

ساخت حامل نانولیفی پلی لاکتیک اسید حاوی داروی دگزامتازون

سروناز ترابی، ساجده خورشیدی و اکبر کارخانه*

گروه بیومتریال، دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

(دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۳/۱۵ - دریافت نسخه نهایی: ۱۳۹۹/۳/۳)

چکیده- دگزامتازون به عنوان داروی ضد التهاب سال هاست به شکل های مختلف مصرف می شود و هنوز یکی از امن ترین داروهای گلوکوکورتیکوئیدی برای درمان بیماری های مختلف است. به سبب وجود طیف گسترده از اثرات جانبی، پیدا کردن یک سامانه رهایشی مناسب برای افزایش اثربخشی و کاهش میزان دوز مصرفی این دارو ضروری است. الکتروریسی یکی از روش های ساخت الیاف پلیمری است که به دلیل توانایی بارگیری داروها و مواد بیولوژیکی مختلف و کنترل رهایش آنها به طور گسترده برای ساخت حامل های دارویی مورد استفاده قرار می گیرد. در این پژوهش الیاف الکتروریسی شده پلی لاکتیک اسید فاقد و حاوی دگزامتازون تهیه شد. برای بررسی تأثیر غلظت پلیمر بر مورفولوژی، خواص مکانیکی الیاف و نمودار رهایش دارو، سه غلظت ۱۰، ۱۴ و ۱۸ درصد وزنی/حجمی پلیمر تهیه شد. به نمونه ها پنج درصد وزنی/حجمی دگزامتازون اضافه شد. تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی برای به دست آوردن میانگین قطر الیاف و میانگین مساحت حفره ها در هر نمونه بررسی شد. در نمونه های فاقد دارو میانگین قطر الیاف حاوی ۱۰ تا ۱۸ درصد وزنی، ۶۳/۲۱ درصد افزایش یافت. در نمونه های حاوی دارو میانگین قطر الیاف از نمونه ۱۰ تا ۱۸ درصد، ۵۱/۱۹ درصد افزایش یافت. خواص مکانیکی پلیمر مورد بررسی قرار گرفت. مدول الاستیک از نمونه ۱۰ درصد تا نمونه ۱۸ درصد، ۸۱/۳۴ درصد افزایش یافت. افزایش ۶۸/۰۲۱ درصد استحکام نهایی از نمونه ۱۸ درصد نسبت به نمونه ۱۰ درصد دیده شد. رهایش دارو برای نمونه های الکتروریسی تا هفت روز انجام شد. در نمونه های ۱۰ و ۱۴ درصد رهایش خطی مشاهده شد. مدل رهایش دارو از نمونه ها درجه صفر بود که با توجه به اینکه این مدل رهایش دارو در کاربردهای مختلف دگزامتازون حائز اهمیت است، سامانه های طراحی شده می توانند برای کاربردهای مختلف دگزامتازون مفید باشند. بیشترین سرعت رهایش دارو مربوط به نمونه ۱۴ درصد بود (۰/۴۴ بر ساعت).

واژه های کلیدی: رهایش دارو، دگزامتازون، پلی لاکتیک اسید، الکتروریسی، الیاف فاقد و حاوی دارو، خواص مکانیکی.

Fabrication of Poly (Lactic Acid) Nanofiber Carrier Loaded with Dexamethasone Drug

S. Torabi, S. Khorshidi and A. Karkhaneh*

Biomaterial Group, Biomedical Engineering Faculty, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran.

Abstract: For many years, dexamethasone has been used as an anti-inflammatory drug and is still one of the safest glucocorticoids for treating various diseases. Due to the wide range of the side effects of this drug, it is essential to find a suitable delivering system for reduction in dosage with increased effectiveness. Electrospinning is one of the fiber fabrication methods

* : مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: a.karkhaneh@aut.ac.ir

which is widely used to develop drug carriers due to its ability to load various drugs and biological components and control their release. In this research, neat poly (lactic acid) electrospun fibers and dexamethasone loaded fibers were prepared. To evaluate the effect of polymer concentration on morphology, mechanical properties and drug release profile of the resulting fibers, three polymer concentrations of 10%, 14% and 18% w/v were processed. Thereafter, 5% w/v dexamethasone was added to solutions. The scanning electron microscopy images were investigated to obtain the average diameter of fibers and the average area of pores in each sample. In neat samples, by moving from 10% to 18% composition, the average diameter of the fibers increased by 63.21%. However, in drug loaded samples this increased by 51/19%. After evaluating mechanical properties, an increase of 81/34% in Elastic modulus by moving from 10% to 18% composition was observed. Moreover, the ultimate strength increased by 68/021% when increasing the polymer concentration from 10 to 18%. Drug release from the electrospun samples was continued up to 7 days. Linear release was observed in 10% and 14% compositions. The drug release pattern of these samples was of zero order. Considering the importance of zero order release in different applications of dexamethasone, these delivering systems could be useful. The maximum drug release rate belonged to 14% composition (0.044 1/h).

Keywords: Drug delivery, Dexamethasone, Poly (lactic acid), Electrospinning, Neat fibers and drug loaded fibers, Mechanical properties.

۱- مقدمه

محدودیت‌های دگزامتازون آب‌گریزی و فراهمی زیستی کم آن است [۳]. با توجه به آب‌گریزی، کمبود زیست‌پذیری و نیمه‌عمر کوتاه دگزامتازون، غلظت‌های بالا برای حفظ سطح درمانی این دارو در پلاسمای خون مورد نیاز است که این مقادیر بالا عوارض جانبی نامطلوب دارند. عوارض جانبی نامطلوب شامل پوکی استخوان، غلظت بالای قند خون، فشارخون بالا و خونریزی معده و روده در اثر زخم است [۲]. با وجود طیف گسترده اثرات جانبی گفته شده، ضرورت پیدا کردن یک فرمولاسیون جدید دگزامتازون وقتی مورد توجه قرار می‌گیرد که دگزامتازون هنوز یکی از امن‌ترین داروهای گلوکوکورتیکوئید است. سیستم‌های انتقال متنوعی برای دگزامتازون پیشنهاد شده است که اکثر آنها بر پایه پلیمرهای طبیعی و مصنوعی هستند [۳].

الیاف الکترورسی شده دارای مساحت سطح بالا، خواص مکانیکی قابل کنترل و تقلید از بخش پروتئین‌های فیبری ماتریکس خارج سلولی طبیعی هستند [۱۳]. روش الکترورسی قادر به کنترل اندازه الیاف و ساختار آنها است. هرچه قطر الیاف پلیمری کمتر شود، نسبت سطح به حجم داربست‌ها بیشتر خواهد شد. این خاصیت بر پاسخ‌های بیولوژیکی سلول‌های کشت داده شده مانند چسبندگی سلول، تکثیر سلول، بارگذاری دارو و انتقال مواد تأثیرگذار خواهد بود. فرایند الکترورسی شامل سه مرحله شکل‌گیری جت و امتدادیابی آن در یک خط راست، رشد ناپایداری خمشی الکتریکی و امتدادیابی بیشتر و

کورتکس آدرنال (قسمت قشری غده فوق کلیوی) از کلسترول موجود در بدن به‌عنوان یک بستر استفاده می‌کند و دو نوع از هورمون‌های استروئیدی به‌نام آندروژن و کورتیکواستروئید را می‌سازد و ترشح می‌کند. استروئیدها ترکیبات چربی با چهار حلقه کربنی هستند. کورتیکواستروئیدها بر اساس فعالیت‌های عمده خود به دو دسته مینرالوکورتیکوئیدها و گلوکوکورتیکوئیدها^۱ (GCs) تقسیم می‌شوند [۱]. دگزامتازون^۲ (DEX) یک عضو مصنوعی قوی از گروه گلوکوکورتیکوئیدی داروهای استروئیدی است که دارای اثرات متابولیکی و ایمنولوژیکی است [۲]. دگزامتازون یکی از پرمصرف‌ترین گلوکوکورتیکوئیدها به‌شمار می‌رود و به‌عنوان یکی از امن‌ترین آنها در نظر گرفته می‌شود [۳]. دگزامتازون با تغییر ساختار کورتیزول به‌وجود می‌آید. اثر گلوکوکورتیکوئیدی آن ۲۵ برابر قوی‌تر از کورتیزول است و در عین حال دارای اثر کم مینرالوکورتیکوئید است [۲]. در شکل (۱) ساختار دگزامتازون نشان داده شده است.

دگزامتازون دارای کاربردهای گسترده‌ای است. برخی از کاربردهای دگزامتازون شامل استفاده از آن در بافت استخوانی [۴]، غضروف [۵ و ۶]، قلبی - عروقی [۷]، مغز و اعصاب [۸]، پوست، تشخیص علت سندرم کوشینگ، آلرژی، بیماری‌های خودایمنی، دستگاه گوارش [۹]، دندان [۱۰]، چشم و گوش [۱۱ و ۱۲] و سرطان است.

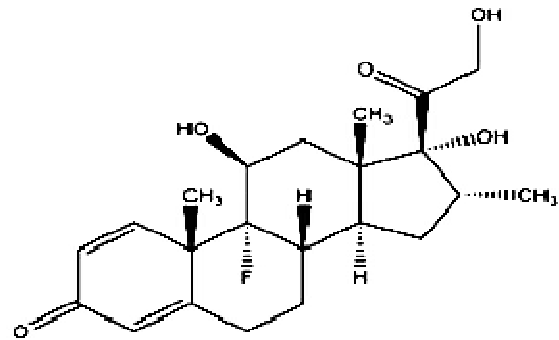
می‌گیرد. در حالت مخزنی از الکتروریسی هم محور استفاده می‌شود و دارو در مرکز قرار می‌گیرد. در حالت ماتریسی دارو به محلول پلیمری اضافه می‌شود و سپس الیاف تشکیل می‌شوند. مکانیسم رهایش دارو از الیاف به دو صورت انحلال و نفوذ است. در حالت نفوذ اگر الیاف متخلخل باشند دارو از بین تخلخل‌ها عبور می‌کند و در بافت هدف رهایش پیدا می‌کند و اگر تخلخل نداشته باشد دارو از بین زنجیره‌های پلیمری که فاصله آنها در حد چند نانومتر است عبور می‌کند. در حالت انحلال از پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر برای بارگیری دارو استفاده می‌شود که می‌توان با انتخاب نوع پلیمر و تغییر درصد اجزای نرخ تخریب پلیمر (اگر پلیمر چند جزئی باشد) میزان رهایش دارو را کنترل کرد [۲۲ و ۲۳].

دگزامتازون کاربردهای مختلفی در بافت‌های استخوان، غضروف، قلب و عروق، دندان، گوش، چشم، دستگاه گوارش، مغز و اعصاب و سرطان دارد. برای آزاد شدن مؤثر دارو در بافت مورد نظر باید یک سیستم کنترل شده رهایش دارو طراحی کرد زیرا رهایش آزادانه دارو در بدن زیست‌فراهمی پایین و عوارض جانبی بالایی دارد؛ بنابراین پژوهش حاضر به منظور ساخت و طراحی سیستمی مناسب برای کنترل رهایش دگزامتازون طراحی شد. با توجه به مقالاتی که خوانده شد اهمیت دگزامتازون در درمان بیماری‌های مختلف مشخص شد. در پژوهش‌های پیشین تأثیر غلظت‌های مختلف پلیمری بر خواص مکانیکی و نمودار رهایش دارو مورد بررسی قرار نگرفته بود و هدف پروژه حاضر بررسی تأثیر این پارامتر بود. پارامتر مورد مطالعه در این پروژه غلظت محلول پلیمری و بررسی اثر غلظت‌های مختلف محلول پلیمری بر فرایند الکتروریسی، مورفولوژی الیاف به دست آمده، خواص مکانیکی و رهایش دارو است.

۲- مواد و روش تحقیق

۲-۱- مواد مورد نیاز برای ساخت داربست

پلی‌لاکتیک اسید از شرکت نیچور ورکس، کلروفرم، دی‌متیل



شکل ۱- ساختار دگزامتازون [۳]

در نهایت جامد شدن جت سیال و رسوب الیاف در سطح جمع‌کننده است [۱۴]. پارامترهای مؤثر بر فرایند الکتروریسی شامل غلظت محلول پلیمری، نرخ تزریق محلول پلیمری، دما، درصد رطوبت، ولتاژ و فاصله سوزن تا جمع‌کننده است [۱۵-۱۷]. استفاده از الیاف پلیمری به عنوان انتقال دهنده دارو با افزایش سطح مخصوص دارو و حامل افزایش می‌یابد، استوار است که این عامل باعث توازن سینتیک دارورسانی، کاهش سمیت و کاهش عوارض جانبی می‌شود. مطالعات زیادی روی الیاف الکتروریسی شده انجام شده است که تمامی آنها نشان می‌دهند استفاده از الیاف الکتروریسی شده روش مناسبی برای بارگیری و تنظیم رهایش دارو است. میکروسفرهای پلی‌لاکتیک اسید - پلی‌اتیلن گلیکول^۳ (PLA-PEG) حاوی داروی دگزامتازون روی داربست متخلخل پلی‌لاکتیک گلیکولیک اسید^۴ (PLGA) حاوی دگزامتازون قرار داده شد. نتایج نشان داد با استفاده از این سیستم می‌توان نرخ رهایش دارو را به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش داد و به حالت پایدار رساند [۱۸]. در یک مطالعه از نانوالیاف الکتروریسی شده پلی‌کاپرولاکتون-پلی‌لاکتیک اسید^۵ (PCL-PLA) حاوی دگزامتازون برای درمان بیماری‌های پوستی مانند پسوریازیس استفاده شد. این الیاف باعث رهایش آهسته دگزامتازون در طول ۱۲۰ ساعت و در نتیجه کاهش علائم بیماری شد [۱۹].

دارو می‌تواند یا روی سطح الیاف (با استفاده از روش‌های جذب شیمیایی یا فیزیکی) یا در درون الیاف بارگیری شود [۲۰ و ۲۱]. دارو به دو روش مخزنی و ماتریسی در داخل الیاف قرار

جدول ۱- مشخصات نمونه‌ها

اختصارات	مشخصه نمونه
PLA1	نمونه الکتروریسی با غلظت ۱۰ درصد
PLA2	نمونه الکتروریسی با غلظت ۱۴ درصد
PLA3	نمونه الکتروریسی با غلظت ۱۸ درصد
PLADEX1	نمونه الکتروریسی با غلظت ۱۰ درصد حاوی دارو
PLADEX2	نمونه الکتروریسی با غلظت ۱۴ درصد حاوی دارو
PLADEX3	نمونه الکتروریسی با غلظت ۱۸ درصد حاوی دارو
R1-PLA1	تکرار اول تست تنش-کرنش نمونه PLA1
R2-PLA1	تکرار دوم تست تنش-کرنش نمونه PLA1
R1-PLA2	تکرار اول تست تنش-کرنش نمونه PLA2
R2-PLA2	تکرار دوم تست تنش-کرنش نمونه PLA2
R1-PLA3	تکرار اول تست تنش-کرنش نمونه PLA3
R2-PLA3	تکرار دوم تست تنش-کرنش نمونه PLA3

فرم آماید و محلول فسفات نمکی از شرکت سیگما و دگزامتازون از شرکت ایران هورمون تهیه شدند.

۲-۲- فرایند ساخت الیاف فاقد و حاوی دارو

در این پژوهش، عامل غلظت پلیمر و تأثیر این پارامتر بر مورفولوژی، خواص مکانیکی الیاف به‌دست آمده و رهايش دارو بررسی شد. به این منظور، محلول‌هایی از پلی‌لاکتیک اسید با غلظت‌های ۱۰، ۱۴ و ۱۸ درصد تهیه شد. برای تهیه محلول پلیمری، ابتدا مقدار مشخصی پلی‌لاکتیک اسید در کلروفرم حل شد. این مخلوط به‌صورت پیوسته به‌مدت یک ساعت و ۳۰ دقیقه در دمای اتاق هم‌زده شد. سپس دی‌متیل فرم آمید^۶ (DMF) به محلول اضافه شده و یک ساعت و ۳۰ دقیقه روی همزن در دمای اتاق قرار گرفت. به‌منظور حذف حباب‌ها، سرعت همزن روی درجه بسیار کم قرار داده شد. نسبت کلروفرم به دی‌متیل فرم آمید در تهیه محلول، سه به یک بود. بعد از انحلال کامل و حذف کامل حباب‌ها، محلول پلیمری به سرنگ پنج میلی‌لیتر منتقل شد. برای انجام فرایند الکتروریسی از سرسوزن فلزی با اندازه ۲۰ استفاده شد. سرنگ روی پمپ

دستگاه الکتروریسی قرار گرفت و با تنظیم پارامترهای فرایند، الکتروریسی انجام شد. ولتاژ فرایند الکتروریسی ۱۸ کیلوولت، نرخ تزریق ۵/۰ میلی‌لیتر بر ساعت، فاصله سوزن-جمع‌کننده ۱۰ سانتی‌متر و سرعت جمع‌کننده ۴۰۰ دور بر دقیقه و برای تمام نمونه‌ها یکسان بود. در مرحله بعدی برای فرایند الکتروریسی و تهیه داربست حاوی دارو، تمامی مراحل مانند قبل بود و در هنگام اضافه کردن دی‌متیل فرم آمید دگزامتازون به میزان پنج درصد وزنی/حجمی به محلول اضافه شد. سایر پارامترهای فرایند الکتروریسی مشابه با مرحله قبل بود. مقدار بهینه دگزامتازون با توجه به مقالات انتخاب شد [۱۳ و ۲۴].

پس از انجام فرایند الکتروریسی الیاف فاقد و حاوی دارو برای خشک کردن نمونه‌ها، الیاف زیر هود شیمیایی به‌مدت ۲۴ ساعت قرار گرفتند. پس از آن آزمون‌ها و اندازه‌گیری‌های متفاوتی روی نمونه‌ها انجام شد. مشخصات نمونه‌ها در جدول (۱) بیان شده است.

۲-۳- ارزیابی توسط میکروسکوب الکترونی روبشی

برای بررسی مورفولوژی نمونه‌های الکتروریسی شده فاقد و

حاوی دارو از میکروسکوپ الکترونی روبشی استفاده شد. نمونه‌ها پیش از تصویربرداری توسط یک لایه طلا پوشش داده شده‌اند. ریز تصاویر با ولتاژ تسریعی ۱۸ کیلوولت و بزرگنمایی‌های X ۴۰۰۰ و X ۱۰۰۰۰ تهیه شدند.

برای اندازه‌گیری قطر الیاف از نرم‌افزار ImageJ و برای رسم نمودارهای توزیع قطر الیاف از نرم‌افزار Origin استفاده شد. به‌منظور اندازه‌گیری میانگین قطر الیاف، تعداد ۱۰۰ لیف به‌صورت تصادفی از هر نمونه انتخاب شد.

۲-۴- آزمون کشش تک‌محور

برای بررسی خواص مکانیکی نمونه‌ها از آزمون کشش تک‌محور استفاده شد. نمونه‌ها با قاب کاغذی و با اندازه 3×0.5 سانتی‌متر مربع در دستگاه کشش تک‌محور با سلول بارگذاری ۵۰ نیوتن و نرخ کرنش یک میلی‌متر بر دقیقه تا نقطه شکست تحت آزمون واقع شدند. پیش از کشش ضخامت نمونه‌ها با ضخامت‌سنج تعیین شد. پس از رسم منحنی تنش-کرنش، استحکام تسلیم، کرنش در نقطه شکست و مدول الاستیک نمونه‌ها تعیین شد. اندازه‌گیری با دو بار تکرار برای هر نمونه انجام شد.

۲-۵- رهایش دارو

برای بررسی میزان رهایش دگزامتازون از داربست‌های اسید پلی‌لاکتیک، به‌صورت زیر عمل شد:

ابتدا منحنی استاندارد رهایش دارو با استفاده از حل کردن دگزامتازون در محلول بافر فسفات^۷ (PBS) با غلظت‌های مختلف رسم شد. حد حلالیت دگزامتازون در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد، ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر است؛ بنابراین در ابتدا، یک میلی‌گرم دارو در ۱۰ میلی‌لیتر محلول بافر فسفات حل شد. سپس با رقیق کردن این ذخیره اولیه، غلظت‌های ۱، ۲، ۳، ۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۵، ۳۰، ۳۵، ۴۰ و ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به‌دست آمد. چگالی نوری^۸ (OD) این محلول‌ها با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتری مرئی-فرابنفش خوانده و منحنی

استاندارد جذب برحسب غلظت رسم شد.

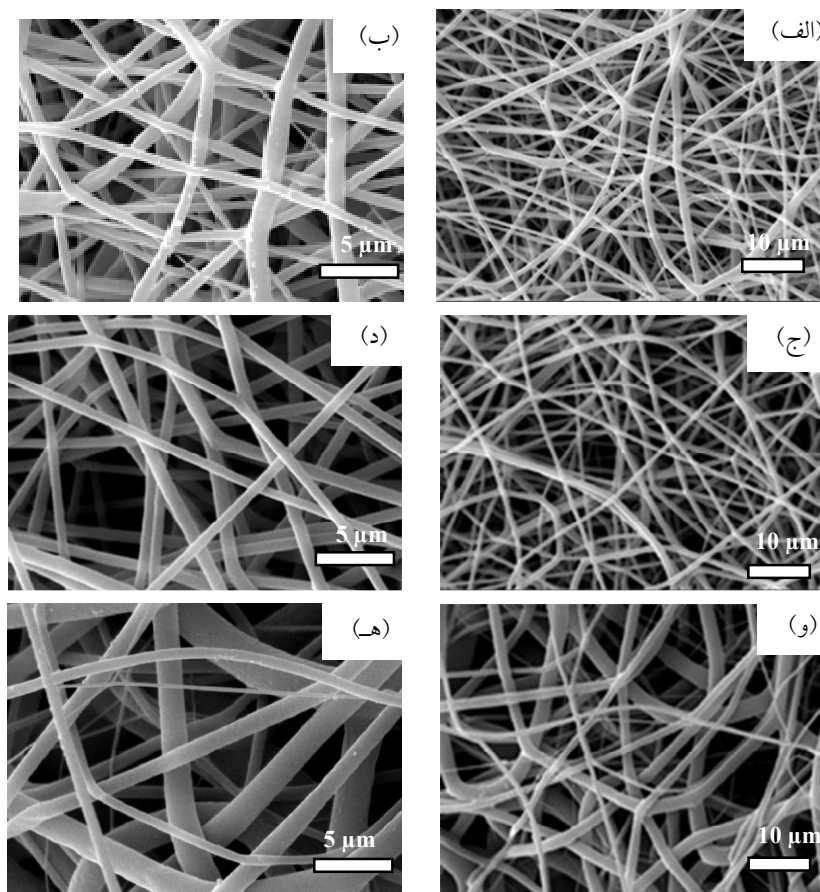
پس از رسم منحنی استاندارد و برای بررسی رفتار رهایشی دگزامتازون، داربست‌هایی با مساحت 1×2 سانتی‌متر مربع برش زده شد. سپس، داربست‌ها وزن شده و میزان داروی بارگذاری شده در هر قطعه داربست محاسبه شد. با توجه به حد حلالیت دگزامتازون برای ایجاد شرایط سینک^۹ (پایدار) هر قطعه داربست در لوله آزمایشگاهی حاوی پنج میلی‌لیتر محلول بافر فسفات قرار داده شد. هر ۲۴ ساعت، محتوای لوله آزمایشگاهی خارج شده و پنج میلی‌لیتر محلول بافر فسفات تازه در لوله آزمایشگاهی حاوی داربست ریخته شد. این فرایند تا هفت روز تکرار شد. درنهایت محلول بافر فسفات خارج شده از لوله آزمایشگاهی برای خواندن مقدار جذب به دستگاه اسپکتروفتومتری مرئی-فرابنفش منتقل شد. جذب دگزامتازون در طول موج ۲۴۱ نانومتر خوانده شد.

۳- نتایج و بحث

۳-۱- بررسی میکروسکوپی

تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی نمونه‌های الکترورسی شده پلی‌لاکتیک اسید (PLA) در شکل (۲) نشان داده شده است. تصاویر (الف و ب) مربوط به نمونه PLA1، (ج و د) مربوط به PLA2 و (ه و و) مربوط به PLA3 است.

در تمام غلظت‌ها الیاف به‌دست آمده بدون دانه^{۱۰} و دارای سازمان‌یافتگی تصادفی و در نمونه‌های PLA1 و PLA2 ظاهر الیاف یکنواخت و اندازه قطرها یکنواخت بود. میانگین قطر الیاف اسید پلی‌لاکتیک الکترورسی شده در نمونه‌های PLA1، PLA2، PLA3 به‌ترتیب 0.49 ± 0.14 ، 0.64 ± 0.16 و 1.32 ± 0.63 میکرومتر بود. شکل (۳) منحنی‌های توزیع قطر الیاف را نشان می‌دهد. میانگین قطر الیاف در نمونه PLA2 نسبت به نمونه PLA1 $24/43$ درصد بیشتر بود و نمونه PLA3 نسبت به نمونه PLA1 $63/21$ درصد و نسبت به PLA2 $51/31$ درصد بیشتر بود. درصد تخلخل و میانگین مساحت حفره‌ها در نمونه‌های PLA1، PLA2، PLA3 به‌ترتیب $39/96$ درصد

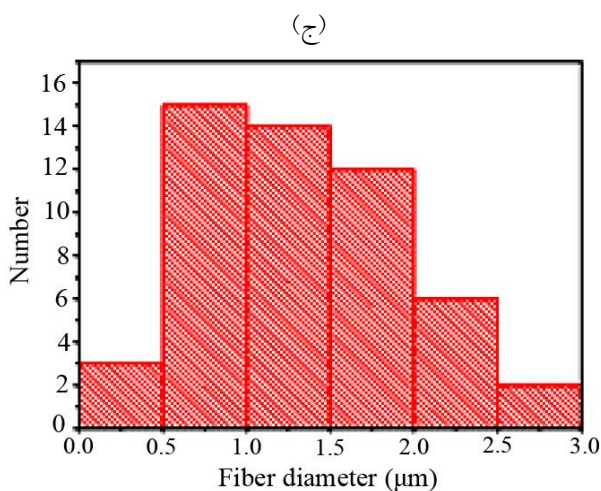
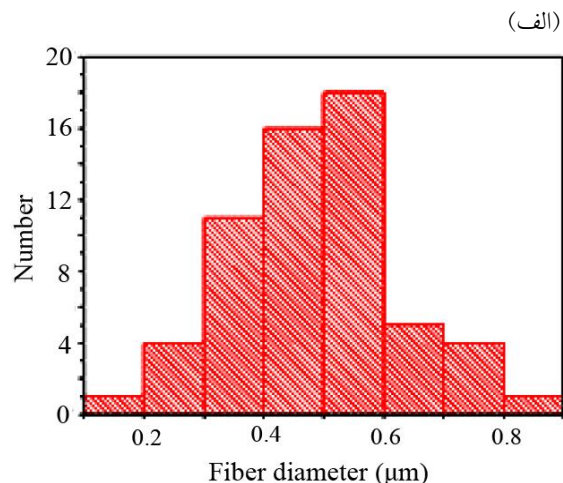
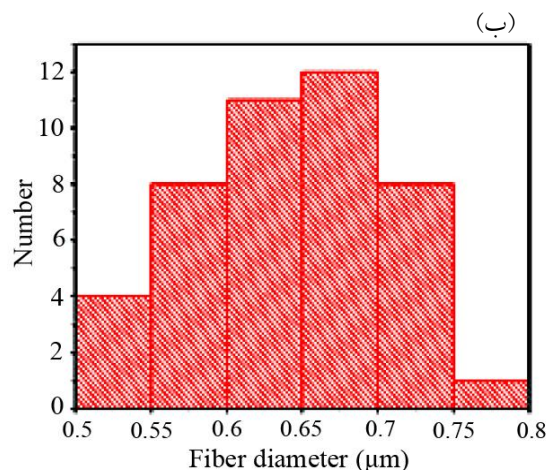


شکل ۲- تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی الیاف پلی لاکتیک اسید (PLA): الف و ب) فاقد دارو PLA1، ج و د) PLA2 و ه و و) PLA3 در دو بزرگنمایی ۴۰۰۰X (الف، ج و ه) و ۱۰۰۰۰ X (ب، د و و)

و 0.22 ± 0.28 میکرومتر مربع، 50.81 درصد و 0.37 ± 0.65 میکرومتر مربع، 54.28 درصد و 0.59 ± 0.46 میکرومتر مربع بود. منحنی توزیع مساحت حفره‌ها نیز در شکل (۴) نشان داده شده است. میانگین مساحت حفره‌ها در نمونه PLA2 نسبت به نمونه PLA1 40.54 درصد و در نمونه PLA3 نسبت به PLA2 37.29 درصد و نسبت به نمونه PLA1 62.71 درصد افزایش یافت. با افزایش غلظت محلول پلیمری، قطر الیاف افزایش می‌یابد و با افزایش قطر الیاف، مساحت حفره‌ها و درصد تخلخل افزایش می‌یابد [۲۵].

مورفولوژی الیاف حاوی دارو نیز بررسی شد. شکل (۵) تصویر میکروسکوپی الکترونی روبشی داربست پلیمری حاوی پنج درصد وزنی/حجمی دارو را نشان می‌دهد که تصاویر (الف و ب) مربوط به نمونه PLADEX1، (ج و د) مربوط به نمونه

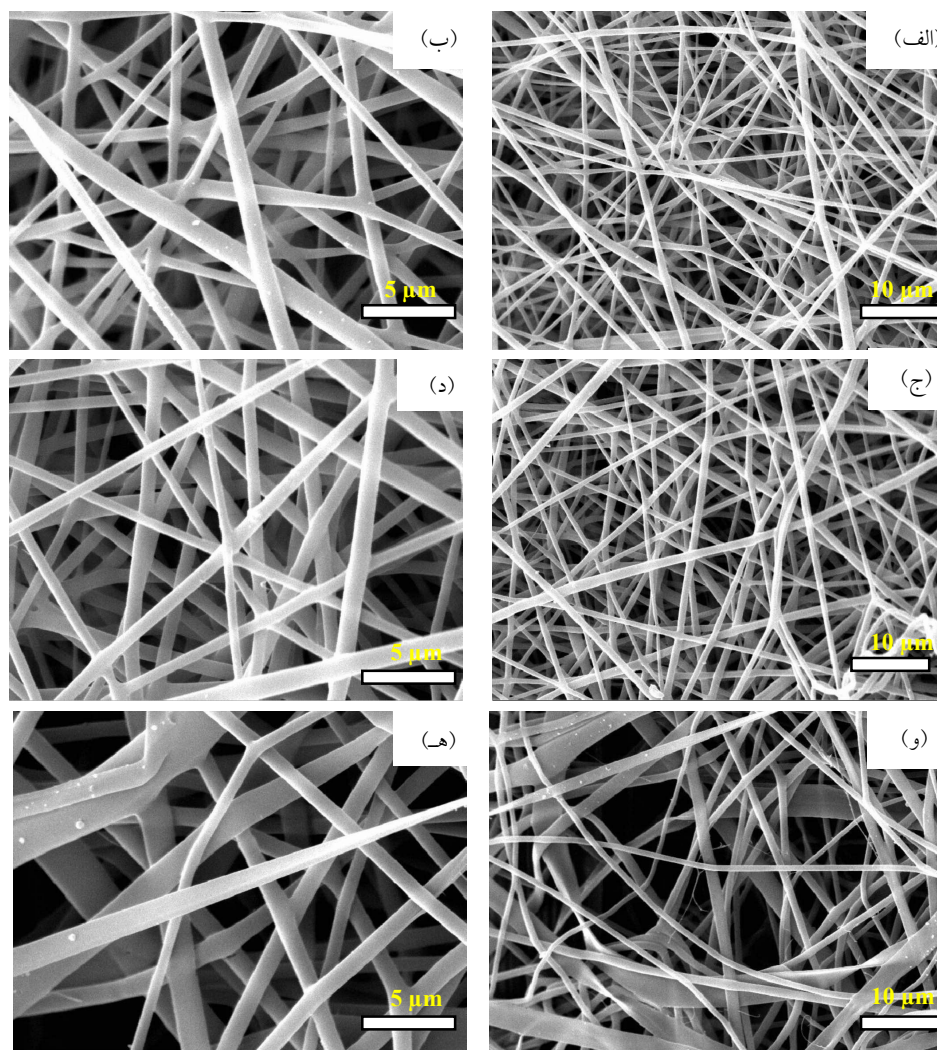
PLADEX2 و (ه و و) مربوط به نمونه PLADEX3 است. در این پژوهش از حلال‌های مناسب که به‌طور همزمان قابلیت حل کردن پلیمر اسید پلی لاکتیک و داروی دگزامتازون را دارد، استفاده شد. این سیستم رهایش دارو، برهم‌کنش مناسب بین پلیمر و دارو را فراهم کرد و باعث پراکندگی مناسب دارو در پلیمر شد. همان‌طور که مشاهده می‌شود، حضور دگزامتازون باعث کاهش قطر الیاف می‌شود. چرا که، حضور دگزامتازون باعث افزایش رسانایی محلول و همین امر منجر به کاهش قطر الیاف در مقایسه با الیاف بدون دگزامتازون می‌شود [۲۶]. علاوه بر این، تغییری در شکل الیاف دیده نمی‌شود و علت آن را می‌توان مربوط به حلال که قابلیت حل کردن همزمان پلیمر و دارو را دارد، دانست. در این صورت، دارو به‌طور کامل در محلول پلیمری حل شده و در نهایت با



شکل ۳- منحنی توزیع قطر الیاف: الف) PLA1، ب) PLA2 و ج) PLA3

تخلخل و میانگین مساحت حفره‌ها در نمونه‌های PLADEX1، PLADEX2، PLADEX3 به ترتیب ۳۹/۹۱ درصد و 0.036 ± 0.065 و 0.020 ± 0.028 میکرومتر مربع، ۴۷/۱۵ درصد و 0.058 ± 0.046 میکرومتر مربع بود. منحنی توزیع مساحت حفره‌ها نیز در شکل (۷) نشان داده شده است. میانگین مساحت حفره‌ها در نمونه PLADEX2 نسبت به نمونه PLADEX1 ۴۴/۴۴ درصد افزایش یافت و در نمونه PLADEX3 نسبت به PLADEX2 ۳۷/۹۳ درصد و نسبت به نمونه PLADEX1 ۶۵/۵۲ درصد افزایش یافت. با افزایش غلظت محلول پلیمری، قطر الیاف افزایش می‌یابد و با افزایش قطر الیاف، مساحت حفره‌ها و درصد تخلخل افزایش می‌یابد [۲۵].

تشکیل الیاف تغییری در مورفولوژی مشاهده نمی‌شود [۲۷]. میانگین قطر الیاف الکتروریسی شده در نمونه‌های PLADEX1، PLADEX2 و PLADEX3 به ترتیب 0.043 ± 0.009 ، 0.055 ± 0.009 و 0.089 ± 0.045 میکرومتر بود. شکل (۶) منحنی‌های توزیع قطر الیاف را نشان می‌دهد. میانگین قطر الیاف در نمونه PLADEX2 نسبت به نمونه PLADEX1 ۲۱/۳۴ درصد بیشتر بود و نمونه PLADEX3 نسبت به نمونه PLADEX1 ۵۱/۱۹ درصد و نسبت به نمونه PLADEX2 ۳۷/۹۶ درصد بیشتر بود. میانگین قطر الیاف در نمونه‌های PLADEX1، PLADEX2 و PLADEX3 نسبت به نمونه‌های فاقد دارو به ترتیب ۱۰/۴۸، ۱۴/۰۰۷، ۳۲/۵۱ درصد کاهش یافت. مورفولوژی الیاف مانند الیاف فاقد دارو بود. درصد

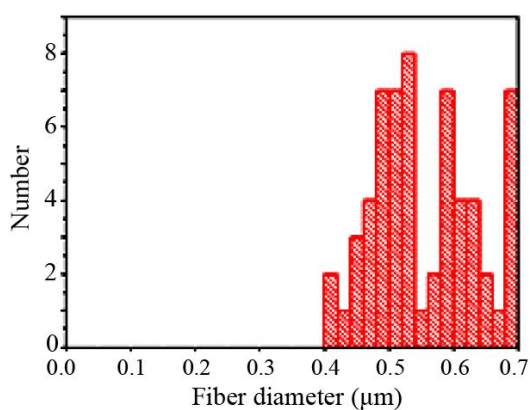


شکل ۴- تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی الیاف پلی لاکتیک اسید حاوی دارو: (الف و ب) PLADEX1، (ج و د) PLADEX2 و (ه و و) PLADEX3 در دو بزرگنمایی ۴۰۰۰X (الف، ج، ه) و ۱۰۰۰۰X (ب، د، و)

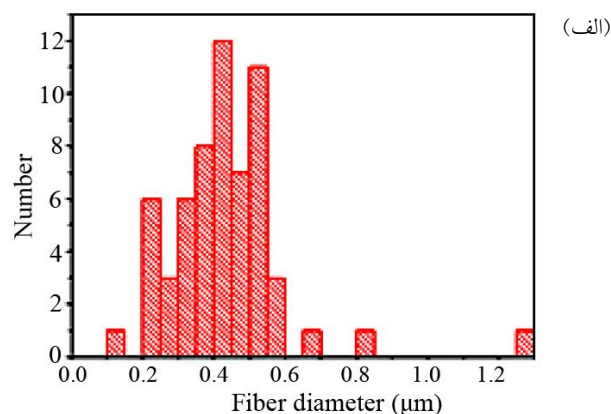
۳-۲- بررسی خواص مکانیکی

برای بررسی خصوصیات کششی داربست‌های الکتروریسی شده، آزمون کشش تک‌محور انجام شد. نمودار تنش- کرنش نمونه‌ها با استفاده از نرم‌افزار Origin رسم شد. نمودار تنش- کرنش نمونه‌ها در شکل (۸) نشان داده شده است. داده‌های این آزمون نیز در جدول (۲) نشان داده شده است. مدول الاستیک در نمونه PLA2 نسبت به نمونه PLA1، $73/48$ درصد و در نمونه PLA3 نسبت به نمونه PLA1، $81/34$ درصد و نسبت به نمونه PLA2، $29/67$ درصد افزایش یافت. استحکام تسلیم در نمونه PLA2 نسبت به نمونه PLA1، $59/18$ درصد و در نمونه

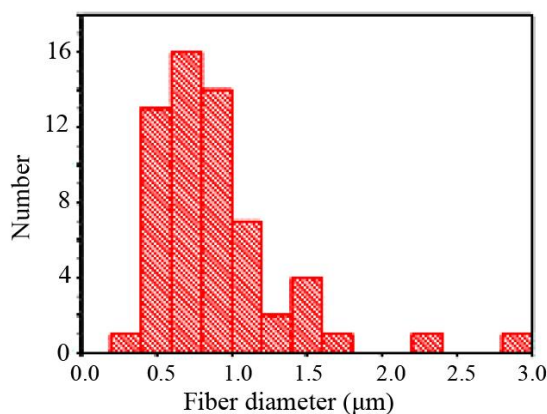
PLA3 نسبت به نمونه PLA1، $68/21$ درصد و نسبت به نمونه PLA2، $21/65$ درصد افزایش یافت. پاسخ کششی نانوالیاف الکتروریسی شده به خصوصیات شیمیایی، ساختار بلوری، اتصالات داخل و بین مولکولی، قطر و توزیع قطر الیاف و میزان تخلخل و اندازه خلل و فرج‌ها وابسته است. میزان حلال باقی‌مانده بر استحکام تسلیم داربست اثرگذار است. حمل‌میزانی از حلال توسط لایه‌های لیفی، سبب اتصال این لایه‌ها به یکدیگر و ایجاد ساختاری مستحکم‌تر می‌شود. احتمال وجود حلال باقی‌مانده در نمونه‌هایی با گرانش بالا بیشتر است [۲۸]. افزایش گرانش، احتمال وجود حلال



(ب)

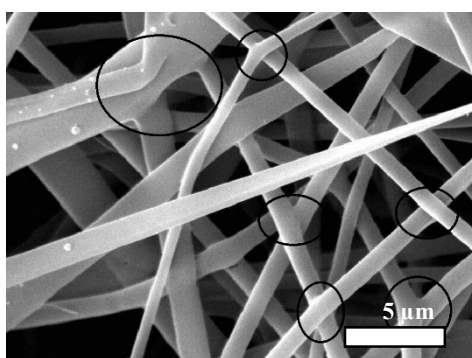


(الف)



(ج)

شکل ۵- منحنی توزیع قطر الیاف: الف) PLADEX1، ب) PLADEX2 و ج) PLADEX3



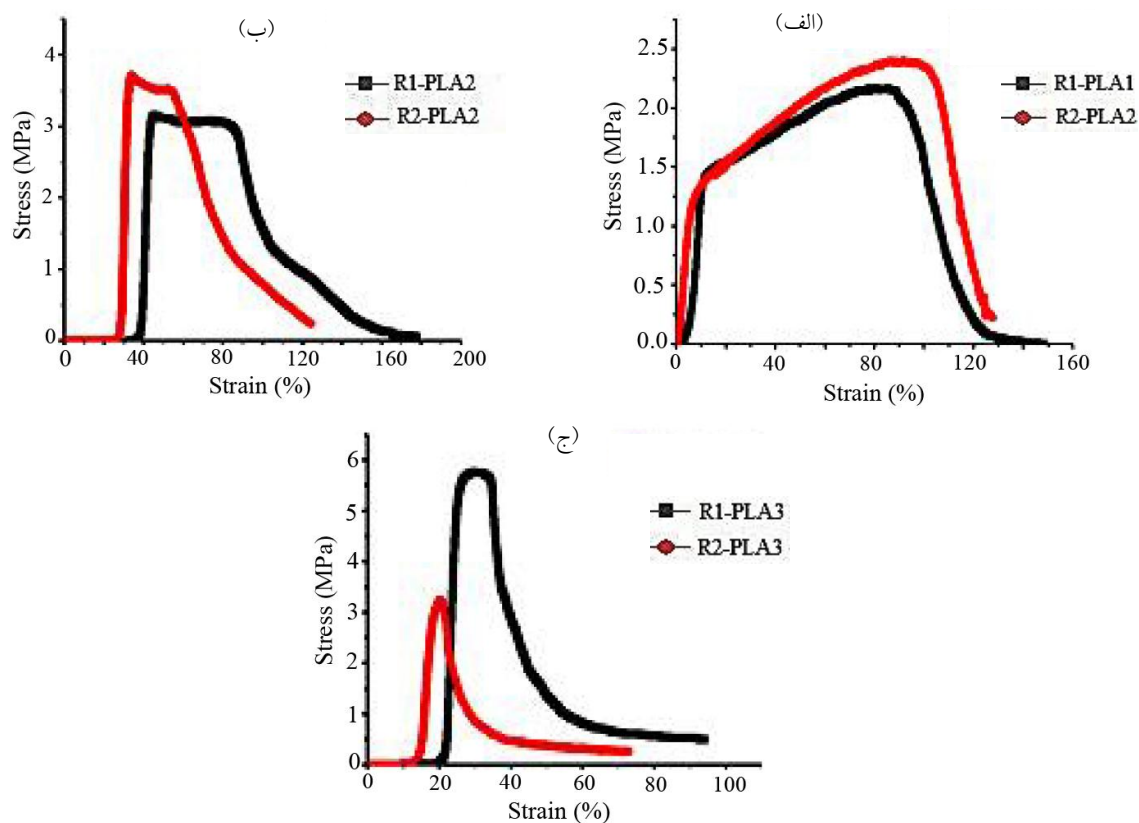
شکل ۶- نمونه‌ای از ادغام الیاف در نمونه PLA3

۱- افزایش غلظت محلول پلیمری باعث افزایش گرانشی می‌شود که در نتیجه آن افزایش گره‌خوردگی، پیچیدگی و برهم‌کنش‌های فیزیکی بین زنجیره‌های پلیمری رخ می‌دهد.

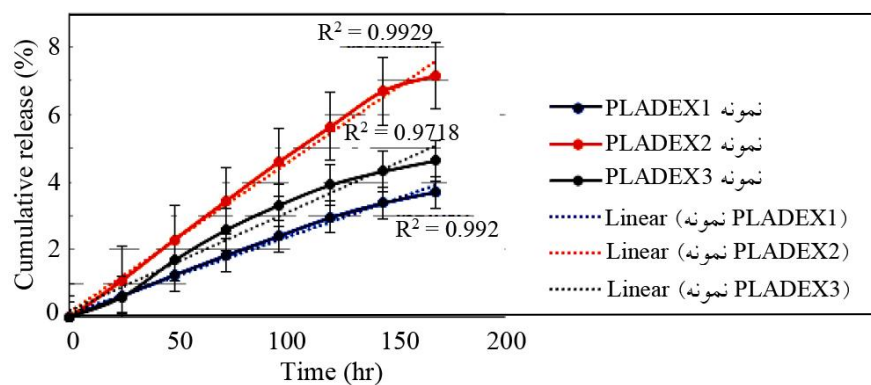
۲- افزایش غلظت محلول پلیمری باعث افزایش گرانشی می‌شود که این مورد باعث دشواری خروج حلال از الیاف در هنگام الکتروپسی می‌شود؛ که با توجه به آنچه گفته شد وجود

باقی‌مانده در نمونه و ادغام الیاف را سبب می‌شود. ادغام الیاف به سبب دشوار ساختن جهت‌گیری و کشیدگی الیاف تحت بارگذاری، افزایش مدول الاستیک را سبب می‌شود.

حال دلیل افزایش استحکام و مدول الاستیک و کاهش کرنش با افزایش غلظت در نمونه‌های تهیه شده در این پژوهش می‌تواند به دلایل ذیل باشد:



شکل ۷- نمودار تنش- کرنش نمونه‌ها: الف) PLA1، ب) PLA2 و ج) PLA3



۸- نمودار ره‌ایش درصد تجمعی و رگرسیون خطی دگزامتازون

جدول ۲- مدول الاستیک، استحکام نهایی و کرنش نهایی نمونه‌های فاقد دارو

کد نمونه	مدول الاستیک (مگاپاسکال)	استحکام نهایی (مگاپاسکال)	کرنش نهایی (درصد)
PLA1	۰/۲۴	۱/۴۰	۸۷/۴۸
PLA2	۰/۸۹	۳/۴۴	۶۶/۶۶
PLA3	۱/۲۶	۴/۳۹	۲۷/۲۹

جدول ۳- رهایش تجمعی دگزامتازون از داربست PLADEX1، PLADEX2 و PLADEX3

PLADEX3		PLADEX2		PLADEX1		زمان (ساعت)	نمونه
درصد تجمعی	غلظت تجمعی	درصد تجمعی	غلظت تجمعی	درصد تجمعی	غلظت تجمعی		
رهایش دارو (درصد)	رهایش دارو (میکروگرم بر میلی لیتر)	رهایش دارو (درصد)	رهایش دارو (میکروگرم بر میلی لیتر)	رهایش دارو (درصد)	رهایش دارو (میکروگرم بر میلی لیتر)		
۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	C0
۰/۶۰	۲/۰۵	۱/۰۹	۱/۹۷	۰/۶۳	۲/۰۴	۲۴	C1
۱/۶۸	۵/۷۶	۲/۳۰	۴/۱۵	۱/۲۵	۴/۰۶	۴۸	C2
۲/۵۹	۸/۸۶	۳/۴۵	۶/۲۳	۱/۸۳	۵/۹۵	۷۲	C3
۳/۳۱	۱۱/۳۳	۴/۶۰	۸/۳۰	۲/۴۰	۷/۷۸	۹۶	C4
۳/۹۲	۱۳/۴۰	۵/۶۵	۱۰/۲۰	۲/۹۵	۹/۵۹	۱۲۰	C5
۴/۳۱	۱۴/۷۷	۶/۷۰	۱۱/۷۴	۳/۳۸	۱۰/۹۷	۱۴۴	C6
۴/۶۳	۱۵/۸۵	۷/۱۵	۱۲/۹۲	۳/۷۰	۱۲/۰۱	۱۶۸	C7

جدول ۴- شیب خط و R^2 نمودار رگرسیون خطی داربست PLADEX1، PLADEX2 و PLADEX3

PLADEX3	PLADEX2	PLADEX1	
۰/۰۲۹	۰/۰۴۴۳	۰/۰۲۲۵	شیب خط
۰/۹۷۲	۰/۹۹۳	۰/۹۹۲	R^2

خطی در جدول (۴) نشان داده شده است. در شکل (۸) نمودار رفتار رهایشی دگزامتازون و رگراسیون خطی آن نشان داده شده است. نرخ رهایش دارو به عوامل بسیاری از جمله، ماهیت ماتریکس پلیمری (به عنوان مثال ترکیب شیمیایی، پایداری ستون اصلی ساختار و حلالیت در آب)، ساختار ماتریکس، ظرفیت بارگذاری و تعامل بین دارو و پلیمر بستگی دارد [۲۷]. سرعت رهایش دارو در نمونه های PLADEX1، PLADEX2 و PLADEX3 به ترتیب ۰/۰۲۲، ۰/۰۴۴ و ۰/۰۲۹ بر ساعت بود. در ابتدا انتظار می رفت که با افزایش قطر الیاف میزان رهایش دارو کاهش پیدا کند ولی داده های آزمایش این را نشان نداد. دلیل آن را می توان مربوط به این دانست که قطر نمونه PLADEX2 نسبت به نمونه PLADEX1، ۲۱/۳۴ درصد افزایش یافته است درحالی که میانگین مساحت حفره های آن نیز ۴۴/۴۴ درصد افزایش داشت که باعث نفوذ بیشتر بافر به

حلال باقی مانده سبب ادغام الیاف و افزایش مدول الاستیک می شود.

۳- با افزایش گرانشی، زمان بیشتری طول می کشد تا الیاف تشکیل شوند پس میزان بلورینگی الیاف بیشتر می شود. چون با افزایش زمان، ذرات زمان بیشتری پیدا می کنند تا آرایش منظم تری پیدا کنند و در نتیجه میزان بلورینگی ساختار افزایش می یابد.

۳-۳- بررسی میزان رهایش دگزامتازون

غلظت های متفاوت دگزامتازون برای به دست آوردن منحنی استاندارد تهیه و نمودار آن رسم شد. از معادله خطی به دست آمده از منحنی استاندارد رهایش دارو ($y = 0.0281x - 0.0283$)، برای اندازه گیری رهایش دارو از نمونه ها استفاده شد. داده های رهایش تجمعی دگزامتازون و میزان درصد رهایش تجمعی دگزامتازون در ۱۶۸ ساعت در جدول (۳) و اطلاعات مربوط به نمودار رگراسیون

درون ساختار و رهایش دگزامتازون می‌شود. در نتیجه تأثیر مساحت حفره‌ها بیشتر از افزایش قطر می‌شود و میزان رهایش دارو افزایش می‌یابد؛ اما میزان رهایش دارو در نمونه PLADEX3 نسبت به نمونه PLADEX2، کاهش پیدا کرده است. دلیل آن می‌تواند مربوط به گرانیروی محلول پلیمری باشد. میانگین قطر در نمونه PLADEX3 نسبت به نمونه PLADEX2، ۳۷/۹۶ درصد و میانگین مساحت حفره‌ها ۳۷/۹۳ درصد افزایش داشت که بیانگر رقابت شدیدی بین تأثیرگذاری پارامترهای قطر و مساحت حفره‌ها در نمونه PLADEX3 است که هر کدام به یک میزان تأثیر می‌گذارند و در این نمونه ممکن است پارامتر تعیین کننده میزان رهایش گرانیروی باشد. با افزایش غلظت محلول، گرانیروی نیز افزایش می‌یابد که با افزایش آن برهم‌کنش بین زنجیره‌ها و تعامل بین‌ها نیز بیشتر می‌شود و دارو در بین زنجیره‌ها نسبت به دو نمونه دیگر بیشتر محبوس می‌شود و زمان بیشتری طول می‌کشد تا دارو آزاد شود. با توجه به نمودار رگرسیون خطی رسم شده و با توجه به اینکه داشتن رهایش خطی یک ایده‌آل برای سامانه‌های رهایش دارو است، نمونه‌های PLADEX1 و PLADEX2 که هر کدام دارای رگرسیون خطی بالای ۰/۹۹ هستند، رهایش خطی داشته‌اند. رهایش آنها درجه صفر بود. در این نوع رهایش، جریان ثابتی از دارو از حامل خارج می‌شود که منجر به متعادل بودن سطح دارو در محل اثر و در نتیجه اثر بیولوژیکی بهتر می‌شود. می‌توان نتیجه گرفت این سیستم طراحی شده داروی دگزامتازون در کاربردهای بالینی مختلف می‌تواند مناسب باشد. به این منظور نیاز است که در توسعه این سیستم برای کاربردهای بالینی مختلف آزمایش‌های تکمیلی دیگری نیز انجام شود تا تأثیرات آن روی بافت‌های مختلف بررسی و تأیید شود. در مطالعه‌ای از الیاف الکتروریسی شده PLLA به‌عنوان حامل دگزامتازون استفاده شد. در ابتدا رهایش انفجاری از این سامانه مشاهده شد [۲۹]. از الیاف PLGA حاوی دگزامتازون نیز رهایش انفجاری مشاهده شد

[۳۰]. درحالی که در پژوهش حاضر رهایش انفجاری مشاهده نشد.

۴- نتیجه‌گیری

در این تحقیق الیاف الکتروریسی شده پلی‌لاکتیک اسید فاقد و حاوی دگزامتازون تهیه شد و تأثیر غلظت پلیمر بر مورفولوژی، خواص مکانیکی الیاف و پروفیل رهایش دارو روی سه غلظت ۱۰، ۱۴ و ۱۸ درصد وزنی/ حجمی پلیمر بررسی و نتایج زیر حاصل شد:

۱- تصاویر میکروسکوپی الکترونی روبشی نشان داد میانگین قطر الیاف در نمونه PLA2 نسبت به نمونه PLA1، ۲۴/۴۳ درصد بیشتر و نمونه PLA3 نسبت به نمونه PLA1، ۶۳/۲۱ درصد و نسبت به PLA2، ۵۱/۳۱ درصد بیشتر بود. به‌علاوه میانگین مساحت حفره‌ها در نمونه PLA2 نسبت به نمونه PLA1، ۴۰/۵۴ درصد و در نمونه PLA3 نسبت به PLA2، ۳۷/۲۹ درصد و نسبت به نمونه PLA1، ۶۲/۷۱ درصد افزایش یافت. میانگین قطر الیاف در نمونه PLADEX2 نسبت به نمونه PLADEX1، ۲۱/۳۴ درصد بیشتر بود و نمونه PLADEX3 نسبت به نمونه PLADEX1، ۵۱/۱۹ درصد و نسبت به نمونه PLADEX2، ۳۷/۹۶ درصد بیشتر بود. میانگین مساحت حفره‌ها در نمونه PLADEX2 نسبت به نمونه PLADEX1، ۴۴/۴۴ درصد افزایش یافت و در نمونه PLADEX3 نسبت به PLADEX2، ۳۷/۹۳ درصد و نسبت به نمونه PLADEX1، ۶۵/۵۲ درصد افزایش یافت.

۲- اندازه‌گیری خواص مکانیکی نشان داد مدول الاستیک در نمونه‌های PLA1، PLA2 و PLA3 به‌ترتیب ۰/۲۴، ۰/۸۹ و ۱/۲۶ مگاپاسکال بود. استحکام نهایی در نمونه‌های PLA1، PLA2 و PLA3 به‌ترتیب ۱/۴۰، ۳/۴۴ و ۴/۳۹ مگاپاسکال بود. کرنش نهایی در نمونه‌های PLA1، PLA2 و PLA3 به‌ترتیب ۸۷/۴۸، ۶۶/۶۶ و ۲۷/۲۹ درصد طول نمونه بود.

۳- بررسی رهایش دارو از نمونه‌های الکتروریسی تا هفت روز

دگزامتازون مفید باشند. سرعت رهایش دارو در نمونه‌های PLADEx1، PLADEx2 و PLADEx3 به ترتیب ۰/۰۲۲، ۰/۰۴۴ و ۰/۰۲۹ بر ساعت بود و بیشترین سرعت رهایش دارو مربوط به نمونه PLADEx2 بود.

نشان داد رهایش دگزامتازون از دو نمونه PLADEx1 و PLADEx2 خطی بوده که با توجه به اینکه این مدل رهایش دارو در کاربردهای مختلف دگزامتازون حائز اهمیت است، سامانه‌های طراحی شده می‌توانند برای کاربردهای مختلف

واژه‌نامه

1. Glucocorticoids
2. Dexamethasone
3. Polylactic acid-Polyethylene glycol
4. Poly glycolic-lactic acid
5. Polycaprolactone- polylactic acid
6. Dimethyle formamide
7. Phosphate buffered saline
8. optical density
9. sink condition
10. bead

مراجع

1. Barnes, P. J., "Glucocorticoids", *Chemical Immunology and Allergy*, Vol. 100, pp. 311-316, 2014.
2. Jain, S., and Datta, M., "Oral Extended Release of Dexamethasone: Montmorillonite-PLGA Nanocomposites as a Delivery Vehicle", *Applied Clay Science*, Vol. 104, pp. 182-188, 2015.
3. Urbańska, J., Karewicz, A., and Nowakowska, M., "Polymeric Delivery Systems for Dexamethasone", *Life Sciences*, Vol. 96, No. 1-2, pp. 1-6, 2014.
4. Yuasa, S. S., Yamada, M. T., Taniyama, T., Masaoka, T., Xuetao, W., Yoshii, T., Horie, M., Yasuda, H., Uemura, T., and Okawa, A., "Dexamethasone Enhances Osteogenic Differentiation of Bone Marrow- and Muscle-Derived Stromal Cells and Augments Ectopic Bone Formation Induced by Bone Morphogenetic Protein-2", *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 10, No. 2, pp. 1-23, 2012.
5. Huebner, K. D., Shrive, N. G., and Frank, C. B., "Dexamethasone Inhibits Inflammation and Cartilage Damage in a New Model of Post-Traumatic Osteoarthritis", *Journal of Orthopaedic Research*, Vol. 32, No. 4, pp. 566-572, 2014.
6. Roach, B., Kelmendi-Doko, A., Balutis, E., Marra, K., Ateshian, G., and Hung, C., "Dexamethasone Release from within Engineered Cartilage as a Chondroprotective Strategy Against Interleukin- α ", *Tissue Engineering*, pp. 621-632, 2016.
7. Oakley, R. H., and Cidlowski, J. A., "Glucocorticoid Signaling in the Heart: A Cardiomyocyte Perspective", *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, Vol. 153, pp. 27-34, 2015.
8. Kostaras, X., Cusano, F., Kline, G. A., Roa, W., and Easaw, J., "Use of Dexamethasone in Patients with High-Grade Glioma: A Clinical Practice Guideline", *Current Oncology*, Vol. 21, No. 3, pp. 493-503, 2014.
9. Atie, M., Khoma, O., Dunn, G., and Falk, G. L., "Gastrointestinal Tract Obstruction Secondary to Post-Operative Oedema: Does Dexamethasone Administration Help?", *Journal of Surgical Case Reports*, Vol. 2016, No. 8, p. rjw139, 2016.
10. Gozali, P., Boonsiriset, K., Kiattavornchareon, S., Khanijou, M., and Wongsirichat, N., "Decreased Post-Operative Pain Using a Sublingual Injection of Dexamethasone (8 mg) in Lower Third Molar Surgery", *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*, Vol. 17, No. 1, pp. 47-53, 2017.
11. McCall, A. A., Leary Swan, E. E., Borenstein, J. T., Sewell, W. F., Kujawa, Sh. G., and McKenna, M. J., "Drug Delivery for Treatment of Inner Ear Disease: Current State of Knowledge", *NIH Public Access*, Vol. 114, No. 25, pp. 8291-8300, 2011.
12. Scheper, V., Hessler, R., and Hütten, M., "Local Inner Ear Application of Dexamethasone in Cochlear Implant Models is Safe for Auditory Neurons and Increases the Neuroprotective Effect of Chronic Electrical Stimulation", *PLoS One*, Vol. 12, No. 8, pp. 1-22, 2017.
13. Mohabatpour, F., Karkhaneh, A., and Sharifi, A. M., "A hydrogel/Fiber Composite Scaffold for Chondrocyte Encapsulation in Cartilage Tissue Regeneration", *RSC Advances*, Vol. 6, No. 86, pp. 83135-83145, 2016.
14. Sun, B., Long, Y. Z., Zhang, H. D., Li, M. M., Duvail, J. L., Jiang, X. Y., and Yin, H. L., "Advances in Three-Dimensional Nanofibrous Macrostructures via Electrospinning", *Progress in Polymer Science*, Vol. 39, No. 5, pp. 862-890, 2014.
15. Nathaniel, N., and Vacanti, M., "Investigation of Electrospun Fibrous Scaffolds, Locally Delivered Anti-Inflammatory Drugs, and Neural Stem Cells for Promoting nerve Regeneration" *Massachusetts Institute of Technology*, pp. 79-82, 2010.
16. Khoo, W., and Koh, C. T., "A Review of

- Electrospinning Process and Microstructure Morphology Control”, *ARPJ Journal of Engineering and Applied Sciences*, Vol. 11, No. 12, pp. 7774-7781, 2016.
17. Agarwal, S., Wendorff, J. H., and Greiner, A., “Use of Electrospinning Technique for Biomedical Applications”, *Polymer (Guildf) Journal*, Vol. 49, No. 26, pp. 5603-5621, 2008.
 18. Tang, G. W., Yang, Y. F., Sun, A. P., Song, T. T., Zhao, Y. H., Yuan, X. B., Yuan, X. Y., Fan, Y. B., and Wang, M., “Controlled Release of Dexamethasone from Porous PLGA Scaffolds under Cyclic Loading”, *Science China Chemistry*, Vol. 53, No. 3, pp. 594-598, 2010.
 19. Pisani, A. S., Dorati, R., Chiesa, E., Modena, T., Bruni, G., Genta, I., and Contia, B., “Electrospun Nano Bers for Localized Delivery of Dexamethasone: Preliminary Investigation on Formulation Parameters”, *Controlled Release Society*, pp. 1-6, 2018.
 20. Puppi, D., Zhang, X., Yang, L., Chiellini, F., Sun, X., Chiellini, E., “Nano/Microfibrous Polymeric Constructs Loaded with Bioactive Agents and Designed for Tissue Eengineering Aapplications: A Review”, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, Vol. 102, No. 7, pp. 1562-1579, 2014.
 21. Aavani, F., Khorshidi, S., and Karkhaneh, A., “A Concise Review on Drug-Loaded Electrospun Nanofibres as Promising Wound Ddressings”, *Journal of Medical Engineering & Technology*, pp. 1-10, 2019.
 22. Sill, T. J., and von Recum, H. A., “Electrospinning: Applications in Drug Delivery and Tissue Engineering”, *Biomaterials*, Vol. 29, No. 13, pp. 1989-2006, 2008.
 23. Casper, C. L., Yang, W., Farach-Carson, M. C., and Rabolt, J. F., “Coating Electrospun Collagen and Gelatin Fibers with Perlecan Domain I for Increased Growth Factor Binding”, *Biomacromolecules*, Vol. 8, No. 4, pp. 1116-1123, 2007.
 24. Ansari, S., Karkhaneh, A., Bonakdar, S., and Haghighipour, N., “Simultaneous Effects of Hydrostatic Pressure and Dexamethasone Release from Electrospun Fibers on Inflammation-Induced Chondrocytes”, *European Polymer Journal*, Vol. 118, pp. 244-253, 2019.
 25. Chen, S. C., Huang, X. B., Cai, X. M., Lu, J., Yuan, J., and Shen, J., “The Influence of Fiber Diameter of Electrospun Poly(Lactic Acid) on Drug Delivery”, *Fibers and Polymers*, Vol. 13, No. 9, pp. 1120-1125, 2012.
 26. Li, Zh., and Wang, C., *Dimensional Nanostructures Electrospinning Technique and Unique Nanofibers*, SpringerBriefs in Materials, No. November, 2016.
 27. Martins, A., Rita, A., Duarte, C., Alexandra, S. F., Rui, P. M., Reis, L., and Neves, N. M., “Biomaterials Osteogenic Induction of hBMSCs by Electrospun Scaffolds with Dexamethasone Release Functionality”, *Biomaterials*, Vol. 31, No. 22, pp. 5875-5885, 2010.
 28. Baji, A., Mai, Y. W., Wong, S. C., Abtahi, M., and Chen, P., “Electrospinning of Polymer Nanofibers: Effects on Oriented Morphology, Structures and Tensile Properties”, *Composites Science and Technology*, Vol. 70, No. 5, pp. 703-718, 2010.
 29. Vacanti, N. M., Cheng, H., Hill, P. S., Guerreiro, J. D., Dang, T. T., Ma, M., Watson, S., Hwang, N. S., Langer, R., and Anderson, D. G., “Localized Delivery of Dexamethasone from Electrospun Fibers Reduces the Foreign Body Response”, *Biomacromolecules*, Vol. 13, No. 10, pp. 3031-3038, 2012.
 30. Chang, X. L., Wang, B., Liu, X., Pan, Z., Liu, Ch., Ma, H., and Jiang, L. L. & C., “The Dosage Effects of Dexamethasone on Osteogenic Activity and Biocompatibility of Poly (Lactic-co-Glycolic Acid)/Hydroxyapatite Nanofibers”, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, Vol. 47, No. 1, pp. 1823-1832, 2019.