مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی - مولکولی
دوره نهم، شماره سی و چهار - بهار ۱۳۹۸

NCMBJ
Review Article
مقاله مروری

سیستم‌های نوین دارورسانی بر پایه پلیمر فیبروئین ابریشم

حمیدرضا متصدی زاده[۱]، فاطمه رضایی[۲]، یوسف فتاحی[۱]، وحید ملاکاظمی‌ها[۳]، امیر امان‌زاده[۳]، مهدی فرخی*[۳]

۱. گروه نانوفناوری دارویی ، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲. گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران
۳. بخش بانک سلولی، انستیتو پاستور ایران،تهران، ایران

Downloaded from ncmbjpiau.ir at 1:54 +0330 on Monday September 28th 2020

چکیده

امروزه طراحی و ساخت سیستم‌های دارورسانی مناسب برای بهینه کردن کارایی درمانی داروها و کاهش عوارض جانبی آن‌ها، ضروری است. تاکنون، ساختارهای مختلفی برای دارورسانی طراحی شده‌اند که در بین آن‌ها ، سیستم‌های بر پایه پلی‌مرهای طبیعی، توجه بیش‌تری را به خود جلب کرده‌اند. فیبروئین ابریشم یک پلی‌مر پروتئینی طبیعی است که به‌واسطه خصوصیت‌های منحصر به‌فردی از جمله زیست سازگاری عالی، زیست‌تخریب‌پذیری، خواص مکانیکی خوب، فرآیندپذیری آسان و نیز قابلیت تشکیل نانوذره، میکروذره، الیاف، هیدروژل، فیلم و ... گزینه مناسبی برای کاربردهای زیست‌پزشکی به‌ویژه دارورسانی است. در این مقاله مروری، ویژگی‌های مختلف پلی‌مر ابریشم و کاربردهای آن در دارورسانی مورد بررسی قرار می‌گیرد.

واژه‌های کلیدی: فیبروئین ابریشم، دارورسانی، زیست پزشکی

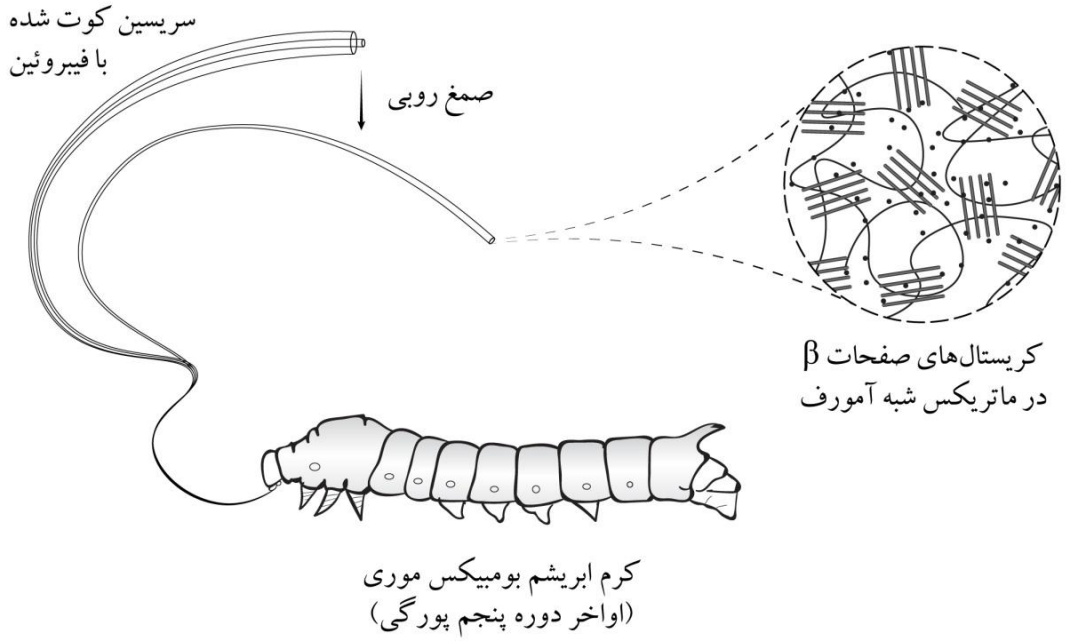
مقدمه

یکی از مهم‌ترین چالش‌هایی که در زمینه دارورسانی مطرح است، نفوذپذیری به سلول‌های غیر هدف و اثرهای جانبی مختلف است. سیستم‌های نوین دارورسانی به‌منظور کاهش اثرهای جانبی داروها، بهینه‌سازی کارایی درمانی آن‌ها و افزایش رضایتمندی بیماران طراحی می‌شوند. به‌این منظور سیستم‌های بسیاری با ساختار و مورفولوژی‌های متفاوت نظیر فیلم‌ها، الیاف‌ها، ژل‌ها، اسفنج‌ها، میکروذره‌ها و نانوذره‌ها طراحی شده‌اند. در ساخت حامل‌های دارویی می‌توان از پلی-مرهای زیست‌تخریب‌پذیر سنتزی و طبیعی برای کنترل رهایش داروها استفاده کرد که در این میان سیستم‌هایی که بر پایه پلی‌مرهای طبیعی هستند به‌دلیل مزایایی از جمله زیست سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، قیمت مناسب و در دسترس بودن، توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند (۳۷،۳۵، ۶). هر دو گروه پلی‌مرهای طبیعی و سنتزی دارای مزایا و معایبی هستند. پلی‌مرهای سنتزی در مقایسه با پلی‌مرهای طبیعی، دارای یکنواختی ساختاری، خلوص بیش‌تر و توانایی کنترل رهایش داروی بیش‌تر هستند. شرایط واکنش سخت‌تر و استفاده از حلال‌های آلی برای تهیه نانوذره‌ها با استفاده از پلی‌مرهای سنتزی، کاربرد آن‌ها را با محدودیت مواجه کرده است. پلی‌لاکتیک اسید (PLA)، پلی‌گلیکولیک‌اسید (PGA)، پلی‌لاکتیک-گلیکولیک اسید (PLGA) و پلی‌آلکیل سیانواکریلات پلی‌مرهای سنتزی نویددهنده‌ای برای کاربردهای بالینی هستند (۳۷،۳۵). با این حال، علیرغم طیف گسترده‌ای از پلی‌مرهای سنتزی موجود، اکثر سیستم‌های دارویی مجاز (دارای مجوز سازمان غذا و داروی ایالات متحده آمریکا (FDA[1])) به‌دلیل خواصی از جمله توانایی تخریب در محیط درون‌تن، فارماکوکینتیک مناسب و میزان تخریب قابل کنترل بر پایه PLGA، هستند. با این حال کاربردهای PLGA با برخی محدودیت‌هایی از قبیل القای التهاب موضعی و محدودیت در رساندن پروتئین‌های درمانی به‌دلیل استفاده

نویسنده مسئول: ایران، تهران، انستیتوپاستور ایران، بخش، بانک سلولی
پست الکترونیکی: M_farokhi@pasteur.ac.ir
تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۶/۵
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۹/۱۲

[1] Food and drug administration

Downloaded from ncmbjpiau.ir at 1:54 +0330 on Monday September 28th 2020



شکل ۱: چرخش طبیعی کرم‌های ابریشم برای تولید الیاف فیبروئین با ویژگی‌های خاص

از حلال‌های آلی مواجه است (۵۴،۴۴، ۳۵). پلی‌مرهای طبیعی (مانند آلژینات، کیتوسان، کلاژن، دکستران و ژلاتین) با دارا بودن زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری بالاتر نسبت به پلی‌مرهای سنتزی و شباهت به ماکرومولکول‌های زیستی می‌توانند جایگزین مناسبی برای پلی‌مرهای سنتزی باشند. اما عدم توانایی دست‌یابی به نرخ رهایش قابل کنترل و رهایش پیوسته طولانی مدت، از محدودیت‌های پلی‌مرهای طبیعی به شمار می‌روند (۵۲). در نتیجه تحقیق‌هایی بر روی سیستم‌های دارورسانی کنترل شده بر پایه فیبروئین ابریشم[1] برای غلبه بر روی محدودیت‌های سایر پلی‌مرهای طبیعی گسترش یافته است. پروتئین ابریشم یک پلی‌مر دارای مجوز FDA با خصوصیت‌های منحصر به‌فرد از جمله سرعت تخریب پایین، خواص مکانیکی فوق‌العاده، فرآیندپذیری آسان در ترکیب با زیست سازگاری عالی است که به‌طور موفقیت‌آمیزی در کاربردهای گسترده از صنعت نساجی تا پزشکی و دارورسانی استفاده شده است.

ویژگی‌های فیبروئین ابریشم

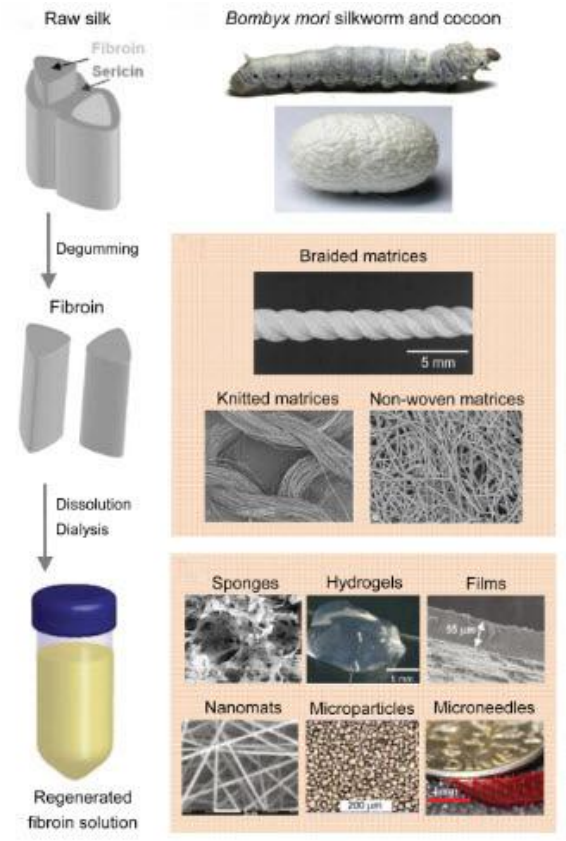
ابریشم به‌طور عمومی به‌عنوان یک پلی‌مر پروتئینی شناخته می‌شود که توسط کرم ابریشم، عنکبوت و یا حشره‌ها ریسیده می‌شود. ابریشم در حدود ۲۷۰۰ سال قبل از میلاد مسیح، در چین کشف شد و در قرن ششم از طریق جاده ابریشم به اروپا رسید (۱۸). در چند دهه اخیر استفاده از ابریشم به‌عنوان ساختارهای زیست پزشکی رو به افزایش است. ابریشم به‌علت استحکام و سختی زیاد که به‌طور کلی به‌علت دارا بودن ساختارهای تاخورده ناهم‌سو بتا است، گزینه مناسبی برای کاربردهای زیستی به‌شمار می‌رود. پروتئین ابریشم شامل رشته مرکزی از نوع پلی‌مرهای پروتئینی (فیبروئین)، یک پوسته چسبنده پروتئینی (سریسین) و هم‌چنین نوعی پوشش از جنس پروتئین است. به بیان دیگر، ابریشم خام شامل دو الیاف موازی فیبروئین است که به‌وسیله یک لایه سریسین روی سطحشان، کنار هم قرار می‌گیرند. بعد از صمغ‌زدایی ابریشم خام با از بین بردن سریسین، الیاف‌های فیبروئین درخشان و نرم به‌دست می‌آیند (شکل ۱) الیاف‌های فیبروئین از ترکیب خواص جذابی از قبیل استحکام، چقرمگی[2]، زیست-سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری و پایداری حرارتی برخوردار هستند که نماینده یکی از تأثیرگذارترین الیاف‌های پروتئینی طبیعی است که با این خواص بر بسیاری الیاف‌های سنتزی و طبیعی پیشی می‌گیرد (۳۵،۲۳).

سریسین یک پلی‌مر محلول در آب است و وزن مولکولی آن در محدوده وسیع ۳۰۰-۱۰ کیلو دالتون است. به‌طور معمول از این پوشش خارجی به‌عنوان چسب یاد می‌شود ولی شواهدی موجود است که نشان می‌دهد این ماده علاوه‌بر

Downloaded from ncmbjpiau.ir at 1:54 +0330 on Monday September 28th 2020

خاصیت چسبندگی به‌عنوان ماده ضدقارچ و ضدباکتری فعالیت دارد. از سایر خواص سریسین می‌توان به خاصیت آنتی‌اکسیدانی، مقاومت و محافظت در مقابل نور ماوراء بنفش و هم‌چنین قابلیت جذب و آزادسازی رطوبت اشاره نمود (۵۵،۱۴). ابریشم خام با توجه‌به وجود سریسین یک ماده حساسیت‌زا بوده که منجر به ایجاد آلرژی از نوع اول می‌شود اما در صورتی‌که سریسین به‌طور کامل برطرف شود، پاسخی مبتنی بر حساسیت نسبت به ابریشم دریافت نخواهد شد (۵ ،۴۲،۳۵).

فیبروئین استخراج شده از ابریشم، شامل دو نوع زنجیره پلی-مری است. زنجیره سنگین[1] (۳۹۱ KDa) و زنجیره سبک[2] (۲۷ KDa) که توسط پیوندهای دی سولفیدی به یکدیگر متصل می‌شوند(۳). ماده دیگر موجود در فیبروئین، گلیکوپروتئین P25 است که برای کمک به تغییر و ترشح زنجیره سنگین فیبروئین مورد استفاده قرار می‌گیرد. نسبت زنجیره سنگین: زنجیره سبک: P25 برابر ۱:۶:۶ است (۴۵). زنجیره سبک جهت ترشح پروتئین از غدد ابریشم ضروری



شکل ۲: ابریشم تولید شده به‌وسیله کرم ابریشم بمبیکس موری (۲۳).

است. P25 به هر دو زنجیره سبک و سنگین توسط پیوندهای داخلی غیرکوالانت متصل و برای تجمع زنجیره‌های سبک و سنگین لازم است (۴۵). زنجیره سنگین، پروتئین تشکیل-دهنده لیف است و ساختارش خواص لیف ابریشم را تعیین می‌کند. زنجیره سنگین به‌طور معمول به‌عنوان پروتئین ابریشم شناخته می‌شود.

شکل ۲، ابریشم تولید شده به‌وسیله کرم ابریشم بمبیکس موری[3] که ابریشمی با بهترین مشخصه‌ها است را نشان می-دهد. همان‌طور که گفته شد، ابریشم خام شامل دو الیاف فیبروئین که با یک لایه سریسین در سطحشان کنار هم قرار گرفته‌اند، است. برای صمغ‌زدایی ابریشم (حذف سریسین)، از سدیم کربنات (رایج‌ترین محلول بازی) استفاده می‌شود تا رشته‌های فیبروئین بازسازی شده، حاصل گردد و سپس به دنبال آن با استفاده از غلظت بالای محلول‌های نمکی از قبیل لیتیم بروماید (رایج‌ترین نمک)، لیتیم تیوسیانات، کلسیم تیوسیانات و کلسیم کلراید برای از بین بردن پیوند هیدروژنی پایدارکننده صفحه‌های بتا و سپس دیالیز در آب خالص، محلول فیبروئین به‌دست می‌آید (۵۲). در شکل ۲ کرم ابریشم بالغ و پیله تولید شده نیز نشان داده شده‌اند. با توجه به فرآیندپذیری همه جانبه فیبروئین ابریشم، سیستم‌های بسیاری با ساختار و مورفولوژی‌های متفاوت نظیر اسفنج‌ها، هیدروژل‌ها، فیلم‌ها، الیاف‌ها، میکروذره‌ها و نانوذره‌ها می‌توان از محلول فیبروئین به‌دست آورد، اما فقط به این سیستم‌ها محدود نمی‌شود (شکل ۲). از مهم‌ترین این سیستم‌ها برای کاربردهای زیست پزشکی می‌توان به تهیه نخ‌های بخیه، حامل‌های دارویی برای رهایش کنترل شده و هم‌چنین داربست برای مهندسی بافت قرنیه، عصب، استخوان و ... اشاره کرد (۴۱،۳۷،۳۶،۲۳،۱۲،۹).

صورت‌بندی‌های[4] مختلف ابریشم

فیبروئین ابریشم می‌تواند در صورت‌بندی‌های مختلفی شامل ابریشم نوع ۱ (ابریشم I) و ابریشم نوع ۲ (ابریشم II) و ابریشم نوع ۳ (ابریشم III) وجود داشته باشد. ساختار نیمه پایدار و آب‌دوست فیبروئین ابریشم بمبیکس موری، که به‌عنوان ابریشم α یا ابریشم I شناخته می‌شود، می‌تواند به آسانی به

[1] H- chain

[3] Bombyx mori

Downloaded from ncmbjpiau.ir at 1:54 +0330 on Monday September 28th 2020

ابریشم آب‌گریز II با استفاده از روش‌های مختلف تبدیل شود. ابریشم II به آرایش مولکول‌های فیبروئین به‌صورت صفحه‌های بتا اشاره دارد که استحکام بیش‌تری دارد و مسئول بلورینگی بیش‌تر فیبروئین است. رایج‌ترین روش تبدیل ساختار درهم (مارپیچ یا ابریشم نوع ۱) ابریشم به ساختار ورقه‌های بتا (ساختار خیلی پایدار ابریشم نوع ۲) با یک حلال آلی است. حلال‌های آلی شناخته شده‌ای از جمله متانول، اتانول، استون و... در کریستالیزاسیون فیبروئین ابریشم و تبدیل یک ساختار درهم به یک ساختار ورقه بتا، استفاده می‌شوند (۲۳). از دیگر روش‌ها برای القای ساختار ورقه‌ای بتا می‌توان به استفاده از دمای بالا، استفاده از pH نزدیک به نقطه ایزوالکتریک فیبروئین ابریشم (نزدیک ۴)، استفاده از نمک و نیروی برشی اشاره کرد (۵۲). اگرچه کریستالینیتی، اساس پایداری سیستم‌های بر پایه فیبروئین ابریشم است، با این حال افزایش بیش از حد کریستالینیتی منجر به کاهش انعطاف‌پذیری و منجر به شکننده شدن سیستم‌ها می‌شود. به‌علاوه، در زمان دارورسانی مولکول‌های حساس مانند فاکتورهای رشد به‌وسیله فیبروئین ابریشم، از روش‌های ملایم‌تر باید استفاده شود. استفاده از بخار آب می‌تواند یک جایگزین بهتر برای القاء ساختار ورقه‌ای بتا باشد. آنالیز کانفورماسیون ^{13}C-MAS NMR فیلم‌ها و نانوالیاف‌های فیبروئین ابریشم نشان داد که درصد ابریشم II بعد از القا به‌وسیله بخار آب (۴۷٪-۳۰٪) کم‌تر از استفاده از متانول (۷۴٪) است. تغییر در کریستالینیتی و در نتیجه آب‌دوستی، گزینه‌هایی برای تأثیر بر روی برهم‌کنش بین مولکول‌های دارو و فیبروئین ابریشم و هم‌چنین سرعت تخریب آن عرضه می‌کند که می‌تواند یک گزینه جذاب برای سیستم‌های دارورسانی با کینتیک رهایش مشخص باشد (۵۲).

ابریشم I یک محلول پایدار است که در غدد کرم ابریشم ذخیره می‌شود. صورت‌بندی ابریشم I به‌طور کامل شناخته شده نیست و به‌صورت مجموعه‌ای از صورت‌بندی‌ها (از میزان آرایش یافتگی خیلی پایین تا بلورهای آرایش یافته) وجود دارد. شکل‌های آرایش یافته‌تر در حالت‌های گذار قبل از ریسندگی ابریشم II شکل می‌گیرند. ابریشم II همان فیبروئین جامد است که می‌تواند به‌صورت الیاف ابریشم ریسندگی شود و صورت‌بندی به‌طور کامل شناخته شده‌ای دارد. خلاصه‌ای از خواص ساختمانی پروتئین‌های سریسین و فیبروئین در جدول ۱ بیان شده است.

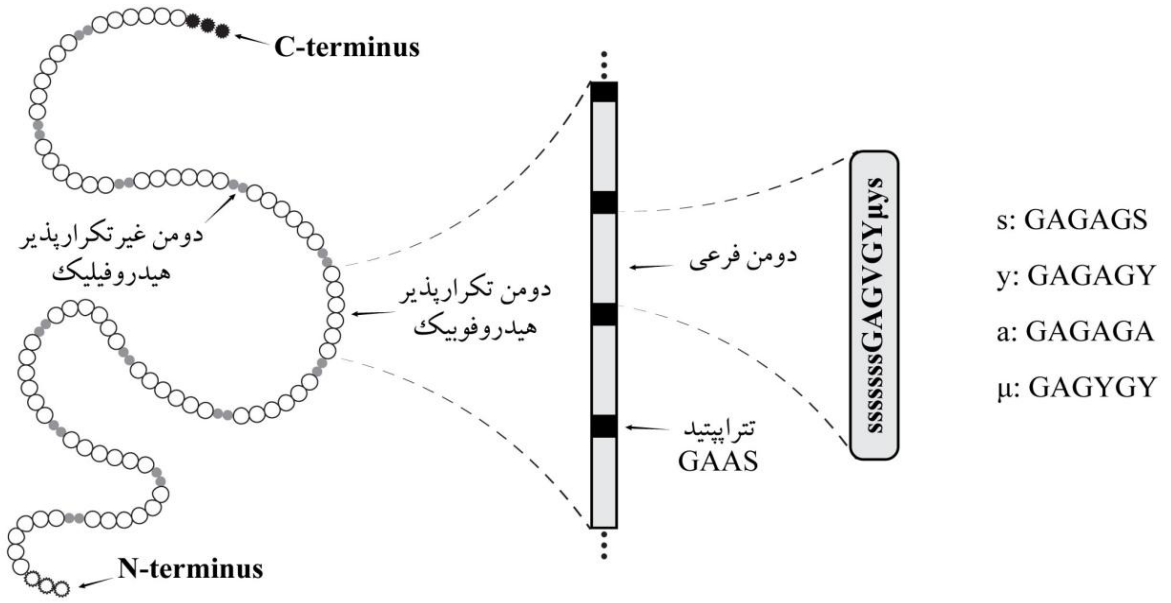
ساختارهای مختلف پروتئین ابریشم

فیبروئین ابریشم بمبیکس موری، از بیش از ۵۰۰۰ آمینواسید تشکیل شده است. از نظر سازمانی، زنجیره سنگین فیبروئین ابریشم یک پلی‌مر بسیار منظم است که شامل ۱۲ ناحیه آب-گریز (نواحی کریستالی) با ۱۱ ناحیه آب‌دوست (نواحی آمورف) پراکنده، است (۵۲). فیبروئین یک ماکرومولکول عظیم شامل نواحی کریستالی به میزان دو سوم و نواحی آمورف به میزان یک سوم کل ماده، است. از نظر ساختاری فیبروئین ابریشم به‌عنوان یک کوپلیمر دسته‌ای[1] طبیعی طبقه‌بندی می‌شود. بلوک‌های آب‌گریز شامل آمینواسیدهایی با زنجیره جانبی کوتاه مانند آلانین[2] و گلایسین[3] و سرین[4] است، در حالی‌که بلوک‌های آب‌دوست شامل آمینواسیدهایی با زنجیره‌های جانبی حجیم همراه با گروه‌های آمینی باردار هستند. در این کوپلی‌مر بلوک‌های آب‌گریز از ترتیب توالی به-صورت (گلایسین- آلانین- گلایسین- آلانین- سرین (GAGAS)) تبعیت می‌کنند، ولی بلوک‌های آب‌دوست با ترتیب پیچیده‌تری ساخته شده‌اند (۵۱،۳).

ترکیب شیمیایی آمینواسیدهای تشکیل‌دهنده فیبروئین و سریسین مربوط به پروتئین ابریشم را می‌توان از مراجع آن یافت. طبق این مراجع، ترکیب درصد مولی آمینواسیدها در فیبروئین ابریشم به‌صورت ۴۴/۱ ٪ گلایسین، ۲۸/۶ ٪ آلانین، ۱۱/۹ ٪ سرین، ۵/۲۱ ٪ تیروسین[5]، ۱/۸ ٪ والین[6] و ۸/۳۹ ٪ دیگر آمینواسیدهای باقی‌مانده است. بنابراین خواص عمومی ابریشم با توجه‌به خواص این آمینواسیدها ارزیابی می-شود(۲۱). نواحی کریستالی، ۹۴ ٪ از کل رشته فیبروئین را تشکیل داده‌اند و این نواحی کریستالی از تکرار متناوب هگزاپپتایدهای GAGAGS، GAGAGY، GAGAGA، GAGYGA ساخته شده‌اند. GAGAGS بیش‌ترین درصد (۷۰ ٪) را در رشته متناوب هگزاپپتایدها شامل می‌شود. هر ناحیه کریستالی به‌طور متوسط از ۴ زنجیره مجزا بتا تشکیل شده است و شامل ۱۱ آمینواسید است. این زنجیرها از طریق پیچ‌های بتا که از آمینواسید GAAS ساخته شده است به-همدیگر مرتبط می‌شوند (۵۸). شکل ۳، زنجیره سنگین

[1] Block copolymer
[2] Alanine (A)
[3] Glysine (G)
[4] Serine (S)
[5] Tyrosin (Y)
[6] Valine (V)

Downloaded from ncmbjpiau.ir at 1:54 +0330 on Monday September 28th 2020



شکل ۳: شماتیک زنجیره فیبروئین ابریشم

فیبروئین را نشان می‌دهد. این زنجیره، شامل قسمت‌های تکراری آب‌گریز که در بین دامنه‌های تکرارناپذیر آب‌دوست قرار گرفته‌اند، است. هر قسمت تکرار شونده شامل زیر مجموعه‌هایی است که توسط پپتیدهای چهارگانه جدا می‌شوند. هر زیر مجموعه شامل واحدهای تکرار شونده مختلف پپتیدهای شش‌گانه هستند و توسط پپتیدهای چهارگانه GAAS تمام می‌شوند (۲۳).

خواص مکانیکی پروتئین ابریشم

خواص مکانیکی ابریشم، آن را از سایر مواد طبیعی شناخته شده، متمایز می‌سازد. خواص ابریشم به‌علت باندهای هیدروژنی زیاد، طبیعت آب‌گریز پروتئین و بلورینگی قابل توجه آن، است. مدول الاستیک ابریشم بمبیکس موری ۱۷-۱۵ گیگاپاسکال و استحکام کششی آن ۶۹۰- ۶۱۰ گیگاپاسکال است (۱). این خواص با افزایش درصد فیبروئین ابریشم، کاهش سایز و افزایش یکنواختی منافذ، افزایش می‌یابند. ترکیب مقاومت مکانیکی و ازدیاد طول شکست بالا در الیاف ابریشم آن را به ماده‌ای خاص تبدیل نموده است. ازدیاد طول تا پارگی غیرعادی در این الیاف به روشنی توضیح داده نشده است، ولی در بسیاری از تحقیق‌ها، آن را به قابلیت کشش نواحی آمورف و تبدیل آن‌ها به فرم‌های کشیده شده نسبت می‌دهند. استحکام بالا در ابریشم به وجود صفحه‌های بتا که در قالب نواحی بلورین گرد هم آمده‌اند، نسبت داده می‌شود. هم‌چنین پیوندهای آب‌گریز که بین نواحی بلورین وجود دارد، باعث تمامیت و پیوستگی در کل لیف می‌شود (۱۴،۵۱).

خواص زیستی پروتئین ابریشم

جدا از هندسه و خواص مکانیکی، زیست سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری برای کاربردهای پزشکی مسائل مهمی هستند. پلی‌مرهای مصنوعی مانند PLA، PLGA، پلی-کاپرولاکتان و پلی‌مرهای طبیعی مانند ابریشم، آلژینات، کراتین، الاستین و کلاژن به‌دلیل این خواص، برای کاربردهای پزشکی استفاده می‌شوند.

مواد طبیعی به‌دلیل خواص ساختاری و زیست‌سازگاری فوق-العاده‌شان بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. اگرچه نگرانی‌هایی در مورد زیست‌سازگاری ابریشم بمبیکس موری به‌عنوان عامل حساسیت‌زا نوع اول مطرح است و کاربردهای پزشکی ابریشم به این دلیل کاهش پیدا کرد، اما مشخص شد که سریسین مسبب ایجاد این حساسیت بوده است (۱۳). با جداسازی سریسین و یا پوشش سیلیکون یا واکس در ساختار تجاری، واکنش حساسیت‌زایی مشاهده نشد. بنابراین ابریشم اولیه (فیبروئین و صمغ سریسین) بالقوه آلرژی‌زا بوده، اما ابریشم صمغ‌گیری شده که سریسین از آن جدا شده است، زیست-سازگار است.

تخریب زیستی پروتئین ابریشم

در دهه اخیر، تنوع وسیع پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر سنتزی و طبیعی برای کاربردهای پزشکی و داروسازی مورد بررسی

Downloaded from ncmbjpiau.ir at 1:54 +0330 on Monday September 28th 2020

قرار گرفته‌اند. پلی‌مرهای زیست‌تخریب‌پذیر طبیعی مانند کلاژن، ژلاتین و فیبروئین ابریشم مزایای بسیار خوبی نسبت‌به پلی‌مرهای سنتزی دارند که دلیل آن، خواص مطلوبی از قبیل زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری است. زیست‌تخریب‌پذیری، شکست مواد پلی‌مری به اجزای کوچک‌تر است. بسته‌به حالت تخریب، فیبروئین ابریشم می‌تواند به‌صورت پلی‌مرهای قابل تخریب با آنزیم‌ها طبقه‌بندی گردد (۱۰،۳). آنزیم‌ها نقش مهمی در تخریب فیبروئین بازی می‌کنند. به‌دلیل تخریب آنزیمی، خواص فیزیکی- شیمیایی، مکانیکی و بیولوژیکی خاص فیبروئین ابریشم به‌طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته‌اند. تخریب آنزیمی مواد زیستی یک فرآیند دو مرحله‌ای است. مرحله اول جذب آنزیم روی سطح لایه از طریق دامنه سطح اتصال و دومین مرحله هیدرولیز پیوند استری است. به‌عنوان یک پروتئین، فیبروئین ابریشم مستعد تخریب زیستی توسط آنزیم‌های پروتئولیتیک مانند کیموتریپسین، پروتئاز XIV و کلاژناز IA است (۲۸). در ابتدا، ابریشم توسط آنزیم‌های مختلف جذب می‌شود که نیازمند این است آنزیم‌ها دامنه‌های اتصال روی سطح مواد را، پیدا کنند. بعد از آن، ابریشم به‌وسیله آنزیم‌ها هضم می‌شود. محصول‌های حاصل از تخریب فیبروئین ابریشم به‌آسانی در محیط درون‌تن جذب می‌شوند. این یکی از مزایای ابریشم است که در زمینه پزشکی کاربرد دارد (۲۸). ابریشم نسبت به آنزیم‌های مختلف نرخ زیست‌تخریب‌پذیری، متفاوتی را از خود بروز می‌دهد. برخی مقاله‌ها بر روی تخریب‌پذیری فیبروئین ابریشم در مقابل آنزیم‌های پروتئولیتیکی مختلف، تحقیق کرده‌اند. کیموتریپسین برای تخریب مناطق آمورف فیبروئین مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۸). کیموتریپسین می‌تواند پروتئین‌های فیبروئین محلول را تخریب کند و اثری بر روی صفحه‌های فیبروئینی ندارد. در مقابل، آنزیم‌های دیگر به خصوص پروتئاز XIV، به‌طور گسترده‌ای صفحه‌های فیبروئین را تخریب می‌نماید (۳). پس از تخریب زیستی، تغییرهای قابل توجهی با توجه به ساختار و وزن مولکولی فیبروئین ابریشم، گزارش شده است. در مطالعه‌های برون‌تنی، رفتار تخریب ابریشم با آنزیم‌های پروتئولیتیک، فیبروئین‌های ابریشم به مناطقی با بلورینگی کمتر تقسیم می‌شوند که قادرند برای متابولیسم بیش‌تر، توسط سلول‌ها فاگوسیتوز شوند. به‌طور کلی، رفتار تخریب ابریشم، با توجه به نوع آنزیم‌ها متفاوت است. برای مثال، زمانی‌که صفحه فیبروئین ابریشم، شامل مقدار کمی ساختار بلوری ابریشم نوع II، در محلول آنزیم پروتئولیتیک (پروتئاز XIV) غوطه‌ور شد، ساختار بلوری ابریشم نوع II ناپدید شد و ساختار ابریشم نوع I تشکیل شد (۲۸). کلاژناز IA، ابریشم نوع II را به‌میزان کم، تخریب می‌کند. اعتقاد بر این است که کیموتریپسین، ابریشم را تخریب می‌کند ولی اثر قابل محسوسی بر روی تخریب فیلم‌های ابریشم ندارد (۳). علاوه‌بر آنزیم‌های پروتئولیتیک، فیبروئین ابریشم می‌تواند توسط روش‌های دیگر، مانند تابش اشعه گاما تخریب شود. تابش گاما، به‌طور مستقیم بر روی کاهش استحکام کششی الیاف فیبروئین اثر می‌گذارد. با توجه به تضعیف پیوند پپتیدی در پلی‌پپتیدها، کاهش ساختار صفحه‌ای بتا و هم‌چنین رهایش پروتئین‌های با وزن مولکولی کم در محصول‌های تخریب، می‌توان نتیجه گرفت که تخریب زیستی فیبروئین ابریشم با افزایش شدت اشعه گاما، افزایش می‌یابد (۳).

ساختارهای مختلف فیبروئین ابریشم برای کاربرد رهایش عامل‌های درمانی

پروتئین ابریشم، یک پلی‌مر دارای مجوز FDA است که به‌طور موفقیت‌آمیز به‌عنوان نخ بخیه و سیستم‌های رهایش دارو کاربرد دارد. این پروتئین، خصوصیت‌های مکانیکی بسیار عالی، فرآیند فعال‌سازی قابل انعطاف و زیست سازگاری بسیار بالایی دارد (۳۵). داروها یا به‌صورت سطحی یا حجمی در حامل‌های فیبروئین بارگذاری می‌شوند. این حالت‌ها به نوع دارو، مقدار بارگذاری و کینتیک رهایش مورد نیاز بستگی دارد. در بارگذاری سطحی، عامل‌های درمانی به‌طور مستقیم بر روی حامل فیبروئین، اتصال یا جذب می‌شوند (۲۳). گروه‌های عاملی بسیاری که در سطح ابریشم وجود دارد، امکان اصلاح شیمیایی این پلی‌مر و اتصال داروهای متنوعی را فراهم می‌سازد و هم‌چنین شرایط فرآیندی ملایم این پلی‌مر امکان بارگذاری داروهای حساس را امکان‌پذیر می‌سازد(۳۵).

در بارگذاری حجمی، عامل‌های درمانی در بین رشته‌های فیبروئینی به دام می‌افتند. به‌طول معمول بارگذاری حجمی به بارگذاری سطحی ترجیح داده می‌شود، به‌این دلیل‌که بارگذاری حجمی، اجازه بارگذاری عامل‌های درمانی به‌میزان بیش‌تر و رهایش طولانی مدت‌تر و پیوسته‌تری را می‌دهد. در بارگذاری حجمی، عامل‌های درمانی در داخل محلول ابریشم

Downloaded from ncmbjpiau.ir at 1:54 +0330 on Monday September 28th 2020

مخلوط و یا حل شده و در ادامه حامل‌های پایدار مکانیکی (میکرو و نانوذره‌ها، فیلم و ..) ساخته می‌شوند (۲۳).

تا به امروز، ساختارهای مختلف فیبروئین ابریشم شامل اسفنج‌ها (۸،۱۱)، فیلم‌ها (۳۲،۱۷)، الیاف‌ها (۱۱،۸)، هیدروژل‌ها (۴۶،۲۰)، میکرو (۵۰،۲) و نانوذره‌ها (۴۰،۳۸،۱۵) برای کاربردهای رهایش دارو و مهندسی بافت توسعه یافته‌اند. در جدول۲ تعدادی از پژوهش‌های انجام شده بر روی ساختارهای مختلف فیبروئین ابریشم فهرست شده است. در ادامه به اختصار به توضیح موارد فوق پرداخته می‌شود:

اسفنج‌های سه بعدی متخلخل

اسفنج‌های متخلخل ابریشمی به‌دلیل ایجاد ریز محیط[1] فیزیولوژیکی مشابه بدن گزینه مناسبی برای مهندسی بافت هستند. روش مورد استفاده برای ساخت اسفنج متخلخل، یک عامل مهم است که می‌تواند روی خواص آن، شامل تخلخل، زمان تخریب، خواص مکانیکی، شیمی سطح و.... اثر بگذارد (۵۲،۳۷). اسفنج‌های متخلخل ابریشمی می‌توانند با استفاده از روش‌های از جمله فروشویی ذره‌ای و قالب‌گیری حلال[2]، اسفنج شدن گازی[3] و یا خشک کن انجمادی[4] بعد از شکل دادن در قالب مناسب ایجاد شوند. استفاده از روش‌هایی مانند حلال شویی ذره‌ها منجر به کنترل بهتر بر روی تشکیل حفرها با سایز کنترل شده می‌شود ولی مدت طولانی حلال شویی ذره‌ها می‌تواند منجر به رهایش داروی بارگیری شده شود و هم‌چنین استفاده از غلظت‌های بالای نمکی می‌تواند تأثیر منفی بر روی یکنواختی و فعالیت داروهای حساس مانند فاکتورهای رشد داشته باشد. خشک کن انجمادی رایج‌ترین روش ایجاد ماتریکس اسفنجی متخلخل است. در این روش با کنترل دما و غلظت محلول ابریشم می‌توان سایز منافذ را در اسفنج متخلخل ابریشمی کنترل کرد. دمای پایین‌تر به‌دلیل کاهش زمان مورد نیاز برای رشد کریستال‌ها، منجر به کاهش سایز حفره‌ها و افزایش تخلخل می‌شود در حالی‌که دمای بالاتر منجر به افزایش سایز حفره‌ها و کاهش تخلخل می‌شود. به‌علاوه افزایش غلظت محلول ابریشمی منجر به کاهش سایز حفره‌ها و کاهش ارتباط بین حفره‌ها می‌شود. اگرچه شکل و اندازه منافذ می‌تواند با تغییر پارامترهای این تکنیک تغییر کند، اما منافذ به‌دست آمده تصادفی هستند (۵۲).

فیلم‌های ابریشمی

فیلم‌های فیبروئین ابریشم توسط فرآیند ریخته‌گری محلول‌های ابریشمی یونی، اسیدی و آبی تولید می‌شوند. هم‌چنین تکنیک‌های رسوب لایه به لایه چرخشی یا دستی برای تولید فیلم‌های خیلی نازک، استفاده می‌شوند. پایداری فیلم‌های ریخته‌گری شده توسط تکنیک‌هایی مانند خشک کردن، بازپخت آبی[5] و غوطه‌وری در الکل برای بهبود ورقه‌های کریستالی بتا، انجام می‌شود (۲۵). فیلم‌های ساخته شده توسط این روش‌ها، به‌طور معمول شکننده هستند. بنابراین ساخت فیلم‌های کامپوزیتی فیبروئین ابریشم با مخلوط پلی‌مرهای طبیعی یا سنتزی می‌تواند راه حل خوبی باشد. این فیلم‌های دو بعدی ساخته شده ممکن است کینتیک رهایش متفاوتی نسبت به ماتریکس‌های سه بعدی از خود نشان دهند (۵۲). با اتصال گروه‌های فعال پپتیدی به فیلم‌های ابریشمی از آن‌ها به‌عنوان ایمپلنت برای تشکیل استخوان و رهایش دارو استفاده شده است. هم‌چنین این فیلم‌ها برای رهایش داروی موضعی از طریق ایمپلنت کردن مستقیم کاربرد دارند (۴۲).

الیاف ابریشمی-الکتروریسی شده

الیاف الکتروریسی شده دارای کاربردهای مختلفی از جمله غشاءهای دارای چند عملکرد، فیلترها، تقویت‌کننده‌های کامپوزیتی و ... هستند که از میان کاربردهای مختلف تهیه داربست برای دارورسانی و مهندسی بافت به‌دلیل توانایی تقلید ماتریکس خارج سلولی[6] به یکی از زمینه‌های جذاب الکتروریسی تبدیل شده است (۴). الیاف ابریشم به‌دلیل خواص خوبی مانند جرم ویژه کم، استحکام زیاد، مقاومت گرمایی زیاد تا حدود ۲۵۰ درجه سانتی‌گراد و زیست‌سازگاری با بدن موجود زنده، نظر پژوهشگران را در زمینه الیاف و پزشکی به خود جلب کرده است (۳۱). به‌کارگیری نانوالیاف در سامانه‌های رهایش دارو به‌دلیل نسبت زیاد سطح به حجم و پیشرفت‌های حاصل در به‌کارگیری آن‌ها به‌عنوان داربستی برای رشد سلول‌ها و ترمیم زخم مورد توجه پژوهشگران است (۲۵). از میان روش‌های متفاوت تهیه نانوالیاف، روش

[1] Microenvironment
[2] Solvent Casting and Particulate Leaching
[3] Gas forming
[4] Freeze drying
[5] Water annealing
[6] Extracellular matrix (ECM)

Downloaded from ncmbjpiau.ir at 1:54 +0330 on Monday September 28th 2020

جدول ۱: خواص ساختمانی پروتئین‌های سریسین و فیبروئین.

الیاف ابریشم	سریسین ابریشم ۲۸-۱۹ ٪	فیبروئین ابریشم ۸۱-۷۲ ٪		
نوع پروتئین	پروتئین چسب مانند	گلیکوپروتئین P25	فیبروئین سبک	فیبروئین سنگین
وزن‌مولکولی (KDa)	۱۰-۳۰۰	۲۵	۲۷	۳۹۱
قطبیت[1]	آب‌دوست	آب‌گریز		
ساختار	ساختار غیربلورین یا آمورف	ابریشم I (مارپیچ‌های تصادفی و ساختار نامنظم)		
		ابریشم II (ساختار بلورین)		
وظیفه	چسباندن دو رشته فیبروئین به یکدیگر	پروتئین ساختمانی لیف		
	پروتئین پوشش دهنده	فیلامنت پروتئینی مرکزی		

الکتروریسی انعطاف‌پذیری زیادی در انتخاب مواد برای کاربردهای رهایش دارو در اختیار می‌گذارد، به‌طوری‌که هم مواد زیست‌تخریب‌پذیر و هم مواد تخریب‌ناپذیر برای رهایش کنترل شده استفاده می‌شوند. قطر الیاف الکتروریسی شده توسط خصوصیت‌های محلول (ویسکوزیته، هدایت، دما و ..)، فاصله بین نوک سرنگ و صفحه جمع آوری می‌تواند تغییر کند (۴۲). امروزه همه نوع دارو از قبیل آنتی‌بیوتیک‌ها، عوامل ضد سرطان، پروتئین‌ها می‌توانند در داخل داربست‌های الکتروریسی شده جای داده شوند. مزیت اصلی حامل‌های لیفی رهایش موضعی کنترل شده داروها است.

جدول ۲: برخی مطالعه‌های انجام شده بر روی ساختارهای مختلف فیبروئین ابریشم

فرمولاسیون	پروتئین/داور	جزء اضافه شده به فیبروئین	نوع مطالعه	مرجع
اسفنج سه بعدی	BMP-2[A]	β-TCP[B]	درون‌تن	(۴۹)
	-	TiO_2 nanoparticls	برون‌تن	(۱۹)
	Curcumin	-	برون‌تن	(۲۱)
	Gentamicin	Gelatin	برون‌تن	(۲۲)
فیلم	Diltiazem, tetrahydrozoline, ciprofloxacin, tetracycline	-	برون‌تن	(۱۷)
	inulin	Gelatin	برون‌تن	(۳۲)
الیاف	HPL[C]	PEO	برون‌تن	(۴۳)
	Curcumin, doxorubicin	SF nanospheres	برون‌تن	(۲۹)
هیدروژل	-	Nanohydroxyapatite	برون‌تن	(۴۶)
	Risperidone	-	برون‌تن	(۷)
	Curcumin	-	برون‌تن	(۲۰)
میکروذره‌ها	BMP-2	-	برون‌تن/ درون‌تن	(۲)
	BMP-2, IGF-I[D]	-	برون‌تن	(۵۰)
نانوذره‌ها	quercetin	-	برون‌تن	(۳۰)
	Curcumin	-	برون‌تن	(۳۴)
	Paclitaxel, doxorubicin	-	برون‌تن	(۵۳)

[A] Bone morphogenetic protein-2
[B] β-tricalcium phosphate
[C] Human platelet lysate
[D] Insulin-like growth factor I

هیدروژل فیبروئین ابریشم

یک هیدروژل، شبکه‌ای از پلی‌مرهای آب‌دوست است که می‌تواند در آب متورم شده و مقدار زیادی آب را با ساختار حفظ شده، در خود نگه دارد. هیدروژل‌ها در زمینه دارورسانی، توجه بسیاری را به خود جلب کرده‌اند (۲۷). به‌طورکلی، فاکتورهای بسیاری مانند کراس‌لینک شدن، اندازه تخلخل، تخریب‌پذیری،

Downloaded from ncmbjpiau.ir at 1:54 +0330 on Monday September 28th 2020

آب‌گریزی، شارژ و غلظت پلی‌مر بر روی نرخ رهایش مولکول-های مختلف دارویی از هیدروژل تأثیر می‌گذارند (۳۵). فیبروئین ابریشم یک پلی‌مر طبیعی با نواحی آب‌دوست و آب-گریز است که قابلیت تشکیل هیدروژل را دارد. هیدروژل فیبروئین می‌تواند به‌صورت سیستم‌های دارورسانی قابل تزریق یا غیرقابل تزریق برای رساندن فاکتورهای رشد و حتی سلول‌های بنیادی مورد استفاده قرار بگیرد. با توجه‌به این واقعیت که فرآیند ژل شدن فیبروئین ابریشم، افزایش میزان صفحه‌های β را القاء می‌کند، بنابراین نیاز به‌دست‌کاری هیدروژل‌های فیبروئین ابریشم با حلال‌ها، برای ایجاد خاصیت غیرقابل حل شدن در آب، وجود ندارد. روش‌های مختلفی برای ایجاد هیدروژل ابریشم وجود دارد. از آنجایی‌که pH ایزوالکتریک فیبروئین ابریشم حدود ۴/۲ است، هیدروژل‌های فیبروئین ابریشم به‌راحتی با کاهش pH محلول فیبروئین به ۴ در حضور دارو با استفاده از محلول اسیدی، تهیه می‌شوند. این شرایط اسیدی می‌تواند برای بعضی از داروها مفید و برای بعضی دیگر مضر باشد. مخلوط کردن محلول فیبروئین ابریشم با پلی‌اتیلن‌اکساید[1] یا پلاکسومر[2] باعث القای ژل شدن به-وسیله افزایش میزان صفحه‌های بتا در pH حدود ۷ به‌دلیل دهیدراته کردن محلول فیبروئین ابریشم می‌شود که می‌تواند برای ساخت هیدروژل حاوی داروهای حساس به pH پایین، مفید باشد. از دیگر روش‌های القای هیدروژل می‌توان به افزایش Ca^{2+} و استفاده از التراسونیک اشاره کرد. خصوصیت مکانیکی ضعیف، محدودیت مهم استفاده از هیدروژل‌ها در کاربردهای پزشکی است (۲۵،۳۱،۵۲).

میکروذره‌های فیبروئین ابریشم

حامل‌های میکروذره‌ای فیبروئین ابریشم نیز به‌عنوان حامل-های درمانی کاربرد دارند. استفاده از میکروذره‌های فیبروئین ابریشم از مزیت‌های زیادی از جمله جلوگیری از تخریب و شکست دارو، کنترل کردن نرخ رهایش دارو و پتانسیل زیاد برای رهایش داروی هدفمند، در مقایسه با ساختارهای دیگر برخوردار است (۲۶). علی‌رغم خصوصیت‌های فراوان برای استفاده از میکروذره‌ها به‌عنوان حامل‌های دارویی، فرآیند آماده سازی سخت مانند عامل‌های کراس‌لینک کننده یا استفاده از دمای بالا، باعث ایجاد محدودیت در استفاده از آن‌ها شده است. به‌همین دلیل، پروتکل فرمولاسیون میکروذره‌ها برای حفظ داروی فعال، نیاز به بهینه‌سازی دارد. علی‌رغم مزیت‌های گفته شده برای سیستم‌های رهایش دارو بر پایه میکروذره‌های فیبروئین ابریشم، این محدودیت‌ها منجر به توسعه سیستم‌های نانوذره‌ای شد.

نانوذره‌های فیبروئین ابریشم

نانوذره‌های زیست‌تخریب‌پذیر بر پایه پلی‌مرهای زیست‌سازگار از اهمیت بسزایی برخوردار بوده‌اند. از مزایای نانوذره‌های زیست‌تخریب‌پذیر می‌توان به‌سهولت استفاده از آن‌ها در جهت تحریک سیستم ایمنی، امکان بارگذاری هم‌زمان داروهای متنوع بر روی آن‌ها اشاره کرد (۴۷). به‌علاوه، نانوذره‌ها با جلوگیری از تخریب دارو و افزایش پایداری بیولوژیکی منجر به افزایش فراهمی زیستی دارو، افزایش جذب بافتی و نفوذ سلولی در نتیجه کاهش هزینه بیمار و ریسک سمیت می‌شوند (۲۴). پلی‌مرهای طبیعی زیست سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر در محدوده نانو می‌توانند برای مدت طولانی بدون ایجاد سمیت در بدن باقی بمانند (۴۸).

در میان پلی‌مرهای طبیعی کاربرد نانوذره‌های فیبروئین ابریشم، به‌خاطر مزیت‌هایی مانند زیست‌سازگاری، تخریب کنترل‌شده، شکل و اندازه ذره‌ها قابل کنترل، شرایط ملایم بارگذاری دارو ، ظرفیت اتصال بالا برای داروهای مختلف و رهایش داروی پیوسته و کنترل شده، گسترش پیدا کرده‌اند. اندازه کوچک نانوذره‌های فیبروئین ابریشم باعث نفوذ آن‌ها از میان مویرگ‌های کوچک می‌شود که این باعث افزایش جذب سلولی داروهای انکپسوله شده و یا مولکول‌های درمانی می-شود(۳۳). یکی از اصلی‌ترین مزایای استفاده از فیبروئین ابریشم به‌عنوان حامل دارویی، انجام فرآیندهای آبی برای بارگذاری داروهای حساس مانند پروتئین‌ها و نوکلئوئیک-اسیدهای درمانی است که باعث ایجاد مقاومت‌های خوب برای حل شدن و جلوگیری از تخریب‌های آنزیمی و گرمایی ناخواسته می‌شود (۳۵). این فرآیند توسط انتقال ترکیبی شکل آلفا هلیکسی، به صفحه‌های خیلی کریستالی بتا، از طریق کشش مکانیکی، اولتراسونیک، حلال و .. انجام می‌شود. انجام این فرآیند از انجام هرگونه فرایند سخت و دشوار جلوگیری می‌کند و ابریشم را به‌عنوان سیستمی برای کاربردهای رهایش دارو آماده سازی می‌کند (۲۵). روش‌های مختلفی از جمله

[1] Poly(ethylene) oxide
[2] Poloxamer

Downloaded from ncmbjpiau.ir at 1:54 +0330 on Monday September 28th 2020

روش حلال- ضد حلال[1]، روش خرد کردن مکانیکی[2]، پاشش الکتریکی[3] ، تکنولوژی مایع فوق بحرانی[4] و میکروامولسیون برای آماده سازی نانوذره‌های ابریشم وجود دارد (۵۷).

بنابراین روش رایج و آسان برای الحاق دارو به نانوذره‌های فیبروئین ابریشم حل و یا مخلوط کردن دارو در محلول فیبروئین قبل از انجام فرآیند ساخت نانوذره‌ها، است. یکی از چالش‌های این روش اطمینان از عدم تأثیر منفی فرآیند ساخت نانوذره‌ها بر روی فعالیت بیولوژیکی و یکنواختی دارو است. نانوذره‌های ابریشم می‌توانند برای رهایش مولکول‌های کوچک (داروهای ضد سرطان)، پروتئین‌ها، فاکتورهای رشد، داروهای ژنی و .. استفاده شوند.

یکی دیگر از مزایای نانوذره‌های ابریشم سطح فعال آن‌ها است، همان‌طور که اشاره شد، پروتئین ابریشم شامل رنج وسیعی از آمینواسیدها با گروه‌های فعال شامل آمین، الکل، فنول، گروه-های کربوکسیل و تیول است که اتصال که اجازه اصلاح و تغییر سطح نانوذره‌های پروتئینی برای پاسخ‌های بیولوژیکی (افزایش فراهمی زیستی و یا دارورسانی هدفمند) و هم‌چنین اتصال دارو به سطح نانو ذره را فراهم می‌نماید بنابراین نانوذره-های فیبروئین توانایی اتصال و رسانش مقادیر قابل توجه دارو با مکانسیم‌ها مختلف مانند برهم‌کنش‌های الکترواستاتیک، برهم‌کنش‌های آب‌گریز و اتصال کووالانسی را دارند (۵۷). نانوذره‌های ابریشم با بار منفی (mv ۲۶- تا ۲۴-) با داروهای مختلف با شارژ مثبت پیوند الکترواستاتیکی قوی برقرار می-کنند. این برهم‌کنش‌های الکترواستاتیکی قوی، رهایش اولیه خاصی را برای نانوذره‌های فیبروئینی ایجاد می‌کنند (۳۸،۳۵،۱۶،۱۵).

نتیجه‌گیری

فیبروئین ابریشم، یک پلی‌مر طبیعی دارای مجوز سازمان غذا و داروی ایالات متحده آمریکا است که به‌واسطه ویژگی‌هایی مانند زیست سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، خواص مکانیکی مطلوب، گروه‌های عاملی بسیار، فرآیندپذیری آسان و نیز قابلیت تشکیل اسفنج سه بعدی، فیلم، الیاف، هیدروژل، میکرو و نانوذره‌ها به گزینه مناسبی نه تنها برای دارورسانی پروتئین-ها، ژن‌ها و مولکول‌های کوچک بلکه برای سایر کاربردهای پزشکی از قبیل مهندسی بافت، پوشش ایمپلنت و عکس-برداری تشخیصی تبدیل شده است.

[1] Desolvation
[2] Mechanical comminution
[3] Electrospraying
[4] Supercritical fluid technology

Downloaded from ncmbjpiau.ir at 1:54 +0330 on Monday September 28th 2020

منابع

1. Altman GH, Diaz F, Jakuba C, Calabro T, Horan RL, Chen J, et al. Silk-based biomaterials. Biomaterials. 2003;24(3):401–16.
2. Bessa PC, Balmayor ER, Hartinger J, Zanoni G, Dopler D, Meinl A, et al. Silk Fibroin Microparticles as Carriers for Delivery. Tissue Eng Part C. 2010;16(5):937–45.
3. Cao Y, Wang B. Biodegradation of Silk Biomaterials. Int J Mol Sci. 2009;1514–24.
4. Cui W, Zhou Y, Chang J. Electrospun nanofibrous materials for tissue engineering and drug delivery. Sci Technol Adv Mater. 2010;11(1):14108.
5. Dash BC, Mandal BB, Kundu SC. Silk gland sericin protein membranes : Fabrication and characterization for potential biotechnological applications. J Biotech. 2009;144:321–9.
6. Doroud D, Rafati S. Leishmaniasis. Focus on the design of nanoparticulate vaccine delivery systems. Expert Rev Vaccines. 2012;11(1):69–86.
7. Ebrahimi A, Sadrjavadi K, Hajialyani M, Shokoohinia Y, Fattahi A. Preparation and characterization of silk fibroin hydrogel as injectable implants for sustained release of Risperidone. Drug Dev Ind Pharm. 2018;44(2):199–205.
8. Farokhi M, Mottaghitalab F, Ai J, Shokrgozar MA. Sustained release of platelet-derived growth factor and vascular endothelial growth factor from silk/calcium phosphate/PLGA based nanocomposite scaffold. Int J Pharm. 2013;454(1):216–25.
9. Farokhi M, Mottaghitalab F, Fatahi Y, Khademhosseini A, Kaplan DL. Overview of Silk Fibroin Use in Wound Dressings. Trends Biotechnol. 2018;
10. Farokhi M, Mottaghitalab F, Hadjati J, Omidvar R, Majidi M, Amanzadeh A, et al. Structural and functional changes of silk fibroin scaffold due to hydrolytic degradation. J Appl Polym Sci. 2014;131(6):1–8.
11. Farokhi M, Mottaghitalab F, Shokrgozar MA, Ai J, Hadjati J, Azami M. Bio-hybrid silk fibroin/calcium phosphate/PLGA nanocomposite scaffold to control the delivery of vascular endothelial growth factor. Mater Sci Eng C. 2014;35(1):401–10.
12. Farokhi M, Mottaghitalab F, Shokrgozar MA, Kaplan DL, Kim HW, Kundu SC. Prospects of peripheral nerve tissue engineering using nerve guide conduits based on silk fibroin protein and other biopolymers. Int Mater Rev. 2017;62(7):367–91.
13. Inohara HS. Glycopeptides isolated from sericin of the silkworm, Bombyx mori. Comp Biochem Physiol A Physiol. 1979;63(1):87-91.
14. Hakimi O, Knight DP, Vollrath F, Vadgama P. Spider and mulberry silkworm silks as compatible biomaterials. COMPOS PT B ENG. 2007;38:324–37.
15. Hassani Besheli N, Damoogh S, Zafar B, Mottaghitalab F, Motasadizadeh H, Rezaei F, et al. Preparation of a Codelivery System Based on Vancomycin/Silk Scaffold Containing Silk Nanoparticle Loaded VEGF. ACS Biomater Sci Eng. 2018.
16. Hassani Besheli N, Mottaghitalab F, Eslami M, Gholami M, Kundu SC, Kaplan DL, et al. Sustainable Release of Vancomycin from Silk Fibroin Nanoparticles for Treating Severe Bone Infection in Rat Tibia Osteomyelitis Model. ACS Appl Mater Interfaces. 2017;9(6):5128–38.
17. Huang Y, Bailey K, Wang S, Feng X. Silk fibroin films for potential applications in controlled release. React Funct Polym. 2017;116:57–68.
18. Hyde N. The queen of textiles. Natl Geogr Mag. 1984;165(1):2–48.
19. Johari N, Madaah Hosseini HR, Samadikuchaksaraei A. Novel fluoridated silk fibroin/ TiO2nanocomposite scaffolds for bone tissue engineering. Mater Sci Eng C. 2018;82:265–76.
20. Karahaliloğlu Z. Curcumin-loaded silk fibroin e-gel scaffolds for wound healing applications. Mater Technol. 2018;33(4):276–87.
21. Kim DK, In Kim J, Sim BR, Khang G. Bioengineered porous composite curcumin/silk scaffolds for cartilage regeneration. Mater Sci Eng C. 2017;78:571–8.
22. Kiti K, Kudithalert P, Waratrujiwong T, Suwantong O. The potential use of gentamicin sulfate-loaded silk fibroin/gelatin blend scaffolds for wound dressing materials. Polym Bull. 2018;75(6):2543–58.
23. Koh L, Cheng Y, Teng C, Khin Y, Loh X, Tee S, et al. Progress in Polymer Science Structures , mechanical properties and applications of silk fibroin materials. Prog Polym Sci. 2015;46:86–

Downloaded from ncmbjpiau.ir at 1:54 +0330 on Monday September 28th 2020

110.
24. Kumari A, Yadav SK, Yadav SC. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. Colloids Surf B Biointerfaces. 2010;75(1):1–18.
25. Kundu B, Rajkhowa R, Kundu SC, Wang X. Silk fibroin biomaterials for tissue regenerations. Adv Drug Deliv Rev. 2013;65(4):457–70.
26. Lammel AS, Hu X, Park SH, Kaplan DL, Scheibel TR. Controlling silk fibroin particle features for drug delivery. Biomaterials. 2010;31(16):4583–91.
27. Li J, Mooney DJ. Designing hydrogels for controlled drug delivery. Nat Rev Mater. 2016;1(12):1–18.
28. Li M, Ogiso M, Minoura N. Enzymatic degradation behavior of porous silk fibroin sheets. Biomaterials. 2003;24(2):357–65.
29. Li H, Zhu J, Chen S, Jia L, Ma Y. Fabrication of aqueous-based dual drug loaded silk fibroin electrospun nanofibers embedded with curcumin-loaded RSF nanospheres for drugs controlled release. RSC Adv. 2017;7(89):56550–8.
30. Lozano-Pérez AA, Rivero HC, Pérez Hernández M del C, Pagán A, Montalbán MG, Víllora G, et al. Silk fibroin nanoparticles: Efficient vehicles for the natural antioxidant quercetin. Int J Pharm. 2017;518(1–2):11–9.
31. Ma D, Wang Y, Dai W. Silk fibroin-based biomaterials for musculoskeletal tissue engineering. Mater Sci Eng C. 2018;89(23):456–69.
32. Mandal BB, Mann JK, Kundu SC. Silk fibroin/gelatin multilayered films as a model system for controlled drug release. Eur J Pharm Sci. 2009;37(2):160–71.
33. Mathur AB, Gupta V. Silk fibroin-derived nanoparticles for biomedical applications. Nanomedicine. 2010;5(5):807–20.
34. Montalbán M, Coburn J, Lozano-Pérez A, Cenis J, Víllora G, Kaplan D. Production of Curcumin-Loaded Silk Fibroin Nanoparticles for Cancer Therapy. Nanomaterials. 2018;8(3):126.
35. Mottaghitalab F, Farokhi M, Shokrgozar MA, Atyabi F, Hosseinkhani H. Silk fibroin nanoparticle as a novel drug delivery system. J Control Release. 2015;206:161–76.
36. Mottaghitalab F, Farokhi M, Zaminy A, Kokabi M, Soleimani M, Mirahmadi F, et al. A Biosynthetic Nerve Guide Conduit Based on Silk/SWNT/Fibronectin Nanocomposite for Peripheral Nerve Regeneration. PLoS One. 2013;8(9):6–17.
37. Mottaghitalab F, Hosseinkhani H, Shokrgozar MA, Mao C, Yang M, Farokhi M. Silk as a potential candidate for bone tissue engineering. J Control Release. 2015;215:112–28.
38. Mottaghitalab F, Kiani M, Farokhi M, Kundu SC, Reis RL, Gholami M, et al. Targeted Delivery System Based on Gemcitabine-Loaded Silk Fibroin Nanoparticles for Lung Cancer Therapy. ACS Appl Mater Interfaces. 2017;9(37):31600–11.
39. Murphy AR, Kaplan DL. Biomedical applications of chemically-modified silk fibroin. J Mater Chem. 2009; 19(36):6443–50.
40. Naserzadeh P, Mortazavi SA, Ashtari K, Salimi A, Farokhi M, Pourahmad J. Evaluation of the toxicity effects of silk fibroin on human lymphocytes and monocytes. J Biochem Mol Toxicol. 2018;1–8.
41. Nourmohammadi J, Roshanfar F, Farokhi M, Haghbin Nazarpak M. Silk fibroin/kappa-carrageenan composite scaffolds with enhanced biomimetic mineralization for bone regeneration applications. Mater Sci Eng C. 2017;76:951–8.
42. Numata K, Kaplan DL. Silk-based delivery systems of bioactive molecules ☆. Adv Drug Deliv Rev. 2010;62(15):1497–508.
43. Pignatelli C, Perotto G, Nardini M, Cancedda R, Mastrogiacomo M, Athanassiou A. Electrospun silk fibroin fibers for storage and controlled release of human platelet lysate. Acta Biomater. 2018;73:365–76.
44. Pritchard EM, Kaplan DL. Silk fibroin biomaterials for controlled release drug delivery. Expert Opin Drug Deliv. 2011;8(6):797–811.
45. Ratio M, Inoue S, Tanaka K, Mizuno S, Chem JB. PROTEIN STRUCTURE AND FOLDING : Silk Fibroin of Bombyx mori Is Secreted , Assembling a High Molecular Mass Elementary Unit Consisting of H-chain , Silk Fibroin of Bombyx mori Is Secreted , Assembling a High Molecular Mass Elementary Unit Consisting of H-c. J Biol Chem. 2000;

Downloaded from ncmbjpiau.ir at 1:54 +0330 on Monday September 28th 2020

275(51): 40517-28.
46. Ribeiro M, Fernandes MH, Beppu MM, Monteiro FJ, Ferraz MP. Silk fibroin/nanohydroxyapatite hydrogels for promoted bioactivity and osteoblastic proliferation and differentiation of human bone marrow stromal cells. Mater Sci Eng C. 2018;89:336–45.
47. Silva JM, Videira M, Gaspar R, Préat V, Florindo HF. Immune system targeting by biodegradable nanoparticles for cancer vaccines. J Control Release. 2013;168(2):179–99.
48. Shakya AK, Nandakumar KS. Applications of polymeric adjuvants in studying autoimmune responses and vaccination against infectious diseases. J R Soc Interface. 2013;10(79).
49. Song J, Kim J, Woo HM, Yoon B, Park H, Park C, et al. Repair of rabbit radial bone defects using bone morphogenetic protein-2 combined with 3D porous silk fibroin/β-tricalcium phosphate hybrid scaffolds. J Biomater Sci Polym Ed. 2018;29(6):716–29.
50. Wang X, Wenk E, Zhang X, Meinel L, Vunjak-Novakovic G, Kaplan DL. Growth factor gradients via microsphere delivery in biopolymer scaffolds for osteochondral tissue engineering. J Control Release. 2009;134(2):81–90.
51. Wang Y, Kim H, Vunjak-novakovic G, Kaplan DL. Stem cell-based tissue engineering with silk biomaterials. Biomaterials. 2006;27:6064–82.
52. Wenk E, Merkle HP, Meinel L. Silk fibroin as a vehicle for drug delivery applications. J Control Release. 2011;150(2):128–41.
53. Wu M, Yang W, Chen S, Yao J, Shao Z, Chen X. Size-controllable dual drug-loaded silk fibroin nanospheres through a facile formation process. J Mater Chem B. 2018;6(8):1179–86.
54. Yucel T, Lovett ML, Kaplan DL. Silk-based biomaterials for sustained drug delivery. J Control Release. 2014;190:381–97.
55. Zhang Y. Applications of natural silk protein sericin in biomaterials. Biotechnol Adv. 2002;20:91–100.
56. Zhao C, Asakura T. Structure of Silk studied with NMR. Prog Nucl Magn Reson Spectrosc. 2001; 4(39):301-52.
57. Zhao Z, Li Y, Xie M Bin. Silk fibroin-based nanoparticles for drug delivery. Int J Mol Sci. 2015;16(3):4880–903.
58. Zhou C, Confalonieri F, Jacquet M, Perasso R, Li Z, Janin J. Silk Fibroin : Structural Implications of a Remarkable Amino Acid Sequence. Proteins: Struct., Funct., Bioinf. 2001;122:119–22.

Downloaded from ncmbjpiau.ir at 1:54 +0330 on Monday September 28th 2020