Polymers*, 16(8), 1097. <https://doi.org/10.3390/polym16081097>
28. Eivazzadeh-Keihan, R., Noruzi, E. B., Aliabadi, H. A. M., Sheikholeslami, S., Akbarzadeh, A. R., Hashemi, S. M., ... & Mahdavi, M. (2022). Recent advances on biomedical applications of pectin-containing biomaterials. *International Journal of Biological Macromolecules*, 217, 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.07.016>
29. Emaga, T. H., Ronkart, S. N., Robert, C., Wathelet, B., & Paquot, M. (2008). Characterisation of pectins extracted from banana peels (Musa AAA) under different conditions using an experimental design. *Food chemistry*, 108(2), 463-471. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.10.078>
30. Fahimirad, S., & Ajalloueiyan, F. (2019). Naturally-derived electrospun wound dressings for target delivery of bio-active agents. *International journal of pharmaceutics*, 566, 307-328. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.05.053>
31. Fang, Y., Al-Assaf, S., Phillips, G. O., Nishinari, K., Funami, T., & Williams, P. A. (2008). Binding behavior of calcium to polyuronates: Comparison of pectin with alginate. *Carbohydrate polymers*, 72(2), 334-341. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2007.08.021>
32. Ferrante, M., Alvarez, V. A., Gende, L. B., Guerrieri, D., Chuluyan, E., & Gonzalez, J. S. (2024). Polyelectrolyte complexes hydrogels based on chitosan/pectin/NaCl for potentially wound dressing: development, characterization, and evaluation. *Colloid and Polymer Science*, 1-15. <https://doi.org/10.1007/s00396-024-05261-y>
33. Fishman, M. L., Chau, H. K., Hoagland, P. D., & Hotchkiss, A. T. (2006). Microwave-assisted extraction of lime pectin. *Food Hydrocolloids*, 20(8), 1170-1177. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2006.01.002>
34. Fishman, M. L., Cooke, P. H., Chau, H. K., Coffin, D. R., & Hotchkiss, A. T. (2007). Global structures of high methoxyl pectin from solution and in gels. *Biomacromolecules*, 8(2), 573-578. <https://doi.org/10.1021/bm0607729>
35. Fissore, E., Matkovic, L., Wider, E., Rojas, A., & Gerschenson, L. (2009). Rheological properties of pectin-enriched products isolated from butternut (*Cucurbita moschata* Duch ex Poiré). *LWT-Food Science and Technology*, 42(8), 1413-1421. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2009.03.003>
36. Ghalei, S., Nourmohammadi, J., Solouk, A., & Mirzadeh, H. (2018). Enhanced cellular response elicited by addition of amniotic fluid to alginate hydrogel-electrospun silk fibroin fibers for potential wound dressing application. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 172, 82-89. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.08.028>
37. Guo, S. A., & DiPietro, L. A. (2010). Factors affecting wound healing. *Journal of dental research*, 89(3), 219-229. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
38. Habibi, Y., Heyraud, A., Mahrouz, M., & Vignon, M. (2004). Structural features of pectic polysaccharides from the skin of *Opuntia ficus-indica* prickly pear fruits. *Carbohydrate Research*, 339(6), 1119-1127. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2004.02.005>
39. Hadisi, Z., Nourmohammadi, J., & Nassiri, S. M. (2018). The antibacterial and anti-inflammatory investigation of Lawsonia Inermis-gelatin-starch nano-fibrous dressing in burn wound. *International Journal of Biological Macromolecules*, 107, 2008-2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.10.061>
40. Hamman, J. H. (2010). Chitosan based polyelectrolyte complexes as potential carrier materials in drug delivery systems. *Marine drugs*, 8(4), 1305-1322. <https://doi.org/10.3390/md8041305>
41. Hassan, B., Chatha, S. A. S., Hussain, A. I., Zia, K. M., & Akhtar, N. (2018). Recent advances on polysaccharides, lipids and protein based edible films and coatings: A review. *International journal of biological macromolecules*, 109, 1095-1107. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.11.097>
42. Hosseini, S. A., Hoseini, S. J., Askari, V. R., Salarinia, R., Ebrahimzadeh-Bideskan, A., Tara, F., ... & Kargozar, S. (2022). Pectin-reinforced electrospun nanofibers: Fabrication and characterization of highly biocompatible mats for wound healing applications. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 77, 103916. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103916>
43. Jayani, R. S., Saxena, S., & Gupta, R. (2005). Microbial pectinolytic enzymes: a review. *Process Biochemistry*, 40(9), 2931-2944. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2005.03.026>
44. Jelkmann, M., Menzel, C., Baus, R. A., Ausserhofer, P., Baecker, D., Gust, R., & Bernkop-Schnürch, A. (2018). Chitosan: the one and only? Aminated cellulose as an innovative option for primary amino groups containing polymers. *Biomacromolecules*, 19(10), 4059-4067. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b01069>
45. Kertesz, Z. I. (1951). *The pectic substances* (Vol. 1). Interscience Publishers New York. <http://thetruthaboutstuff.com/>
46. Kheradvar, S. A., Nourmohammadi, J., Tabesh, H., & Bagheri, B. (2018). Starch nanoparticle as a vitamin E-TPGS carrier loaded in silk fibroin-poly (vinyl alcohol)-Aloe vera nanofibrous

- dressing. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 166, 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.03.004>
47. Khodaei, T., Nourmohammadi, J., Ghaee, A., & Khodaii, Z. (2023). An antibacterial and self-healing hydrogel from aldehyde-carrageenan for wound healing applications. *Carbohydrate polymers*, 302, 120371. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.120371>
 48. Kiadeh, S. Z. H., Ghaee, A., Farokhi, M., Nourmohammadi, J., Bahi, A., & Ko, F. K. (2021). Electrospun pectin/modified copper-based metal-organic framework (MOF) nanofibers as a drug delivery system. *International journal of biological macromolecules*, 173, 351-365. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.01.058>
 49. Kiadeh, S. Z. H., Ghaee, A., Pishbin, F., Nourmohammadi, J., & Farokhi, M. (2022). Nanocomposite pectin fibers incorporating folic acid-decorated carbon quantum dots. *International Journal of Biological Macromolecules*, 216, 605-617. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.07.031>
 50. Kumar, K. S., & Reddy, B. E. (2014). Wound image analysis classifier for efficient tracking of wound healing status. *Signal & Image Processing*, 5(2), 15. <https://doi.org/10.5121/sipij.2014.5202>
 51. Li, H., Rao, J., & Chen, B. (2023a). Tyramine modification of high and low methoxyl pectin: Physicochemical properties, antioxidant activity, and gelation behavior. *Food Hydrocolloids*, 108949. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2023.108949>
 52. Li, Z., Lu, F., & Liu, Y. (2023b). A Review of the Mechanism, Properties, and Applications of Hydrogels Prepared by Enzymatic Cross-linking. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 71(27), 10238-10249. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c01162>
 53. Liu, J., Su, C., Chen, Y., Tian, S., Lu, C., Huang, W., & Lv, Q. (2022). Current understanding of the applications of photocrosslinked hydrogels in biomedical engineering. *Gels*, 8(4), 216. <https://doi.org/10.3390/gels8040216>
 54. Liu, M., Duan, X. P., Li, Y. M., Yang, D. P., & Long, Y. Z. (2017). Electrospun nanofibers for wound healing. *Materials Science and Engineering: C*, 76, 1413-1423. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.034>
 55. Löfgren, C., Guillotin, S., Evenbratt, H., Schols, H., & Hermansson, A. M. (2005). Effects of calcium, pH, and blockiness on kinetic rheological behavior and microstructure of HM pectin gels. *Biomacromolecules*, 6(2), 646-652. <https://doi.org/10.1021/bm049619+>
 56. Long, J., Etxeberria, A. E., Nand, A. V., Bunt, C. R., Ray, S., & Seyfoddin, A. (2019). A 3D printed chitosan-pectin hydrogel wound dressing for lidocaine hydrochloride delivery. *Materials Science and Engineering: C*, 104, 109873. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109873>
 57. Marry, M., McCann, M. C., Kolpak, F., White, A. R., Stacey, N. J., & Roberts, K. (2000). Extraction of pectic polysaccharides from sugar-beet cell walls. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80(1), 17-28. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0010\(200010180:1<17::AID-JSFA491>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0010(200010180:1<17::AID-JSFA491>3.0.CO;2-4)
 58. McKenna, B. A., Nicholson, T. M., Wehr, J. B., & Menzies, N. W. (2010). Effects of Ca, Cu, Al and La on pectin gel strength: implications for plant cell walls. *Carbohydrate Research*, 345(9), 1174-1179. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2010.03.044>
 59. Miguel, S. P., Sequeira, R. S., Moreira, A. F., Cabral, C. S., Mendonça, A. G., Ferreira, P., & Correia, I. J. (2019). An overview of electrospun membranes loaded with bioactive molecules for improving the wound healing process. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*, 139, 1-22. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.03.010>
 60. Mirhaji, M., Varshosaz, J., Nasab, P. M., Al-Musawi, M. H., Almajidi, Y. Q., Shahriari-Khalaji, M., ... & Mehrjoo, M. (2024). A double-layer cellulose/pectin-soy protein isolate-pomegranate peel extract micro/nanofiber dressing for acceleration of wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, 255, 128198. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128198>
 61. Mirzababaei, S. A., Mahmoodi, M., & Mohebat, R. (2018). Synthesis and characterization of hydrogel loaded curcumin encapsulated chitosan nanoparticles as novel wound dressing. *Journal of Advanced Materials and Technologies*, 7(1), 53-63. [In Persian]. <https://doi.org/10.30501/jamt.2018.91681>
 62. Mohammadinejad, R., Maleki, H., Larraneta, E., Fajardo, A. R., Nik, A. B., Shavandi, A., ... & Govindh, P. (2019). Status and future scope of plant-based green hydrogels in biomedical engineering. *Applied Materials Today*, 16, 213-246. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2019.04.010>
 63. Mohnen, D. (2008). Pectin structure and biosynthesis. *Current opinion in plant biology*, 11(3), 266-277. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2008.03.006>
 64. Mollea, C., Chiampo, F., & Conti, R. (2008). Extraction and characterization of pectins from cocoa husks: A preliminary study. *Food chemistry*, 107(3), 1353-1356. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.09.006>
 65. Monsoor, M., Kalapathy, U., & Proctor, A. (2001). Improved method for determination of pectin degree of esterification by diffuse reflectance Fourier transform infrared spectroscopy. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(6), 2756-2760. <https://doi.org/10.1021/jf0009448>
 66. Munarin, F., Tanzi, M. C., & Petrini, P. (2012). Advances in biomedical applications of pectin gels. *International Journal of Biological Macromolecules*, 51(4), 681-689. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2012.07.002>
 67. Nordin, N. N., Aziz, N. K., Naharudin, I., & Anuar, N. K. (2022). Effects of drug-free pectin hydrogel films on thermal burn wounds in streptozotocin-induced diabetic rats. *Polymers*, 14(14), 2873. <https://doi.org/10.3390/polym14142873>
 68. Nourmohammadi, J., Hadidi, M., Nazarpak, M. H., Mansouri, M., & Hasannasab, M. (2020). Physicochemical and antibacterial characterization of nanofibrous wound dressing from silk fibroin-polyvinyl alcohol-elaegnus angustifolia extract. *Fibers and Polymers*, 21, 456-464. <https://doi.org/10.1007/s12221-020-9428-4>
 69. Patil, S. R., & Dayanand, A. (2006). Production of pectinase from deseeded sunflower head by *Aspergillus niger* in submerged and solid-state conditions. *Bioresource Technology*, 97(16), 2054-2058. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2005.09.015>
 70. Prabasari, I., Pettolino, F., Liao, M.-L., & Bacic, A. (2011). Pectic polysaccharides from mature orange (*Citrus sinensis*) fruit albedo cell walls: Sequential extraction and chemical characterization. *Carbohydrate polymers*, 84(1), 484-494. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.12.012>
 71. Raina, N., Pahwa, R., Thakur, V. K., & Gupta, M. (2022). Polysaccharide-based hydrogels: New insights and futuristic prospects in wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, 223, 1586-1603. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.11.115>
 72. Round, A. N., Rigby, N. M., MacDougall, A. J., & Morris, V. J. (2010). A new view of pectin structure revealed by acid hydrolysis and atomic force microscopy. *Carbohydrate Research*, 345(4), 487-497. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2009.12.019>
 73. Sabir, M. A., Sosulski, F. W., & Campbell, S. J. (1976). Polymetaphosphate and oxalate extraction of sunflower pectins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 24(2), 348-350. <https://doi.org/10.1021/jf60204a049>
 74. Sanjarnia, P., Nourmohammadi, J., & Hesarak, S. (2023). Nanocomposite chitosan dressing incorporating polydopamine-copper Janus nanoparticle. *International Journal of Biological Macromolecules*, 251, 126173. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.126173>
 75. Scheller, H. V., Jensen, J. K., Sørensen, S. O., Harholt, J., & Geshi, N. (2007). Biosynthesis of pectin. *Physiologia plantarum*, 129(2), 283-295. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3054.2006.00834.x>
 76. Shahriarpanah, S., Nourmohammadi, J., & Amoabediny, G. (2016). Fabrication and characterization of carboxylated starch-chitosan bioactive scaffold for bone regeneration. *International Journal of Biological Macromolecules*, 93, 1069-1078. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.09.045>
 77. Sikorski, P., Mo, F., Skjåk-Bræk, G., & Stokke, B. T. (2007). Evidence for egg-box-compatible interactions in calcium-alginate gels from fiber X-ray diffraction. *Biomacromolecules*, 8(7), 2098-2103. <https://doi.org/10.1021/bm0701503>
 78. Silva, I. M., Gonzaga, L. V., Amante, E. R., Teófilo, R. F., Ferreira, M. M., & Amboni, R. D. (2008). Optimization of extraction of high-ester pectin from passion fruit peel (*Passiflora edulis flavicarpa*) with citric acid by using response surface methodology. *Bioresource Technology*, 99(13), 5561-5566. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2007.10.058>
 79. Sunthongjeen, S., Sriamornsak, P., Pitakuteepong, T., Somsiri, A., & Puttipatkhachorn, S. (2004). Effect of degree of esterification of pectin and calcium amount on drug release from

- pectin-based matrix tablets. *AAPS PharmSciTech*, 5, 50-57. <https://doi.org/10.1208/pt050109>
80. Tortorella, S., Inzalaco, G., Dapporto, F., Maturi, M., Sambri, L., Buratti, V. V., ... & Locatelli, E. (2021). Biocompatible pectin-based hybrid hydrogels for tissue engineering applications. *New Journal of Chemistry*, 45(47), 22386-22395. <https://doi.org/10.1039/D1NJ04142H>
 81. Tummalapalli, M., Berthet, M., Verrier, B., Deopura, B. L., Alam, M. S., & Gupta, B. (2016). Composite wound dressings of pectin and gelatin with aloe vera and curcumin as bioactive agents. *International Journal of Biological Macromolecules*, 82, 104-113. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.10.087>
 82. Venkataprasanna, K., Prakash, J., Vignesh, S., Bharath, G., Venkatesan, M., Banat, F., ... & Venkatasubbu, G. D. (2020). Fabrication of Chitosan/PVA/GO/CuO patch for potential wound healing application. *International journal of biological macromolecules*, 143, 744-762. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.10.029>
 83. Venzon, S. S., Canteri, M. H. G., Granato, D., Junior, B. D., Maciel, G. M., Stafussa, A. P., & Haminiuk, C. W. I. (2015). Physicochemical properties of modified citrus pectins extracted from orange pomace. *Journal of Food Science and Technology*, 52, 4102-4112. <https://doi.org/10.1007/s13197-014-1419-2>
 84. Willats, W. G., McCartney, L., Mackie, W., & Knox, J. P. (2001). Pectin: cell biology and prospects for functional analysis. *Plant molecular biology*, 47, 9-27. <https://doi.org/10.1023/A:1010662911148>
 85. Wang, Y., Zhang, S., & Wang, J. (2021). Photo-crosslinkable hydrogel and its biological applications. *Chinese Chemical Letters*, 32(5), 1603-1614. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2020.11.073>
 86. Wiethölter, N., Graebner, B., Mierau, M., Willats, W. G., Knox, J. P., & Moerschbacher, B. M. (2003). Isolation and characterisation of the homogalacturonan from type II cell walls of the commelinoid monocot wheat using HF-solvolysis. *Carbohydrate Research*, 338(5), 423-431. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(02\)00498-6](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(02)00498-6)
 87. Yin, Y., Chen, H., Hahn, M. G., Mohnen, D., & Xu, Y. (2010). Evolution and function of the plant cell wall synthesis-related glycosyltransferase family 8. *Plant Physiology*, 153(4), 1729-1746. <https://doi.org/10.1104/pp.110.154229>
 88. Yapo, B., Robert, C., Etienne, I., Wathelet, B., & Paquot, M. (2007). Effect of extraction conditions on the yield, purity and surface properties of sugar beet pulp pectin extracts. *Food chemistry*, 100(4), 1356-1364. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.12.012>
 89. Yapo, B. M. (2011). Pectic substances: From simple pectic polysaccharides to complex pectins—A new hypothetical model. *Carbohydrate polymers*, 86(2), 373-385. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.05.065>
 90. Yu, Y., Lu, P., Yang, Y., Ji, H., Zhou, H., Chen, S., ... & Chen, H. (2024). Differences in physicochemical properties of pectin extracted from pomelo peel with different extraction techniques. *Scientific Reports*, 14(1), 9182. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59760-7>
 91. Yuan, T. T., DiGeorge Foushee, A. M., Johnson, M. C., Jockheck-Clark, A. R., & Stahl, J. M. (2018). Development of electrospun chitosan-polyethylene oxide/fibrinogen biocomposite for potential wound healing applications. *Nanoscale research letters*, 13, 1-12. <https://doi.org/10.1186/s11671-018-2491-8>
 92. Zargar, R., Nourmohammadi, J., & Amoabediny, G. (2016). Preparation, characterization, and silanization of 3D microporous PDMS structure with properly sized pores for endothelial cell culture. *Biotechnology and applied biochemistry*, 63(2), 190-199. <https://doi.org/10.1002/bab.1371>
 93. Zhang, S., Liu, H., Li, W., Liu, X., Ma, L., Zhao, T., ... & Liu, W. (2023). Polysaccharide-based hydrogel promotes skin wound repair and research progress on its repair mechanism. *International Journal of Biological Macromolecules*, 125949. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.125949>
 94. Zykwincka, A., Rondeau-Mouro, C., Garnier, C., Thibault, J. F., & Ralet, M. C. (2006). Alkaline extractability of pectic arabinan and galactan and their mobility in sugar beet and potato cell walls. *Carbohydrate polymers*, 65(4), 510-520. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2006.02.012>



Design and Optimization of a Niosomal System with Simultaneous Loading of Gemcitabine and Curcumin Drugs for Applications in Cancer Chemotherapy

Amin Rahiminejad ¹, Mojgan Heydari ^{2*}, Fariba Tajabadi ²

¹ PhD Student, Department of Nano Technology and Advanced Materials, Materials and Energy Research Center, Karaj, Iran.

² Associate Professor, Department of Nano Technology and Advanced Materials, Materials and Energy Research Center, Karaj, Iran.

*Corresponding Author's Email: M.Heydari@merc.ac.ir (Mojgan Heydari)

Paper History:

Received: 2025-02-18

Revised: 2025-03-03

Accepted: 2025-03-18

Keywords:

Nano Niosome,

Curcumin,

Gemcitabine,

Co-delivery,

Drug Delivery.

Abstract Pancreatic cancer exhibits a high mortality rate globally, and numerous research efforts have been directed toward treating this disease. Gemcitabine is considered one of the most efficacious pharmacological agents for the treatment of this disease. However, this drug is characterized by its short half-life and development of resistance over time. To enhance the efficacy of this drug, it is imperative to utilize a carrier and concurrently administer another drug, Curcumin, to augment its effect. The implementation of advanced drug delivery systems can effectively address this challenge. For this purpose, a niosomal vesicle system was employed to simultaneously encapsulate both drugs. Various assays were conducted to design optimal and engineered systems. The results demonstrated that the optimal lipid-to-drug ratio was 20. Furthermore, the optimal sonication time was determined to be approximately 24 minutes, yielding niosomes with a diameter of 241 nm, suitable for passing through the intercellular pores of cancer cells. FESEM images also confirmed the semi-sphericity and formation of vesicles. Through optimization of the effective parameters in the synthesis process, the encapsulation efficiency for Curcumin reached 93%, while that for Gemcitabine reached 65%. The drug release rate after 48 h of co-encapsulation was 38% for Gemcitabine and 13.5% for Curcumin. The results of this study indicate that the niosomal drug delivery system with simultaneous loading of Gemcitabine and Curcumin is suitable for use in cancer chemotherapy.



<https://doi.org/10.30501/jamt.2025.506719.1320>

URL: https://www.jamt.ir/article_217650.html

1. INTRODUCTION

Pancreatic cancer arises when cells in the pancreas undergo uncontrolled proliferation, resulting in the formation of a neoplastic mass with the potential to metastasize to other anatomical sites. Nanotechnology has been developed to fight and defeat cancer (Kassem et al., 2017). One method that has garnered significant attention in recent years is drug delivery to tumors by encapsulating the drug in a biocompatible carrier and delivering it to the site of the cancerous tumor (Kheiri, 2014). Nanoparticles utilized as drug carriers present a novel approach to drug delivery for cancer cells by penetrating the capillaries of the cancer mass, which exhibit porosities ranging from 100 to 1000 nm. This methodology facilitates the delivery of a high concentration of the therapeutic agent specifically to neoplastic cells while minimizing its deleterious effects on healthy tissues. One type of nanoparticles used for targeted drug delivery is niosomal vesicles. Niosomes are biocompatible spherical systems composed of non-ionic surfactants and, due to their nature, can entrap hydrophilic and hydrophobic drugs. They can also entrap various types of drugs, hormones, genes, proteins, peptides, and vaccines. Gemcitabine (2,2-difluorodeoxycytidine) is a nucleoside analog that is considered the primary treatment modality for pancreatic cancer (Yang et al., 2018). This pharmaceutical agent has

demonstrated antineoplastic efficacy in treating breast, colon, and bladder malignancies (Parsian et al., 2016). Low-molecular-weight Gemcitabine is a hydrophilic drug with a short plasma half-life that cannot cross the cell membrane through an active diffusion mechanism due to its hydrophilic nature. Therefore, it must be used in clinical applications by binding to an agent or being loaded in a carrier to protect it from plasma degradation and overcome drug resistance, thereby increasing its anticancer efficacy (Khouri et al., 2007; Parsian et al., 2016). In pancreatic cancer, resistance to Gemcitabine increases over time. Thus, an agent that can enhance the efficacy of Gemcitabine and overcome chemoresistance in pancreatic cancer treatment is needed. Evidence suggests that Curcumin can solve this problem (Mathew & Hsu, 2018). Curcumin (difluoromethane) is an herbal medicine and the main ingredient extracted from the rhizome (underground stem oil) of turmeric, accounting for 77% of the Curcuminoids in turmeric (Mathew & Hsu, 2018). Curcumin is a hydrophobic polyphenolic compound that has demonstrated high efficacy against many cancer cells, including breast, prostate, bone, lung, gastrointestinal, and especially pancreatic cancer (Bisht et al., 2007). Due to its highly hydrophobic nature, Curcumin is unable to reach the target cell on its own. In fact, due to its short lifespan in serum, it does not have time to activate its mechanism of action. Therefore, a

Please cite this article as: Rahiminejad, A., Heydari, M. & Tajabadi, F. (2025). Design and Optimization of a Niosomal System with Simultaneous Loading of Gemcitabine and Curcumin Drugs for Applications in Cancer Chemotherapy. *Journal of Advanced Materials and Technologies*, Vol. 13, No. 4, 57-72. [In Persian]. <https://doi.org/10.30501/jamt.2025.506719.1320>.

2783-0829/© 2025 The Author(s). Published by MERC.

This is an open access article under the CC BY license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode>)



carrier is needed to protect Curcumin from existing metabolites, enhance its hydrophilicity, facilitate its transport, and deliver it to the targeted cancer cells.

The results showed that Curcumin enhanced the antitumor effects of Gemcitabine in pancreatic cancer cells (Mathew & Hsu, 2018). Consequently, the combination therapy of Gemcitabine and Curcumin is not only safe but also exhibits a high response rate in the treatment of advanced pancreatic cancer. Notably, Curcumin increases the median survival of patients with Gemcitabine-resistant pancreatic cancer (Ali et al., 2010; Pastorelli et al., 2018). The combination of these two drugs reduces tumor growth and exhibits significant anti-inflammatory effects, proving to be much more effective than either drug alone. Therefore, we aimed to utilize the bilayer capability of the niosomes and the possibility of simultaneously loading two drugs into them to encapsulate Gemcitabine and Curcumin together, designing an engineered system.

2. MATERIALS AND METHODS

To prepare niosomes in this study, Span 60, Tween 61, and cholesterol were used in a ratio of 0.9:0.1:1, respectively (Hood et al., 2007).

First, the niosome components, including surfactants and cholesterol, were weighed in a 1:1 ratio, added separately to chloroform solvent with a lipid concentration of 0.02 M, and placed on a magnetic stirrer for 30 minutes. All samples were then combined. To remove the solvent, a rotary evaporator was used for 40-60 minutes at 150 rpm and 65 °C. A quantity of phosphate buffered saline was added to this container containing the lipid bilayer, and the concentration reached to 0.01 M. To homogenize the niosome particles, the sample was placed in a bath sonicator (CODYSON Digital Ultrasonic Cleaner, CD-4820, China) tank at 30 °C for 24 min, with a power of 170 Watts and frequency of 35 KHz (Hood et al., 2007). Preparation of drug-loaded niosomes is not significantly different from that of drug-free niosomes. The hydrophobic drug was dissolved in the corresponding solvent and added to the niosomes during the pre-solvent evaporation step, where the solvent was removed using a rotary evaporator. The hydrophilic drug was added to the lipid content of the niosomes during the water-coating step (Sharma et al., 2015). The lipid-to-drug (L/D) ratio was set to 20, and 3.4 mg of curcumin drug was dissolved in ethanol and added to the niosomes in chloroform. Then, 1.3 mg of gemcitabine drug was dissolved in ethanol for 24 hours (Yang et al., 2018), added once in the lipid bilayer formation step, and again dissolved in phosphate-buffered saline before being added during the water-coating step (Xu et al., 2014).

3. RESULTS AND DISCUSSION

As shown in Figure 1, the average particle size of empty niosomes was 296.93 nm, while that of drug-loaded niosomes was 315.02 nm. Of note, the Polydispersity Index (PDI) was 0.2 in the first case and 0.3 in the second case. A PDI value of approximately 0.2 indicates a narrow particle size distribution curve (Tavano et al., 2013). The size of the drug-loaded particles was slightly larger than that of the drug-free niosomes, likely due to the increase in the volume of the lipid bilayer in the presence of the drug.

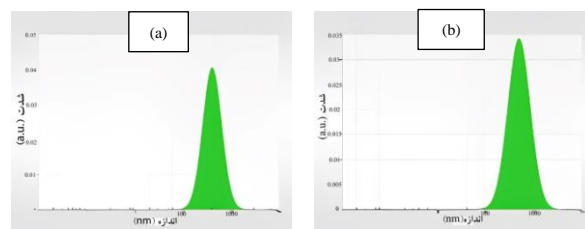


Figure 1. DLS images of empty niosomes (left image) and drug loaded niosomes (right image).

The FESEM (Seron Technology, AIS-2100, Korea) images of the morphology of the niosomes are shown in Figure 2. The images showed that the prepared niosomes were semi-spherical. Performing this test requires some precautions, such as placing the sample in a freeze dryer (Alpha 1-2 LD Plus, Martin-Christ, Germany). Therefore, it is natural for the particles to be positioned next to each other with a much smaller distance when the solvent is removed, resulting in a powder form. The average particle size was calculated using ImageJ software as 115.49 nm in the right image and 186.25 nm in the left image. The difference between these values and the average size obtained from Dynamic Light Scattering (DLS) (Zetasizer Nano ZS, model 3000HAs, Malvern, UK) test was due to elimination of the aqueous environment. The particles in the aqueous environment become somewhat larger due to water coverage. Given that same conditions exist in the body, the sizes obtained from the DLS test should be considered more reliable.

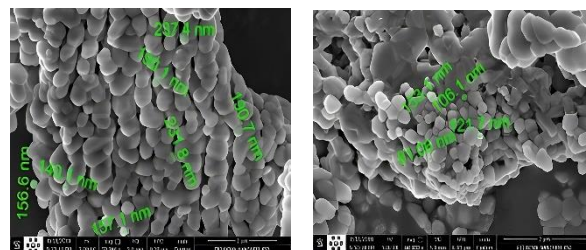


Figure 2. Morphological images from FESEM. Niosomes without drug (right image) and niosomes containing drug (left image).

The optimal sonication time was determined to be 24 minutes. By observing the morphological images of the samples, as shown in Figure 3, it is evident that within 40 minutes, the niosomal vesicles have collapsed. Therefore, it can be concluded that a longer sonication time does not further reduce the particle size. Instead, the stress resulting from mechanical energy and the heat generated by ultrasonic waves due to prolonged sonication cause the fusion of the niosomal particle boundaries. The loading rate of Curcumin alone was approximately 73%, and when co-loaded with Gemcitabine, it increased up to approximately 93%. In addition, the loading rate of Gemcitabine in the water-coating stage was 40%, in the lipid layer formation stage was approximately 64%, and when co-loaded with Curcumin, it was approximately 65%. As observed, the individual drugs have a lower loading percentage than when both drugs are loaded simultaneously, indicating the effect of their interaction.

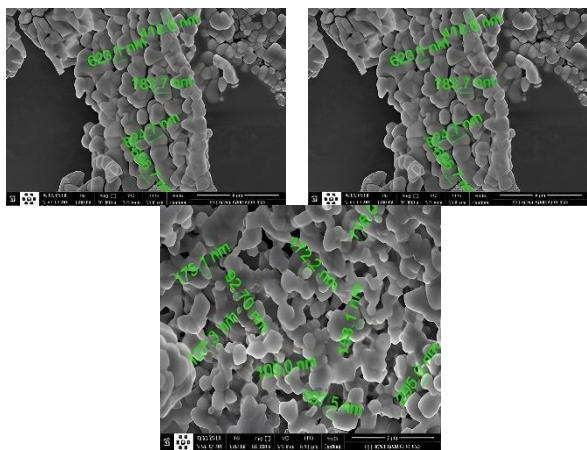


Figure 3. Morphological images obtained from sonication of niosomes particles at 8 minutes (top right), 24 minutes (top left), and 40 minutes (bottom).

The entrapment rate of Curcumin was investigated with three different lipid-to-drug ratios. For a lipid-to-drug ratio of 10, the loading rate was about 73%; for a ratio of 20, the loading rate was about 91%; and for a ratio of 40, it increased up to 95%.

According to the diagram in Figure 4, Curcumin has a slower release rate than Gemcitabine due to its hydrophobic nature. For this reason, 38% of Gemcitabine was released within 48 h, while only 13.5% of Curcumin was released during the same period. It is important to note that the release duration of Curcumin should be longer than that of Gemcitabine because Curcumin is required for its effectiveness (Pastorelli et al., 2018).

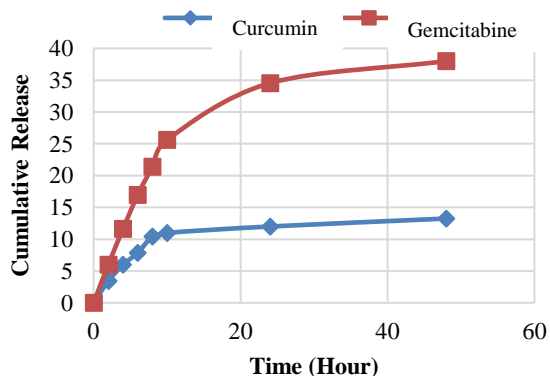


Figure 4. Drug release diagram in co-loading of Curcumin (blue) and Gemcitabine (red).

4. CONCLUSION

The effect of sonication time on the particle morphology and size was investigated. It was observed that increasing the sonication time did not affect particle size; however, the physical energy from ultrasonic waves and the heat generated from the energy conversion of these waves had an adverse effect on the shape of the niosome vesicles, causing them to fuse and their boundaries to collapse into each other. A duration of 24 min was selected as the optimal time for this step.

Then, the effect of increasing the percentage of cholesterol on the loading rate of Curcumin was investigated. An increase in loading was observed due to the hydrophobic property of this drug. However, despite the advantage of increasing drug accumulation in

niosomes, the toxicity caused by the system's components is not negligible. To deliver the same amount of drug, a higher content of niosomes than the drug itself would be required, which, in addition to not being worth the toxicity caused by the system's components, is not cost-effective.

Since the targeting mechanism in this system is passive and requires an appropriate particle size in the range of 100–800 nm, we were able to prepare particles with dimensions of 296 nm, which are suitable for passive tumor targeting.

To evaluate the effect of the hydrophilic drug loading method on the loading percentage and reduction in the release rate, Gemcitabine was stored in niosomes using two different methods. The loading percentages of this drug in the two cases were significantly different_ 40% in the first case and 64% in the second case. This difference was related to the location of Gemcitabine in the niosomes layers. According to the findings, drug release was faster in the first case and slower in the second, which is attributed to the drug being trapped within the lipid layer.

Subsequently, according to the desired outcome of the loading method, both drugs were dissolved in an organic solvent and loaded simultaneously in a passive manner. The percentage of drug loading and their release process indicated that the loading percentage was higher when both drugs were loaded together in the system compared to when they were loaded separately. The difference in the release process also depended on the degree of drug hydrophilicity. Due to its higher hydrophobicity compared to Gemcitabine, Curcumin exhibited a much slower release process. Within 48 hours, 13.25% of the Curcumin drug was released, compared to 38% of the Gemcitabine drug.

5. ACKNOWLEDGEMENT

This student project was financially supported by Materials and Energy Research Center (MERC, Iran) with the project number of 781401051.

REFERENCES

- Kassem, M. A., El-Sawy, H. S., Abd-Allah, F. I., Abdelghany, T. M., & El-Say, K. M. (2017). Maximizing the Therapeutic Efficacy of Imatinib Mesylate-Loaded Niosomes on Human Colon Adenocarcinoma Using Box-Behnken Design. *J Pharm Sci*, 106(1), 111-122. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.07.007>
- Kheiri, H. (2014). Construction of Polyurethane Polymeric-based Nano-carriers for Curcumin in Cancer Therapy. *Modares Journal of Medical Sciences: Pathobiology*, Vol. 17, Pages: 25-39.
- Yang, W., Hu, Q., Xu, Y., Liu, H., & Zhong, L. (2018). Antibody fragment-conjugated Gemcitabine and paclitaxel-based liposome for effective therapeutic efficacy in pancreatic cancer. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 89, 328-335. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.04.011>
- Parsian, M., Mutlu, P., Yalcin, S., Tezcaner, A., & Gunduz, U. (2016). Half generations magnetic PAMAM dendrimers as an effective system for targeted Gemcitabine delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 515(1), 104-113. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.10.015>
- Khoury, H., Deroussent, A., Reddy, L. H., Couvreur, P., Vassal, G., & Paci, A. (2007). Simultaneous determination of Gemcitabine and Gemcitabine-squalene by liquid chromatography–tandem mass spectrometry in human plasma. *Journal of Chromatography B*, 858(1), 71-78. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2007.08.018>
- Mathew, D., & Hsu, W. L. (2018). Antiviral potential of curcumin. *Journal of Functional Foods*, 40, 692-699. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.12.017>
- Bisht, S., Feldmann, G., Soni, S., Ravi, R., Karikar, C., Maitra, A., & Maitra, A. (2007). Polymeric nanoparticle-encapsulated

- curcumin ("nanocurcumin"): a novel strategy for human cancer therapy. *Journal of Nanobiotechnology*, 5(1), 3. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-5-3>
8. Ali, S., Ahmad, A., Banerjee, S., Padhye, S., Dominiak, K., Schaffert, J. M., Wang, Z., Philip, P. A., & Sarkar, F. H. (2010). Gemcitabine sensitivity can be induced in pancreatic cancer cells through modulation of miR-200 and miR-21 expression by curcumin or its analogue CDF. *Cancer Res*, 70(9), 3606-3617. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-09-4598>
 9. Pastorelli, D., Fabricio, A., Giovanis, P., D'Ippolito, S., Fiduccia, P., Soldà, C., Buda, A., Sperti, C., Bardini, R., Da Dalt, G., Rainato, G., Gion, M., & Ursini, F. (2018). Phytosome complex of Curcumin as complementary therapy of advanced pancreatic cancer improves safety and efficacy of gemcitabine: Results of a prospective phase II trial. *Pharmacological Research*, 132. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.03.013>
 10. Hood, E., Gonzalez, M., Plaas, A., Strom, J., & VanAuker, M. (2007). Immuno-targeting of nonionic surfactant vesicles to inflammation. *International Journal of Pharmaceutics*, 339(1), 222-230. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.12.048>
 11. Sharma, V., Anandhakumar, S., & Sasidharan, M. (2015). Self-degrading niosomes for encapsulation of hydrophilic and hydrophobic drugs: An efficient carrier for cancer multi-drug delivery. *Materials Science and Engineering: C*, 56, 393-400. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.06.049>
 12. Xu, H., Paxton, J., Lim, J., Li, Y., & Wu, Z. (2014). Development of a gradient high performance liquid chromatography assay for simultaneous analysis of hydrophilic gemcitabine and lipophilic curcumin using a central composite design and its application in liposome development. *J Pharm Biomed Anal*, 98, 371-378. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.06.022>
 13. Tavano, L., Muzzalupo, R., Picci, N., & De Cindio, B. (2013). Co-encapsulation of lipophilic antioxidants into niosomal carriers: Percutaneous permeation studies for cosmeceutical applications. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, 114C, 144-149. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.09.055>



مقاله‌ی کامل پژوهشی

طراحی و بهینه‌سازی سامانه‌ی نیوزومی با بارگذاری هم‌زمان داروهای جمسیتابین و کورکومین به‌منظور کاربرد در شیمی‌درمانی سرطان

امین رحیمی‌نژاد^۱، مژگان حیدری^{۲*}، فریبا تاج‌آبادی^۲

^۱ دانشجوی دکتری، پژوهشکده‌ی فناوری نانو و مواد پیشرفته، پژوهشگاه مواد و انرژی، کرج، ایران

^۲ دانشیار، پژوهشکده‌ی فناوری نانو و مواد پیشرفته، پژوهشگاه مواد و انرژی، کرج، ایران

تاریخچه‌ی مقاله:

ثبت اولیه: ۱۴۰۳/۱۱/۳۰

بازنگری: ۱۴۰۳/۱۲/۱۳

پذیرش قطعی: ۱۴۰۳/۱۲/۲۸

کلیدواژه‌ها:

نانونیوزوم،

کورکومین،

جمسیتابین،

رهایش هم‌زمان،

رهایش دارو

چکیده سرطان پانکراس از جمله بیماری‌های با مرگ‌ومیر بالا در جهان محسوب می‌شود و تلاش‌های بسیاری برای درمان این بیماری انجام شده است. از جمله داروهای بسیار تأثیرگذار در این بیماری داروی جمسیتابین است. این دارو نیمه‌عمر کوتاهی دارد و پس از مدتی مقاومت دارویی ایجاد می‌کند. به‌منظور بهبود عملکرد این دارو نیاز است تا از حامل برای آن استفاده شود و همچنین داروی دیگری با نام کورکومین هم‌زمان استفاده شود تا تأثیر آن را افزایش دهد. استفاده از سامانه‌های دارورسانی نوین می‌تواند در رفع این چالش مؤثر باشد. به همین منظور، در این تحقیق از سامانه‌ی وزیکولی نیوزومی به‌منظور بارگذاری هم‌زمان دو دارو استفاده شد. به‌منظور طراحی سامانه‌ی مطلوب و مهندسی‌شده، آزمون‌های مختلفی انجام شد. نتایج نشان داد نسبت بهینه‌ی لیپید به دارو باید ۲۰ باشد. همچنین، زمان پخش کردن با فراصوت بهینه حدود ۲۴ دقیقه انتخاب شد که حاصل آن نیوزوم‌هایی با اندازه‌ی ۲۴۱ نانومتر بود که برای عبور از منافذ بین‌یاخته‌ای سلول‌های سرطانی بسیار مناسب است. تصاویر SEM نیز نشان‌دهنده‌ی کروی بودن و تشکیل وزیکول‌ها بود. با بهینه‌سازی پارامترهای مؤثر در ساخت، بارگذاری برای داروی کورکومین به ۹۳ درصد و برای داروی جمسیتابین به ۶۵ درصد رسید. میزان رهایش داروها در بارگذاری هم‌زمان پس از ۴۸ ساعت برای جمسیتابین ۳۸ درصد و برای کورکومین ۱۳/۵ درصد به دست آمد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که سیستم دارورسانی نیوزومی با بارگذاری هم‌زمان داروهای جمسیتابین و کورکومین به‌منظور کاربرد در شیمی‌درمانی سرطان مناسب است.



<https://doi.org/10.30501/jamt.2025.506719.1320>

URL: https://www.jamt.ir/article_217650.html

۱-مقدمه

(Goje et al., 2011). بهره‌مندی از فناوری نانو شیوه‌ی توسعه‌یافته برای مبارزه با سرطان و شکست آن است (Kassem et al., 2017). یکی از این روش‌ها، که در سال‌های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته است، ارسال دارو به تومور توسط کپسوله کردن دارو در یک حامل زیست‌سازگار و ارسال آن به محل تومور سرطانی است (Kheiri, 2014). به‌طورکلی، به سامانه‌های دارورسانی کنترل‌کننده‌ی زمان و مکان آزادسازی دارو اصطلاحاً سامانه‌های «دارورسانی هوشمند» گفته می‌شود. نانوذرات، به‌عنوان حامل‌های دارویی، شکل جدیدی از رسانش دارو به سلول‌های سرطانی را از طریق ورود به روزنه‌های مویرگ‌های توده‌ی سرطانی که تخلخل‌هایی در گستره‌ی بین ۱۰۰ تا ۱۰۰۰

سرطان پانکراس زمانی رخ می‌دهد که سلول‌های غده‌ی پانکراس به‌صورت خارج از کنترل شروع به تکثیر می‌کنند و یک توده تشکیل می‌دهند که توانایی حمله به دیگر بخش‌های بدن را دارد. در ایالات متحده، سرطان پانکراس میزان بالای مرگ‌ومیر و ایجاد بیماری به‌دلیل متاستاز بالا را دارد و پیش‌بینی آن ضعیف است (Hariharan et al., 2008). اثربخشی داروهای شیمی‌درمانی ضدسرطان همراه با عوارض جانبی است. سرطان می‌تواند بدون عوارض جانبی درمان شود، اگر داروهای ضد سرطان در مکان، غلظت و زمان مناسب تحویل داده شوند

عهده‌دار مکاتبات: مژگان حیدری

نشانی: ایران، کرج، پژوهشگاه مواد و انرژی، پژوهشکده‌ی فناوری نانو و مواد پیشرفته

پیام‌نگار: M.Heydari@merc.ac.ir

سرطان پانکراس افزایش دهد. شواهد حاکی از آن است که داروی کورکومین می‌تواند این مشکل را رفع کند ([Barani et al., 2018](#)).

کورکومین^۲ (دی‌فلرویل متان) نوعی داروی گیاهی و ماده‌ی اصلی استخراج‌شده از ریزم (روغن ساقه‌ی زیرزمینی) زردچوبه است که ۷۷ درصد کورکومینوئیدهای زردچوبه را به خود اختصاص داده است ([Mathew & Hsu, 2018](#)). کورکومین نوعی ترکیب پلیفونیک آب‌گریز بسیار مؤثر در برابر بسیاری از سلول‌های سرطانی مانند سرطان‌های پستان، پروستات، استخوان، ریه، دستگاه گوارش و به‌طور خاص سرطان پانکراس است. فعالیت آنتی‌اکسیدانی کورکومین باعث از بین بردن رادیکال‌های آزاد بیولوژیکی است که در طول فرایندهای فیزیولوژیک تولید می‌شوند ([Bisht et al., 2007](#); [Sharma et al., 2015](#)). کورکومین از رسیدن مواد مغذی و اکسیژن به سلول‌های تومور جلوگیری می‌کند و جوانه‌زنی عروق خونی جدید (عروق تومور) از عروق پیش از آن (آنژیوژنز)^۳ را مهار می‌کند. نانوکورکومین همچنین سطوح سیتوکین‌های ضدالتهابی مثل اینترلوکین‌ها^۴ را کاهش می‌دهد و از فعال‌سازی فاکتور رونویسی NF-κB می‌کاهد ([Giri, 2016](#)).

اما کورکومین دارویی به‌شدت آب‌گریز است و به‌تنهایی قادر به رسیدن به سلول هدف نیست. درواقع، به‌دلیل طول عمر کوتاه در سرم، فرصت نمی‌کند سازوکار عمل خود را فعال کند ([Hemmati et al., 2021](#)). بنابراین، نیاز به یک حامل است تا با حفظ کورکومین از متابولیت‌های موجود و افزایش آب‌دوستی آن را حمل کند و به‌صورت هدفمند به سلول‌های سرطانی مورد نظر برساند. نشان داده شده است که نیوزوم‌ها حامل‌های بهتری برای محافظت از کورکومین در برابر تخریب محسوب می‌شوند ([Giri, 2016](#)). نتایج نشان می‌دهد که کورکومین در سلول‌های سرطانی پانکراس آثار ضدتوموری جمسیتابین را تقویت می‌کند ([Mathew & Hsu, 2018](#)). درنتیجه، درمان ترکیبی جمسیتابین و کورکومین نه‌تنها ایمن است، بلکه نرخ پاسخ‌گویی بسیار خوبی در درمان سرطان پانکراس پیشرفته نشان می‌دهد. گفتنی است، در بیماران مبتلا به سرطان پانکراس مقاوم در برابر جمسیتابین،

نانومتر دارند ارائه می‌دهند. این فرایند سبب رسانش غلظت بالایی از دارو به‌طور اختصاصی به سلول‌های سرطانی می‌شود و آثار تخریبی بر روی بافت‌های سالم را کاهش می‌دهد. در اکثر بافت‌های سالم مانند قلب، مغز و شش پیوندهای بین‌باخته‌ای باریکی با اندازه‌ی کمتر از ۱۰ نانومتر وجود دارد. بنابراین، تومورهای موجود در این نوع بافت‌ها را می‌توان به‌شکل انتخابی با ساختن نانوساختارهای دارورسانی بزرگ‌تر از فاصله‌ی بین‌باخته‌ای بافت‌های سالم و کوچک‌تر از تخلخل‌های عروق تومور مورد هدف قرار داد ([Benita, 2005](#)).

یکی از نانوذرات، که در دارورسانی هدفمند استفاده می‌شود، وزیکول‌های نیوزومی هستند. نیوزوم‌ها سامانه‌های کروی شکل زیست‌سازگاری هستند که از سورفکتانت‌های غیریونی تشکیل شده‌اند و، به‌دلیل ماهیت خود، توانایی به دام‌اندازی داروهای آب‌دوست و آب‌گریز را دارند. نیوزوم‌ها توانایی به دام انداختن انواع مختلف داروها، هورمون‌ها، ژن‌ها، پروتئین‌ها، پپتیدها و واکسن‌ها را دارند. همچنین، داروهای ضدسرطان به همراه نیوزوم در مقایسه با داروی آزاد نتایج بهتری دارند ([van Kan, 2012](#); [Davelaar, 2014](#)).

جمسیتابین^۱ (۲ و ۲ دی‌فلورو دی‌اکسی سایتیدین) نوعی آنالوگ نوکلئوزید است که اولین درمان سرطان پانکراس به‌شمار می‌رود ([Yang et al., 2018](#)). این دارو خواص ضدسرطانی خود را در درمان سرطان‌های سینه، کولون و مثانه نشان داده است ([Parsian et al., 2016](#)). جمسیتابین با وزن مولکولی پایین نوعی داروی آب‌دوست محسوب می‌شود که نیمه‌عمر کوتاهی در پلاسما دارد و به‌دلیل طبیعت آب‌دوست نمی‌تواند از غشای سلولی از طریق سازوکار انتشار فعال عبور کند. پس، نیاز است تا با اتصال به یک عامل یا بارگذاری در یک حامل در کاربرد بالینی به کار رود تا، علاوه بر غلبه بر مقاومت دارویی، آن را در مقابل تخریب پلاسما محافظت کند و از این طریق خاصیت ضدسرطانی آن افزایش یابد ([Khoury et al., 2007](#); [Parsian et al., 2016](#)). در سرطان پانکراس، مقاومت به داروی جمسیتابین در طول زمان افزایش می‌یابد. بنابراین، به‌عاملی نیاز است که اثر جمسیتابین و غلبه بر مقاومت شیمیایی به دارو را در درمان

سورفکتانت و کلسترول به نسبت ۱:۱ توزین شد و جداگانه به حلال کلروفرم با غلظت لیپیدی ۰/۰۲ مولار اضافه شد و به مدت ۳۰ دقیقه روی هم‌زن مغناطیسی قرار گرفت. سپس، همی نمونه‌ها با هم ترکیب شدند. برای خارج کردن حلال از دستگاه تبخیرکننده‌ی چرخان^۱ به مدت ۴۰-۶۰ دقیقه و با دور ۱۵۰ و دمای ۶۵ درجه‌ی سلسیوس (Laborota 4000, Heidolph, Germany) استفاده شد. به این ظرف حاوی دولایه‌ی لیپیدی مقداری فسفات بافر سالین اضافه شد و به غلظت ۰/۰۱ مولار رسید. برای همگن شدن ذرات نیوزوم، نمونه به مدت ۲۴ دقیقه در مخزن دستگاه پخش‌کننده‌ی فراصوت حمامی^۲ با دمای ۳۰ درجه‌ی سلسیوس، توان ۱۷۰ وات و فرکانس ۳۵ کیلوهرتز (CODYSON Digital Ultrasonic Cleaner, CD-4820, China) قرار گرفت (Hood et al., 2007).

۲-۲-۳- بارگذاری داروهای جمسیتابین و کورکومین در حامل نیوزومی

تهیه‌ی نیوزوم حاوی دارو تفاوت چندانی با نیوزوم فاقد دارو ندارد. تنها تفاوت این است که داروی آب‌گریز در حلال مربوطه حل شد و در مرحله‌ی قبل از تبخیر حلال به مواد تشکیل‌دهنده‌ی نیوزوم اضافه شد تا حلال توسط دستگاه تبخیرکننده‌ی چرخان خارج شود. داروی آب‌دوست نیز در مرحله‌ی آب‌پوشانی به محتویات لیپیدی نیوزوم اضافه شد (Sharma et al., 2015).

نسبت لیپید به دارو (L/D) (L=Lipid, D=Drug) ۲۰ در نظر گرفته شد و ۴/۳ میلی‌گرم داروی کورکومین در اتانول حل و به محتوای نیوزوم در کلروفرم اضافه شد. سپس، ۳/۱ میلی‌گرم داروی جمسیتابین به مدت ۲۴ ساعت در اتانول حل شد (Yang et al., 2018) و یک بار در مرحله‌ی تشکیل دولایه‌ی لیپیدی اضافه شد و بار دیگر در فسفات بافر سالین حل و در مرحله‌ی آب‌پوشانی اضافه شد (Xu et al., 2014).

۲-۲-۳- مشخصه‌یابی

۲-۳-۱- آنالیز و بررسی مواد و داروها

طیف جذبی هر یک از داروها در محدوده‌ی ۱۹۰ تا ۹۰۰ نانومتر تهیه شد. برای بررسی تداخل دارویی داروها با یکدیگر و با دیگر مواد موجود در ساختار نیوزوم، از جمله اسپن ۶۰،

کورکومین متوسط زمان بقا را افزایش می‌دهد (Ali et al., 2010); در واقع، ترکیب این دو دارو باعث کاهش رشد تومور و آثار ضدالتهابی چشمگیری خواهد شد که بسیار مؤثرتر از زمانی است که هر یک به تنهایی استفاده شوند. لذا، تصمیم گرفته شد در این پژوهش تلاش شده است، با استفاده از قابلیت دولایه بودن نیوزوم و امکان بارگذاری هم‌زمان دو دارو در آن، جمسیتابین و کورکومین با هم بارگذاری شوند و سامانه‌ی مهندسی‌شده‌ی طراحی شود.

۲- مواد و روش تحقیق

۲-۱- مواد

در این پژوهش از اسپن ۶۰ و توین ۶۱ به عنوان سورفکتانت، کلسترول به منظور افزایش سیالیت غشا و از کلروفرم برای حل کردن سورفکتانت‌ها و کلسترول استفاده شد که از شرکت مرک آلمان تهیه شده‌اند. برای محیط بافری نیز از فسفات بافر سالین با pH=۷/۴ شرکت گیبکو امریکا (PBS, Gibco, USA) استفاده شد. اتانول برای حل کردن داروهای جمسیتابین و کورکومین از شرکت هامون طب ایران تهیه شد. داروهای جمسیتابین و کورکومین به ترتیب از شرکت‌های سیگما و مرک آلمان تهیه شدند.

۲-۲- ساخت

۲-۲-۱- فسفات بافر سالین (PBS)

برای تهیه‌ی بافر PBS، مطابق با دستورالعمل مندرج بر محصول، میزان ۹۸۰ میلی‌گرم از پودر به ۱۰۰ میلی‌لیتر آب دی‌یونیزه اضافه و به آن اجازه داده شد به آرامی حل شود (Monteith, 2018).

۲-۲-۲- تهیه‌ی نیوزوم به روش آب‌پوشانی لایه‌ی نازک

برای تهیه‌ی نیوزوم در این پژوهش از اسپن ۶۰، توین ۶۱ و کلسترول به ترتیب با نسبت ۰/۹: ۰/۱: ۱ استفاده شد (Hood et al., 2007). حضور میزان بسیار کمی توین ۶۱ به منظور اصلاح سطح برای ادامه‌ی این مطالعه در نظر گرفته شد. روش آب‌پوشانی لایه‌ی نازک با تکرارپذیری بالا و سهولت اجرا به عنوان روش تهیه‌ی نیوزوم انتخاب شد (Sharma et al., 2015). بدین منظور، ابتدا مواد تشکیل‌دهنده‌ی نیوزوم شامل

۲-۳-۵- تعیین میزان بارگذاری داروها

پس از اتمام مراحل ساخت، نمونه‌ها در دستگاه سانتریفیوژ به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۱۵۰۰۰ دور بر دقیقه قرار گرفتند (Sharma et al., 2015). طی این فرایند نیوزوم‌های حاوی دارو در انتهای فالكون ته‌نشین شدند. سپس، در طول موج بیشینه‌ی دارو، میزان عدد جذب ثبت شد و با توجه به نمودار استاندارد جذب-غلظت میزان داروی بارگذاری‌نشده تعیین (Farazi et al., 2017) و با استفاده از رابطه‌ی زیر میزان بارگذاری دارو در سامانه محاسبه شد.

$$\%EE = (W_T - W_F) \times 100 / W_T \quad (1)$$

در این رابطه، $EE\%$ درصد داروی بارگذاری‌شده در نیوزوم‌ها، W_T غلظت کل داروی استفاده‌شده و W_F غلظت داروی آزادشده است (Sharma et al., 2015).

۲-۳-۶- مقایسه‌ی میزان بارگذاری دارو در دو حالت تک‌دارو و دو-دارو

برای این منظور، داروهای جمسیتابین و کورکومین هرکدام جداگانه و نیز بار دیگر هر دو هم‌زمان در نیوزوم بارگذاری شدند. نمونه‌های حاوی یک دارو نمونه‌ی کنترل و به‌منظور مقایسه با نمونه‌ی حاوی دو-دارو در نظر گرفته شد. درصد بارگذاری داروها در هر دو حالت محاسبه و مقایسه شد.

۲-۳-۷- مقایسه‌ی میزان بارگذاری داروی جمسیتابین به دو روش آب‌دوست و آب‌گریز

داروی جمسیتابین یک بار به روش آب‌گریز در حلال اتانول حل شد و قبل از مرحله‌ی روتاری به ترکیب نیوزومی محلول در کلروفرم اضافه شد (Yang et al., 2018). بار دیگر، در فسفات بافر سالین حل شد و در مرحله‌ی آب‌پوشانی به دولایه‌ی لیپیدی اضافه شد (Xu et al., 2014). سپس، میزان بارگذاری و درصد رهایش آن در هر دو روش محاسبه و بررسی شد.

۲-۳-۸- بررسی روند رهایش دارو

حجم معین از حامل حاوی دارو در ظرف ریخته شد و در انکوباتور تکان‌دهنده^۲ با دمای بدن (۳۷ درجه‌ی سلسیوس) و سرعت ۲۰۰ دور بر دقیقه به‌منظور شبیه‌سازی شرایط بدن قرار گرفت.

تویین ۶۱ و کلسترویل، میزان جذب هریک در بیشترین طول موج (λ_{max}) داروها بررسی شد.

۲-۳-۲- رسم نمودار استاندارد جذب-غلظت داروها در دستگاه طیف‌سنج مرئی-فرابنفش

برای رسم این نمودار، چند نمونه با غلظت‌های مختلف هر دارو تهیه شد و با استفاده از دستگاه طیف‌سنجی مرئی-فرابنفش^۱ (UV-Visible Spectroscopy, SPECORD 210, Analytik (Jena AG, Germany) انجام شد. میزان جذب هریک به دست آمد. این غلظت‌ها برای داروی جمسیتابین ۵، ۱۰، ۲۰، ۵۰، ۸۰، ۱۰۰ و برای کورکومین ۰/۵، ۱، ۵، ۱۰، ۱۵، ۳۰ و ۴۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر در نظر گرفته شد. از آنجاکه رهایش این دو دارو در PBS است، نمودار منحنی استاندارد نیز باید در PBS رسم شود. اما، به‌دلیل حد حلالیت کم داروی کورکومین در آب (حدود ۰/۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) (Jyoti et al., 2016)، برای این کار ابتدا یک محلول غلیظ از کورکومین در اتانول (یک میلی‌گرم در یک میلی‌لیتر) تهیه شد و سپس با PBS رقیق شد.

۲-۳-۳- تعیین زمان مناسب پخش کردن با فراصوت

پخش کردن با فراصوت توسط دستگاه دیجیتالی فراصوت CODYSON Digital Ultrasonic Cleaner, CD-4820, (China) با توان ۱۷۰ وات و فرکانس ۳۵ کیلوهرتز انجام شد. زمان انجام فرایند بر کاهش اندازه، همگن شدن ذرات و توزیع یکنواخت اندازه‌ی ذرات تأثیرگذار است. برای یافتن زمان بهینه‌ی استفاده از پخش‌کننده‌ی فراصوت به‌ترتیب از زمان‌های ۸، ۲۴ و ۳۲ دقیقه استفاده شد و اندازه‌ی ذرات با استفاده از دستگاه پراکندگی دینامیکی نور (DLS) اندازه‌گیری شد (Thongpon et al., 2025).

۲-۳-۴- تعیین نسبت بهینه‌ی چربی به دارو (L/D)

اعداد ۱۰، ۲۰ و ۴۰ برای نسبت لیپید به داروی (L/D) کورکومین در نظر گرفته شد. سپس، دارو در اتانول حل و به محتوای نیوزوم در کلروفرم اضافه شد (Gugleva et al., 2022). به این ترتیب، سه نمونه با نسبت‌های متفاوت (L/D) تهیه شدند. سپس، با محاسبه‌ی درصد انباشت دارو در هریک، نسبت بهینه مشخص شد.

۲-۳-۱۰- ریخت‌شناسی نیوزوم‌ها

برای بررسی ریخت‌شناسی نیوزوم‌ها از میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی (FESEM)، (Seron Technology,) (AIS-2100, Korea) استفاده شد. سوسپانسیون تهیه شده ۴۰ برابر رقیق شد و به مدت ۲۴ ساعت در دستگاه خشک‌کن انجمادی Freeze Dryer, Alpha 1-2 LD Plus, Martin-Christ,) (Germany) قرار گرفت.

۳- نتایج و بحث

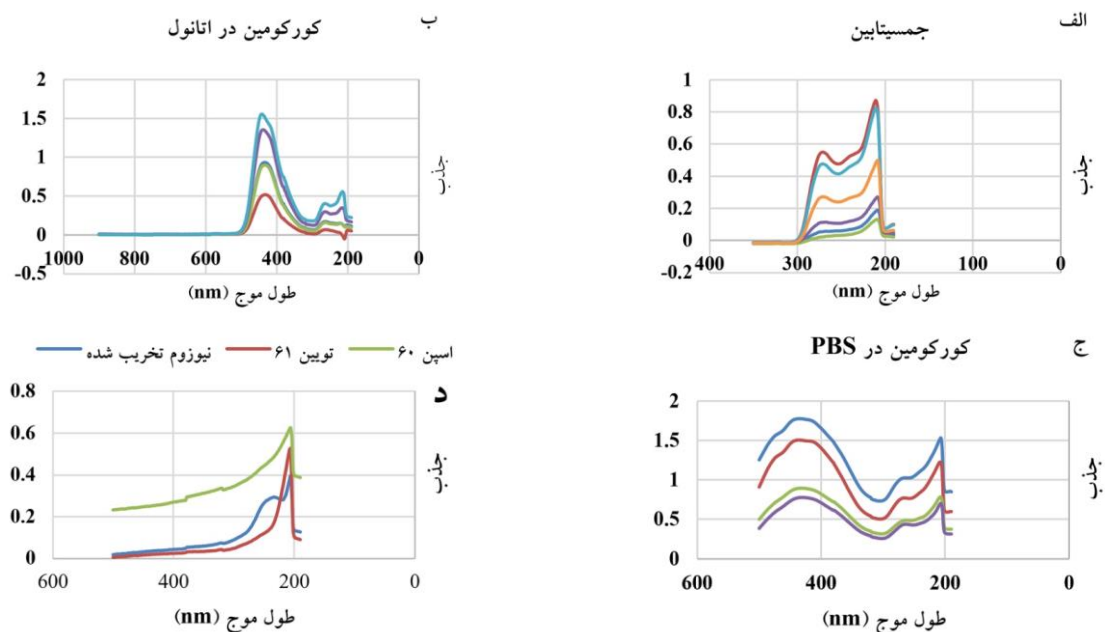
۳-۱- طیف جذبی داروی جمسیتابین، کورکومین و اجزای نیوزوم

در شکل ۱، طیف جذبی داروهای جمسیتابین (شکل ۱-ا) الف)، کورکومین در حلال اتانول (شکل ۱-ب) و حلال فسفات بافر سالین (شکل ۱-ج) و همچنین اجزای تشکیل‌دهنده نیوزوم (شکل ۱-د) قابل مشاهده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، همه‌ی غلظت‌های جمسیتابین در طول موج ۲۷۰ نانومتر بیشترین جذب را از خود نشان داده است (Song et al., 2014; Xu et al., 2014). غلظت‌های مختلف کورکومین در طول موج ۴۲۰ نانومتر (در فسفات بافر سالین) و در ۴۳۴ نانومتر (در اتانول) بیشترین جذب را از خود نشان داده‌اند که کاملاً مطابق با مقالات است (Xu et al., 2014).

سپس، در زمان‌های مقرر (۲، ۴، ۶، ۸، ۱۰، ۲۴ و ۴۸ ساعت) نمونه‌ی سانتریفیوژ شده و داروهای رهایش‌یافته اندازه‌گیری شدند. از آنجاکه داروی کورکومین به شدت آب‌گریز است و حلالیت آن در آب بسیار ناچیز است، میزان رهایش آن با استفاده از منحنی استاندارد کورکومین در اتانول بررسی شد (Sharma et al., 2015). برای محاسبه‌ی رهایش جمسیتابین در شیوه‌ی بارگذاری به روش دو دارو به دلیل اینکه داروی کورکومین نیز یک پیک کوچک در ۲۷۰ نانومتر دارد، ابتدا با استفاده از غلظت‌های معلوم یک منحنی استاندارد برای کورکومین در ۲۷۰ نانومتر رسم شد. سپس، غلظت داروی کورکومین در طول موج بیشینه‌ی خود (۴۲۰ نانومتر) محاسبه شد و در هر نقطه‌ی زمانی این غلظت در معادله‌ی حاصل از منحنی جذب-غلظت کورکومین در ۲۷۰ نانومتر قرار داده شد و جذب متناظر به دست آمد. از تفاضل جذب این دو دارو در ۲۷۰ نانومتر، جذب خالص جمسیتابین در این طول موج به دست آمد.

۲-۳-۹- بررسی توزیع اندازه‌ی ذرات

به منظور بررسی توزیع اندازه‌ی ذرات از روش پراکندگی دینامیکی نور^۱ (Zetasizer Nano ZS, model 3000HAs, Malvern, UK) با غلظت ۰/۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر محلول نیوزومی استفاده شد.



شکل ۱. الف) طیف جذبی داروهای جمسیتابین در PBS، ب) کورکومین در اتانول، ج) کورکومین در PBS، و د) اسپن ۶۰، توین ۶۱ و نیوزوم تخریب‌شده در PBS

اندازه‌ی ذرات در نیوزوم‌های خالی ۲۹۷ نانومتر و در نیوزوم‌های حاوی دارو ۳۱۵ نانومتر است. همچنین، شاخص پراکنندگی (Polydispersity Index=PdI) در حالت اول ۰/۲ و در حالت دوم ۰/۳ است. مقدار PdI حدود ۰/۲ باریک بودن منحنی توزیع اندازه‌ی ذرات را نشان می‌دهد. به‌طور کلی، مقادیر PdI کمتر از ۰/۳ نشان‌دهنده‌ی توزیع اندازه‌ی ذرات مناسب و کیفیت خوب سامانه‌های کلئیدی است (Tavano et al., 2013). نیوزوم‌های ساخته‌شده از توپین ۸۰ حاوی دو داروی کورکومین و دوکسوروبیسین اندازه‌ای مشابه یعنی 250 ± 20 نانومتر داشتند (Sharma et al., 2015). نیوزوم‌هایی با ترکیب مشابه این پروژه با اندازه‌ی ۵۷۰ نانومتر تهیه شد که البته بزرگ‌تر بودن اندازه‌ی این نیوزوم‌ها به دلیل حضور آنتی‌بادی در ساختار آن‌ها است (Hood et al., 2007).

همان‌طوری که مشاهده می‌شود، اندازه‌ی نیوزوم‌های حاوی دارو اندکی از نیوزوم‌های خالی از دارو بزرگ‌تر است که این تفاوت به افزایش حجم دولایه‌ی چربی به دلیل حضور دارو در آن مربوط می‌شود. اندازه‌ی لیپوزوم‌های به‌دست‌آمده توسط یانگ و همکاران (Yang et al., 2018) نیز پیش از بارگذاری دارو ۱۱۵ نانومتر بود و پس از انباشت جمسیتابین و پاکلی تاکسل به ۱۳۵ نانومتر افزایش یافت (Yang et al., 2018).

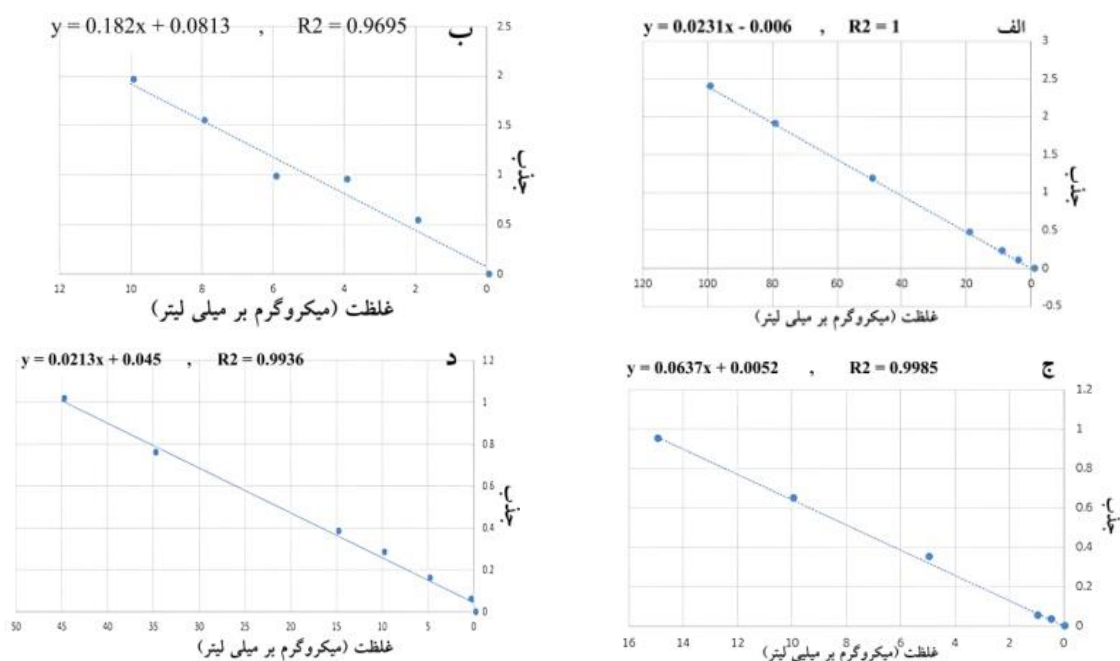
در طول موج ۲۷۰ نانومتر، که طول موج بیشینه‌ی داروی جمسیتابین نیز هست، بیشینه‌ی دیگری مشهود است. از آنجاکه در مایع‌رویی^۱، علاوه بر داروها، نیوزوم تخریب‌شده نیز وجود دارد، نیاز است تا طیف جذبی نیوزوم نیز تهیه شود (شکل ۱-د) و رفتار آن در طول موج‌های بیشینه‌ی هر دو دارو بررسی شود. هرچند این مواد در ۲۷۰ نانومتر و ۴۲۰ نانومتر بیشترین جذب را نشان نمی‌دهند، همین میزان جذب هم در صورتی که در نظر گرفته نشود باعث خطا می‌شود.

۲-۳- منحنی استاندارد جذب-غلظت

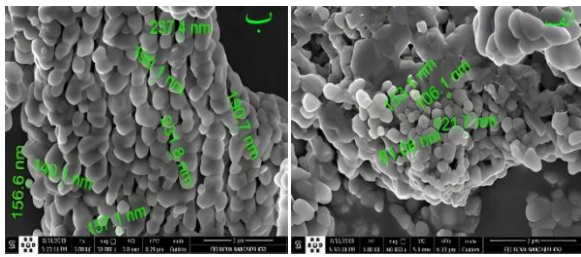
منحنی استاندارد متناظر با هر نمونه در بیشینه‌ی جذب هر دارو رسم شد. از آنجاکه داروی کورکومین در طول موج بیشینه‌ی داروی جمسیتابین (۲۷۰ نانومتر) نیز بیشینه‌ی جذب را نشان می‌دهد، غلظت‌هایی از کورکومین در PBS ساخته شد، جذب آن‌ها در طول موج ۲۷۰ نانومتر خوانش شد و منحنی استاندارد آن در این طول موج رسم شد (شکل ۲).

۳-۳- بررسی توزیع اندازه‌ی ذرات

نیوزوم‌ها در دو حالت همراه با دارو و بدون آن تهیه شدند و اندازه‌ی آن‌ها توسط روش پراکنندگی دینامیکی نور تعیین شد. نتایج حاصل از این آزمون (شکل ۳) نشان می‌دهد که متوسط



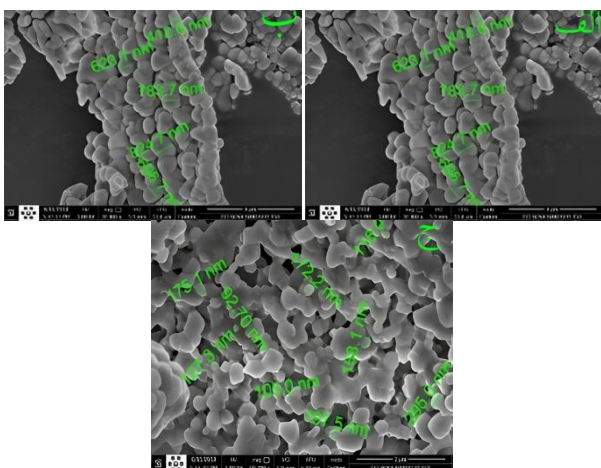
شکل ۲. الف) منحنی‌های استاندارد رسم‌شده برای داروی جمسیتابین در PBS در طول موج ۲۷۰ نانومتر، ب) داروی کورکومین در اتانول در طول موج ۴۳۴ نانومتر، ج) داروی کورکومین در PBS در طول موج ۴۲۰ نانومتر، و د) داروی کورکومین در PBS در طول موج ۲۷۰ نانومتر



شکل ۴. تصاویر ریخت‌شناسی حاصل از آزمون FESEM: (الف) نیوزوم‌های بدون دارو، و (ب) نیوزوم‌های حاوی دارو

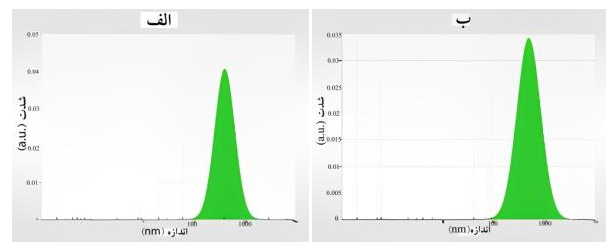
۳-۵- بررسی اثر زمان پخش‌کننده فراصوت بر ریخت‌شناسی نیوزوم

همان‌طور که در جدول ۱ نتایج حاصل از پخش‌کننده فراصوت نمونه‌های نیوزومی نشان می‌دهد، مدت زمان بهینه برای انجام این فرایند ۲۴ دقیقه است. با مشاهده تصاویر ریخت‌شناسی نمونه‌ها که در شکل ۴ قابل مشاهده است، در ۴۰ دقیقه (شکل ۵-ج)، و زیکول‌های نیوزومی دچار درهم‌فرورفتگی شده‌اند. پس، نتیجه گرفته می‌شود که نه تنها زمان بیشتر استفاده از پخش‌کننده فراصوت اثری بر کاهش بیشتر اندازه‌ی ذرات ندارد، بلکه تنش حاصل از انرژی مکانیکی و نیز گرمای ایجادشده توسط امواج فراصوت بر اثر طولانی شدن زمان فرایند باعث هم‌جوشی مرز ذرات نیوزوم شده است. پژوهشی مشابه نیز زمان ۳۰ دقیقه را برای قرار دادن نیوزوم‌های ساخته‌شده از توپین ۶۰ در پخش‌کننده فراصوت حمامی مناسب دانست (Tavano et al., 2013).



شکل ۵. تصاویر ریخت‌شناسی حاصل از ذرات نیوزوم پس از استفاده از پخش‌کننده فراصوت در (الف) ۸ دقیقه، (ب) ۲۴ دقیقه، و (ج) ۴۰ دقیقه

نهایتاً یانگ و همکاران (Yang et al., 2018) و همچنین فان و همکاران (Fan et al., 2017) این اندازه‌ی ذرات را برای بهره‌مندی از اثر افزایش نفوذپذیری و احتباس^۱ (EPR) مناسب شمردند و این مطلب گواهی بر افزایش احتمال حضور نانوسامانه‌های حاصل در بافت تومور و تجمع آن‌ها در بافت سرطانی است، علاوه بر اینکه بار منفی سطح باعث کاهش اتصالات غیراختصاصی نیز می‌شود (Fan et al., 2017).



شکل ۳. (الف) نمودار اندازه و پراکندگی نانوسامانه‌های نیوزومی خالی، و (ب) نیوزوم‌های حاوی دارو

۳-۴- بررسی ریخت‌شناسی نیوزوم‌ها

تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی (FESEM) مربوط به ریخت‌شناسی نیوزوم‌ها در شکل ۴ قابل مشاهده است. تصاویر گواه نسبتاً کروی بودن نیوزوم‌های تهیه‌شده است. اجرای این آزمون نیازمند تمهیداتی از جمله قرار گرفتن نمونه در خشک‌کن انجمادی است. پس، طبیعی است با خروج حلال و به دست آمدن پودر، ذرات با فاصله‌ی خیلی کمتری در کنار یکدیگر قرار گیرند. میانگین اندازه‌ی ذرات با استفاده از نرم‌افزار ImageJ در تصویر سمت راست ۱۱۵/۴۹ نانومتر و در تصویر سمت چپ ۱۸۶/۲۵ نانومتر محاسبه شد. اختلاف این میانگین‌ها با میانگین اندازه‌ی به‌دست‌آمده از آزمون DLS به دلیل حذف محیط آبی است. ذرات در محیط آبی، به دلیل تشکیل لایه‌ی دوگانه، مقداری بزرگ‌تر می‌شوند و البته به دلیل وجود همین شرایط داخل بدن باید به اندازه‌های حاصل از آزمون DLS استناد کرد و تصاویر SEM را فقط برای بررسی ریخت ذرات و البته اطمینان از تطابق با DLS استفاده کرد. در مطالعه‌ی دیگر نیز با گزارش تصاویر SEM و نیز اندازه‌ی نیوزوم‌های حاصل از آزمون DLS بر این نتایج صحه گذاشتند (Sharma et al., 2015).

و همکاران (Dora et al., 2017)، با بررسی میزان حلالیت جمسیتابین در حلال‌های مختلف، اتانول را بهترین حلال این دارو دانستند.

جدول ۲. درصد بارگذاری داروهای کورکومین و جمسیتابین با پروتکل‌های بارگذاری متفاوت (%EE = Encapsulation Efficiency)

درصد بارگذاری (%EE)	پروتکل بارگذاری دارو
۷۳/۳۴	کورکومین به تنهایی بارگذاری شود (نمونه‌ی کنترل)
۹۳/۰۲	بارگذاری کورکومین به همراه داروی دوم (نمونه‌ی کنترل)
۴۰	بارگذاری جمسیتابین در مرحله‌ی آب‌پوشانی (نمونه‌ی کنترل)
۶۴	بارگذاری جمسیتابین در مرحله‌ی تشکیل لایه‌ی چربی (نمونه‌ی کنترل)
۶۵/۳۲	بارگذاری جمسیتابین به همراه داروی دوم

۳-۷- مقایسه‌ی درصد بارگذاری داروی کورکومین بر حسب نسبت چربی به دارو (L/D)

میزان به‌دام‌افتادگی داروی کورکومین با سه نسبت متفاوت چربی به دارو بررسی شد که نتایج آن در جدول ۳ آمده است. برای نسبت چربی به دارو ۱۰ میزان بارگذاری حدود ۷۳ درصد، نسبت ۲۰ میزان بارگذاری حدود ۹۱ درصد و برای نسبت ۴۰ این عدد ۹۵ درصد بود. از آنجاکه کورکومین یک داروی آب‌گریز است، درصد بارگذاری با افزایش درصد کلسترول بیشتر می‌شود و نیز پیش‌بینی می‌شود رهايش آهسته‌تری نشان دهد. اما نسبت نیوزوم به دارو، یعنی کلسترول و سورفکتانتی که این میزان دارو را حمل می‌کند، بسیار بالا است و، علاوه بر مقرون‌به‌صرفه نبودن، سمیت ایجاد می‌کند. لذا، این درصد بارگذاری بالاتر سمیت ناشی از نیوزوم را جبران نمی‌کند. به نظر می‌رسد میزان بهینه‌ی این نسبت ۲۰ باشد؛ زیرا درصد بارگذاری در تغییر نسبت ۱۰ به ۲۰ افزایش چشمگیری داشته است، اما این میزان از نسبت ۲۰ به ۴۰ با وجود اختلاف زیاد L/D چندان تفاوتی نداشته است و نرخ افزایش درصد بارگذاری بسیار کند است. علاوه بر این، افزایش میزان چربی زیادتر از حد بهینه موجب افزایش گران‌روی ساختار، تجمع و چسبندگی نیوزوم‌ها به یکدیگر و نیز جلوگیری از رهايش مطلوب دارو خواهد شد. چنین افزایشی در مطالعه‌ای

جدول ۱. مقایسه‌ی میانگین اندازه‌ی نانوسامانه‌ی نیوزومی در سه مدت زمان متفاوت استفاده از پخش‌کننده‌ی فراصوت

زمان استفاده از پخش‌کننده‌ی فراصوت (دقیقه)	۸	۲۴	۴۰
میانگین اندازه‌ی ذرات (nm)	۵۰۹/۵۸	۲۴۱/۲۶	۲۷۰/۵

۳-۶- محاسبه‌ی درصد بارگذاری داروها

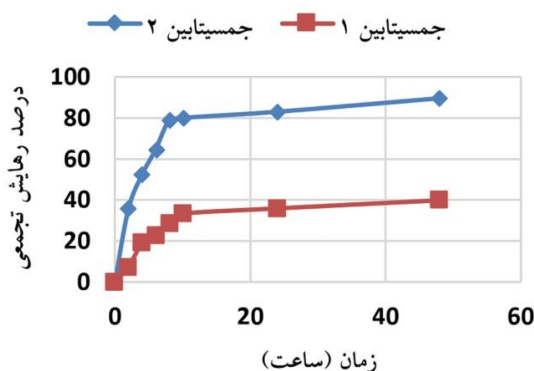
جدول ۲ میزان بارگذاری داروی^۱ کورکومین را به‌تنهایی حدود ۷۳ درصد و در بارگذاری هم‌زمان با داروی جمسیتابین حدود ۹۳ درصد نشان می‌دهد. همچنین، میزان بارگذاری داروی جمسیتابین در مرحله‌ی آب‌پوشانی ۴۰ درصد، در مرحله‌ی تشکیل لایه‌ی چربی حدود ۶۴ درصد و در صورت بارگذاری هم‌زمان با داروی کورکومین حدود ۶۵ درصد است. همان‌طور که مشهود است، داروها در نمونه‌های کنترل، که به‌تنهایی بارگذاری شده‌اند، درصد بارگذاری کمتری از زمانی دارند که هر دو دارو هم‌زمان بارگذاری شده‌اند و این می‌تواند گویای اثر تعامل دو دارو بر هم باشد. به نظر می‌رسد برهم‌کنش‌های دو دارو با هم شرایطی را فراهم کرده تا اتصالات موجود نگهداشت این دو دارو را در کنار هم و داخل حامل تقویت کند (Castelli et al., 2005).

اختلاف فاحش بازده بارگذاری داروی جمسیتابین در دو پروتکل ذکرشده تأمل‌برانگیز است. شاید بتوان این پدیده را به تفاوت در نحوه‌ی بارگذاری دارو در حامل نسبت داد و این‌گونه توجیه کرد که وقتی دارو در حلال آلی حل و در مرحله‌ی تشکیل لایه‌ی لپیدی اضافه می‌شود، این شانس را دارد که، علاوه بر مرحله‌ی آب‌پوشانی، در مرحله‌ی تشکیل این لایه نیز بارگذاری شود. لذا، احتمال حضور آن در مرکز دولایه‌ی سامانه‌ی نیوزومی به مراتب افزایش یافته است. کاستلی و همکاران (Castelli et al., 2005) نیز حضور داروی جمسیتابین در مرکز و غشای نیوزوم را به‌دلیل ساختار این دارو دانستند که می‌تواند در هر دو حلال آبی و آلی حل شود و، علاوه بر امکان حضور در قسمت آب‌گریز، توانایی برقراری پیوند با سطح آب‌دوست را هم دارد. از طرفی، افزایش انحلال‌پذیری جمسیتابین در اتانول در مقایسه با آب در ایجاد اتصال با ساختار نیوزوم و در نتیجه افزایش درصد بارگذاری آن اثرگذار است. همان‌طوری که دورا

تمایل بالاتری به دولایه‌ی چربی می‌چسبد و پیوند قوی‌تری با غشا برقرار می‌کند که شکستن این اتصال به‌راحتی انجام نمی‌شود (Yang et al., 2018).

۳-۹- درصد رهائش تجمعی داروی جمستابین

همان‌طور که در نمودار شکل ۷ مشاهده می‌شود، روش بارگذاری در مرحله‌ی تشکیل لایه‌ی چربی نه‌تنها درصد بارگذاری بیشتری را در پی داشت، بلکه رهائش کنترل‌شده‌تری (نمودار قرمز) نیز دارد. در ۴۸ ساعت ۴۰ درصد جمستابین از نیوزوم آزاد شده است.



شکل ۷. نمودار درصد رهائش تجمعی داروی جمستابین

(نمودار آبی مربوط به روش بارگذاری در مرحله آب‌پوشانی و نمودار قرمز مربوط به روش بارگذاری در مرحله‌ی تشکیل لایه‌ی چربی است).

این در صورتی است که داروی جمستابین بارگذاری شده در مرحله‌ی آب‌پوشانی، که در نمودار آبی‌رنگ شکل ۷ مشخص است، در این مدت تقریباً کاملاً رهائش یافته است. دلیل این اختلاف حضور جمستابین در دولایه‌ی چربی است که آب‌گریزی این ناحیه به دارو اجازه‌ی خروج نمی‌دهد. در مقابل داروی موجود در سطح آب‌دوست مقاومت کمتری در برابر محیط نشان می‌دهد. گفتنی است که رهائش انفجاری در ابتدای نمودار به‌دلیل پدیده‌ی انتشار حاصل از تفاوت غلظت است. این دارو ممکن است مولکول‌های با اتصالات ضعیف به سامانه باشد یا داروی موجود در بین زنجیره‌های اسید چرب که، به‌دلیل حجم زیاد بافر خالی از دارو، یونیزه می‌شود و تا رسیدن به تعادل نسبی این رهائش ادامه می‌یابد (Wissing et al., 2004). شارما و همکاران (Sharma et al., 2015) نیز بر این مهم اقرار داشتند و تفاوت غلظت حامل و محیط را دلیل درصد رهائش بیشتر در ساعات اولیه دانستند.

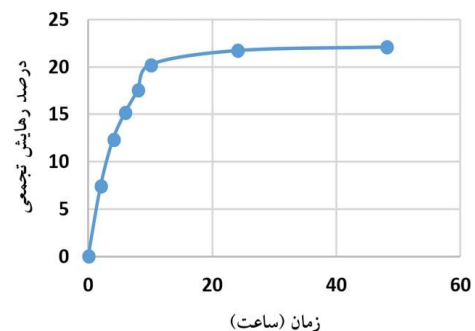
درباره‌ی افزایش درصد بارگذاری در مقایسه با افزایش نسبت چربی برای داروهای آب‌دوست و آب‌گریز مشاهده شده است (Haeri et al., 2014).

جدول ۳. درصد بارگذاری داروی کورکومین بر حسب میزان چربی به دارو (L/D) (EE = Encapsulation Efficiency %)

نسبت چربی به دارو (L/D)	درصد بارگذاری (%EE)
۱۰	۷۳/۳۴
۲۰	۹۱/۲
۴۰	۹۵

۳-۸- درصد رهائش تجمعی داروی کورکومین

نمودار شکل ۶ نشان‌دهنده‌ی درصد رهائش تجمعی داروی کورکومین است.



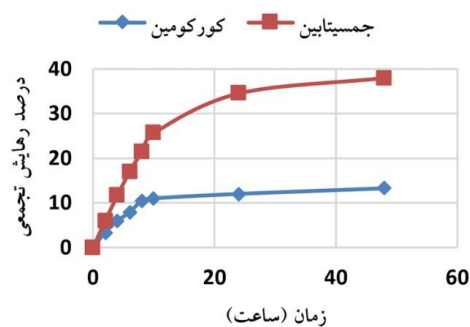
شکل ۶. نمودار درصد رهائش تجمعی داروی کورکومین

همان‌طور که مشاهده شد، پس از یک رهائش انفجاری (حدود ۲۰ درصد) در ۱۰ ساعت ابتدایی، رهائش آهسته‌تر شد. رهائش انفجاری در ساعات ابتدایی به‌دلیل تفاوت غلظت با محیط است و شامل مولکول‌های با اتصال ضعیف به سطح و زیکول یا دولایه‌ی لپیدی است. کورکومین یک داروی آب‌گریز است و در غشای نیوزوم ذخیره می‌شود. به همین دلیل، رهائش کندتری دارد. حضور کلسترول در غشای نیوزوم عامل بسیار مهمی در این رهائش آهسته است. در واقع، کلسترول نه‌تنها درصد بارگذاری را بالا می‌برد، بلکه به‌دلیل پیوندی که با داروها برقرار می‌کند در کاهش سرعت رهائش نیز نقش دارد. در مطالعه‌ی با ذکر این نکته، رهائش آهسته‌ی دارو از سامانه‌ی نیوزومی را این‌گونه توجیه می‌کنند و نیز متذکر می‌شوند که نسبت سورفکتانت به کلسترول ۱:۱، علاوه بر بالاترین درصد بارگذاری، کندترین رهائش را دارد (Tavano et al., 2014). در مطالعه‌ی دیگری، علت رهائش آهسته‌ی داروی آب‌گریز را طبیعت این دارو دانستند و بیان کردند که داروی آب‌گریز با

۳-۱۰- درصد رهایش در بارگذاری هم‌زمان

با توجه به نمودار شکل ۸ داروی کورکومین رهایش آهسته‌تری از داروی جمسیتابین دارد و این موضوع به دلیل خاصیت آب‌گریزی این دارو است. به همین علت، در طول ۴۸ ساعت داروی جمسیتابین ۳۸ درصد رهایش یافته است، در صورتی که داروی کورکومین در همین مدت تنها ۱۳/۵ درصد آزاد شده است. نکته‌ی حائز اهمیت این است که زمان رهایش کورکومین باید بیشتر از رهایش جمسیتابین باشد؛ چراکه داروی جمسیتابین برای اثربخشی، طبق آنچه توضیح داده شد، به وجود داروی کورکومین نیازمند است (Pastorelli et al., 2018; Xu et al., 2014).

در تحقیقات دیگری، حمل هم‌زمان دو دارو را به چند دلیل برتر از رسانش تک‌دارویی دانستند. ابتدا اظهار داشتند حمل هم‌زمان دو دارو باعث افزایش زمان گردش در خون می‌شود. علاوه بر این، هماهنگی آزادسازی دو دارو باعث اثرگذاری مطلوب و بیشتری از حالت تک‌دارو است. حمل میزان بیشتری دارو در یک حامل نه‌تنها مقرون‌به‌صرفه است، بلکه سمیت حاصل از حامل را نیز کاهش می‌دهد (Tavano et al., 2013). داروی جمسیتابین به‌عنوان یک داروی آب‌دوست روی پوسته‌ی چربی حاوی داروی کورکومین را همچون یک لایه‌ی درشت مولکول^۱ هیدرولیکی می‌پوشاند و نقش مانع برای رهایش داروی آب‌گریز موجود در دولایه‌ی چربی را ایفا می‌کند. حذف این پوشش به‌مرور باعث در معرض قرار گرفتن داروی آب‌گریز و در نتیجه آزادسازی و انتشار هم‌زمان دو دارو در محیط لیزوزوم با pH= ۵ خواهد شد. رهایش هم‌زمان داروهای جمسیتابین و دوسه‌تاکسل (Docetaxel) را نیز فن و همکاران به همین شیوه توجیه کرده‌اند (Fan et al., 2017).



شکل ۸. نمودار رهایش داروها در بارگذاری هم‌زمان

۴- نتیجه‌گیری

اثر زمان فرایند فراصوت بر ریخت‌شناسی و اندازه‌ی ذرات بررسی شد و زمان ۲۴ دقیقه به‌عنوان زمان بهینه برای این مرحله انتخاب شد.

سپس، اثر افزایش درصد کلسترول بر میزان بارگذاری داروی کورکومین بررسی شد و، به دلیل خاصیت آب‌گریزی دارو، باعث افزایش بارگذاری شد. اما، علی‌رغم مطلوبیت افزایش انباشت دارو در نیوزوم، سمیت ناشی از محتوای سامانه قابل‌اغماض نیست؛ زیرا برای رساندن میزان برابر دارو به محتوای بیشتری از نیوزوم در مقایسه با دارو نیاز خواهد بود که این افزایش درصد بارگذاری، علاوه بر اینکه ارزش سمیت ناشی از اجزای سازنده‌ی سامانه را ندارد، مقرون‌به‌صرفه نیز نیست.

با توجه به اینکه هدف‌گیری مورد نظر در این سامانه از نوع غیرفعال است و نیازمند اندازه‌ی ذرات مناسب در محدوده‌ی ۱۰۰ تا ۸۰۰ نانومتر است، ذرات با ابعاد ۲۹۶ نانومتر تهیه شدند که این میزان برای هدف‌گیری غیرفعال تومور مناسب است.

داروی جمسیتابین به دو صورت در نیوزوم ذخیره شد. مشاهده شد درصد بارگذاری این دارو در حالت بارگذاری به‌صورت آب‌دوست ۴۰ درصد و در حالت بارگذاری به‌صورت آب‌گریز ۶۴ درصد است. از طرفی، رهایش دارو در حالت اول با سرعت بیشتری انجام شد و در حالت دوم آهسته‌تر بود.

درصد بارگذاری داروها و روند رهایش آن‌ها نشان داد که درصد بارگذاری، در حالتی که هر دو دارو با هم در سامانه بارگذاری شوند، در مقایسه با زمانی که جداگانه هستند، میزان بالاتری را نشان می‌دهند. داروی کورکومین، به دلیل آب‌گریزی بالاتر از جمسیتابین، روند رهایش بسیار کندتری دارد، به‌صورتی که طی ۴۸ ساعت ۱۳/۲۵ درصد داروی کورکومین در مقابل ۳۸ درصد داروی جمسیتابین آزادسازی شد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که سیستم دارورسانی نیوزومی با بارگذاری هم‌زمان داروهای جمسیتابین و کورکومین به‌منظور کاربرد در شیمی‌درمانی سرطان مناسب است و می‌تواند اثر درمانی داروها را به‌واسطه‌ی کاربرد هم‌زمان آن‌ها افزایش دهد. پیشنهاد می‌شود، به‌منظور تکمیل نتایج، مطالعات سلولی و حیوانی انجام شود.

۵- سپاسگزاری

بدین‌وسیله از حمایت مالی پژوهشگاه مواد و انرژی در اجرای این پروژه پژوهشی دانشجویی مصوب معاونت پژوهشی و تحصیلات تکمیلی با کد ۷۸۱۴۰۱۰۵۱ تشکر و قدردانی می‌شود.

مراجع

- Ali, S., Ahmad, A., Banerjee, S., Padhye, S., Dominiak, K., Schaffert, J. M., Wang, Z., Philip, P. A., & Sarkar, F. H. (2010). Gemcitabine sensitivity can be induced in pancreatic cancer cells through modulation of miR-200 and miR-21 expression by curcumin or its analogue CDF. *Cancer Res*, 70(9), 3606-3617. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-09-4598>
- Barani, M., Hajinezhad, M. R., Zargari, F., Shahraki, S., Davodabadi, F., Mirinejad, S., Sargazi, S., Rahdar, A., & Diez-Pascual, A. M. (2023). Preparation, characterization, cytotoxicity and pharmacokinetics of niosomes containing gemcitabine: In vitro, in vivo, and simulation studies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 84, 104505. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104505>
- Benita, S. E. (2005). Microencapsulation: Methods and Industrial Applications, Second Edition. *CRC Press*. <https://doi.org/10.1201/9781420027990>
- Bisht, S., Feldmann, G., Soni, S., Ravi, R., Karikar, C., Maitra, A., & Maitra, A. (2007). Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin ("nanocurcumin"): a novel strategy for human cancer therapy. *Journal of Nanobiotechnology*, 5(1), 3. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-5-3>
- Castelli, F., Raudino, A., & Fresta, M. (2005). A mechanistic study of the permeation kinetics through biomembrane models: Gemcitabine-phospholipid bilayer interaction. *Journal of Colloid and Interface Science*, 285(1), 110-117. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2004.11.039>
- Dora, C. P., Kushwah, V., Katiyar, S. S., Kumar, P., Pillay, V., Suresh, S., & Jain, S. (2017). Improved metabolic stability and therapeutic efficacy of a novel molecular gemcitabine phospholipid complex. *Int J Pharm*, 530(1-2), 113-127. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.07.060>
- Fan, Y., Wang, Q., Lin, G., Shi, Y., Gu, Z., & Ding, T. (2017). Combination of using prodrug-modified cationic liposome nanocomplexes and a potentiating strategy via targeted co-delivery of gemcitabine and docetaxel for CD44-overexpressed triple negative breast cancer therapy. *Acta Biomaterialia*, 62, 257-272. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.08.034>
- Farazi, R., Vaezi, M. R., Molaei, M. J., Saeidifar, M., & Behnam Ghader, A. A. (2017). Drug Loading and Release Behavior of Graphene Oxide/Magnetite Nanocomposite. *Journal of Advanced Material and Technologies*, 6(10), 33-41. [In Persian]. <https://doi.org/10.30501/jamt.2017.70353>
- Giri, T. (2016). Bioavailability enhancement of curcumin nutraceutical through nano-delivery systems. In (pp. 593-625). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804305-9.00015-4>
- Goje, A., Doijad, R. C., & Sompur, C. K. (2011). Design and characterization of long circulating lyophilized vesicular drug delivery system for antineoplastic agents. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 2, 238-247. <https://www.ijpbs.net/abstract.php?article=ODU0>
- Gugleva, V., Michailova, V., Mihaylova, R., Momekov, G., Zaharieva, M. M., Najdenski, H., Petrov, P., Rangellov, S., Forsys, A., Trzebicka, B., & Momekova, D. (2022). Formulation and Evaluation of Hybrid Niosomal In Situ Gel for Intravesical Co-Delivery of Curcumin and Gentamicin Sulfate. *Pharmaceutics*, 14(4). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040747>
- Haeri, A., Alinaghian, B., Daeihamed, M., & Dadashzadeh, S. (2014). Preparation and characterization of stable nanoliposomal formulation of fluoxetine as a potential adjuvant therapy for drug-resistant tumors. *Iran J Pharm Res*, 13(Suppl), 3-14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24711824/>
- Hariharan, D., Saied, A., & Kocher, H. M. (2008). Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB (Oxford)*, 10(1), 58-62. <https://doi.org/10.1080/13651820701883148>
- Hemmati, K., Ahmadi Nasab, N., Hesaraki, S., & Nezafati, N. (2021). In vitro evaluation of curcumin-loaded chitosan-coated hydroxyapatite nanocarriers as a potential system for effective treatment of cancer. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 32(10), 1267-1287. <https://doi.org/10.1080/09205063.2021.1910920>
- Hood, E., Gonzalez, M., Plaas, A., Strom, J., & VanAuker, M. (2007). Immuno-targeting of nonionic surfactant vesicles to inflammation. *International Journal of Pharmaceutics*, 339(1), 222-230. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.12.048>
- Jyoti, K., Pandey, R. S., Madan, J., & Jain, U. (2016). Inhalable cationic niosomes of curcumin enhanced drug delivery and apoptosis in lung cancer cells. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 50, S21-S31. <https://archives.ijper.org/article/419>
- Kassem, M. A., El-Sawy, H. S., Abd-Allah, F. I., Abdelghany, T. M., & El-Say, K. M. (2017). Maximizing the Therapeutic Efficacy of Imatinib Mesylate-Loaded Niosomes on Human Colon Adenocarcinoma Using Box-Behnken Design. *J Pharm Sci*, 106(1), 111-122. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.07.007>
- Kheiri, H. (2014). Construction of Polyurethane Polymeric-based Nano-carriers for Curcumin in Cancer Therapy. *Modares Journal of Medical Sciences: Pathobiology*, 17, 25-39. <https://www.researchgate.net/publication/289193249>
- Khoury, H., Deroussent, A., Reddy, L. H., Couvreur, P., Vassal, G., & Paci, A. (2007). Simultaneous determination of gemcitabine and gemcitabine-squalene by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in human plasma. *Journal of Chromatography B*, 858(1), 71-78. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2007.08.018>
- Maniam, G., Mai, C. W., Zulkefeli, M., & Fu, J. Y. (2021). Co-encapsulation of Gemcitabine and Tocotrienols in Nanovesicles Enhanced Efficacy in Pancreatic Cancer. *Nanomedicine*, 16(5), 373-389. <https://doi.org/10.2217/nmm-2020-0374>
- Mathew, D., & Hsu, W. L. (2018). Antiviral potential of curcumin. *Journal of Functional Foods*, 40, 692-699. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.12.017>
- Monteith, K. M. M. A. K. M. (2018). Phosphate-buffered Saline (PBS). *protocols.io*. <https://dx.doi.org/10.17504/protocols.io.p4rdqv6>
- Parsian, M., Mutlu, P., Yalcin, S., Tezcaner, A., & Gunduz, U. (2016). Half generations magnetic PAMAM dendrimers as an effective system for targeted gemcitabine delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 515(1), 104-113. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.10.015>
- Pastorelli, D., Fabricio, A., Giovanis, P., D'Ippolito, S., Fiduccia, P., Soldà, C., Buda, A., Sperti, C., Bardini, R., Da Dalt, G., Rainato, G., Gion, M., & Ursini, F. (2018). Phytosome complex of Curcumin as complementary therapy of advanced pancreatic cancer improves safety and efficacy of gemcitabine: Results of a prospective phase II trial. *Pharmacological Research*, 132. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.03.013>
- Sharma, V., Anandhakumar, S., & Sasidharan, M. (2015). Self-degrading niosomes for encapsulation of hydrophilic and hydrophobic drugs: An efficient carrier for cancer multi-drug delivery. *Materials Science and Engineering: C*, 56, 393-400. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.06.049>
- Song, H., Xiao, H., Zheng, M., Qi, R., Yan, L., & Jing, X. (2014). A biodegradable polymer platform for co-delivery of clinically relevant oxaliplatin and gemcitabine. *Journal of Materials Chemistry*. <https://doi.org/10.1039/C4TB00678J>
- Tavano, L., Muzzalupo, R., Picci, N., & De Cindio, B. (2013). Co-encapsulation of lipophilic antioxidants into niosomal carriers: Percutaneous permeation studies for cosmetic applications. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, 114C, 144-149. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.09.055>
- Tavano, L., Aiello, R., Ioelle, G., Picci, N., & Muzzalupo, R. (2014). Niosomes from glucuronic acid-based surfactant as new carriers for cancer therapy: Preparation, characterization and biological properties. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 118, 7-13. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.03.016>
- Thongpon, P., Intuyod, K., Pongking, T., Priprem, A., Chomwong, S., Tanasuka, P., Mahalapbutr, P., Suriya, U., Vaeteewoottacharn, K., Pinlaor, P., & Pinlaor, S. (2025). Curcumin-Loaded Maltodextrin-Based Proniosomes Potentially Effective against Gemcitabine-Resistant Cholangiocarcinoma. *ACS Applied Bio Materials*, 8(1), 913-930. <https://doi.org/10.1021/acsbam.4c01832>

30. van Kan-Davelaar, H. E., van Hest, J. C. M., Cornelissen, J. J. L. M., & Koay, M. S. T. (2014). Using viruses as nanomedicines. *British journal of pharmacology*, 171(17), 9. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4243974/>
31. Wissing, S. A., Kayser, O., & Müller, R. H. (2004). Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 56(9), 1257-1272. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.12.002>
32. Xu, H., Paxton, J., Lim, J., Li, Y., & Wu, Z. (2014). Development of a gradient high performance liquid chromatography assay for simultaneous analysis of hydrophilic gemcitabine and lipophilic curcumin using a central composite design and its application in liposome development. *J Pharm Biomed Anal*, 98, 371-378. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.06.022>
33. Yang, H., Deng, A., Zhang, J., Wang, J., & Lu, B. (2012). Preparation, characterization and anticancer therapeutic efficacy of cisplatin-loaded niosomes. *Journal of microencapsulation*, 30. <https://doi.org/10.3109/02652048.2012.717116>
34. Yang, W., Hu, Q., Xu, Y., Liu, H., & Zhong, L. (2018). Antibody fragment-conjugated gemcitabine and paclitaxel-based liposome for effective therapeutic efficacy in pancreatic cancer. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 89, 328-335. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.04.011>



Investigation of the Effects of Hydroxyapatite Particles and Carbon Nanotubes on the Mechanical and Biological Properties of Chitosan/Gelatin Composites

Samaneh Nikpar ¹, Alireza Khavandi ^{2*}, Jafar Javdpour ², Hamidreza Rezaie ²

¹ MSc Student, School of Materials and Metallurgical Engineering, Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran.

² Professor, School of Materials and Metallurgical Engineering, Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran.

*Corresponding Author's Email: khavandi@just.ac.ir

Paper History:

Received: 2025-01-21

Revised: 2025-03-09

Accepted: 2025-04-22

Keywords:

Chitosan/Gelatin Hydrogel,
Hydroxyapatite,
Carbon Nanotubes

Abstract In this study, gelatin/chitosan hydrogels were synthesized using polymer casting and freeze-drying techniques. The effects of varying concentrations of hydroxyapatite (HA) particles and carbon nanotubes (CNTs) on the mechanical and biological properties of the scaffolds were investigated. Scanning Electron Microscopy (SEM) images showed that increasing the concentrations of HA and CNTs resulted in a reduction of the average pore size from $221 \pm 5.53 \mu\text{m}$ to $80 \pm 2 \mu\text{m}$ and $144 \pm 3.61 \mu\text{m}$, respectively. Water absorption capacity decreased from 2516% to 1367% and 1509% upon increasing HA and CNT content, respectively. Furthermore, the degradation rate of the scaffolds under in vitro conditions was reduced followed by the addition of nanoparticles. Compressive strength tests revealed that the Young's modulus increased from $1.09 \pm 0.05 \text{ MPa}$ up to $4.92 \pm 0.22 \text{ MPa}$ and $2.90 \pm 0.13 \text{ MPa}$ as the HA and CNT concentrations increased, respectively. These findings suggest that gelatin/chitosan hydrogels containing HA particles and CNTs exhibit desirable microstructural properties, including uniform distribution of interconnected pores, enhanced swelling capacity, and improved mechanical performance, making them promising candidates for tissue engineering applications.



<https://doi.org/10.30501/jamt.2025.500143.1317>

URL: https://www.jamt.ir/article_219684.html

1. INTRODUCTION

Hydrogels have garnered significant attention as scaffolds for tissue engineering due to their structural similarity to the extracellular matrix, biodegradability, good stability, hydrophilicity, high porosity, interconnected pores, high swelling capacity, and ability to retain large amounts of water (Hafezi et al., 2021; Tran et al., 2020). Among natural polymers, gelatin and chitosan are widely employed in tissue engineering owing to their biocompatibility and biodegradability. The mechanical properties and stability of chitosan/gelatin scaffolds can be enhanced by introducing crosslinked networks or incorporating inorganic particles such as hydroxyapatite and carbon-based reinforcements (Moshayedi et al., 2021). In this study, the effects of adding varying amounts of hydroxyapatite particles and Multi-Walled Carbon Nanotubes (MWCNTs) on the mechanical and biological properties of gelatin/chitosan polymer blends were investigated.

2. MATERIALS AND METHODS

Hydroxyapatite (HA) powder was synthesized using calcium nitrate tetrahydrate, di-ammonium hydrogen phosphate, and ammonia (Merck, Germany). Porcine skin gelatin (Gel) (Bloom: 90–130) and medium molecular weight chitosan (Cs) (75–85 % deacetylation, Sigma-Aldrich, Germany) were used, with acetic acid as the solvent. Glutaraldehyde (GA) (MW:100.12 g/mol, Merck, Germany) served as a crosslinker. Multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) (20–30 nm, Tamad Kala,

Iran) and Phosphate-Buffered Saline (PBS) tablets (Tamad Kala, Iran) were also utilized.

2.1. Hydroxyapatite Synthesis

To produce approximately $5/5 \pm 0/5 \text{ g}$ of HA, calcium nitrate tetrahydrate (12 g) was dissolved in 175 mL of deionized water, while di-ammonium hydrogen phosphate (4 g) was dissolved in 125 mL of deionized water under stirring (VS-130SH, Vison Scientific, Korea) at an optimal speed of 500 rpm. The phosphate solution was gradually added dropwise to the calcium solution. The pH was initially ~6 and was adjusted to 10–11 using ammonia. The precipitate was dried at 75 °C for 90 minutes, washed thoroughly using a vacuum pump (JP-40V, Kawaki, Taiwan) to remove residual ammonia, and dried again at 75 °C for 24 hours. The dried precipitate was ground using an agate mortar and calcined at 600 °C (heating rate: 5 °C/min) in a furnace (F11L, AZAR, Iran) to obtain the final HA powder.

2.2. Functionalization of Multi-Walled Carbon Nanotubes (f-MWCNTs)

MWCNTs were functionalized using a 1:3 mixture of 65 % nitric acid and 94 % sulfuric acid. One gram of MWCNTs was stirred at 600 rpm (VS-130SH, Vison Scientific, Korea) at 40–60 °C for 24 hours, and then ultrasonicated (3200, BENDELIN, Germany) for 2 hours to prevent agglomeration. After filtration and washing to neutral pH, the nanotubes were dried at 60 °C for 24 hours (Shimaz, Iran). Functionalization enhanced oxidation, interfacial bonding, and dispersion. Followed

Please cite this article as: Nikpar, S., Khavandi, A., Javdpour, J. & Rezaie, H. (2025). Investigation of the Effects of Hydroxyapatite Particles and Carbon Nanotubes on the Mechanical and Biological Properties of Chitosan/Gelatin Composites. *Journal of Advanced Materials and Technologies*, Vol. 13, No. 4, 73-85. [In Persian]. <https://doi.org/10.30501/jamt.2025.500143.1317>.

2783-0829/© 2025 The Author(s). Published by MERC.

This is an open access article under the CC BY license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode>)



by washing to neutral pH, the nanotubes were dried at 60 °C for 24 hours (Shimaz, Iran).

2.3. HA and f-MWCNT Dispersion

HA powder was dispersed in deionized water at concentrations of 1 %, 2 %, and 3 % by weight, stirred at 500 rpm (VS-130SH, Vison Scientific, Korea) for 60 minutes and sonicated for 30 minutes (Model 3200, BENDELIN, Germany). f-MWCNTs were dispersed in deionized water at 0.2 %, 0.3 %, and 0.4 % by weight, stirred at 600 rpm for 4 hours and then sonicated for 2 hours.

2.4. Fabrication of gelatin/chitosan Composite Hydrogels

Chitosan and gelatin were dissolved in 1 % acetic acid and mixed in a 1:4 ratio. HA suspension (1 %, 2 %, 3 %) and f-MWCNT suspension (0.2 %, 0.3 %, 0.4 %) were added. The mixture was dispersed by magnetic stirring at 500 rpm (VS-130SH, Vison Scientific, Korea) and sonication for 30 minutes. Glutaraldehyde (25 %) was diluted to 0.25 % and added at 3 % by volume based on total weight. The mixture was cast into molds, refrigerated, frozen, and freeze-dried (Model 10, Pishtaz Equipment Sazan Co., Iran) for 34 hours. Table 1 presents the naming convention for the hydrogels.

Table 1. Sample codes and weight percentages* of components.

Sample code	Cs:Gel	HA (wt %)	CNTs (wt %)	GA (wt %)
CG	1:4	1	0/2	3
CG-HA2	1:4	2	0/2	3
CG-HA3	1:4	3	0/2	3
CG-CNT0/3	1:4	1	0/3	3
CG-CNT0/4	1:4	1	0/4	3

* The weight percentages were determined by dissolving the specified amount of each component in a solvent, calculated based on the weight of the component relative to the total weight of the mixture

2.5. Characterization of hydrogels

The microstructure of the samples was analyzed using SEM (VEGA-II, TESCAN, Czech Republic). Compressive mechanical properties, swelling behavior, biodegradation, and cytotoxicity were also assessed in this study. Compressive strength was then determined using a uniaxial compressive testing machine (DBBP-50, Bong Shin, Korea).

3. RESULTS AND DISCUSSION

In terms of mechanical properties, the results indicated that increasing the amounts of hydroxyapatite and MWCNTs significantly enhanced the Young's modulus, thereby improving the compressive mechanical properties of the composite hydrogels (Figure 1).

The SEM images and pore size distribution of hydrogels with varying HA and f-MWCNTs concentrations are presented in Figure 2. The average pore sizes of the scaffolds decreased upon increasing HA concentrations, from $221 \pm 5.53 \mu\text{m}$ (CG) to $117 \pm 2.93 \mu\text{m}$ (CG-HA2) and $80 \pm 2 \mu\text{m}$ (CG-HA3), indicating a denser and more stable network. The precipitation of HA particles and electrostatic interactions contributed to reduced porosity, while f-MWCNTs caused a slight reduction in porosity without significantly altering the pore size (Figure 3). Hydrogels with proper dispersion of HA and f-MWCNTs exhibited a uniformly distributed,

interconnected porous structure, favorable for cell attachment and nutrient exchange.

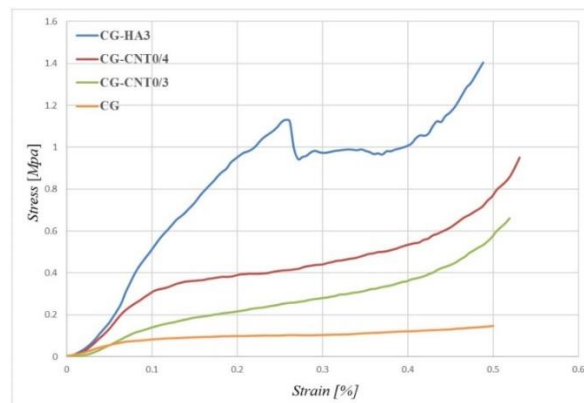


Figure 1. The stress-strain curve of the synthesized composite hydrogels measured under compressive stress in the dry state.

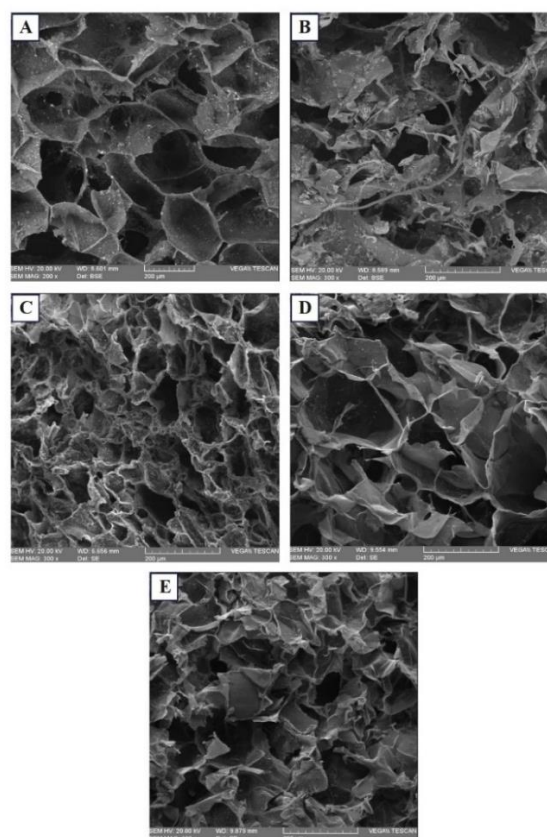


Figure 2. SEM micrograph and pore size distribution of hydrogels A: CG, B: CG-HA2, C: CG-HA3, D: CG-CNT0/3 E: CG-CNT0/4.

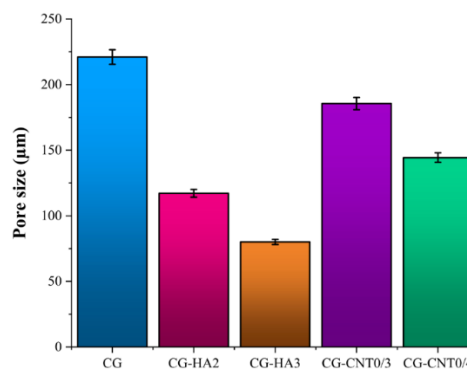


Figure 3. The effect of adding HA and f-MWCNTs on the average porosity of chitosan/gelatin hydrogels.

The results showed that increasing the HA content reduced water absorption and swelling due to the formation of a denser network, whereas f-MWCNTs had a minor effect on swelling (Figure 4). The biodegradation rate decreased with higher concentrations of HA and f-MWCNT, indicating enhanced structural stability (Figure 5). Cytotoxicity testing using the MTT assay demonstrated high cell viability (>70 %) for CG and CG-CNT0/3 hydrogels, confirming their biocompatibility and potential for tissue engineering applications (Figure 6).

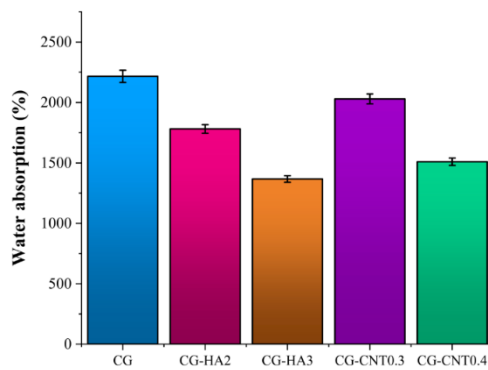


Figure 4. Water absorption capacity of gelatin/chitosan hydrogels containing various amounts of HA and f-MWCNTs in PBS (pH = 7.4) at 37 °C over time.

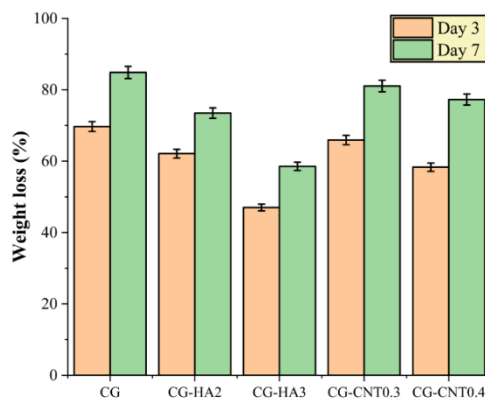


Figure 5. The degradation rate graph of the samples in PBS (pH = 7.4) at 37 °C on days 3 and 7.

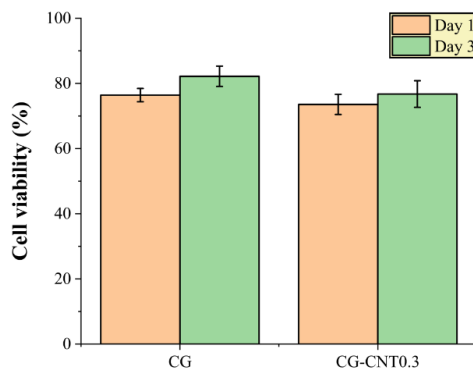


Figure 6. Cellular cytotoxicity test results of CG and CG-CNT0.3 composite hydrogels.

4. CONCLUSION

In conclusion, gelatin/chitosan hydrogels reinforced with hydroxyapatite (HA) and functionalized multi-walled carbon nanotubes (f-MWCNTs) exhibited

improved mechanical and biological properties. Incorporation of HA and f-MWCNTs reduced pore size, water absorption, and degradation rate while enhancing compressive strength and Young's modulus. These modifications resulted in a more stable and dense network structure, making the hydrogels suitable for tissue engineering. Among all samples, CG and CG-CNT0/3 hydrogels exhibited the best overall performance, with optimal mechanical strength, swelling behavior, and biocompatibility. Therefore, CG and CG-CNT0/3 are recommended as the most promising candidates for tissue engineering applications.

REFERENCES

- Hafezi, M., Khorasani, S. N., Zare, M., Neisiany, R. E., & Davoodi, P. (2021). Advanced hydrogels for cartilage tissue engineering: Recent progress and future directions. In *Polymers* (Vol. 13, Issue 23). MDPI. <https://doi.org/10.3390/polym13234199>
- Tran, H. D. N., Park, K. D., Ching, Y. C., Huynh, C., & Nguyen, D. H. (2020). A comprehensive review on polymeric hydrogel and its composite: Matrices of choice for bone and cartilage tissue engineering. In *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* (Vol. 89, pp. 58–82). Korean Society of Industrial Engineering Chemistry. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2020.06.017>
- Moshayedi, S., Sarpoolaky, H., & Khavandi, A. (2021). Fabrication, swelling behavior, and water absorption kinetics of genipin-crosslinked gelatin–chitosan hydrogels. *Polymer Engineering and Science*, 61(12), 3094–3103. <https://doi.org/10.1002/pen.25821>



مقاله‌ی کامل پژوهشی

بررسی اثر افزودن ذرات هیدروکسی آپاتیت و نانولوله‌های کربنی بر خواص مکانیکی و زیستی کامپوزیت کیتوسان / ژلاتین

سمانه نیک‌پر^۱، علیرضا خاوندی^{۲*}، جعفر جوادپور^۲، حمیدرضا رضایی^۲

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشکده‌ی مواد و متالورژی، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران

^۲ استاد، دانشکده‌ی مواد و متالورژی، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران

چکیده در این پژوهش، هیدروژل‌های کامپوزیتی ژلاتین/ کیتوسان با استفاده از روش خشک کردن انجمادی تهیه شدند و تأثیر افزودن مقادیر مختلف وزنی هیدروکسی آپاتیت (۱، ۲ و ۳ درصد وزنی) و نانولوله‌های کربنی چندجداره‌ی عامل‌دار شده (۰/۲، ۰/۳ و ۰/۴ درصد وزنی) بر ریزساختار، خواص مکانیکی و زیستی هیدروژل‌ها بررسی شد. نتایج میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) نشان داد که با افزایش غلظت هیدروکسی آپاتیت، اندازه‌ی منافذ کاهش چشمگیری یافت، به طوری که اندازه‌ی منافذ از $5/53 \pm 221$ میکرومتر در غلظت ۱ درصد وزنی به $2/93 \pm 117$ و 2 ± 80 میکرومتر در غلظت‌های ۲ و ۳ درصد وزنی کاهش یافت. با افزایش غلظت نانولوله‌های کربنی در غلظت‌های ۰/۳ و ۰/۴ درصد وزنی، اندازه‌ی منافذ از $5/53 \pm 221$ میکرومتر به $4/64 \pm 185$ و $3/61 \pm 144$ میکرومتر کاهش یافت. نتایج آزمون‌های مکانیکی نشان داد که با افزایش مقادیر هیدروکسی آپاتیت و نانولوله‌های کربنی، مدول یانگ به طور معناداری افزایش یافت، به طوری که از $1/09 \pm 0/05$ مگاپاسکال به $4/92 \pm 0/22$ و $2/90 \pm 0/13$ مگاپاسکال رسید. همچنین، ظرفیت تورم و نرخ تخریب با افزایش غلظت ذرات کاهش یافت. نتایج آزمون‌های سمیت سلولی نشان داد که هیدروژل‌های انتخاب‌شده هیچ‌گونه سمیت سلولی ندارند و می‌توانند از رشد و تکثیر سلول‌ها حمایت کنند.

تاریخچه‌ی مقاله:

ثبت اولیه: ۱۴۰۳/۱۱/۰۲

بازنگری: ۱۴۰۳/۱۲/۱۹

پذیرش قطعی: ۱۴۰۴/۰۱/۱۹

کلیدواژه‌ها:

هیدروژل کیتوسان/ ژلاتین،

هیدروکسی آپاتیت،

نانولوله‌های کربنی



<https://doi.org/10.30501/jamt.2025.500143.1317>

URL: https://www.jamt.ir/article_219684.html

۱- مقدمه

می‌تواند چسبندگی، مهاجرت، تکثیر و تمایز سلول‌ها را برای ترمیم بافت تسهیل کند (Tran et al., 2020). هیدروکسی آپاتیت دارای زیست‌سازگاری است و به دلیل ساختار و ترکیبات شیمیایی برای اتصال، تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) مناسب است (Huang et al., 2018). از طرفی، ترکیب نانولوله‌های کربنی در داربستی هیدروژلی باعث بهبود استحکام، انعطاف‌پذیری، القای رگ‌زایی، کاهش ترومبوز و دستکاری بیان ژن برای ترمیم بافت می‌شود (Huang, 2020). در پژوهش حاضر، با بررسی تأثیر افزودن مقادیر مختلفی از ذرات هیدروکسی آپاتیت (۱، ۲ و ۳ درصد وزنی) و نانولوله‌های کربنی

هیدروژل‌ها دسته‌ای از داربست‌ها هستند که به دلیل زیست‌سازگاری عالی و جذب مقادیر آب فراوان (معمولاً ۷۰ تا ۹۹ درصد) به عنوان داربست‌هایی برای مهندسی بافت به شدت به آن‌ها توجه شده است (Hafezi et al., 2021; Tran et al., 2020). ژلاتین و کیتوسان به دلیل زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری به طور گسترده در مهندسی بافت به کار می‌روند (Moshayedi et al., 2021). افزودن ذرات تقویت‌کننده‌ی کربنی یا معدنی در داربست‌های کیتوسان/ژلاتین

*عهده‌دار مکاتبات: علیرضا خاوندی

نشانی: تهران، تهران، دانشگاه علم و صنعت ایران، دانشکده‌ی مهندسی مواد و متالورژی، تلفن: ۰۲۱-۷۳۲۲۸۸۸۸، دورنگار: ۰۲۱-۷۷۲۴۰۴۸۰

پیام‌نگار: khavandi@just.ac.ir

خشک شدند. سپس، با استفاده از پمپ خلأ (Kawaki, JP-40V)، تایوان) شست‌وشو داده شدند تا آمونیاک باقی‌مانده حذف شود و دوباره به مدت ۲۴ ساعت در ۷۵ درجه سلسیوس خشک شدند. پس از خشک شدن، رسوب با استفاده از هاون عقیق پودر شد و در دمای ۶۰۰ درجه‌ی سلسیوس (نرخ گرم شدن: ۵ درجه سلسیوس / دقیقه) در کوره (AZAR, F11L، ایران) کلسینه شد تا پودر نهایی هیدروکسی آپاتیت حاصل شود.

۲-۳- عامل‌دار کردن نانولوله‌های کربنی چندجداره

نانولوله‌های کربنی چندجداره (MWCNTs) با استفاده از ترکیب اسید نیتریک ۶۵ درصد و اسید سولفوریک ۹۴ درصد (با نسبت ۱ به ۳) عامل‌دار شدند. یک گرم MWCNTs به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۶۰-۴۰ درجه‌ی سلسیوس با سرعت ۶۰۰ دور در دقیقه هم زده شد (Vison Scientific, VS-130SH، کره)، سپس به مدت ۲ ساعت با دستگاه اولتراسونیک (۳۲۰۰، BENDELIN، آلمان) اولتراسونیک شد تا از تجمع ذرات جلوگیری شود. پس از فیلتر کردن و شست‌وشو تا pH خنثی، نانولوله‌ها به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۶۰ درجه‌ی سلسیوس خشک شدند (Shimaz، ایران) و در نهایت نانولوله‌های کربنی چندجداره‌ی عامل‌دار شده (f-MWCNTs) به دست آمد. عامل‌دار کردن باعث بهبود پراکندگی شد.

۲-۴- پراکنده‌سازی هیدروکسی آپاتیت و f-MWCNT

پودر هیدروکسی آپاتیت در آب دیونیزه در غلظت‌های ۱، ۲ و ۳ درصد وزنی حل شد، به مدت ۶۰ دقیقه با سرعت ۵۰۰ دور در دقیقه هم زده شد (Vison Scientific, VS-130SH، کره) و به مدت ۳۰ دقیقه اولتراسونیک شد (مدل ۳۲۰۰، BENDELIN، آلمان). f-MWCNTs در آب دیونیزه در غلظت‌های ۰/۲، ۰/۳ و ۰/۴ درصد وزنی حل شدند، به مدت ۴ ساعت با سرعت ۶۰۰ دور در دقیقه هم زده و به مدت ۲ ساعت اولتراسونیک شدند. در نهایت، پس از انجام این مراحل، سوسپانسیون‌های هیدروکسی آپاتیت و نانولوله‌های کربنی به دست آمد.

۲-۵- آماده‌سازی هیدروژل‌های کامپوزیتی کیتوسان/ ژلاتین

کیتوسان و ژلاتین در اسید استیک ۱ درصد حل و در نسبت ۱:۴ مخلوط شدند. سوسپانسیون هیدروکسی آپاتیت (۱، ۲ و ۳ درصد وزنی) و سوسپانسیون f-MWCNT (۰/۲، ۰/۳، ۰/۴

چندجداره (۰/۲، ۰/۳ و ۰/۴ درصد وزنی) به مخلوط پلیمری ژلاتین/ کیتوسان، تلاش شده است تا ترکیبی بهینه با تعادل مطلوب میان خواص مکانیکی و زیستی ارائه شود. استفاده‌ی هم‌زمان از این دو تقویت‌کننده در ساختار هیدروژل و به‌کارگیری روش‌های مناسب برای پراکندگی یکنواخت این ذرات در ماتریس پلیمری از چالش‌های موجود در تحقیقات پیشین بوده است. در این مطالعه، هیدروژل‌ها با فرایند خشک کردن انجمادی تهیه شدند و با استفاده از آنالیز طیف‌سنجی تبدیل فوریه‌ی مادون قرمز (FTIR)، میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) و آزمون مکانیکی فشاری ارزیابی شدند. همچنین، رفتار تورم و زیست‌تخریب‌پذیری داربست‌ها مطالعه شد. نتایج این پژوهش می‌تواند در توسعه‌ی داربست‌های زیستی با ساختاری پایدار و زیست‌سازگاری مطلوب برای کاربردهای مهندسی بافت مؤثر باشد.

۲- مواد و روش تحقیق

۲-۱- مواد

پودر هیدروکسی آپاتیت (HA) با استفاده از نیترات کلسیم چهارآبه، دی‌آمونیم هیدروژن فسفات و آمونیاک (مرک، آلمان) سنتز شد. ژلاتین (Gel) پوست خوک (عدد بلوم: ۹۰-۱۳۰) و کیتوسان (Cs) با وزن مولکولی متوسط (۷۵-۸۵ درصد استیل‌زدایی، سیگما-آلد ریچ، آلمان) به همراه اسید استیک به‌عنوان حلال استفاده شدند. گلو تار آلدهید (GA) (MW: 100.12 g/mol، مرک، آلمان) به‌عنوان عامل اتصال عرضی به کار رفت. نانولوله‌های کربنی چندجداره (MWCNTs) (با قطر ۲۰-۳۰ نانومتر، تماد کالا، ایران) و قرص‌های سالین بافر فسفات (PBS) (تماد کالا، ایران) نیز در این تحقیق استفاده شدند.

۲-۲- سنتز هیدروکسی آپاتیت

برای تولید حدود ۵/۵ ± ۵/۰ گرم هیدروکسی آپاتیت (HA)، ۱۲ گرم نیترات کلسیم چهارآبه در ۱۷۵ میلی‌لیتر آب دیونیزه و ۴ گرم دی‌آمونیم هیدروژن فسفات در ۱۲۵ میلی‌لیتر آب دیونیزه تحت هم زدن توسط همزن مغناطیسی (Vison, VS-130SH، Scientific، کره) با سرعت ۵۰۰ دور در دقیقه حل شد. محلول فسفات تدریجاً به محلول کلسیم اضافه شد. pH اولیه حدود ۶ بود و با افزودن آمونیاک روی ۱۰ تنظیم شد. رسوبات به‌دست‌آمده به مدت ۹۰ دقیقه در دمای ۷۵ درجه‌ی سلسیوس

۲-۶-۲- مطالعه‌ی ریزساختار

ریزساختار و اندازه‌ی حفرات هیدروژل‌های تهیه‌شده با استفاده از دستگاه میکروسکوپ الکترونی روبشی^۱ (مدل VEGA-II، شرکت TESCAN، جمهوری چک) تحت ولتاژ شتاب‌دهنده‌ی ۱۰ یا ۲۰ کیلوولت بررسی شد. بر این اساس، نمونه‌ها در راستای افقی شکسته شدند و برای جلوگیری از تجمع الکترون‌ها در سطح، با لایه‌ی نازکی از نقره یا طلا پوشش داده و با میکروسکوپ الکترونی مطالعه شدند. در ادامه، متوسط اندازه‌ی حفرات هیدروژل‌ها به کمک نرم‌افزار ImageJ (نسخه‌ی ۱/۵۳e) و با انجام حداقل ۱۰۰ اندازه‌گیری در هر گروه از نمونه‌ها محاسبه شد.

۲-۶-۳- ارزیابی رفتار تورم

به منظور بررسی توانایی جذب آب هیدروژل‌ها، نمونه‌های خشک‌شده به مدت ۲۴ ساعت در محلول نمک فسفات با خاصیت بافری (pH= ۷/۴) در دمای 1 ± 37 درجه‌ی سلسیوس غوطه‌ور شدند. سپس، نمونه‌های متورم در فواصل زمانی مشخص از محلول خارج شدند و آب سطحی آن‌ها به آرامی با دستمال کاغذی گرفته شد و وزن نمونه‌های متورم توسط ترازوی آزمایشگاهی (مدل S123، BEL Engineering، ایتالیا) با دقت 0.001 گرم ثبت شد. قابلیت جذب آب هیدروژل‌ها در طول آزمون تورم از طریق رابطه‌ی (۱) محاسبه شد (Moshayedi et al., 2022):

$$\text{Water uptake [\%]} = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100 \quad (1)$$

در رابطه‌ی فوق، W_t و W_0 به ترتیب نشان‌دهنده‌ی وزن تر هیدروژل‌ها در زمان t و وزن خشک اولیه‌ی آن‌ها است.

جدول ۱. نام‌گذاری هیدروژل‌های کیتوسان/ژلاتین حاوی ذرات هیدروکسی آپاتیت و نانولوله‌های کربنی چندجداره

ردیف	کد نمونه‌ها	کیتوسان: ژلاتین	هیدروکسی آپاتیت (درصد وزنی)	نانولوله کربنی (درصد وزنی)	گلوکار آلدهید (درصد حجمی)
۱	CG	۴:۱	۱	۰/۲	۳
۲	CG-HA2	۴:۱	۲	۰/۲	۳
۳	CG-HA3	۴:۱	۳	۰/۲	۳
۴	CG-CNT0/3	۴:۱	۱	۰/۳	۳
۵	CG-CNT0/4	۴:۱	۱	۰/۴	۳

درصد وزنی) به مخلوط اضافه شدند. مخلوط به دست آمده در ابتدا با هم زدن مغناطیسی در سرعت ۵۰۰ دور در دقیقه (VS-130SH، Vison Scientific، کره) به مدت ۶۰ دقیقه هم زده شد و سپس به مدت ۳۰ دقیقه، به منظور پراکنده‌سازی بهتر ذرات هیدروکسی آپاتیت و نانولوله‌های کربنی، در حمام اولتراسونیک قرار داده شد. در ادامه، گلوکار آلدهید رقیق شده (۲۵/۰ درصد) به مقدار ۳ درصد حجمی، بر اساس وزن کل، به مخلوط اضافه شد. مخلوط در قالب‌ها ریخته شد، در یخچال نگهداری و سپس به مدت ۴۸ ساعت فریز شد و در آخر به مدت ۳۴ ساعت در خشک‌کن انجمادی (مدل ۱۰، شرکت تجهیزات صنعت پیشتاز، ایران) خشک شد. جدول ۱ نحوه‌ی نام‌گذاری هیدروژل‌ها را ارائه می‌دهد.

۲-۶-۴- مشخصه‌یابی

۲-۶-۴-۱- بررسی ساختار مولکولی

پیوندهای مشخصه در کامپوزیت‌های حاوی هیدروکسی آپاتیت و نانولوله‌های کربنی چندجداره به کمک آنالیز طیف‌سنجی تبدیل فوریه‌ی مادون قرمز مطالعه شد. برای این منظور، ابتدا هیدروژل‌های سنتز شده به شکل پودر درآمدند و سپس جذب مادون قرمز پودرها در محدوده‌ی عدد موج 4400 تا 440 $[\text{cm}^{-1}]$ با دستگاه طیف‌سنج مادون قرمز Perkin Elmer (مدل Spectrum RX1، ماساچوست، آمریکا) و با قدرت تفکیک 2 $[\text{cm}^{-1}]$ بررسی شد.

۲-۶-۴- ارزیابی رفتار تخریب برون‌تنی

نرخ تخریب هیدروژل‌ها از میزان کاهش وزن^۱ نمونه‌ها در PBS (pH= ۷/۴) در دمای ۳۷ درجه سلسیوس محاسبه شد. وزن خشک هیدروژل‌های تخریب‌شده در فواصل زمانی معین ثبت و درصد کاهش وزن هیدروژل‌ها از طریق رابطه (۲) محاسبه شد. در این رابطه، W_D و W_0 به ترتیب نشان‌دهنده‌ی وزن خشک هیدروژل‌های تخریب‌شده در فواصل زمانی معین t و وزن خشک اولیه نمونه‌ها است (Moshayedi et al., 2022).

$$\text{Water loss [\%]} = \frac{W_0 - W_D}{W_0} \times 100 \quad (2)$$

۲-۶-۵- ارزیابی خواص مکانیکی فشاری

خواص مکانیکی فشاری به کمک دستگاه آزمون استحکام فشاری تک‌محوره (مدل Bong Shin, DBBP-50، کره) بررسی شد. بدین منظور، نمونه‌های استوانه‌ای به ترتیب، به قطر و ارتفاع تقریباً $8/0 \pm 0/2$ میلی‌متر، با لود سل ۵۰ [Kgf] سرعت ۱ [mm/min] فشرده و مدول الاستیسیته‌ی فشاری هیدروژل‌ها از شیب ناحیه‌ی خطی نمودارهای تنش-کرنش محاسبه شد.

۲-۶-۶- آزمون سمیت سلولی

زنده‌مانی تکثیر سلول‌های MC3T3-E1 روی هیدروژل‌ها با استفاده از آزمون MTT بررسی شد. ابتدا نمونه‌ها به ضخامت تقریبی ۲ میلی‌متر بریده و دو بار با PBS شست‌وشو داده شدند. در ادامه، در فواصل زمان ۱ و ۳ روز، ۷۰ میکرولیتر محلول MTT (5ug/ml) افزوده شد و پلیت کشت به مدت ۴ ساعت انکوبه شد. میزان جذب نور محلول‌های بنفش‌رنگ در طول موج ۵۷۰ نانومتر به کمک دستگاه Eliza Plate Reader (Bio Tek Instruments، ورمونت، امریکا) اندازه‌گیری شد.

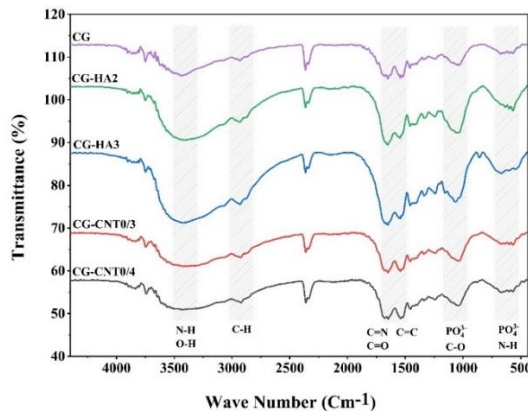
۲-۶-۷- آنالیز آماری

داده‌های کمی این پژوهش، که حاصل حداقل سه اندازه‌گیری تصادفی است، به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شد. اختلاف میانگین گروه‌ها با استفاده از آنالیز واریانس در سطح معناداری ۹۵ درصد بررسی (ANOVA) یک‌طرفه شد.

۳- نتایج و بحث

۳-۱- آنالیز تبدیل فوریه‌ی مادون قرمز

شکل ۱ طیف FTIR داربست‌های هیدروژلی سنتز شده (CG، CG-HA2، CG-HA3، CG-CNT0/3 و CG-CNT0/4) را در محدوده‌ی عدد موج ۴۴۰۰ تا ۴۴۰ [cm⁻¹] نشان می‌دهد.



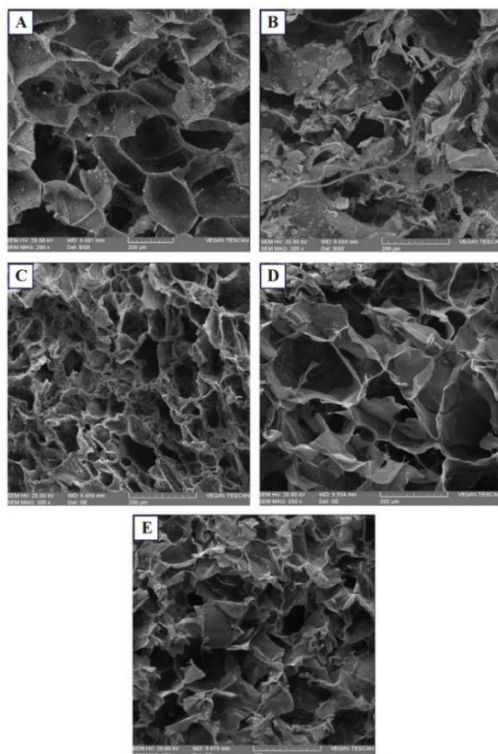
شکل ۱. نتایج حاصل از آنالیز FTIR هیدروژل‌های کامپوزیتی سنتز شده

پیک جذبی در محدوده‌ی عدد موج 3410 cm^{-1} تا 3430 cm^{-1} مربوط به ارتعاشات کششی پیوند N-H است که با نوسانات کششی پیوند O-H نیز هم‌پوشانی دارد (Isikli et al., 2012). همچنین، این پیک نشان می‌دهد که نانولوله‌های چندجداره با گروه‌های کربوکسیلیک اسید (COOH)، که می‌توانند ویژگی‌های هیدروکسیل (OH) را معرفی کنند، عامل دار شده‌اند (Rahman, 2018). پیک جذبی ظاهر شده در اعداد موج 2920 تا 2940 مربوط به نوسانات کششی متقارن و نامتقارن پیوند آلیفاتیک C-H است (Mesgar et al., 2018). پیک مشاهده‌شده در محدوده‌ی 1650 تا 1670 به ارتعاشات کششی پیوند C=O مربوط به گروه‌های COOH نانولوله‌های کربنی چندجداره‌ی عامل‌دار شده نسبت داده می‌شود (Rahman, 2018; Zadehnajar et al., 2020). همچنین، این پیک با پیوندهای ایمینی (C=N) ناشی از واکنش بین گروه‌های آمینی NH_2 در کیتوسان و ژلاتین و گروه‌های آلدهیدی -CHO در گلو تار آلدهید دارای هم‌پوشانی است (Harijanto et al., 2022). پیک در محدوده‌ی عدد موج 1530 تا 1550 نشان‌دهنده‌ی ارتعاشات کششی پیوند کربن-کربن در نتیجه‌ی افزودن نانولوله‌های کربنی چندجداره به ماتریس پلیمری کیتوسان/ژلاتین است.

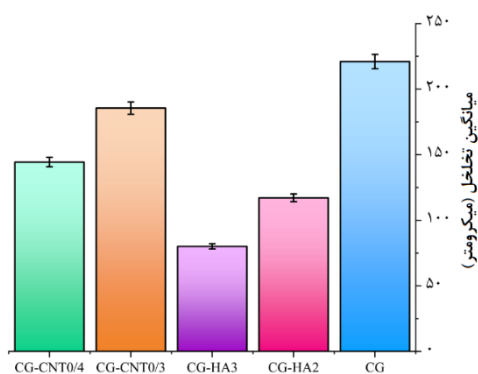
1. Weight Loss (WL)

2. Dimethyl-thiazolyl-diphenyltetrazolium bromide

تأثیر منفی بر تخلخل دارد و ممکن است باعث ایجاد تغییرات غیرعادی در اندازه‌ی منافذ در مقایسه با زمانی شود که هیدروکسی آپاتیت به‌طور یکنواخت پراکنده باشد ([Harijanto et al., 2022](#)).



شکل ۲. تصاویر SEM و توزیع اندازه‌ی منافذ هیدروژل‌های CG: A: CG-CNT0/4; B: CG-HA2; C: CG-HA3; D: CG-CNT0/3; E: CG-CNT0/4



شکل ۳. اثر افزودن هیدروکسی آپاتیت و نانولوله‌های کربنی بر میانگین تخلخل هیدروژل‌های کیتوسان/ ژلاتین

همچنین، افزودن f-MWCNTs در مقادیر بیشتر (۰/۳ و ۰/۴ درصد وزنی) به کاهش جزئی میانگین تخلخل ساختارهای کامپوزیتی منجر شد. نانولوله‌های کربنی با اندازه‌ی نانومتری خود می‌توانند درون ساختار شبکه‌ای پلیمر پخش شوند و برخی از فضاهای خالی کوچک را پر کنند. با این حال، از آنجاکه نانولوله‌های کربنی معمولاً دارای ریخت‌شناسی خطی و طول

پیک مشاهده‌شده ([Rahman, 2018; Zadehnajar et al., 2020](#)). در محدوده‌ی اعداد موج ۱۰۳۰ تا ۱۰۶۰ با پیک‌های مشخصه‌ی نوسانات کششی پیوند C-O مربوط به گروه‌های COOH موجود در نانولوله‌های کربنی چندجداره ([Ferreira et al., 2018](#)) و ارتعاشات کششی نامتقارن گروه‌های فسفات ($v^3PO_4^{3-}$) موجود در ساختار هیدروکسی آپاتیت مطابقت دارد. همچنین، این پیک با ارتعاشات کششی پیوندهای C-N دارای هم‌پوشانی است ([Sathiyavimal et al., 2019](#)). پیک در محدوده‌ی عدد موج ۶۰۰ تا ۶۲۰ مربوط به ارتعاشات خمشی نامتقارن گروه‌های فسفات ($v^4PO_4^{3-}$) موجود در هیدروکسی آپاتیت است ([Maji & Dasgupta, 2014](#)).

۳-۲- ریزساختار

اندازه‌ی متوسط منافذ یکی از پارامترهای تعیین‌کننده در طراحی داربست‌های مهندسی بافت است. منافذ دارای اندازه‌ی بسیار کوچک مهاجرت سلول‌ها از طریق داربست را محدود و تبادل مواد مغذی و دفع مواد زائد را دشوار می‌کنند، درحالی‌که منافذ، با اندازه‌ی بسیار بزرگ، سطح در دسترس برای چسبندگی سلول‌ها را کاهش می‌دهند ([Dan et al., 2016; Shamekhi et al., 2019](#)). متوسط اندازه‌ی حفرات هیدروژل‌ها، که به کمک نرم‌افزار Image J محاسبه شد. میانگین تخلخل داربست‌های CG-CNT0/4 و CG-CNT0/3، CG-HA3، CG-HA2، CG به ترتیب $185 \pm 4/64$ ، 80 ± 2 ، $117 \pm 2/93$ ، $221 \pm 5/53$ و $144 \pm 3/61$ میکرومتر بود (شکل ۲ و ۳). افزودن مقادیر بالاتر هیدروکسی آپاتیت به ماتریس هیدروژل کیتوسان/ ژلاتین موجب تشکیل شبکه‌ای متراکم‌تر و پایدارتر می‌شود که فضای خالی را کاهش می‌دهد و در نتیجه موجب کاهش اندازه‌ی منافذ و تخلخل می‌شود ([Harijanto et al., 2022](#)). کاهش تخلخل بر اثر افزایش مقدار هیدروکسی آپاتیت به دلیل رسوب هیدروکسی آپاتیت و مسدود شدن منافذ در داربست توسط آگلومره‌های اضافی هیدروکسی آپاتیت (به جای رفتن به دیواره‌ی منافذ تشکیل شده توسط ژلاتین و کیتوسان) و همچنین برهم‌کنش‌های الکترواستاتیکی بین گروه‌های NH_3^+ موجود در ژلاتین و یون‌های Ca^{2+} و PO_4^{3-} و گروه OH موجود در هیدروکسی آپاتیت نسبت داده شود ([Harijanto et al., 2022; Maji et al., 2015](#)). علاوه بر این، تجمع ذرات هیدروکسی آپاتیت می‌تواند فضای خالی کمتری ایجاد کند که این وضعیت

می‌کنند. این امر باعث کاهش فاصله‌ی بین زنجیره‌ها و ایجاد شبکه‌ای متراکم‌تر می‌شود. در نتیجه، فضای کافی برای نفوذ و نگهداری مولکول‌های آب در شبکه‌ی سه‌بعدی هیدروژل کاهش می‌یابد (Azhar et al., 2014). همچنین، یون‌های کلسیم و فسفات موجود در هیدروکسی آپاتیت می‌توانند با گروه‌های کربوکسیلات ژلاتین یا گروه‌های آمینی کیتوسان، پیوندهای یونی قوی تشکیل دهند. بنابراین، حضور هیدروکسی آپاتیت در ماتریس هیدروژل باعث درگیر شدن برخی گروه‌های آب‌دوست موجود در کیتوسان و ژلاتین می‌شود که این گروه‌ها نقش مهمی در جذب مولکول‌های آب و تشکیل پیوندهای هیدروژنی دارند (Harijanto et al., 2022; Mohamed et al., 2014). ذرات هیدروکسی آپاتیت به‌عنوان یک فاز سخت در هیدروژل عمل می‌کنند و افزایش سختی هیدروژل توانایی زنجیره‌ها برای تغییرشکل و ایجاد فضای مناسب برای جذب آب را محدود می‌کند (Sharma et al., 2016; Thunsiri et al., 2018).

همچنین، افزایش غلظت f-MWCNTs ممکن است به تجمع ذرات و انسداد منافذ و کاهش فضای مؤثر برای نفوذ آب به داخل هیدروژل منجر شود؛ زیرا می‌تواند باعث شود که برخی از گروه‌های کربوکسیلی در دسترس مولکول‌های آب قرار نگیرند و این کاهش دسترسی به گروه‌های آب‌دوست ظرفیت جذب آب را کاهش می‌دهد (Shamekhi et al., 2019). همچنین، حضور بیشتر نانولوله‌های کربنی عامل‌دار باعث افزایش قابل‌توجه استحکام مکانیکی و مدول یانگ هیدروژل می‌شود که این افزایش استحکام از گسترش و تورم آزادانه‌ی شبکه جلوگیری می‌کند (Zadehnajar et al., 2020).

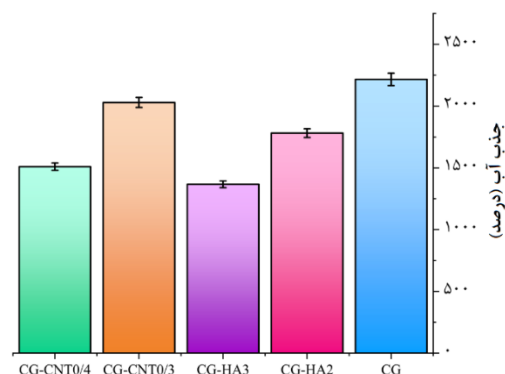
۳-۴- تخریب برون‌تنی

دو پارامتر اندازه‌ی تخلخل و نفوذپذیری داربست‌ها بر میزان تخریب تأثیر دارند (Shamekhi et al., 2019). نرخ تخریب نمونه‌های CG، CG-HA2، CG-HA3، CG-CNT0/3 و CG-CNT0/4 در روز سوم به‌ترتیب برابر با $1/39 \pm 69/70$ ، $1/24 \pm 62/12$ ، $0/94 \pm 47/02$ ، $1/32 \pm 65/91$ و $1/17 \pm 58/33$ درصد و در روز هفتم به‌ترتیب برابر با $1/70 \pm 84/85$ ، $1/47 \pm 73/48$ ، $1/17 \pm 58/55$ ، $1/62 \pm 81/06$ و $1/55 \pm 77/27$ درصد بود (شکل ۵). نمونه‌ی CG بیشترین نرخ تخریب را در مقایسه با سایر نمونه‌ها دارد که می‌تواند به‌دلیل حفرات بزرگ‌تر و جذب آب بیشتر این نمونه باشد.

نسبتاً بالایی هستند، به‌جای تجمع درون حفرات بزرگ، ممکن است در امتداد دیواره‌های حفرات قرار بگیرند و اندازه‌ی برخی از تخلخل‌های کوچک‌تر را کاهش دهند. این پدیده می‌تواند به کاهش جزئی اندازه‌ی میانگین تخلخل منجر شود. از سوی دیگر، افزودن نانولوله‌های کربنی می‌تواند بر میزان برهم‌کنش‌های بین زنجیره‌های پلیمری کیتوسان و ژلاتین تأثیر بگذارد. به‌دلیل خاصیت تقویت‌کنندگی نانولوله‌های کربنی و تعاملات فیزیکی و شیمیایی آن‌ها با پلیمرها، شبکه‌ی هیدروژلی ممکن است کمی متراکم‌تر شود که این مسئله به کاهش اندازه‌ی میانگین تخلخل منجر می‌شود (Mesgar et al., 2018).

۳-۳- رفتار تورم

قابلیت تورم داربست‌های کامپوزیتی برای جذب مایعات بدن، انتقال مواد مغذی و متابولیت‌های سلولی شاخص مهمی برای کاربرد آن‌ها در مهندسی بافت است و نفوذ سلول‌ها به داربست را در طی کشت سلولی تسهیل می‌کند (Azhar et al., 2014). ماهیت آب‌دوست هیدروژل‌های کیتوسان/ژلاتین ناشی از حضور گروه‌های عاملی آب‌دوست نظیر OH ، NH_2 و COOH در زنجیره‌ی مولکولی این بسپارها است (Moshayedi et al., 2021). بررسی‌های انجام‌شده پس از ۲۴ ساعت غوطه‌وری نشان داد که حداکثر جذب آب در نمونه‌های CG، CG-HA2، CG-HA3 و CG-CNT0/3 و CG-CNT0/4 به‌ترتیب به $50/33 \pm 2516/54$ ، $1781/38 \pm 35/63$ ، $27/34 \pm 1367/23$ و $40/59 \pm 2029/27$ و $30/19 \pm 1509/46$ درصد می‌رسد (شکل ۴).

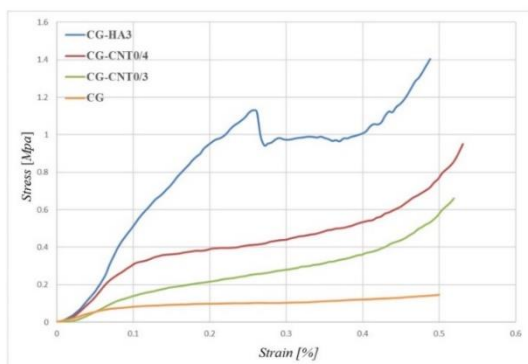


شکل ۴. میزان جذب آب هیدروژل‌های ژلاتین/کیتوسان حاوی مقادیر مختلفی از HA و f-MWCNTs پس از ۲۴ ساعت غوطه‌وری در PBS و دمای ۳۷ درجه‌ی سلسیوس بر حسب زمان ذرات هیدروکسی آپاتیت به‌عنوان عامل پرکننده عمل می‌کنند و فضای خالی میان زنجیره‌های کیتوسان و ژلاتین را پر

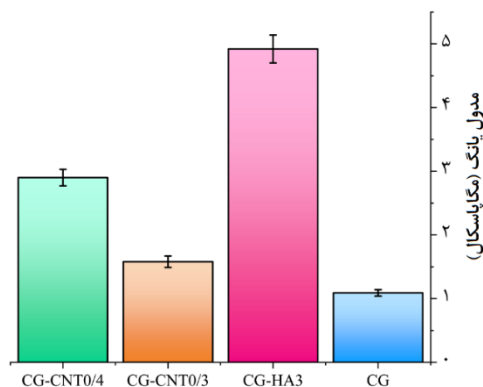
برابر تخریب‌های شیمیایی و مکانیکی منجر می‌شود (Sharmeen et al., 2018; Zadehnajar et al., 2020). همچنین، نانولوله‌های کربنی به دلیل مدول یانگ بالا و استحکام کششی زیاد باعث افزایش استحکام مکانیکی هیدروژل می‌شوند (Zadehnajar et al., 2020).

۳-۵- خواص مکانیکی فشاری

مدول یانگ نمونه‌های CG، CG-HA3، CG-CNT0/3 و CG-CNT0/4 به ترتیب در محدوده 0.05 ± 0.01 ، 0.09 ± 0.01 ، 0.22 ± 0.01 و 0.92 ± 0.07 ، 0.58 ± 0.01 و 0.13 ± 0.01 مگاپاسکال به دست آمد (شکل ۶ و ۷).

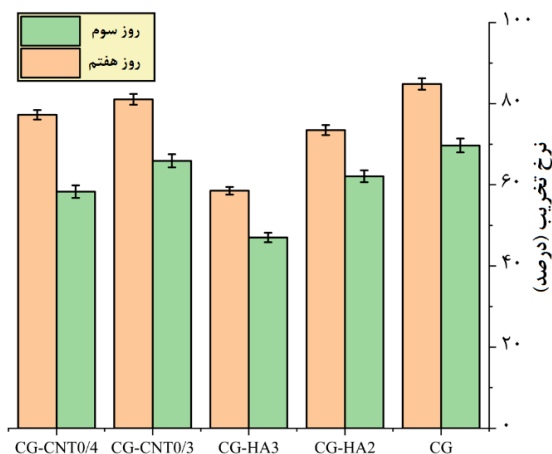


شکل ۶. منحنی تنش-کرنش هیدروژل‌های کامپوزیتی سنتز شده که تحت تنش فشاری و در حالت خشک اندازه‌گیری شده است



شکل ۷. نمودار مقایسه مدول یانگ هیدروژل‌های کامپوزیتی کیتوسان/ژلاتین سنتز شده (CG، CG-HA3، CG-CNT0/3 و CG-CNT0/4)

داربست‌های تهیه‌شده با غلظت هیدروکسی آپاتیت بالاتر به دلیل افزایش تعامل گروه‌های عاملی موجود در بسپارهای کیتوسان (گروه‌های آمینی) و ژلاتین (گروه‌های آمیدی و هیدروکسیلی) با گروه‌های کربوکسیل موجود در سطح هیدروکسی آپاتیت از طریق برهم‌کنش‌های پیوندهای یونی یا هیدروژنی باعث پر شدن فضاهای خالی در شبکه‌ی پلیمری و



شکل ۸. نمودار نرخ تخریب نمونه‌ها در PBS و دمای ۳۷ درجه‌ی سلسیوس در روزهای سوم و هفتم

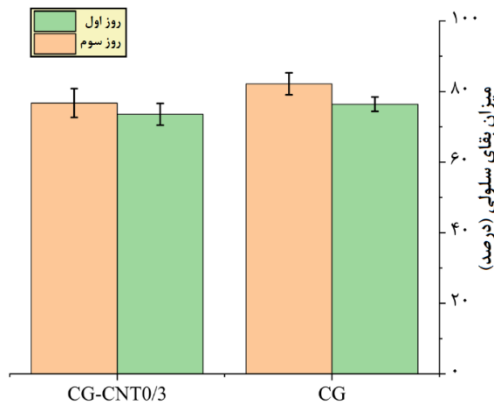
با افزایش درصد وزنی هیدروکسی آپاتیت و نانولوله‌های کربنی چندجداره، نرخ تخریب کاهش یافت. در واقع، افزودن مقادیر بیشتری از هیدروکسی آپاتیت باعث کاهش تخلخل هیدروژل می‌شود که به کاهش نرخ نفوذ آب به داخل هیدروژل منجر می‌شود. کاهش نفوذپذیری واکنش‌های تجزیه‌ای ماتریس هیدروژل را محدود می‌کند و تخریب آن را به تعویق می‌اندازد (Azhar et al., 2014). هیدروکسی آپاتیت می‌تواند با گروه‌های عاملی موجود در کیتوسان و ژلاتین (مانند گروه‌های آمینی و کربوکسیل) برهم‌کنش‌های یونی و شیمیایی برقرار کند. این برهم‌کنش‌ها پایداری ساختار را در محیط‌های آبی و آنزیمی بالا می‌برد که تخریب آن را دشوارتر می‌کند (Harijanto et al., 2014; Mohamed et al., 2022). همچنین، هیدروکسی آپاتیت به طور ذاتی مقاومت بیشتری در برابر تخریب شیمیایی و هیدرولیتیک دارد و این خاصیت را به هیدروژل منتقل می‌کند و سختی و استحکام مکانیکی هیدروژل را افزایش می‌دهد (Sharma et al., 2016; Thunsiri et al., 2018).

نرخ تخریب پایین‌تر بر اثر افزودن نانولوله‌های کربنی می‌تواند به دلیل ایجاد پیوند بین گروه‌های عاملی موجود در پلیمرهای کیتوسان و ژلاتین و گروه‌های کربوکسیل (COOH) مربوط به f-MWCNTs باشد. در واقع، گروه‌های کربوکسیل موجود در سطح نانولوله‌های کربنی با گروه‌های آمینی موجود در کیتوسان و گروه‌های کربوکسیلی و آمیدی موجود در ژلاتین واکنش و به ترتیب پیوندهای کووالانسی یا یونی و پیوندهای هیدروژنی یا الکترواستاتیکی تشکیل می‌دهند. این پیوندهای شیمیایی به تثبیت شبکه‌ی هیدروژل و افزایش مقاومت آن در

بالتر از ۰/۵ درصد وزنی، به دلیل تجمع نانولوله‌ها، کاهش خواص مکانیکی مشاهده شد. این نتایج نشان می‌دهد که مقادیر بهینه‌ی هیدروکسی آپاتیت و نانولوله‌های کربنی می‌توانند استحکام مکانیکی داربست‌های زیستی را بهبود بخشند، درحالی‌که غلظت‌های بیش از حد ممکن است اثر منفی در خواص مکانیکی داشته باشند. بنابراین، مقادیر انتخاب شده در این مطالعه بهینه هستند و به بهبود مدول یانگ و استحکام فشاری هیدروژل‌ها منجر شده‌اند.

۳-۶- آزمون سمیت سلولی

در این پژوهش، ایمنی زیستی و توانایی حمایت از تکثیر سلولی هیدروژل‌های CG و CG-CNT0/3 با آزمون MTT در بازه‌های زمانی ۱ و ۳ روز پس از کشت ارزیابی شد (شکل ۸).



شکل ۸. نتایج آزمون سمیت سلولی هیدروژل‌های کامپوزیتی CG و CG-CNT0/3

این دو نمونه به دلیل عملکرد برتر در آزمون‌های قبلی از نظر ریزساختار، خواص مکانیکی و رفتار تورمی انتخاب شدند تا قابلیت زیستی آن‌ها نیز بررسی و به‌عنوان نمونه‌های بهینه برای مهندسی بافت معرفی شوند. جهت محاسبه درصد بقای سلولی، جذب نوری نمونه‌ها با استفاده از اسپکتروفتومتر اندازه‌گیری و نسبت به گروه کنترل (که در روز اول دارای جذب نوری برابر با ۱/۴ و در روز سوم برابر با ۱/۸۳ ثبت شده بود) ارزیابی گردید. نتایج نشان داد که در روز اول، درصد بقای سلولی هیدروژل‌های CG و CG-CNT0/3 به ترتیب برابر با $76/42 \pm 2/05$ درصد و $73/08 \pm 3/11$ درصد بوده و در روز سوم به ترتیب به $77/75 \pm 4/09$ درصد رسیده است (شکل ۸). با توجه به این که درصد بقای سلولی در هر دو بازه زمانی اندازه‌گیری (۱ و ۳ روز) بالای ۷۰ درصد محسوب می‌شود،

در نتیجه ایجاد ساختاری متراکم‌تر می‌شود. بنابراین، این پیوندهای شیمیایی باعث می‌شوند که ذرات هیدروکسی آپاتیت به‌طور محکم‌تری در ساختار ماتریس پلیمری گنجانده شوند و انتقال تنش در سراسر هیدروژل یکنواخت‌تر انجام می‌شود. همچنین، کاهش اندازه‌ی منافذ و تخلخل در برابر نیروهای فشاری اهمیت دارد، زیرا ساختاری متراکم‌تر مقاومت بیشتری در برابر تغییر شکل و تخریب مکانیکی دارد (Maji et al., 2015; Mohonta et al., 2021). ذرات هیدروکسی آپاتیت به‌عنوان نقاط تقویتی و جاذب تنش عمل می‌کنند. زمانی که نیرو به هیدروژل وارد می‌شود، ذرات هیدروکسی آپاتیت از لغزش زنجیره‌های پلیمری جلوگیری و شبکه‌ی پلیمری را پایدارتر می‌کنند (Mohonta et al., 2021). نانولوله‌های کربنی چندجداره به دلیل اندازه‌ی نانویی، نسبت بالای استحکام به وزن و مدول الاستیسیته‌ی بالای خود می‌توانند با زنجیره‌های پلیمری کیتوسان در هیدروژل پیوندهایی برقرار کنند (Shamekhi et al., 2019). نانولوله‌های کربنی چندجداره با توزیع یکنواخت در ماتریس هیدروژل می‌توانند بارهای مکانیکی را مؤثرتر منتقل کنند و پایداری ساختاری را افزایش دهند (Kaur et al., 2021; Mesgar et al., 2018).

نتایج این پژوهش نشان داد که افزودن ذرات هیدروکسی آپاتیت و f-MWCNTs به هیدروژل‌های کیتوسان/ژلاتین باعث افزایش مدول یانگ از $1/09 \pm 0/05$ تا $4/92 \pm 0/22$ مگاپاسکال شده است. این نتایج با مطالعات پیشین مطابقت دارد و بهبود خواص مکانیکی را تأیید می‌کند. برای مثال، کومار و همکاران (Mohonta et al., 2021) مدول یانگ داربست‌های کیتوسان/نانوهیدروکسی آپاتیت را $1/62$ مگاپاسکال گزارش کردند، درحالی‌که ماجی و همکاران (Maji & Dasgupta, 2014) مدول یانگ و استحکام فشاری داربست‌های کیتوسان/ژلاتین/هیدروکسی آپاتیت را در محدوده‌ی ۳/۳ تا ۵/۳ مگاپاسکال اندازه‌گیری کردند. پنگفی و همکاران (Ma et al., 2021) نیز، با استفاده از ترکیب ژلاتین، کیتوسان، پلی‌وینیل الکل و هیدروکسی آپاتیت، مدول یانگ $2/11$ مگاپاسکال را گزارش کردند. همچنین، مسگر و همکاران (Mesgar et al., 2018) نشان دادند که افزودن نانولوله‌های کربنی به داربست‌های کیتوسان/ژلاتین باعث افزایش مدول فشاری از $9/10$ به $18/7$ مگاپاسکال شده است، اما در مقادیر

- Engineering Applications. *Nanoscale Research Letters*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s11671-016-1669-1>
- Ferreira, F. V., Franceschi, W., Menezes, B. R. C., Biagioni, A. F., Coutinho, A. R., & Cividanes, L. S. (2018). Synthesis, characterization, and applications of carbon nanotubes. In *Carbon-Based Nanofillers and Their Rubber Nanocomposites: Carbon Nano-Objects* (pp. 1-45). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813248-7.00001-8>
 - Hafezi, M., Khorasani, S. N., Zare, M., Neisiany, R. E., & Davoodi, P. (2021). Advanced hydrogels for cartilage tissue engineering: Recent progress and future directions. In *Polymers* (Vol. 13, Issue 23). MDPI. <https://doi.org/10.3390/polym13234199>
 - Harijanto, E., Yuliati, A., & Widiyanti, P. (2022). Compressive Strength and Porosity Size of Bovine-Gelatin-Chitosan Hydroxyapatite Scaffold. *Journal of International Dental and Medical Research*, 15(3), 990-994. <https://doi.org/10.20473/j.djmk.v49.i3.p153-157>
 - Huang, B. (2020). Carbon nanotubes and their polymeric composites: the applications in tissue engineering. *Biomaterials Reviews*, 5(1). <https://doi.org/10.1007/s40898-020-00009-x>
 - Huang, J., Liang, Y., Jia, Z., Chen, J., Duan, L., Liu, W., Zhu, F., Liang, Q., Zhu, W., You, W., Xiong, J., & Wang, D. (2018). Development of Magnetic Nanocomposite Hydrogel with Potential Cartilage Tissue Engineering. *ACS Omega*, 3(6), 6182-6189. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b00291>
 - Isikli, C., Hasirci, V., & Hasirci, N. (2012). Development of porous chitosan-gelatin/hydroxyapatite composite scaffolds for hard tissue-engineering applications. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 6(2), 135-143. <https://doi.org/10.1002/term.406>
 - Kaur, K., Paiva, S. S., Caffrey, D., Cavanagh, B. L., & Murphy, C. M. (2021). Injectable chitosan/collagen hydrogels nano-engineered with functionalized single wall carbon nanotubes for minimally invasive applications in bone. *Materials Science and Engineering C*, 128. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112340>
 - Maji, K., & Dasgupta, S. (2014). Hydroxyapatite-Chitosan and Gelatin Based Scaffold for Bone Tissue Engineering. *Transactions of the Indian Ceramic Society*, 73(2), 110-114. <https://doi.org/10.1080/0371750X.2014.922424>
 - Maji, K., Dasgupta, S., Kundu, B., & Bissoyi, A. (2015). Development of gelatin-chitosan-hydroxyapatite based bioactive bone scaffold with controlled pore size and mechanical strength. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 26(16), 1190-1209. <https://doi.org/10.1080/09205063.2015.1082809>
 - Mesgar, A. S., Mohammadi, Z., & Khosrovan, S. (2018). Improvement of mechanical properties and in vitro bioactivity of freeze-dried gelatin/chitosan scaffolds by functionalized carbon nanotubes. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 67(5), 267-276. <https://doi.org/10.1080/00914037.2017.1320663>
 - Mohamed, K. R., Beherei, H. H., & El-Rashidy, Z. M. (2014). In vitro study of nano-hydroxyapatite/chitosan-gelatin composites for bio-applications. *Journal of Advanced Research*, 5(2), 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2013.02.004>
 - Mohonta, S. K., Maria, K. H., Rahman, S., Das, H., & Hoque, S. M. (2021). Synthesis of hydroxyapatite nanoparticle and role of its size in hydroxyapatite/chitosan-gelatin biocomposite for bone grafting. *International Nano Letters*, 11(4), 381-393. <https://doi.org/10.1007/s40089-021-00347-9>
 - Moshayedi, S., Sarpoolaky, H., & Khavandi, A. (2021). Fabrication, swelling behavior, and water absorption kinetics of genipin-crosslinked gelatin-chitosan hydrogels. *Polymer Engineering and Science*, 61(12), 3094-3103. <https://doi.org/10.1002/pen.25821>
 - Moshayedi, S., Sarpoolaky, H., & Khavandi, A. (2022). Fabrication and characterization of gelatin/chitosan/zinc oxide nanocomposite hydrogels intended for biomedical applications. *Journal of Advanced Materials and Technologies (JAMT)*, 11(2), 57-69. [in Persian]. <https://doi.org/10.30501/jamt.2022.327545.1213>
 - Rahman, M. M. (2018). Preparation of Carbon Nanotube Reinforced Gelatin-Chitosan-Hydroxyapatite Biocomposite for Bone Tissue Engineering. *Open Access Journal of Biomedical Engineering and Biosciences*, 1(3). <https://doi.org/10.32474/OAJBEB.2018.01.000113>

می‌توان استدلال کرد که در غلظت‌های ۰/۲ و ۰/۳ درصد وزنی نانولوله‌های کربنی، هیچ افزایش قابل توجهی در سمیت سلولی بروز نکرده است. علاوه بر این، توزیع یکنواخت و پراکندگی نانولوله‌ها در ساختار هیدروژل منجر به کاهش سطح فعال این نانوذرات و در نتیجه کاهش احتمال تولید رادیکال‌های آزاد (ROS) گردیده است

۴- نتیجه‌گیری

در این پژوهش، هیدروژل‌های ژلاتین/ کیتوسان با استفاده از روش ریخته‌گری محلول پلیمری و فرایند خشک کردن انجمادی تولید شدند و تأثیر افزودن ذرات هیدروکسی آپاتیت و نانولوله‌های کربنی چندجداره‌ی عامل‌دار شده بر ویژگی‌های ریزساختاری، خواص مکانیکی و زیستی این داربست‌های پلیمری بررسی شد. نتایج نشان داد که با افزایش مقادیر ذرات هیدروکسی آپاتیت و نانولوله‌های کربنی، میزان تخلخل، ظرفیت جذب آب و سرعت تخریب برون‌تنی به‌طور قابل توجهی کاهش یافت، درحالی‌که استحکام فشاری هیدروژل‌ها بهبود یافت. با توجه به این یافته‌ها، هیدروژل‌های CG و CG-CNT0/3، به دلیل تعادل مطلوب در خواص مکانیکی و زیستی، گزینه‌ای مناسب برای استفاده در مهندسی بافت هستند. این داربست‌ها از نظر ریزساختار، استحکام مکانیکی، زیست‌تخریب‌پذیری و زیست‌سازگاری عملکرد برتری داشتند و آزمون MTT نیز زیست‌سازگاری مطلوب آن‌ها را تأیید کرد.

۵- سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند از همکاری آزمایشگاه‌های دانشگاه علم و صنعت ایران، که با فراهم کردن تجهیزات و حمایت‌های موردنیاز ما را در انجام این پژوهش یاری رساندند، سپاسگزاری کنند.

مراجع

- Azhar, F. F., Olad, A., & Salehi, R. (2014). Fabrication and characterization of chitosan-gelatin/nanohydroxyapatite-polyaniline composite with potential application in tissue engineering scaffolds. *Designed Monomers and Polymers*, 17(7), 654-667. <https://doi.org/10.1080/15685551.2014.907621>
- Dan, Y., Liu, O., Liu, Y., Zhang, Y. Y., Li, S., Feng, X. B., Shao, Z. W., Yang, C., Yang, S. H., & Hong, J. b. (2016). Development of Novel Biocomposite Scaffold of Chitosan-Gelatin/Nanohydroxyapatite for Potential Bone Tissue

18. Sathiyavimal, S., Vasantharaj, S., LewisOscar, F., Pugazhendhi, A., & Subashkumar, R. (2019). Biosynthesis and characterization of hydroxyapatite and its composite (hydroxyapatite-gelatin-chitosan-fibrin-bone ash) for bone tissue engineering applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 129, 844-852. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.02.058>
19. Shamekhi, M. A., Mirzadeh, H., Mahdavi, H., Rabiee, A., Mohebbi-Kalhari, D., & Baghaban Eslaminejad, M. (2019). Graphene oxide containing chitosan scaffolds for cartilage tissue engineering. *International Journal of Biological Macromolecules*, 127, 396-405. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.01.020>
20. Sharma, C., Dinda, A. K., Potdar, P. D., Chou, C. F., & Mishra, N. C. (2016). Fabrication and characterization of novel nanobiocomposite scaffold of chitosan-gelatin-alginate-hydroxyapatite for bone tissue engineering. *Materials Science and Engineering C*, 64, 416-427. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.03.060>
21. Sharmeen, S., Rahman, A. F. M. M., Lubna, M. M., Salem, K. S., Islam, R., & Khan, M. A. (2018). Polyethylene glycol functionalized carbon nanotubes/gelatin-chitosan nanocomposite: An approach for significant drug release. *Bioactive Materials*, 3(3), 236-244. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2018.03.001>
22. Thunsiri, K., Oonjai, A., & Wattanutchariya, W. (2018). Characterization of hydroxyapatite/silk fibroin/chitosan scaffold for cartilage tissue engineering. *Key Engineering Materials*, 775 KEM, 120-126. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/KEM.775.120>
23. Tran, H. D. N., Park, K. D., Ching, Y. C., Huynh, C., & Nguyen, D. H. (2020). A comprehensive review on polymeric hydrogel and its composite: Matrices of choice for bone and cartilage tissue engineering. In *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* (Vol. 89, pp. 58-82). Korean Society of Industrial Engineering Chemistry. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2020.06.017>
24. Zadehnajar, P., Akbari, B., Karbasi, S., & Mirmusavi, M. H. (2020). Preparation and characterization of poly ϵ -caprolactone-gelatin/multi-walled carbon nanotubes electrospun scaffolds for cartilage tissue engineering applications. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 69(5), 326-337. <https://doi.org/10.1080/00914037.2018.1563088>

CONTENTS

The Role of Various Ratios of Liquid Phase Constituents on the Setting Time and Strength of Polymethyl Methacrylate Bone Cement <i>Nader Nezafati; Saeed Hesaraki; Shokoufeh Borhan</i>	1-14
The Effect of the Number of Passes on the Microstructure and Mechanical Properties of Ti/CNTs Surface Nanocomposite Produced by the Friction Stir Processing (FSP) <i>Mojtaba Hakakzade; Hamid Reza Jafarian; Ali Reza Eivani; Seyed Hossein Seyedein</i>	15-26
Pseudocapacitive Performance of Molybdenum Oxide/Reduced Graphene Oxide Hybrid Electrode Fabricated by a Two-Step Procedure of Electrochemical Deposition and Hydrothermal <i>Mina Pirhayati; Mahdi Kazazi; Behzad Koozegar Kaleji</i>	27-39
Wound Dressings Based on Pectin <i>Pegah Poorkhalili; Jhamak Nourmohammadi; Masoumeh Haghbin Nazarpak</i>	40-56
Design and Optimization of a Niosomal System with Simultaneous Loading of Gemcitabine and Curcumin Drugs for Applications in Cancer Chemotherapy <i>Amin Rahiminejad; Mojgan Heydari; Fariba Tajabadi</i>	57-72
Investigation of the Effects of Hydroxyapatite Particles and Carbon Nanotubes on the Mechanical and Biological Properties of Chitosan/Gelatin Composites <i>Samaneh Nikpar; Alireza Khavandi; Jafar Javdpour; Hamidreza Rezaie</i>	73-85

Journal of Advanced Materials and Technologies

DIRECTOR-IN-CHARGE

H. Omidvar

Amirkabir University of Technology (Tehran Polytechnic), Tehran, Iran

EDITOR-IN-CHIEF

S. Hesaraki

Materials and Energy Research Center, Karaj, Iran

EXECUTIVE MANAGER

A.R. Kolahi

Materials and Energy Research Center, Karaj, Iran

EDITORIAL BOARD

M. R. Akbarpour Arbatan, University of Maragheh, Maragheh, Iran

N. Nezafati, Materials and Energy Research Center, Karaj, Iran

A. A. Behnamghader, Materials and Energy Research Center, Karaj, Iran,

M. R. Nourani, Baqiyatallah Medical Sciences University, Tehran, Iran

S. Hesaraki, Materials and Energy Research Center, Karaj, Iran

M. Pazouki, Materials and Energy Research Center, Karaj, Iran

S. F. Kashani Bozorg, University of Tehran, Tehran, Iran

M. Soltanieh, Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran

M. Kazeminezhad, Sharif University of Technology, Tehran, Iran

E. Taheri Nassaj, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

S. Manafi, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran

A. Tcharkhtchi, ENSAM, Paris, France

M. Moradi Alborzi, Materials and Energy Research Center, Karaj, Iran

A. Zamanian, Materials and Energy Research Center, Karaj, Iran

P. Makvandi, The University of Edinburgh, Edinburgh, UK

Advisory board : F. S. Torknik Materials and Energy Research Center, Karaj, Iran

JOURNAL STAFF

M. Fouladian

LANGUAGE EDITOR

M. Safari, Z. Khormaei, M. Sabzevari

PAGE MAKER

M. Bahoosh

EXECUTIVE TEAM

M. Fouladian, V. H. Bazzaz, R. Chaloui

DISCLAIMER

The publication of articles in *Journal of Advanced Materials and Technologies* does not imply that the editorial board, reviewers, or the publisher accept, approve, or endorse the data and conclusions of authors.

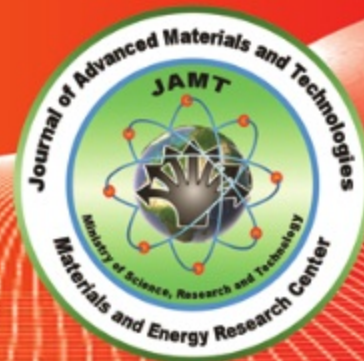
Journal of Advanced Materials and Technologies (ISSN 2783-0810) (e-ISSN 2783-0829)

Website: www.jamt.ir, E-mails: office@jamt.ir

Tel: (+9826)36280040-49 (Ext. 381), Fax: (+9826)36201888

Materials and Energy Research Center (MERC)

Journal of Advanced Materials and Technologies



Vol. 13, No. 4, Winter 2023

ISSN : 2783-0810
e-ISSN : 2783-0829

- The Role of Various Ratios of Liquid Phase Constituents on the Setting Time and Strength of Polymethyl Methacrylate Bone Cement** 1-14
Nader Nezafati; Saeed Hesaraki; Shokoufeh Borhan
- The Effect of the Number of Passes on the Microstructure and Mechanical Properties of Ti/CNTs Surface Nanocomposite Produced by the Friction Stir Processing (FSP)** 15-26
Mojtaba Hakakzade; Hamid Reza Jafarian; Ali Reza Eivani; Seyed Hossein Seyedein
- Pseudocapacitive Performance of Molybdenum Oxide/Reduced Graphene Oxide Hybrid Electrode Fabricated by a Two-Step Procedure of Electrochemical Deposition and Hydrothermal** 27-39
Mina Pirhayati; Mahdi Kazazi; Behzad Koozegar Kaleji
- Wound Dressings Based on Pectin** 40-56
Pegah Poorkhalili; Jhamak Nourmohammadi; Masoumeh Haghbin Nazarpak
- Design and Optimization of a Niosomal System with Simultaneous Loading of Gemcitabine and Curcumin Drugs for Applications in Cancer Chemotherapy** 57-72
Amin Rahiminejad; Mojgan Heydari; Fariba Tajabadi
- Investigation of the Effects of Hydroxyapatite Particles and Carbon Nanotubes on the Mechanical and Biological Properties of Chitosan/Gelatin Composites** 73-85
Samaneh Nikpar; Alireza Khavandi; Jafar Javdpour; Hamidreza Rezaie