

پانسمان نوین الیافی پلی کاپرولاکتون/ژلاتین حاوی ویتامین C و داروی آنتی باکتریال جهت درمان زخم های پوستی

زهرا آشوری^۱، مریم طیبی^۱، انوشه زرگر خرازی^{۲،۳*} و الهه پورعزیزی^۴

- ۱- گروه مهندسی بافت، دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف آباد
- ۲- گروه بیومتریال، نانو تکنولوژی و مهندسی بافت، دانشکده فناوری های نوین علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
- ۳- مرکز تحقیقات بیوسنسور، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
- ۴- گروه بیوشیمی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف آباد

(تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۲/۱؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۳/۶)

چکیده: زخم های پوستی ناشی از سوختگی، آسیب های فیزیکی و بیماری هایی مانند دیابت در اثر عفونت و عدم رگ زایی مناسب می توانند منجر به آسیب های قطع عضو و حتی مرگ و میر افراد شوند. در این تحقیق، ترکیب پلیمرهای پلی کاپرولاکتون و ژلاتین جهت الکتروسیسی تهیه شده و داروی سیپروفلوکساسین و ویتامین C به صورت مجزا بارگذاری شد. ابتدا جهت بررسی ویژگی های مورفولوژی از میکروسکوپ الکترونی روبشی استفاده شد و سپس ارزیابی زاویه تماس، میزان تورم، نرخ تخریب و استحکام کششی صورت گرفت. همچنین، پاسخ سلول های فیبروبلاست از نظر تکثیر و چسبندگی سلولی بررسی شد. نتایج نشان داد که الیاف زخم پوش فاقد و حاوی دارو یکنواخت بوده و به ترتیب دارای قطری برابر با 1039.96 ± 244 و 1403.72 ± 406 نانومتر است. همچنین پانسمان حاوی و فاقد داروها محدود و وسیعی از قابلیت تورم و ماندگاری در بازه زمانی ۳۵ روزه را نشان داد. خواص مکانیکی نمونه ها نیز نشان داد، با اضافه شدن داروی سیپروفلوکساسین و ویتامین C و تغییرات مورفولوژی ناشی از آن، می توان استحکام کششی را تا ۳/۵ برابر افزایش داد. در بررسی سلول سازگاری زخم پوش مورد نظر مشاهده شد که وجود دارو در سامانه هیچ گونه اثر نامطلوبی بر سلول ها نداشته و تکثیر، رشد و چسبندگی سلول فیبروبلاست پوستی بر روی سطح نمونه مشاهده شد. ضمناً ترکیب پلیمرهای ژلاتین و پلی کاپرولاکتون بدون نیاز به اتصال عرضی می تواند روند تخریب مناسب و رهایش مناسب برای داروهای بارگذاری شده را مهیا کند در حالی که خواص مکانیکی و انعطاف پذیری نیز در حد مطلوب حفظ شود.

واژه های کلیدی: ژلاتین، پلی کاپرولاکتون، پوشش زخم، رهایش دارو، آسکوربیک اسید، سیپروفلوکساسین.

* مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: a_zargar@med.mui.ac.ir

A Novel Fibrous Polycaprolactone/Gelatin Wound Dressing Containing Vitamin C and Antibacterial Drug For Wound Healing

Z. Ashuri¹, M. Tayibi¹, A. Zargar Kharazi^{2,3*} and E. Pourazizi⁴

1- Department of Tissue Engineering, Islamic Azad University, Najaf Abad branch, Najafabad, Iran

2- Department of Biomaterials, Nanotechnology and Tissue Engineering, Faculty of Modern Medical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Biosensor Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Department of Biochemistry, Islamic Azad University, Najaf Abad branch, Najafabad, Iran

ABSTRACT

Skin wounds caused by burns, physical injuries, and diseases such as diabetes can lead to amputation and even death of people due to infection and lack of proper angiogenesis. In this research, a wound dressing was made using the electrospinning method from a blend of poly-caprolactone and gelatin polymers which Ciprofloxacin and Vitamin C were loaded in the polymers separately. The morphology of the structure was observed by scanning electron microscope followed by evaluation of hydrophilicity, swelling, degradation rate, tensile strength, and drug release pattern. Fibroblast cell response was also considered using cytotoxicity test method. Results showed that the wound dressing fibers without drugs and containing drugs were uniform with a diameter of 1039.246 ± 96 and 1403 ± 406 nm, respectively. The wound dressing showed a suitable wide range of swelling ability and durability within 35 days. The tensile strength increased up to 3.5 times by addition of ciprofloxacin and vitamin C due to the morphological changes. The presence of drugs in the system did not indicate any adverse effect on the cell's viability, and suitable proliferation and adhesion of skin fibroblast cells were observed on the surface of the sample. In addition, a combination of gelatin and polycaprolactone polymers could provide an appropriate degradation rate and release pattern without any cross-linking process, while preserving the mechanical properties and flexibility.

Keywords: Gelatin, Poly-caprolactone, Wound dressing, Drug release, Ascorbic acid, Ciprofloxacin.

۱- مقدمه

می‌تواند با استفاده از مواد بیولوژیک همراه با عوامل دارویی بارگذاری شده در آن ترمیم بافت آسیب‌دیده را بهبود بخشند. رهایش کنترل‌شده دارو به صورت موضعی در محل آسیب به منظور کنترل التهاب عفونی شدن زخم و نیز بازسازی مجدد عروق خون رسان در ناحیه آسیب از رویکردهای این گروه پانسمان‌ها جهت تسریع و ارتقا کیفیت بازسازی پوست در ناحیه آسیب است (۴).

پلیمرهای تخریب‌پذیر متنوعی مانند پلی کاپرولاکتون، پلی لاکتیک اسید، پلی هیدروکسی بوتیرات، کیتوسان، ژلاتین، پلی وینیل الکل و نظایر آن در ساخت بستر پانسمان‌های نوین به کار رفته‌اند. پلی کاپرولاکتون^۱، پلی استری سنتزی است که زیست سازگار بوده، خواص فیزیکی و شیمیایی کنترل‌پذیری دارد. تخریب این پلیمر آرام بوده و به وسیله کنترل تخریب خطی این پلیمر می‌توان از آن برای رهایش کنترل شده دارو

بزرگ‌ترین بافت نرم در بدن انسان پوست است. پوست به وسیله عواملی مانند سوختگی، آسیب‌های فیزیکی و بیماری‌هایی مانند دیابت دچار آسیب می‌شود و روند ترمیم پیچیده‌ای را جهت درمان به همراه دارد. در صورتی که میزان آسیب در پوست عمیق باشد، به عوامل خارجی و پانسمان‌ها جهت درمان نیاز خواهد داشت (۱ و ۲). یکی از روش‌های درمان زخم‌های سوختگی استفاده از پوشش‌های حاوی یون نقره جهت درمان زخم‌های سوختگی است. این پوشش‌ها به دلیل سمیت یون نقره به طور بالقوه می‌توانند با ایجاد سمیت در سلول‌های پوستی، در روند ترمیم و التیام زخم تأخیر ایجاد کرده و در برخی موارد می‌تواند منجر به ایجاد بیماری‌های ثانویه پوستی شود (۳). پانسمان‌های نوین که از اهداف محققین در طراحی و ساخت پانسمان‌های زخم‌های عمیق می‌باشند

برخی ویتامین‌ها و یا عوامل آنتی‌اکسیدان در موضع زخم اشاره کرد که تحقیقات گسترده‌ای در این خصوص بر روی استفاده از انواع ویتامین‌های گروه A، B، C، D، E انجام شده است که می‌تواند منجر به تسریع رگ‌زایی و بهبود کیفیت بافت ترمیم شده گردد (۱۱). یکی از ویتامین‌های مؤثر بر ترمیم زخم ویتامین C بوده که می‌تواند با وجود آنتی‌اکسیدان‌های موجود در ساختار میزان التهاب را به شدت کاهش داده و منجر به تسریع بسته شدن زخم شود (۱۲ و ۱۳). فعالیت ویتامین C در سنتز کلاژن به‌طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته است. به نظر می‌رسد آسکوربات در تنظیم رونویسی ژن کلاژن نوع I و III نقش دارد. همچنین مشخص شده است که ویتامین C عملکرد نوتروفیل‌ها را تقویت می‌کند. در نهایت، این ویتامین همچنین دارای خواص آنتی‌اکسیدانی قوی است. این خاصیت از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است زیرا گونه‌های فعال اکسیژن در زخم‌ها افزایش می‌یابند، و افزایش آسیب رادیکال‌های آزاد با تأخیر در بهبود زخم مرتبط است (۱۴ و ۱۵).

امروزه با توجه به پیشرفت و توسعه علوم نوین پزشکی، رویکردهای متنوعی در طراحی و ساخت پانسمان‌های پوستی و مهندسی بافت پوست مورد استفاده قرار می‌گیرد. یکی از روش‌های بسیار کارآمد در این مورد الکترورسی است. چرا که در این روش علاوه بر ایجاد تخلخل‌های به هم پیوسته که امکان عبور گاز و اکسیژن را به سطح زخم مهیا می‌کند، در عین حال سایز تخلخل‌ها به گونه‌ای است که از ورود آلودگی به زخم ممانعت کرده و رطوبت زخم را به میزان لازم حفظ می‌کند. همچنین با این روش امکان تهیه پانسمان با ترکیب متنوعی از پلیمرها و داورها وجود دارد (۱۶).

در مطالعه حاضر، پانسمان کامپوزیتی ژلاتین/ پلی‌کاپرولاکتون حاوی داروی آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین و ویتامین C با استفاده از روش الکترورسی ساخته شد و از نظر بهینه‌سازی ساختار، نرخ تخریب، بارگذاری داروها و الگوی رهایش آن‌ها و تأثیر آن بر باکتری‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت.

استفاده کرد. عدم چسبندگی بافتی از دیگر ویژگی‌هایی است که این پلیمر را برای ساخت پانسمان‌های پوستی و داربست‌های مهندسی بافت پوست کاندید مناسبی کرده است. خواص فیزیکی و مکانیکی این پلیمر به گونه‌ای است که به تنهایی یا همراه با سایر پلیمرها در تهیه سازه‌های مرتبط با بافت نرم توسعه زیادی یافته است (۵ و ۶). از دیگر پلیمرهایی که در کاربردهای پزشکی به‌طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته است، ژلاتین است. ژلاتین یک مخلوط پروتئینی است که از مشتقات کلاژن به‌شمار می‌رود و به دلیل دارا بودن توالی شبیه به آرژنینین- گلايسين- آسپارتیک اسید^۲ (لیگاند بسیاری از اینتگرین‌های سلولی) در بهبود اتصال سلول به داربست مؤثر بوده و در ایجاد بستر مناسب برای کشت سلول کمک می‌کند. ژلاتین به علت ویژگی‌هایی از قبیل افزایش چسبندگی، مهاجرت، تکثیر و تمایز سلولی، زیست سازگاری بالا و زیست تخریب‌پذیری به‌عنوان ماده‌ای زیستی برای ساخت داربست مهندسی بافت استفاده می‌شود (۷).

در آسیب‌های شدید پوستی ناشی از سوختگی و یا زخم‌های دیابتی، احتمال عفونی شدن بافت آسیب‌دیده وجود دارد. همچنین به دلیل از بین رفتن عروق ناحیه آسیب دیده در برخی موارد جهت درمان نیاز به رهایش عوامل ضد میکروبی در محل زخم می‌باشد. لذا آنتی‌بیوتیک‌ها یکی از داروهای متداول بارگذاری شده در پانسمان‌های نوین می‌باشند. سیپروفلوکساسین یک آنتی‌بیوتیک گسترده اثر است که برای کنترل عفونت‌های باکتریایی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو بر روی باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی توامان تأثیرگذار بوده و برای کنترل عفونت‌های پوستی از آن استفاده شده است. در مطالعه‌ی اخیر نشان داده شده است که با بارگذاری سیپروفلوکساسین در پوشش زخم پلیمری پلی- گلیسرول سبکیت/ پلی‌هیدروکسی بوتیرات و وجود خواص آنتی‌باکتریال بر روی دو گونه باکتری گرم مثبت و گرم منفی می‌توان روند ترمیم زخم را به‌طور چشم‌گیری بهبود بخشید (۸-۱۰). از دیگر عوامل مؤثر بر ترمیم زخم می‌توان به رهایش

۲- مواد و روش تحقیق

شناسایی مواد و تعیین گروه‌های عاملی موجود در ساختار پانسمان فاقد و حاوی دو دارو مورد استفاده قرار گرفته است. کلیه آزمون‌های فوق با دستگاه آنالیز FTIR مدل JASCO6300 با دامنه $4000-400 \text{ cm}^{-1}$ در دمای اتاق و شرایط استاندارد آزمایشگاهی انجام شد. نمونه‌های پلی‌کاپرولاکتون/ژلاتین^۵ حاوی دارو و فاقد دارو گروه‌های مورد بررسی در این آزمون بودند.

۲-۳- ارزیابی فیزیکی

به منظور ارزیابی میزان آب‌دوستی زخم پوش الکترورسی شده، از روش اندازه‌گیری زاویه تماس قطره آب با سطح نمونه استفاده شد. با قرار دادن یک قطره آب با حجم ۴ میکرولیتر بر روی سطح نمونه با حداقل ۳ بار تکرار، تصاویر زاویه تماس ثبت شد. به منظور بررسی اثر داروها در میزان آب‌دوستی زخم پوش، نمونه‌های مورد آزمون شامل، PCL/g فاقد دارو، PCL/g حاوی آنتی‌بیوتیک سیپروفلوکساسین^۶ و PCL/g/Cip حاوی ویتامین C^۷ انتخاب شد.

جذب آب از پارامترهای حائز اهمیت برای پانسمان‌ها است. چرا که جذب رطوبت اضافی از سطح زخم برای کاهش عفونت مؤثر است. برای اندازه‌گیری ظرفیت جذب آب نمونه‌های الکترورسی شده، نمونه‌ها به صورت نواری در ابعاد 5×20 میلی‌متر مربع آماده شده و به صورت مجزا در محلول بافر فسفات^۸ قرار داده شده است. سپس با استفاده از فرمول (۱) میزان درصد جذب آب اندازه‌گیری شده است.

$$\text{جذب آب (\%)} = \frac{m_w - m_0}{m_0} \times 100 \quad (1)$$

در رابطه (۱)، m_w جرم نمونه در حالت خیس شده، m_0 جرم اولیه نمونه در حالت خشک و اولیه می‌باشد. نمونه‌ها به صورت خشک وزن شدند و سپس ۳۶ ساعت در محلول PBS قرار گرفتند. در فواصل زمانی مشخص، نمونه‌ها خارج و به مدت ۵ دقیقه بین فیلترهای کاغذی قرار گرفته و وزن آن به عنوان وزن ثانویه ثبت شد. این آزمون در دو گروه حاوی دارو و فاقد دارو و برای هر گروه سه بار تکرار شده است.

کلروفورم، استیک اسید و ژلاتین از شرکت مرک آلمان و پلیمر پلی‌کاپرولاکتون و ویتامین C نیز از شرکت سیگما آلدریج آمریکا خریداری شد. داروی سیپروفلوکساسین و ویتامین C از شرکت البرز دارو ایران خریداری شده است. ۱۰ درصد وزنی پلی‌کاپرولاکتون در حلال کلروفورم و استون با نسبت (۷/۷ ۸:۲) مخلوط و بر روی همزن مغناطیسی قرار گرفت. همزمان ۲۵ درصد وزنی ژلاتین با حلال اسید استیک و آب به نسبت ۸:۲ (۷/۷) مخلوط و بر روی همزن مغناطیسی قرار گرفت. بعد از حل شدن کامل این دو ماده به یکدیگر افزوده شده و مجدداً بر روی همزن قرار گرفت تا محلول کاملاً یکنواخت حاصل شود. سپس محلول حاصل وارد سرنگ تزریق شده و با انتخاب پارامترهای الکترورسی ولتاژ ۲۰ کیلوولت، فاصله ۱۶ سانتی‌متر و نرخ تغذیه ۰/۸ میلی‌متر بر ساعت الیاف الکترورسی حاصل شد. به منظور تهیه نمونه‌های حاوی دارو، با توجه به حالیت سیپروفلوکساسین در استون، مقدار ۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر از دارو به محلول پلی‌کاپرولاکتون افزوده شد. این مقدار بر اساس حد سمیت دارو در مطالعات پیشین انتخاب شده بود. همچنین مقدار ۲۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر ویتامین C به محلول ژلاتین افزوده شد. (۱۷ و ۱۸). نمونه‌های پانسمان حاوی دارو از مخلوط محلول‌های فوق تهیه شد.

۲-۱- بررسی مورفولوژی و ساختار الیاف

از میکروسکوپ الکترونی روبشی^۳ به منظور بررسی شکل و قطر الیاف و درصد تخلخل پانسمان‌های حاوی و فاقد دارو استفاده شد. نمونه‌های الکترورسی شده در ابعاد 1×1 سانتی‌متر مربع برش داده شده و سپس با روش طلا پوشش داده شد و با دستگاه SEM مدل SU3500, Hitachi مورد ارزیابی قرار گرفت.

۲-۲- شناسایی گروه‌های شیمیایی موجود در ساختار

آزمون طیف‌سنجی تبدیل فوریه مادون قرمز^۴ جهت بررسی و

حاوی دارو نمونه هایی با ابعاد $2/5 \times 2/5$ سانتی متر مربع که وزن هر کدام ۵ میلی گرم بود تهیه شد. نمونه های هر گروه را در 10° میلی لیتر محلول PBS حل کرده و تفاضل مقدار جذب آن ها برای هر دو داروی سیپروفلوکساسین و ویتامین C با استفاده از روش طیف سنجی مرئی - فرابنفش به دست آمد و در نهایت میزان داروهای موجود در ساختار الیاف الکتروریسی شده محاسبه شد (۱۹). جهت تعیین مقدار داروهای موجود در ساختار مورد نظر در مقایسه با نمونه فاقد دارو، با قرار دادن ۵ میلی گرم از نمونه های حاوی دارو در PBS و دمای $37 \pm 1^\circ$ درجه سانتی گراد در مقایسه با نمونه های فاقد دارو میزان جذب داروها در بازه زمانی مشخص گردیده و بر اساس نمودار استاندارد غلظت داروها به صورت مجزا تعیین گردید.

۲-۶- بررسی سمیت و چسبندگی سلول

جهت ارزیابی بقای سلول های فیبروبلاست در تماس با نمونه های الکتروریسی شده حاوی و فاقد دارو، از سلول های فیبروبلاست انسانی استفاده شد. سلول ها به محیط کشت سلول غنی شده با سرم جنین گاوی^۹، ال گلوتامین، پنی سیلین G و استرپتومایسین انتقال داده شد و در انکوباتور با گاز CO_2 ۵ درصد در دمای 37° درجه به مدت سه هفته نگهداری شده است. تعداد سلول ها 5×10^5 ادر پلیت ۲۴ خانه روی نمونه های داربست حاوی و فاقد دارو قرار گرفت و به مدت ۱، ۳ و ۵ روز با دمای 37° درجه سانتی گراد در محیط انکوباتور نگهداری شده و بقای سلولی با ارزیابی کالریمتری و تولید نمک تترازولیوم^{۱۰} مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت درصد زنده مانی سلول ها نسبت به گروه کنترل سنجیده شد. در هر نقطه زمانی ارزیابی ها با سه بار تکرار انجام شد.

۲-۷- تحلیل های آماری

کلید آزمون ها با سه بار تکرار انجام شد و نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شد. تحلیل آماری بین گروه های آزمون با آنالیز آماری T-Test انجام شد. سطح معناداری تفاوت بین گروه ها $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

جهت ارزیابی میزان نرخ تخریب، نمونه ها به صورت مربع های 1×1 سانتی متر مربع برش داده شده و سپس در لوله فالكون ۵ میلی لیتری PBS قرار داده شده و سپس در دمای $37 \pm 1^\circ$ درجه سانتی گراد نگهداری شده است. مدت زمان بررسی نرخ تخریب نمونه ها ۳۵ روز در نظر گرفته شد. این آزمون بر اساس درصد کاهش وزن برحسب زمان انجام شده و مقدار کاهش وزن با استفاده از رابطه (۲) به دست آمده است:

$$(2) \quad \text{نرخ تخریب } (\%) = \frac{w_d - w_0}{w_0} \times 100$$

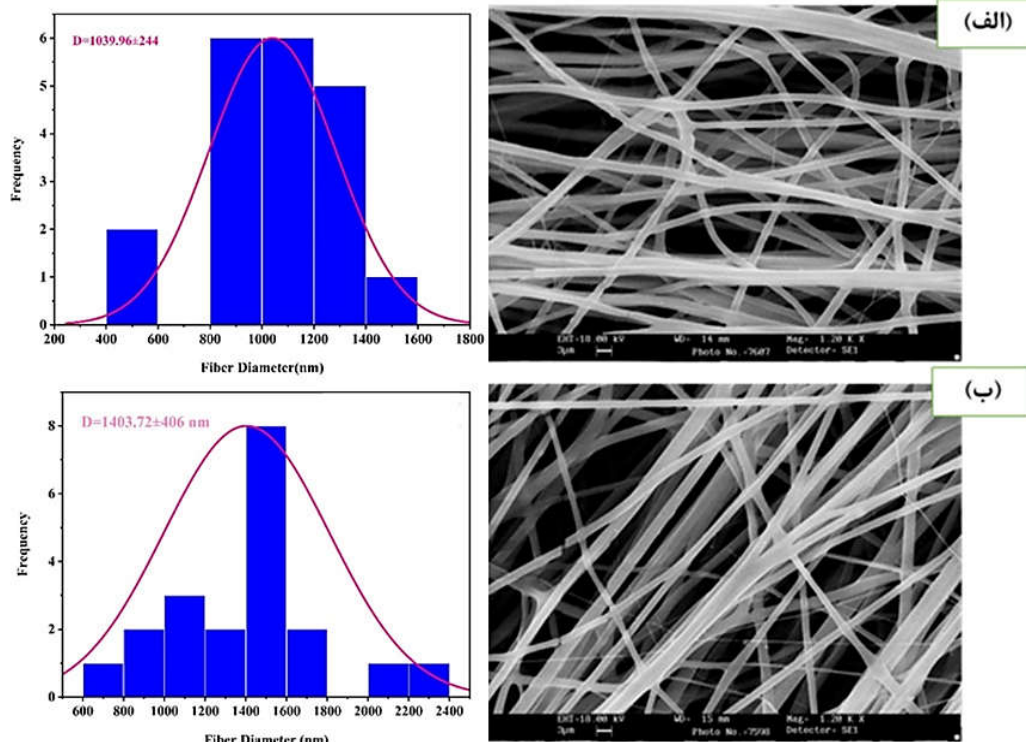
در رابطه (۲)، w_d جرم نمونه در روز محاسبه روند تخریب، w_0 جرم نمونه در حالت اولیه می باشد. نمونه ها پس از خروج از محلول PBS در نقاط زمانی مورد نظر، ابتدا با آب مقطر شستشو داده می شد و سپس به مدت ۶ ساعت در دمای 38° درجه سانتی گراد در آن خشک شدند. در هر بازه زمانی سه نمونه از هر گروه مورد ارزیابی نرخ تخریب قرار گرفت.

۲-۴- بررسی خواص مکانیکی

از طریق بررسی میزان مقاومت کششی و ازدیاد طول تا نقطه شکست هر نمونه، ویژگی های مکانیکی نمونه های الکتروریسی شده به دست می آید. به این منظور از هر نمونه نواری به طول ۳ cm و عرض ۱ cm بریده شد و در دستگاه کشش مکانیکی قرار داده شد. دستگاه با سرعت حرکت 10 mm/min تنظیم گردید و در نهایت نتایج تنش بر حسب درصد ازدیاد طول نمونه ها ثبت گردید. نمونه های آزمون شامل نمونه های حاوی PCL/g فاقد دارو و حاوی دارو بودند و آزمون برای هر نمونه سه بار تکرار شد.

۲-۵- ارزیابی رهایش داروها

برای ارزیابی میزان رهایش داروهای موجود در پوشش زخم ساخته شده، ابتدا نمودار استاندارد هر دارو به صورت مجزا رسم شده و برحسب آن میزان داروی موجود در ساختار و روند رهایش دو دارو ارزیابی شد. به منظور بررسی میزان داروی موجود در ساختار الکتروریسی شده در گروه داربست های



شکل ۱- تصویر SEM سطح نمونه‌های الکترورسی شده

(الف) پلی کاپرولاکتون/ژلاتین و (ب) پلی کاپرولاکتون/ژلاتین حاوی دو دارو ویتامین C و سیپروفلوکساسین.

موجود در پلی کاپرولاکتون پیوندهای هیدروژنی مختصری تشکیل دهد و این امر می‌تواند ویسکوزیته محلول الکترورسی و در نتیجه قطر الیاف را افزایش دهد (۲۰). میزان تخلخل زخم پوش حاوی و فاقد دارو به ترتیب ۸۵ و ۸۳ درصد با استفاده از نرم افزار ImageJ به دست آمد. طبق مطالعات مورگادو و همکاران (۲۱)، درصد تخلخل سطحی مورد نیاز جهت بازسازی پوست در یک پوشش زخم ۸۰ درصد است که شرایط مورد نیاز مناسب جهت بازسازی زخم را فراهم آورد. با شرایط مذکور هم‌خوانی داشته و مورد تأیید قرار می‌گیرد. از طرفی قطر الیاف نشان‌دهنده سطح تماس مناسب جهت رهایش دارو بر روی پوست است.

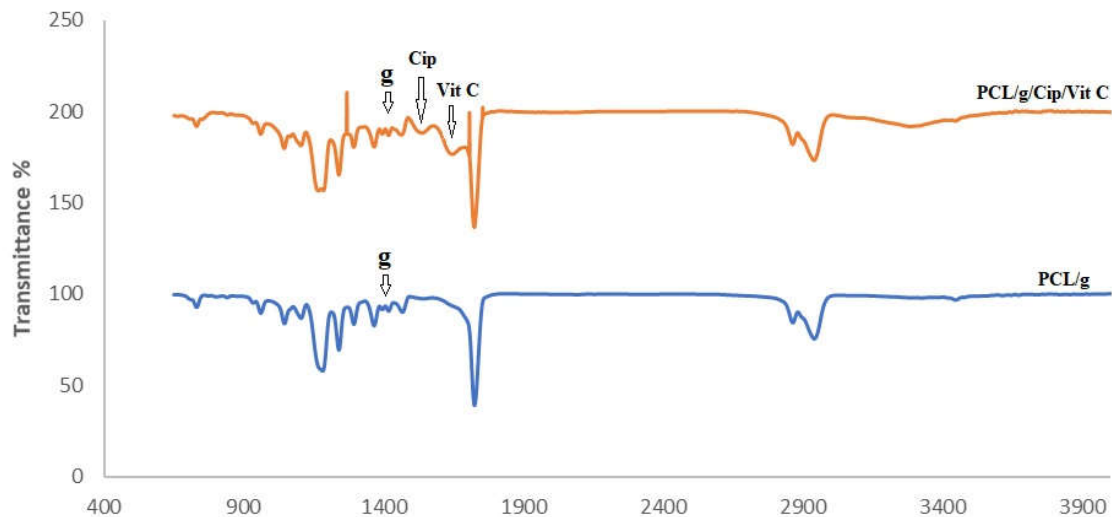
۳-۲- شناسایی گروه‌های شیمیایی موجود در ساختار

شکل (۲) نتایج آزمون طیف‌سنجی مادون قرمز را برای داربست پلی کاپرولاکتون/ژلاتین و پلی کاپرولاکتون/ژلاتین حاوی دو

۳- یافته‌ها و بحث

۳-۱- بررسی مورفولوژی و ساختار الیاف

در شکل (۱)، سطح الیاف الکترورسی شده همراه با دو دارو که نشان‌دهنده مورفولوژی سطح پوشش زخم مورد نظر است، نشان داده شده است. با توجه به شکل، الیاف حاصل شده از یکنواختی مناسبی برخوردار بوده و گره یا مورفولوژی دانه تسبیحی در آن‌ها مشاهده نشد. قطر الیاف در نمونه‌های فاقد دارو و حاوی هر دو دارو به ترتیب برابر با 1039.96 ± 244 و $1403.72 \pm 406 \pm 406$ نانومتر اندازه‌گیری شده است. بر اساس مطالعات پیشین می‌توان گفت اختلاف معنادار در افزایش قطر الیاف با اضافه شدن دو دارو ($P < 0.05$) به علت افزایش میزان ویسکوزیته محلول‌های پلیمری رخ داده است (۹) که این امر در مشاهدات چشمی در محلول‌های آماده شده نیز مشخص بود. ساختار شیمیایی سیپروفلوکساسین نشان می‌دهد که این ماده حاوی گروه‌های NH^+ است که می‌تواند با گروه کربونیل



شکل ۲- طیف سنجی FTIR نمونه الکترورسی شده فاقد و حاوی دو داروی سیپروفلوکساسین و ویتامین C.

مشاهده است داربست ژلاتین / پلی کاپرولاکتون دارای میانگین زاویه تماس در حدود $35/3 \pm 2/05$ درجه است؛ درحالی که بر اساس مطالعات انجام شده میانگین زاویه تماس داربست PCL حدود $133/4 \pm 4/8$ درجه است، که نشان دهنده آب گریز بودن ذرات این پلیمر است (۲۲) که کاهش چشم گیر این عدد در مقایسه با داربست PCL می تواند به دلیل گروه های آمیدی ژلاتین باشد که به زنجیره کربن متصل هستند و بنابراین به آب- دوستی این پلیمر کمک می کنند (۱۳ و ۲۵). داربست پلی- کاپرولاکتون/ ژلاتین حاوی داروی سیپروفلوکساسین نیز در مقایسه با داربست فاقد دارو آب دوستی بیشتری را از خود نشان داده است ($22 \pm 3/7$ درجه)، که این اتفاق به دلیل وجود ساختار آب دوست سیپروفلوکساسین است. از طرف دیگر با اضافه شدن ویتامین C به ساختار پلی کاپرولاکتون/ ژلاتین- سیپروفلوکساسین ساختار با زاویه تماس کم تر از ۵ درجه به شدت آب دوست شده است. با توجه به مطالعات انجام شده زاویه تماس در بازه ۰ تا ۲۰ درجه شرایط مناسبی را برای ترمیم زخم و جذب ترشحات پوستی فراهم می کند، بنابراین می توان گفت نمونه پلی کاپرولاکتون/ ژلاتین حاوی دو داروی ویتامین C و سیپروفلوکساسین کاندید مناسبی برای ترمیم زخم است (۲۶). زاویه تماس بیانگر ترشوندگی سطح ماده و نشان دهنده

داروی ویتامین C و سیپروفلوکساسین نشان می دهد. پیک های شاخص هر ماده در شکل (۲) با پیکان علامت گذاری شده اند. با توجه به شکل مذکور در طیف مربوط به پلیمر پلی کاپرولاکتون پیک جذبی مشخصی در 1728 cm^{-1} مشاهده می شود، که مربوط به گروه عاملی C=O است. پیک های جذبی دیگری نیز در طوج موج های 1293 cm^{-1} (ارتعاش کششی پیوندهای C-O و C-C در فاز کریستالی)، 1238 cm^{-1} (کشش نامتقارن C-O-C)، و 1170 cm^{-1} (کشش متقارن C-O-C) مشاهده می شود. پیک دیگری در طول موج 1157 cm^{-1} دیده می شود که مربوط به کشش C-O و C-C در فاز آمورف است (۱۳ و ۲۲). در طیف مربوط به ژلاتین پیک های جذبی مشخصی در 1537 و 1536 cm^{-1} مشاهده می شود که مربوط به پیوندهای آمینی ژلاتین می باشند (۲۳). با اضافه شدن دو داروی ویتامین C و سیپروفلوکساسین مشاهده می شود که تغییر شدت و یا اضافه شدن پیک ها در نواحی 1707 cm^{-1} و 1645 cm^{-1} نشان دهنده حضور سیپروفلوکساسین بوده و 3524 cm^{-1} و 1754 cm^{-1} نشان دهنده حضور ویتامین C در ساختار مورد نظر است (۹ و ۲۴).

۳-۳- بررسی خواص فیزیکی پانسمان حاوی و فاقد داروها
طبق نتایج آزمون زاویه تماس که در شکل (۳- الف) قابل

محیط زخم به جهت تسریع بهبود زخم و جلوگیری از ایجاد اسکار نقش مهمی دارد. همچنین تأثیر این عامل در جذب سلول‌ها و افزایش چسبندگی و تکثیر سلول‌ها به اثبات رسیده است (۳۰).

در ادامه ارزیابی خواص فیزیکی ساختارها، یکی از ویژگی‌هایی که در یک زخم‌پوش ایده‌آل باید مورد بررسی قرار گیرد سرعت تخریب است؛ چرا که تأثیر مهمی بر رهایش داروها، حفظ یکپارچگی و قوام پانسمان و در نتیجه روند ترمیم زخم دارد (۳۱). برای بررسی نرخ زیست‌تخریب‌پذیری داربست‌ها، هر کدام به مدت ۳۵ روز در محلول PBS غوطه‌ور شدند که نتایج نهایی در شکل (۳-ج) گزارش شده است. بر اساس نتایج به‌دست آمده نمونه‌های فاقد و حاوی دارو الگوی تخریب مشابهی را طی کرده‌اند و در طول ۳۵ روز حدود ۴۵ درصد کاهش وزن داشته‌اند. در نمونه‌های حاوی دارو کاهش وزن اندکی بیش از نمونه‌های فاقد دارو است که این تفاوت در روزهای ابتدایی می‌تواند ناشی از خروج دارو از بستر پلیمر باشد. پس از آن به دلیل نفوذ بیش‌تر آب به داخل بستر از طریق مکان‌های ایجاد شده ناشی از خروج دارو، این روند ادامه می‌یابد. لازم به ذکر است اگرچه ژلاتین پلیمری کاملاً آب-دوست بوده و نرخ تخریب سریع و ناگهانی دارد، اما ترکیب آن با PCL منجر به کاهش دسترسی آب به زنجیره‌های ژلاتین شده و تخریب آن را کنترل کرده است که این اثر در تحقیقات پیشین نیز به‌طور مشابه گزارش شده است (۳۲ و ۳۳).

۳-۴- بررسی خواص مکانیکی پانسمان حاوی و فاقد داروها
یکی از شرایط مهم برای تضمین عملکرد جایگزین‌های زیستی، داشتن خواص مکانیکی متناسب با بافت است. یک جایگزین پوستی مناسب بایستی علاوه بر ویژگی‌های زیستی ایده‌آل، استحکام ساختاری و حمایت فیزیکی مناسب را برای رشد و تکثیر سلول‌ها ایجاد نماید (۳۴). عواملی همچون خواص شیمیایی، میانگین قطر الیاف، مورفولوژی و یکنواختی الیاف بر خواص مکانیکی تأثیر گذار هستند (۳۱). شکل (۴) خواص

ویژگی‌های آب‌دوستی/آب‌گریزی آن است. زاویه تماس ۹۰ درجه به‌عنوان مبنا قرار می‌گیرد؛ به‌طوری که مقادیر بالای ۹۰ درجه مربوط به سطوح آب‌گریز و مقادیر زیر ۹۰ درجه مربوط به سطوح آب‌دوست است (۲۷). آب‌دوستی مناسب یکی از پارامترهای مهم و کلیدی در زخم‌پوش ایده‌آل است؛ چرا که داشتن سطح آب‌دوست منجر به جذب آگزودا و ترشحات زخم می‌شود و با مرطوب نگه داشتن محیط فرآیند بسته شدن و ترمیم زخم را تسریع می‌نماید (۲۸). همچنین این پارامتر به‌شدت چسبندگی سلولی و سرعت تخریب را تحت تأثیر قرار می‌دهد. سطوح به‌شدت آب‌دوست و یا به‌شدت آب‌گریز مانع از چسبندگی سلول می‌شوند (۲۵).

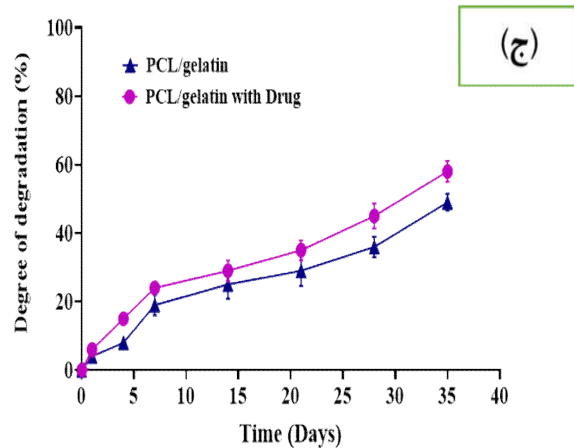
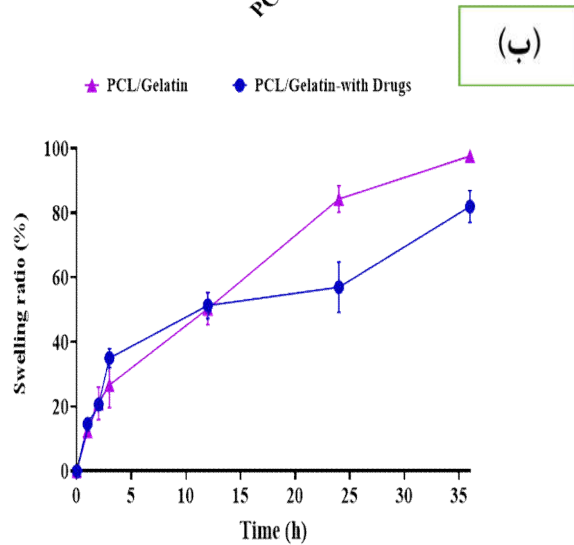
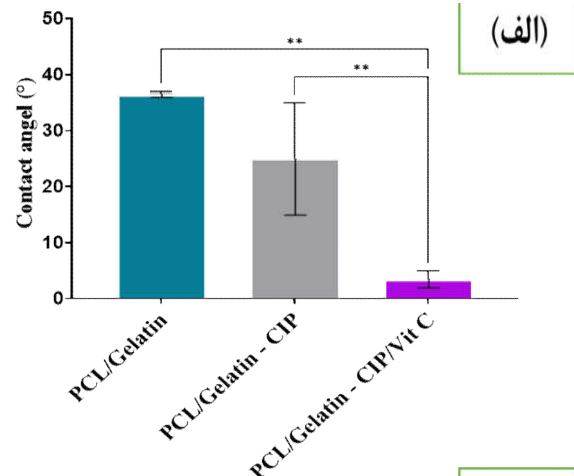
در شکل (۳-ب) میزان جذب آب در مدت ۳۵ ساعت در داربست‌های الکترورسی شده حاوی و فاقد دو دارو گزارش شده است. نتایج نشان می‌دهد میزان تورم و جذب آب در هر دو نمونه با گذشت ۲۴ ساعت بیش‌تر از ۴۰ درصد ارزیابی شده است، که برای زخم‌های با آگزودای متوسط مناسب است (۲۹). از سوی دیگر نتایج نشان می‌دهد بین جذب آب نمونه‌های حاوی دارو و فاقد دارو تا ده ساعت اول قرارگیری در PBS تفاوت معناداری وجود ندارد اما پس از آن نمونه‌های حاوی دارو جذب آب و تورم‌پذیری کمتری را از خود نشان می‌دهند. ایجاد یک پیوند هیدروژنی بین داروها و بستر پلیمری می‌تواند باعث این پدیده شود. با بررسی ساختار شیمیایی ویتامین C و سیپروفلوکساسین همچنین در نظرگیری گروه‌های عاملی ژلاتین و پلی‌کاپرولاکتون به‌نظر می‌رسد پیوند هیدروژنی بین گروه‌های هیدروکسیل ویتامین C با گروه آمید در ژلاتین ایجاد شده باشد. از سوی دیگر در محیط با pH فیزیولوژیک، ویتامین C دارای بار سطحی منفی و ژلاتین دارای بار سطحی مثبت خواهد بود. که منجر به ایجاد پیوند یونی نسبتاً ضعیفی بین این دو ماده خواهد شد. این پیوند از سوی دیگر می‌تواند به بهبود استحکام مکانیکی اولیه داربست کمک نماید. یکی از ویژگی‌های پانسمان زخم ایده‌آل توانایی جذب ترشحات زخم اضافی است و به‌طور کلی جذب آب در ایجاد رطوبت مناسب

مکانیکی را برای نمونه‌های پلی کاپرولاکتون / ژلاتین و پلی کاپرولاکتون/ ژلاتین حاوی داروهای ویتامین C و سیپروفلوکساسین نشان می‌دهد. با توجه به نتایج داربست ژلاتین/ پلی کاپرولاکتون حاوی دارای مدول یانگ و استحکام کششی نهایی بالاتر و انعطاف پذیری کمتری نسبت به نمونه فاقد دارو است. با افزودن داروها به این داربست استحکام کششی نهایی از 0.3 ± 0.36 / 2 ± 0.14 مگاپاسکال به 0.9 ± 0.14 مگاپاسکال افزایش یافته است، که می‌تواند ناشی از تغییرات مورفولوژی و افزایش قطر به واسطه اضافه شدن داروها به ساختار باشد. همچنین این نتیجه می‌تواند با فرضیه ایجاد برهمکنش هیدروژنی در اثر وجود دارو ها در ساختار مطابقت کند. طیبی و همکاران (۳۵)، در سال ۲۰۲۲ پدیده مشابهی را در اضافه کردن ویتامین D3 به زمینه پلی هیدروکسی بوتیرات مشاهده کردند و اثر آن را در قطر الیاف و افزایش استحکام و کاهش انعطاف پذیری گزارش نمودند.

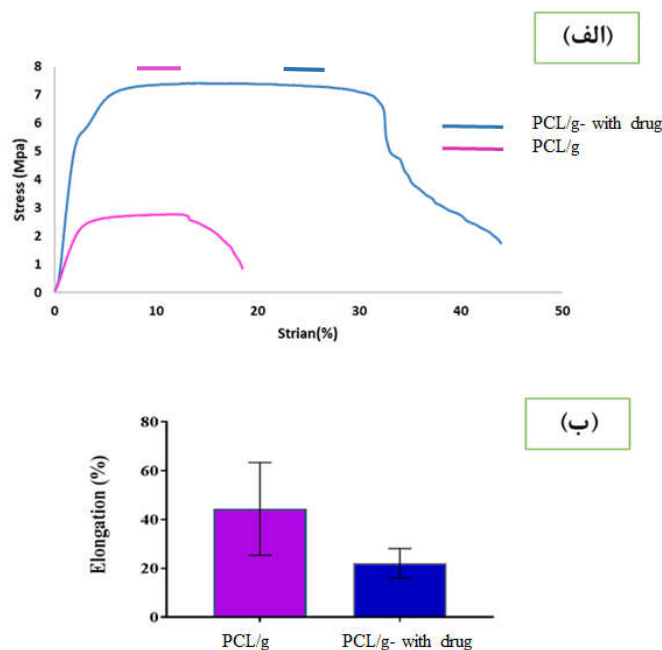
با توجه به اینکه اضافه شدن دو داروی آب‌دوست سیپروفلوکساسین و ویتامین C منجر به کاهش قطر الیاف شده است، می‌توان نتیجه گرفت این کاهش قطر الیاف و تغییر مورفولوژی ساختار داربست منجر به کاهش استحکام کششی نهایی و میزان کشیدگی در ساختار شده است. مطالعات پیشین نشان می‌دهد استحکام کششی ایده‌آل برای بافت پوست در محدوده بیش از ۲ مگاپاسکال است (۳۶)؛ که با توجه به آن و نتایج آزمون میزان جذب آب نمونه‌ها به نظر می‌رسد داربست حاوی دو داروی ویتامین C و سیپروفلوکساسین جهت ارزیابی‌های بیولوژیکی برای کاربرد در مهندسی بافت پوست و ترمیم زخم مناسب باشد.

۳-۵- بررسی روند رهایش دو داروی سیپروفلوکساسین و ویتامین C

طیف جذبی داروهای سیپروفلوکساسین و ویتامین C در محیط PBS در محدوده ۲۰۰ تا ۴۰۰ نانومتر به‌گونه‌ای است که حداکثر جذب به ترتیب در ۲۷۰ و ۲۳۵ نانومتر است. با توجه به



شکل ۳- ارزیابی خواص فیزیکی پانسمان‌های الکترورسی شده فاقد و حاوی دارو. ارزیابی میزان آب‌دوستی دو گروه نمونه الکترورسی شده (الف)، بررسی میزان جذب آب (ب) و بررسی میزان نرخ تخریب نمونه در بازه زمانی ۳۵ روز (ج). (*: $P < 0.05$)



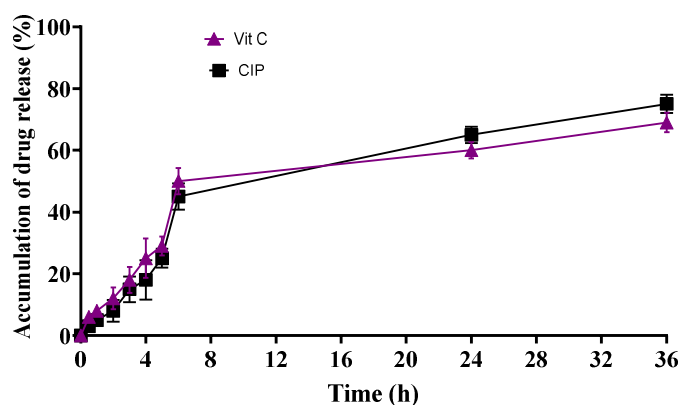
شکل ۴- نتایج تست کشش داربست‌های فاقد و حاوی دارو (الف) نمودار تنش-کرنش (ب) میزان کشیدگی (*: $P < 0.05$).

مشاهده شد به گونه‌ای که پس از گذشت ۲۴ ساعت، فقط ۴۸ درصد دارو آزاد شده است. بدین صورت می‌توان گفت رهایش این دارو کاملاً کنترل شده بوده است (۲۴). اضافه کردن ویتامین C در ساختارهای آب‌دوست و فیلم‌های پلی‌ساکاریدی منجر به آزاد شدن ناگهانی اسید اسکوربیک می‌شود و بنابراین تأثیر قابل توجهی بر بهبود خواص بیولوژیکی نخواهد داشت و تأثیرات درمانی در اثر رهایش پایدار و آرام ویتامین C اتفاق خواهد افتاد (۳۹). با توجه به آب‌گریز بودن پلیمر پایه در زخم پوش مورد مطالعه در این پژوهش، الگوی رهایش پایدار حاصل شده است که می‌تواند مربوط به وجود پیوند هیدروژنی بین اجزای ترکیب نیز باشد (۳۵).

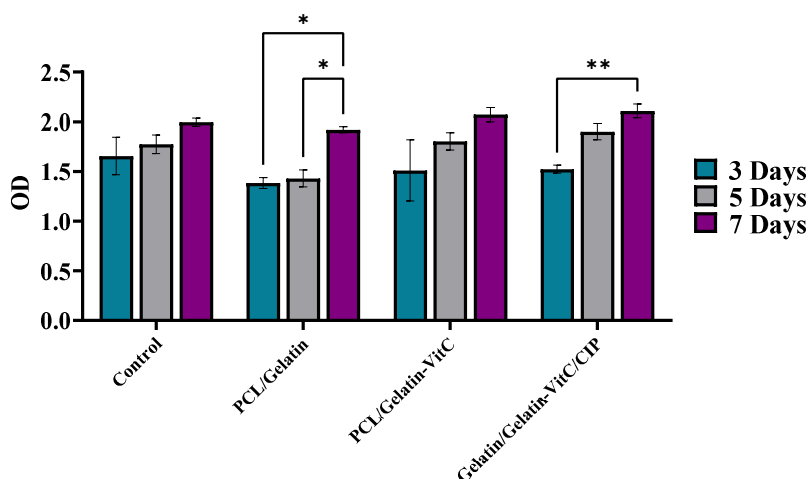
۳-۶- تکثیر و بقای سلول‌ها بر سطح داربست

نتایج تکثیر و بقای سلول‌ها در غالب آزمون MTT، به‌طور میانگین در گروه‌های کنترل، زخم پوش فاقد و حاوی دارو در شکل (۶) نشان داده شده است. بین مقادیر MTT برای هر سه گروه در روزهای سوم، پنجم و هفتم، تفاوت معناداری وجود دارد. به عبارتی در هر سه گروه رشد و تکثیر سلول با گذشت

میزان جذب هر دارو در غلظت مشخص شده، مقدار داروهای موجود در پوشش زخم حاوی سیپروفلوکساسین و ویتامین C اندازه‌گیری شده و مقدار سیپروفلوکساسین بارگذاری شده در نمونه مورد نظر $26 \mu\text{g/ml}$ بوده و مقدار ویتامین C موجود $13/6 \mu\text{g/ml}$ است. تعداد دفعات تکرار برای هر نمونه $n = 9$ است. پس از اندازه‌گیری میزان داروی موجود در ساختار الیاف، نحوه آزادسازی دارو در محیط PBS مورد بررسی قرار گرفت. همان‌طور که در شکل (۵) نشان داده شده است رهایش دارو یک الگوی دومرحله‌ای را نشان می‌دهد. در فاز اول رهایش به‌صورت ناگهانی بوده اما این الگو تنها در ۸ ساعت اولیه دیده می‌شود. نرخ رهایش سیپروفلوکساسین طی ۲۴ ساعت اول حدود ۶۰ درصد بوده و این نرخ برای درمان زخم‌های شدید و جلوگیری از ایجاد عفونت مناسب است (۳۷). با توجه به این‌که ویتامین C و داروی سیپروفلوکساسین هر دو آب‌دوست می‌باشند، پس از حل شدن در آب و استون و اضافه شدن به پلیمر آب‌گریز PCL، بخشی از داروها روی جداره خارجی ورقه هیدروژلی قرار گرفته‌اند و رهایش سریع را منجر شده‌اند (۳۸). اما پس از ۸ ساعت اول، نرخ رهایش آرامی برای این دارو



شکل ۵- ارزیابی روند رهائش دو دارو از هیدروژل در بازه ۳۶ ساعت.



شکل ۶- نتایج حاصل از سنجش MTT، میزان رشد سلولها بر روی نمونه کنترل و زخم پوش

حاوی و فاقد دارو در بازه زمانی ۳، ۵ و ۷ روز (*: $P < 0.05$)

۴- نتیجه گیری

در مطالعه حاضر پوشش زخم تخریب پذیر پلی کاپرولاکتون/ژلاتین حاوی دو داروی سیپروفلوکساسین و ویتامین C با استفاده از روش الکتروریسی ساخته شد. پوشش زخم موردنظر دارای الیاف یکنواخت و مناسبی بوده و با وجود تخلخلهای بالای ۸۰ درصد سطح مناسبی برای رشد و تکثیر سلولهای پوستی محیا می کند. از ویژگیهای منحصر به فرد این پوشش زخم قابلیت رهائش کنترل شده دو دارو در محل آسیب با استفاده از کنترل تخریب پلیمرها است. رهائش این دو دارو به گونه ای است که در ۲۴ ساعت اول آنتی باکتریال موردنظر

زمان مشاهده شده و این موضوع نشان دهنده آن است که داربست پلیمری حاوی و یا فاقد دارو سمیت سلولی نداشته و وجود دارو در داربست پلیمری اثر نامطلوبی بر روی سلولها نداشته است. از طرفی در بررسی و مقایسه بین دو گروه زخم پوش حاوی دارو و گروه کنترل در هر سه روز تفاوت معناداری وجود نداشته که نشان دهنده اثر مطلوب وجود دارو در تکثیر و بقای سلولها می باشد. نتایج به دست آمده با بررسیهای کرماتی و همکارانش بر روی اثر رهائش ویتامین C از داربست الکتروریسی شده ژلاتین/ پلی گلیسرول سبکیت بر سلولهای پوستی هم سو است (۴۰).

تشکر و سپاسگزاری

از دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و مرکز تحقیقات بیوسنسور بابت انجام این تحقیق سپاسگزاری می‌گردد.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله اذعان دارند هیچ‌نوع تضاد منفعی با شخص، شرکت یا سازمانی برای این پژوهش ندارند.

آزادشده و مانع ایجاد عفونت در محل آسیب می‌شود و در ادامه با رهایش آرام ویتامین C روند تسریع التیام را در محل زخم اعمال می‌کند. از دیگر ویژگی‌های این بانداز خواص فیزیکی و مکانیکی مناسب و متناسب با بافت پوست است که آن را کاندید مناسبی جهت ترمیم زخم‌های مزمن پوستی قرار می‌دهد. بررسی آزمون‌های سلولی نشان می‌دهد میزان زنده‌مانی سلولی بر سطح داربست‌های حاوی و فاقد دارو نشان‌دهنده عدم آسیب به سلول‌ها به وسیله دوز داروی موجود و پوشش زخم است.

واژه‌نامه

1. polycaprolactone (PCL)
2. arginylglycylaspartic acid (RGD)
3. scanning electron microscopy (SEM)
4. Fourier transformed infrared (FTIR)
5. polycaprolactone/gelatin (PCL/g)
6. polycaprolactone/gelatin/ciprofloxacin (PCL/g/Cip)
7. polycaprolactone/gelatin/ciprofloxacin/ vitamin C (PCL/g/Cip/Vit C)
8. phosphste buffer solution (PBS)
9. fetal bovine solution (FBS)
10. 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5 diphenyl tetrazolium bromide (MTT)

مراجع

1. Shevchenko R V, James SL, James SE. A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction. *J R Soc Interface*. 2010; 7(43):229–58. <https://doi.org/10.1098/rsif.2009.0403>
2. Yu R, Zhang H, Guo B. Conductive biomaterials as bioactive wound dressing for wound healing and skin tissue engineering. *Nano-micro Lett*. 2022;14:1–46. <https://doi.org/10.1007/s40820-021-00751-y>
3. Groeber F, Holeiter M, Hampel M, Hinderer S, Schenke-Layland K. Skin tissue engineering—in vivo and in vitro applications. *Adv Drug Deliv Rev*. 2011; 63(4–5):352–66. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.01.005>
4. Rieger KA, Birch NP, Schiffman JD. Designing electrospun nanofiber mats to promote wound healing—a review. *J Mater Chem B*. 2013;1(36): 4531–41. <https://doi.org/10.1039/C3TB20795A>
5. Siddiqui N, Asawa S, Birru B, Baadhe R, Rao S. PCL-based composite scaffold matrices for tissue engineering applications. *Mol Biotechnol*. 2018;60 (7): 506–32. <http://doi.org/10.1007/s12033-018-0084-5>
6. Rai R, Tallawi M, Grigore A, Boccaccini AR. Synthesis, properties and biomedical applications of poly (glycerol sebacate)(PGS): a review. *Prog Polym Sci*. 2012; 37(8): 1051–78. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2012.02.001>
7. Powell HM, Boyce ST. Fiber density of electrospun gelatin scaffolds regulates morphogenesis of dermal-epidermal skin substitutes. *J Biomed Mater Res - Part A*. 2008;84(4):1078–86. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31498>
8. Marchesan S, Qu Y, Waddington LJ, Easton CD, Glattauer V, Lithgow TJ, et al. Self-assembly of ciprofloxacin and a tripeptide into an antimicrobial nanostructured hydrogel. *Biomaterials*. 2013;34(14): 3678–87. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.01.096>
9. Heydari P, Varshosaz J, Zargar Kharazi A, Karbasi S. Preparation and evaluation of poly glycerol sebacate/poly hydroxy butyrate core-shell electrospun nanofibers with sequentially release of ciprofloxacin and simvastatin in wound dressings. *Polym Adv Technol*. 2018. <https://doi.org/10.1002/pat.4286>
10. Lu KW, Khachemoune A. Skin substitutes for the management of mohs micrographic surgery wounds: a systematic review. *Arch Dermatol Res*. 2023;315 (1): 17–31. <http://doi.org/10.1007/s00403-022-02327-1>
11. Daher GS, Choi KY, Wells JW, Goyal N. A systematic review of oral nutritional supplement and wound healing. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2022;131 (12): 1358–68. <https://doi.org/10.1177/00034894211069437>
12. Bechara N, Flood VM, Gunton JE. A systematic review on the role of vitamin C in tissue healing. *Antioxidants*. 2022;11(8):1605. <https://doi.org/10.3390/antiox11081605>
13. Voss GT, Gularte MS, Vogt AG, Giongo JL, Vaucher RA, Echenique JVZ, et al. Polysaccharide-based film loaded with vitamin C and propolis: A promising device to accelerate diabetic wound

- healing. *Int J Pharm.* 2018 Dec;552(1–2):340–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.10.009>
14. Moores J. Vitamin C: a wound healing perspective. *Br J Community Nurs.* 2013;18(Sup12):S6–11. <http://doi.org/10.12968/bjcn.2013.18.sup12.s6>
 15. Mohammed BM, Fisher BJ, Kraskauskas D, Ward S, Wayne JS, Brophy DF, et al. Vitamin C promotes wound healing through novel pleiotropic mechanisms. *Int Wound J.* 2016;13(4):572–84. <https://doi.org/10.1111/iwj.12484>
 16. Andreu V, Mendoza G, Arruebo M, Irusta S. Smart dressings based on nanostructured fibers containing natural origin antimicrobial, anti-inflammatory, and regenerative compounds. *Materials (Basel).* 2015;8(8): 5154–93. <https://doi.org/10.3390/ma8085154>
 17. Rancan F, Contardi M, Jurisch J, Blume-Peytavi U, Vogt A, Bayer IS, et al. Evaluation of drug delivery and efficacy of ciprofloxacin-loaded povidone foils and nanofiber mats in a wound-infection model based on ex vivo human skin. *Pharmaceutics.* 2019;11(10): 527. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11100527>
 18. George L, Bavva MC, Rohan KV, Srivastava R. A therapeutic polyelectrolyte–vitamin C nanoparticulate system in polyvinyl alcohol–alginate hydrogel: An approach to treat skin and soft tissue infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2017;160:315–24. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.09.030>
 19. Shin YC, Shin D, Lee EJ, Lee JH, Kim JE, Song SH, et al. Hyaluronic acid/PLGA core/shell fiber matrices loaded with EGCG beneficial to diabetic wound healing. *Adv Healthc Mater.* 2016;5(23):3035–45. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.09.030>
 20. Liu S, Yu J, Li H, Wang K, Wu G, Wang B, et al. Controllable drug release behavior of polylactic acid (PLA) surgical suture coating with ciprofloxacin (CPFX)—polycaprolactone (PCL)/polyglycolide (PGA). *Polymers (Basel).* 2020;12(2):288. <https://doi.org/10.3390/polym12020288>
 21. Kearns V, MacIntosh AC, Crawford A, Hatton P V. Silk-based biomaterials for tissue engineering. *Top tissue Eng.* 2008;4:1–19.
 22. Karizmeh MS, Poursamar SA, Kefayat A, Farahbakhsh Z, Rafienia M. An in vitro and in vivo study of PCL/chitosan electrospun mat on polyurethane/propolis foam as a bilayer wound dressing. *Biomater Adv.* 2022; 135:112667. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2022.112667>
 23. Kharaziha M, Nikkhah M, Shin S ryon, Annabi N. Biomaterials PGS: Gelatin nano fibrous scaffolds with tunable mechanical and structural properties for engineering cardiac tissues. 2013;34. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.04.045>
 24. George L, Bavva MC, Rohan KV, Srivastava R. A therapeutic polyelectrolyte–vitamin C nanoparticulate system in polyvinyl alcohol–alginate hydrogel: An approach to treat skin and soft tissue infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2017; 160: 315–24. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.09.030>
 25. Vogt L, Rivera LR, Liverani L, Piegat A, El Fray M, Boccaccini AR. Poly (ϵ -caprolactone)/poly (glycerol sebacate) electrospun scaffolds for cardiac tissue engineering using benign solvents. *Mater Sci Eng C.* 2019;103:109712. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.04.091>
 26. Depan D, Misra RDK. Hybrid nanoscale architecture of wound dressing with super hydrophilic, antimicrobial, and ultralow fouling attributes. *J Biomed Nanotechnol.* 2015; 11(2): 306–18. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.04.091>
 27. Wang W, Caetano G, Ambler WS, Blaker JJ, Frade MA, Mandal P, et al. Enhancing the hydrophilicity and cell attachment of 3D printed PCL/graphene scaffolds for bone tissue engineering. *Materials (Basel).* 2016; 9(12): 992. <https://doi.org/10.3390/ma9120992>
 28. Chen H, Lan G, Ran L, Xiao Y, Yu K, Lu B, et al. A novel wound dressing based on a Konjac glucomannan/silver nanoparticle composite sponge effectively kills bacteria and accelerates wound healing. *Carbohydr Polym.* 2018;183:70–80. <https://doi.org/10.3390/ma9120992>
 29. Ye P, Wei S, Luo C, Wang Q, Li A, Wei F. Long-term effect against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of emodin released from coaxial electrospinning nanofiber membranes with a biphasic profile. *Biomolecules.* 2020;10(3):362. <https://doi.org/10.3390/biom10030362>
 30. Elsayed RE, Madkour TM, Azzam RA. Tailored-design of electrospun nanofiber cellulose acetate/poly(lactic acid) dressing mats loaded with a newly synthesized sulfonamide analog exhibiting superior wound healing. *Int J Biol Macromol.* 2020 Dec;164:1984–99. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.316>
 31. Salehi M, Niyakan M, Ehterami A, Haghi-Daredeh S, Nazarezhad S, Abbaszadeh-Goudarzi G, et al. Porous electrospun poly(ϵ -caprolactone)/gelatin nanofibrous mat containing cinnamon for wound healing application: in vitro and in vivo study. *Biomed Eng Lett.* 2020 Feb 18;10(1):149–61. <http://doi.org/10.1007/s13534-019-00138-4>
 32. El Fawal G, Hong H, Mo X, Wang H. Fabrication of scaffold based on gelatin and polycaprolactone (PCL) for wound dressing application. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2021;63:102501. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102501>
 33. Gil-Castell O, Badia JD, Ontoria-Oviedo I, Castellano D, Sepúlveda P, Ribes-Greus A. Polycaprolactone/gelatin-based scaffolds with tailored performance: in vitro and in vivo validation. *Mater Sci Eng C.* 2020;107:110296. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110296>
 34. Figueira DR, Miguel SP, de Sa KD, Correia IJ. Production and characterization of polycaprolactone-

- hyaluronic acid/chitosan-zein electrospun bilayer nanofibrous membrane for tissue regeneration. *Int J Biol Macromol.* 2016;93:1100–10. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.09.080>
35. Tayebi M, Parham S, Abbastabar Ahangar H, Zargar Kharazi A. Preparation and evaluation of bioactive bilayer composite membrane PHB/ β -TCP with ciprofloxacin and vitamin D3 delivery for regenerative damaged tissue in periodontal disease. *J Appl Polym Sci.* 2022;139(3):51507. <https://doi.org/10.1002/app.51507>
36. Kong Y, Tang X, Zhao Y, Chen X, Yao K, Zhang L, et al. Degradable tough chitosan dressing for skin wound recovery. *Nanotechnol Rev.* 2020;9(1):1576–85. <https://doi.org/10.1515/ntrev-2020-0105>
37. Shirazaki P, Varshosaz J, Kharazi AZ. Electrospun Gelatin/poly(Glycerol Sebacate) Membrane with Controlled Release of Antibiotics for Wound Dressing. *Adv Biomed Res [Internet].* 2017 Aug 28;6:105. http://doi:10.4103/abr.abr_197_16
38. Moreno L, Wang C, Lamaka S V, Zheludkevich ML, Rodríguez-Hernández J, Arrabal R, et al. Ciprofloxacin Release and Corrosion Behaviour of a Hybrid PEO/PCL Coating on Mg3Zn0.4Ca Alloy. Vol. 14, *J Funct Biomater.* 2023. <https://doi.org/10.3390/jfb14020065>
39. Vivcharenko V, Wojcik M, Przekora A. Cellular response to vitamin C-enriched chitosan/agarose film with potential application as artificial skin substitute for chronic wound treatment. *Cells.* 2020;9(5):1185. <http://doi/10.3390/cells9051185>
40. Khaloo Kermani P, Zargar Kharazi A. A promising antibacterial wound dressing made of electrospun poly (glycerol sebacate)(PGS)/gelatin with local delivery of ascorbic acid and pantothenic acid. *J Polym Environ.* 2023;31(6):2504–18. <http://doi.org/10.1007/s10924-022-02715-8>