Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences

Maleki Dizaj et al, *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2021;43(4):359-367
doi: 10.34172/mj.2021.062
https://mj.tbzmed.ac.ir

TUOMS PRESS

Original Article

Preparation and physicochemical assessment of hydroxyapatite-gelatin nanoscaffold containing vanilla

Solmaz Maleki Dizaj[1], Masumeh Mokhtarpour [2], Sepideh Zununi Vahed [3], Simin Sharifi[1*]

[1]Dental and Periodontal Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
2Department of Physical Chemistry, University of Tabriz, Tabriz, Iran
[3]Kidney Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

ARTICLE INFO

Article History:
Received: 30 Dec 2019
Accepted: 4 feb 2020
ePublished: 15 Sep 2021

Keywords:
Gelatin;
Hydroxyapatite;
Nanoscaffold; Vanilla

Abstract

Background. Scaffolds are one of the key components of tissue engineering that play an important role in cell growth. The present study aimed to prepare hydroxyapatite-gelatin nanoscaffolds containing vanilla.

Methods. In this *in vitro* examination, the scaffolds were prepared using the precipitation method. Then, vanilla was loaded into the prepared structures. Dynamic light scattering (DLS) and scanning electron microscopy (SEM) were used to evaluate the size and morphology of the scaffold. The surface charge of the scaffold (zeta potential) was also assessed by employing a Zetasizer. The loading of vanilla was evaluated via ultraviolet-visible spectrophotometry at 372 nm.

Results. The results showed that the scaffold was well prepared and had good physicochemical properties, including appropriate particle size (110.23±0.42 nm), good particle distribution, high drug loading (65.03± 0.25%), and acceptable suspension stability (zeta potential equal to 36.42±0.80 mV). Descriptive statistics (mean ± SD) were used to report the results.

Conclusion. Based on the obtained results of the current study, we suggest that the prepared scaffolds can be used for *in vitro* and *in vivo* applications in future studies for tissue engineering. More investigations are needed to test the usefulness of these scaffolds.

Maleki Dizaj S, Mokhtarpour M, Zununi Vahed S, Sharifi S. Preparation and physicochemical assessment of hydroxyapatite-gelatin nanoscaffold containing vanilla. Med J Tabriz Uni Med Sciences. 2021;43(4):359-367. Persian.

*Corresponding author; E-mail: sharifi.ghazi@gmail.com

© 2021 The Author(s). This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Extended Abstract

Background

Scaffolds are one of the key components of tissue engineering that play an important role in the cell growth. Among natural materials, gelatin has received more attention due to its availability and lower cost. Gelatin, on the other hand, is derived from collagen, which has been shown to play an important role in the initial adhesion of cells. Due to the anionic nature of gelatin, this material can easily form scaffolding. Hydroxyapatite is known as an osteoconductive, non-toxic and non-inflammatory biomaterial. Vanilloid compounds are compounds that relieve pain by binding to vanilloid receptors; also, it has a positive effect on the metabolism of bone. In the present study, in order to improve the biological properties of gelatin scaffolds, hydroxyapatite nanoparticles were used and in order to increase the efficiency of this scaffold, vanilla was used as a vanilloid compound.

Method

In this *in vitro* examination, the scaffolds were prepared using precipitation method. To prepare porous nano-hydroxyapatite, a precipitate reaction between calcium hydroxide and orthophosphoric acid in a ratio of 1.5 to 1 at 65 ° C and at a pH of 9 produced a calcium phosphate precipitate which was mixed with polyvinyl alcohol. Ammonium bicarbonate was added to the mixture to create porosity and cavities in the particles. In order to remove excess solvents from the sample, the resulting mixture was heated to 120 ° C. The sample was then sintered for 11 hours at 1150 ° C to produce porous hydroxyapatite nanoparticles. Then, a solution of 10% gelatin in water was prepared by double deionization distillation. Then, nanohydroxyapatite powder was added to the solution to prepare a mixture with a final weight of 60% gel and 40% hydroxyapatite. The resulting solution was placed in a magnetic stirrer for 40 minutes at 40 ° C until uniform. The resulting solution was placed in a petri dish of plastic to a thickness of 2 mm. The resulting sample was stored in a freezer for 24 hours to dry.

To load the vanilla on the prepared scaffold, the scaffold along with vanilla powder was placed in 150 ml containing 100 ml of distilled water and at room temperature for 24 hours at low speed on a magnetic stirrer.

Dynamic light scattering (DLS) and Scanning electron microscopy (SEM) was used to examine the morphology of the scaffolds. In addition, the surface load of the scaffold (zeta potential) was evaluated with the help of a zeta sizer. Visible-ultraviolet light spectrophotometer in the absorption spectrum of 372 nm was used to evaluate the vanilla load.

Results

The results showed that the scaffold was well prepared and had good physicochemical properties including appropriate particle size (110.23±0.42 nm), good particle distribution, high drug loading (65.03± 0.25%) and acceptable suspension stability (zeta potential equal to 36.42±0.80 mV). Descriptive

statistics (mean ± SD) were used to report the results.

Conclusion

A scaffold prepared with appropriate physicochemical properties and the appropriate loading of the drug can provide a suitable substrate for the cultivation of bone cells and the formation of new bone tissue, which, as a result of its use, accelerates the repair and regeneration of bone tissue. In addition, due to the complete destruction of the scaffold in the body environment, there is no need for re-surgery to remove the scaffold. To prepare this scaffold, biodegradable and biocompatible gelatin polymer was used. Gelatin is degraded after exposure to the body and its degradation products are non-toxic. In order to improve the bioactive properties of this scaffold, hydroxyapatite nanoparticles were used and in order to increase the efficiency of this scaffold, vanilla was used as a vanilloid compound. By designing such scaffolds, the ground can be prepared for *in vitro* and *in vivo* uses of this structure in future studies in the field of bone and tooth tissue engineering.

ملکی دیزج و همکاران، *مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز*. مهر و آبان ۱۴۰۰؛ ۴۳(۴): ۳۵۹-۳۶۷
doi: 10.34172/mj.2021.062
https://mj.tbzmed.ac.ir

مقاله پژوهشی

تهیه و ارزیابی فیزیکوشیمیایی نانوداربست های هیدروکسی آپاتیت- ژلاتین حاوی وانیل

سولماز ملکی دیزج[۱]، معصومه مختارپور[۲]، سپیده زنونی واحد[۳]، سیمین شریفی[۱*]

[۱]مرکز تحقیقات بیماریهای لثه و دندان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[۲]گروه شیمی فیزیک، دانشکده شیمی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
[۳]مرکز تحقیقات کلیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:
دریافت: ۱۳۹۸/۱۰/۹
پذیرش: ۱۳۹۸/۱۱/۱۵
انتشار برخط: ۱۴۰۰/۶/۲۴

کلید واژه‌ها:
نانوداربست؛ وانیل؛ هیدروکسی آپاتیت؛ ژلاتین

چکیده

زمینه. داربستها یکی از اجزای کلیدی مهندسی بافت هستند که در فرآیند رشد سلولی نقش مهمی را ایفا می کنند. هدف مطالعه حاضر تهیه داربست های نانو هیدروکسی آپاتیت- ژلاتین حاوی وانیل می باشد.

روش کار. در این مطالعه آزمایشگاهی، داربست ها به کمک روش ترسیب تهیه گردید. سپس وانیل به بر روی ساختارهای تهیه شده بارگیری گردید. جهت بررسی اندازه نانوذرات از دستگاه تفرق دینامیک نور (Dynamic light scattering (DLS)) و برای بررسی مورفولوژی داربست ها از میکروسکوپ الکترونی روبشی (Scanning electron microscopy (SEM)) استفاده شد. همچنین بار سطحی داربست (پتانسیل زتا) با کمک زتاسایزر ارزیابی گردید. برای ارزیابی میزان بارگیری وانیل از دستگاه اسپکتروفتومتر نور مرئی-فرابنفش در طیف جذبی ۳۷۲ نانومتر استفاده شد.

یافته ها. نتایج ارزیابی نانوداربست نشان داد داربست مورد نظر به خوبی تهیه شده و دارای خواص فیزیکوشیمیایی مناسبی شامل اندازه ذره ای مناسب (۱۱۰/۲۳±۰/۴۲ نانومتر)، توزیع مناسب ذره ای، میزان بارگیری بالای دارو (۶۵/۰۳±۰/۲۵ درصد) و پایداری سوسپانسیونی قابل قبول (پتانسیل زتا برابر با ۳۶/۴۲±۰/۸۰- نانومتر میلی ولت) می باشد. از روشهای آمار توصیفی (میانگین ± انحراف معیار) جهت اعلام نتایج استفاده شد.

نتیجه گیری. با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه، پیشنهاد می گردد چنین داربست هایی را می توان جهت استفاده های in vitro و in vivo این ساختار در مطالعات آینده در زمینه مهندسی بافت استفاده نمود. مطالعات بیشتری در جهت ارزیابی کارکرد این اسکفولدها نیاز است.

مقدمه

محدودیت منابع استخوانی برای استفاده در پیوند، انگیزه دانشمندان را برای ساخت مواد جایگزین ایجاد نموده است. استفاده از مواد زیست سازگار مناسب، یکی از راهکار های مناسب در جهت کمک به جایگزینی بافت استخوانی آسیب دیده می باشد. امروزه طراحی و ساخت داربست های زیست فعال که بتواند یکپارچگی ساختاری خود را در طول زمان ترمیم حفظ نماید، ضروری به نظر می رسد.[۱] از جمله مواد زیست فعالی که قابلیت جایگزینی پیوندهای استخوانی، جهت ترمیم نقایص استخوانی را داراست مشتقات کلسیم هستند. این مواد دارای ترکیب شیمیایی و فیزیکی مشابه مواد معدنی استخوان می باشند و بنابراین کمتر باعث بروز تحریک و واکنشهای آماسی در بافت میزبان میشوند.[۲-۴] داربست های مهندسی بافت بسیار مهم می باشند و نقش ماتریکس خارج سلولی یا ECM (Extra Cellular Matrix) را ایفا می نمایند و می توانند دارای حالت های مختلف مثلاً پلی ساکاریدی پروتئینی باشند. داربست ها در حقیقت تقلیدی از ماتریکس خارج سلولی هستند.[۵] تاکنون انواع مختلفی از داربستهای طبیعی، مصنوعی، سرامیکی، پلیمری و کامپوزیتی معرفی شده اند و تحقیقات در جهت شناسایی بهترین داربستهای ممکن همچنان ادامه دارد. به دلیل

* نویسنده مسؤول؛ ایمیل: sharifis@tbzmed.ac.ir

حق تالیف برای مولفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کریتیو کامنز (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

اینکه ماتریکس خارج سلولی عمدتا از کلاژن ساخته شده است، داربست های کلاژنی در صف اول مطالعات داربستهای مهندسی بافت هستند. اما با وجود مزایای بسیار کلاژن، تهیه آن بسیار دشوار و هزینه تمام شده آن بالاست. یک ایراد عمده دیگر در مورد داربست های کلاژنی کلاپس شدن آن در طول زمان است.[۶] از میان مواد طبیعی، ژلاتین و کیتوسان به علت در دسترس بودن و نیز هزینه کمتر مورد توجه بیشتری قرار گرفته اند.[۷] مشتقات کلسیم فسفات، به علت ترکیب شیمیایی مشابه با اجزای غیر آلی استخوان و دندان، در بازسازی این بافتها مورد استفاده قرار میگیرند[۲]. هیدروکسی آپاتیت به عنوان زیست ماده ای استئوکنداکتیو، غیرسمی و غیرالتهابی شناخته شده است. از سوی دیگر ژلاتین از کلاژن مشتق می شود که مشخص شده در چسبندگی اولیه سلولها نقش مهمی را ایفا میکند.[۷] با توجه به طبیعت آنیونی ژلاتین امکان تشکیل داربست توسط این مواد به راحتی وجود دارد. ترکیبات وانیلوئیدی ترکیباتی هستند که با اتصال به گیرنده های وانیلوئیدی سبب تسکین درد می شوند.[۸] این مواد با اتصال به رسپتور های وانیلوئیدی باعث باز شدن کانال های کاتیونی و ورود کلسیم میشوند. با وارد شدن کلسیم، نوعی نوروپپتید از فیبرهای عصبی آزاد می شود که مسئول درد و التهاب های نوروژنیک و تنظیم دمایی است. اتصال به این رسپتور ها به مرور سبب حساسیت زدایی شده و کانال های کلسیمی مسدود شده و سبب تسکین درد میشوند.[۹]

همچنین نتایج برخی تحقیقات نشان داده است که وانیل تأثیر مثبتی بر متابولیسم استخوان دارد. آقای وانگ و همکاران [۱۰] مطالعه ای بر روی ویژگی ضدپوکی استخوان اسید والینیک را روی نمونه موش‌های آزمایشگاهی آزمایش کردند. نتایج آزمایش آنها نشان داد محتوی موادمعدنی استخوانی و تراکم استخوانی در موش‌هایی که ۵۰ میلی‌گرم یا ۱۰۰ میلی‌گرم اسید وانیلیک مصرف کرده بودند، به طور چشمگیری افزایش پیدا کرد. ترکیب ژلاتین با هیدروکسی آپاتیت در چندین مطالعه مورد بررسی قرار گرفته است. گروهی از محققان ترکیب هیدروکسی آپاتیت- ژلاتین را به عنوان داربستی مناسب جهت القای استخوانسازی استفاده کرده اند.[۱۱] همچنین، ژلاتین در ترمیم نقایص استخوان جمجمه ای در رت مورد بررسی قرار گرفته است و نتایج بررسی نشان داده است که سرعت ترمیم بافت استخوانی با ژلاتین از ماتریکس استخوانی انسان بیشتر بوده است.[۳] کاربرد همزمان نانوکامپوزیت هیدروکسی آپاتیت- ژلاتین به همراه سلولهای بنیادی مشتق از بافت اندومتر رحمی در مطالعه ای[۱۲] منجر به شکل گیری قابل توجه بافت استخوانی گردید. هدف اصلی در این کار، طراحی داربست زیست تخریب پذیر مناسب برای کشت سلول و مهندسی بافت‌های آسیب دیده استخوانی است. در این راستا از پلیمر زیست تخریب پذیر و زیست سازگار ژلاتین جهت تولید داربست استفاده شد. به منظور بهبود خواص زیست فعالی این داربست، از نانوذرات هیدروکسی آپاتیت استفاده و به منظور افزایش کارآیی این داربست، از وانیل به عنوان ترکیب وانیلوئیدی و نیز ماده ای تراکم زا برای استخوان استفاده شد.

روش کار

مواد

وانیل (استووانیلون)، هیدروکسید کلسیم و اورتو فسفریک اسید از شرکت سیگما آلدریچ (کره جنوبی، سئول) خریداری شد. همچنین ژلاتین از شرکت مرک (آلمان، دارمشتات) خریداری گردید. تمامی مواد مورد استفاده HPLC آناتیکال گرید بودند.

تهیه نانوداربست ها

برای تهیه نانو هیدروکسی آپاتیت متخلخل، از واکنش ترسیب بین هیدروکسید کلسیم و اورتو فسفریک اسید در نسبت ۱/۵ به ۱ در دمای ٦٥ درجه سانتی گراد و درpH برابر با ۹، رسوب کلسیم فسفات تولید شد که رسوب حاصل با پلی وینیل الکل مخلوط شد و به منظور ایجاد تخلخل و حفره در ذرات، بی کربنات آمونیوم به مخلوط افزوده گردید. به منظور خروج حلال های اضافی از نمونه، مخلوط بدست آمده تا دمای ۱۲۰ درجه سانتی گراد، گرم شد. سپس برای تولید نانو ذرات هیدروکسی آپاتیت متخلخل، نمونه به مدت ۲ ساعت در دمای ۱۱۵۰ درجه سانتی گراد سینتر شد. در ادامه محلول ۱۰ درصد ژلاتین در آب دوبار تقطیر دیونیزه تهیه گردید. سپس پودر نانوهیدروکسی آپاتیت به محلول افزوده شد تا ترکیبی با وزن نهایی ٦٠ درصد ژل، ٤٠ درصد هیدروکسی آپاتیت تهیه گردد. محلول حاصل به مدت ٤٥ دقیقه در دمای ٤٠ درجه سانتیگراد در همزن مغناطیسی (هیدولف-آلمان) قرار گرفت تا یکنواخت گردد. محلول

حاصل در درون پتری دیش پلاستیکی قرار گرفت تا به ضخامت ۲ میلیمتر برسد. نمونه حاصل به مدت ۲٤ ساعت در فریز درایر نگهداری شد تا خشک شود.

بارگیری وانیل در نانوداربست ها

جهت بارگیری وانیل بر روی داربست تهیه شده، داربست به همراه پودر وانیل در داخل بشرهای ۱۵۰ میلی لیتری حاوی ۱۰۰ میلی لیتر آب مقطر قرار داده شده و در دمای اتاق به مدت ۲٤ ساعت در دور پایین بر روی همزن مغناطیسی (هیدولف-آلمان) هم زده شد.

شناسایی نانوداربست ها

دستگاه تفرق دینامیک نور (Dynamic light scattering (DLS)) (مولورن- انگلستان) و برای بررسی مورفولوژی داربست ها از میکروسکوپ الکترونی روبشی(Scanning electron microscopy (SEM)) (تسکن- ایالات متحده آمریکا) استفاده شد. همچنین بار سطحی داربست (پتانسیل زتا) با کمک زتاسایزر (مولورن- انگلستان) ارزیابی شد. برای ارزیابی میزان بارگیری وانیل از دستگاه اسپکتروفتومتر نور مرئی-فرابنفش (شیمادزو- ژاپن) در طیف جذبی ۳۷۲ نانومتر استفاده شد. برای تعیین میزان بارگیری دارو در داربست از معادله زیر بهره گرفته شد:

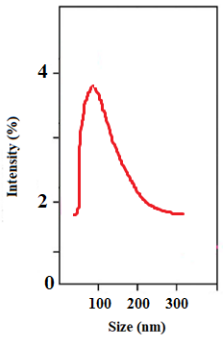
درصد داروی بارگیری شده= (محتوی دارویی/ وزن کل پودر نانوذرات به دست آمده) ضربدر ۱۰۰

Drug loading (%)
= (drug content/total amount (weight) of obtained nanoparticles) × 100

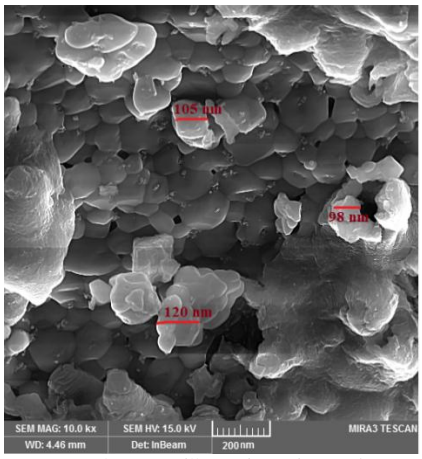
از روشهای آمار توصیفی (میانگین ± انحراف معیار) جهت اعلام نتایج استفاده شد.

یافته ها

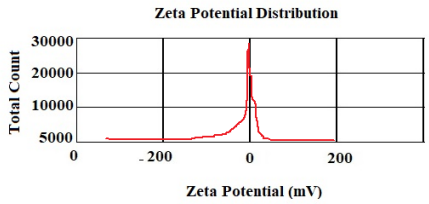
نتایج ارزیابی نانوداربست نشان داد که داربست مورد نظر شامل اندازه ذره ای ۱۱۰/۲۳±۰/۴۲ نانومتر (شکل ۱) می باشد. تصاویر میکروسکوپ الکترونی (شکل ۲) نیز یکنواختی توزیع نانوذرات را نشان می دهد. پتانسیل زتا برای داربست های نانوکامپوزیتی آماده شده در این تحقیق ۳۶/۴۲±۰/۸۰- میلی ولت بدست آمد (شکل ۳). نتایج ارزیابی میزان دارو در داربست نشان داد ۶۵/۰۳±۰/۲۵ درصد از وانیل به طور موفقیت آمیزی بر روی داربست بارگیری شده است.



شکل ۱: توزیع اندازه ذره ای داربست های تهیه شده با میانگین اندازه ذره ای ۱۱۰/۲۳±۰/۴۲ نانومتر و شاخص پلی دیسپرسیتی ۰/۲۳.



شکل ۲: تصاویر میکروسکوپ الکترونی داربست تهیه شده.



شکل ۳: پتانسیل زتا برای داربست های آماده شده در این تحقیق ۳۶/۴۲±۰/۸۰- میلی ولت بدست آمد.

بحث

مطالعات نشان می دهند به دلیل شباهت نانوذرات هیدرکسی آپاتیت با بافت های سخت بدن و نیز زیست سازگاری عالی و زیست تخریب پذیری مناسب، این نانوذرات قادر به بهبود پیوند با استخوان مصنوعی یا طبیعی هستند.[۱۳] اندازه ذرات عامل مهمی برای کنترل رفتار پودرهای نانومتری در کاربردهای دندانپزشکی و ارتوپدی است. اندازه نانومتری ذرات منجر به خیس شدن سطحی بهتر می شود که در نتیجه باعث بهبود جذب

نکتین (پروتئین استئوبلاست) می شود. علاوه بر این، اندازه نانومتر می تواند کنفورماسیون را تغییر دهد، که باعث بهبود عملکرد استئوبلاست می شود.[۱۴] نتایج ارزیابی نانودارست نشان داد که داربست مورد نظر به خوبی تهیه شده و دارای خواص فیزیکوشیمیایی مناسبی شامل اندازه ذره ای مناسب (۰/۴۲±۱۱۰/۲۳ نانومتر)، میزان بارگیری بالای دارو (۰/۲۵±۶۵/۰۳ درصد) و پایداری سوسپانسیونی قابل قبول (پتانسیل زتا برابر با ۰/۸۰±۳۶/۴۲- میلی ولت) می باشند. شکل ۱ مربوط به توزیع اندازه ذره ای داربست های تهیه شده است.

روش ترسیب در تولید نانوذرات یک روش ساده، سریع، کم هزینه و قابل کنترل است. نانوکامپوزیتهای تهیه شده در این مطالعه اندازه ذرات با توزیع باریک نشان دادند (شاخص پلی دیسپرسیتی ۰/۲۳). بر اساس استاندارد2008 :ISO 22412 مقادیر پلی دیسپرسیتی کمتر از ۰/۵ نشان می دهد که نمونه توزیع اندازه ذره ای باریکی دارد.[۱۵] تصاویر میکروسکوپ الکترونی (شکل ۲) نیز یکنواختی توزیع نانوذرات را نشان می دهد که نتایج آزمایش اندازه ذره ای را تأیید می کند. تصویر میکروسکوپی نشان می دهد که نانوکمپوزیت تهیه شده دارای نانوذرات با مورفولوژی آگلومره است. دلیل اختلاف کوچک موجود در اندازه ذره ای ددر دو تکنیک DLS و SEM را می توان به تفاوت در تهیه نمونه در دو روش مربوط دانست.[۱۶] همچنین این اختلاف ممکن است به دلیل خطا در معادله استوکس-انیشتین در روش DLS (به دلیل خطا در ویسکوزیته) رخ داده باشد.[۱۷] بار سطحی ذرات نقش اصلی در پایداری سوسپانسیونی آنها دارد. پتانسیل زتا یکی از پارامترهای اصلی است که معمولاً برای پیش بینی پایداری سوسپانسیونی نانوذرات استفاده می شود. به عنوان یک قاعده کلی در گزارش های مربوط به پایداری نانوذرات، مقدار پتانسیل زتا بالاتر از ۶۰ میلی ولت پایداری عالی را نشان می دهد، در حالی که پتانسیل زتا کمتر از ۵ میلی ولت منجر به ناپایداری و تجمع نانوذرات می شود. مقادیر بین این دامنه معمولا ثبات مناسب یا ثبات کوتاه مدت رضایت بخش را نشان می دهد (۴). طبق گزارشات، هر چه پتانسیل زتا بیشتر باشد، سوسپانسیون نانوذره ای پایدارتر است. پتانسیل زتا برای داربست های نانوکامپوزیتی آماده شده در این تحقیق ۰/۸۰±۳۶/۴۲- میلی ولت به دست آمد (شکل ۳).

مطالعات علمی پیشین نشان داده است که مقادیر منفی پتانسیل زتا تأثیر قابل توجهی در چسندگی و تکثیر استئوبلاستها نشان می دهد.[۴و ۱۸] عسکرزاده و همکاران[۱۹] داربست کامپوزيتي ژلاتين و هيدروكسي آپاتيت را تهيه و آن را به عنوان جايگزين تخريب پذير استخواني پيشنهاد دادند. آنها این داربست ها را از طریق فرایند ريخته گري حلال و بدون استفاده از حلال آلي ساختند. ساختار حاصل ساختاری متخلخل با حفراتي به هم مرتبط با ابعادي در محدوده ۵۰ تا ۲۰۰ میکرون بود که می تواند نقش فعالی برای رشد سلول داشته باشد. اعظمي و همکاران[۲۰] داربست ژلاتين و هيدروكسي آپاتيت با تخلخل بالا و حفرات با اندازه های نسبتا یکسان و مرتبط با یکدیگر تولید نمودند. مقایسه رفتار مکانیکی داربست ساخته شده با نمونه استخوان مهره انسان نشان داد که رفتار ویسکوالاستیکی آنها در تست فشاری بسیار شبیه به یکدیگر هستند. داربست تهیه شده توسط گروه ما علاوه بر اینکه می تواند نقش پشتیبان جهت رشد سلولی را ایفا نماید، بلکه با دارا بودن وانیل به عنوان ترکیب وانیلوئیدی و نیز افزایش دهنده تراکم استخوانی می تواند به صورت کنترل شده دارو را در محل مورد نظر آزاد نماید. نتایج ارزیابی میزان دارو در داربست نشان داد ۰/۲۵±۶۵/۰۳ درصد از وانیل به طور موفقیت آمیزی بر روی داربست بارگیری شده است. در سیستم‌های معمول دارویی، دارو به طور عمومی در بدن توزیع می‌شود و سلول‌ها بسته به موقعیت‌شان نسبت به دارو، بخشی از دارو را از خون می‌گیرند. بخشی از دارو نیز بدون استفاده از بدن حذف می‌شود.[۲۱و ۲۲] همچنین به دلیل اثر دارو بر بخشهای غیر هدف، بیمار دچار عوارض جانبی می گردد که گاه این عوارض بسیار خطرناک هستند. برای اینکه دارو نقش درمانی مؤثرتری داشته باشد باید به منظور حفظ خواص بیوشیمیایی و زیستی خود در بدن تا رسیدن به محل هدف محافظت شود.[۲۳] از این رو ساخت و طراحی سامانه های حاوی دارو با هدف بهبود توزیع داروها در بدن و کاهش عوارض جانبی مورد توجه قرار گرفته است.

نتیجه گیری

پیوند بافت استخوان به عنوان یکی از روش‌های درمانی مورد استفاده در اسیب های استخوانی، با

مشکلاتی نظیر کمبود بافت پیوندی و تخریب و آسیب در محل برداشت بافت و همچنین نیاز به چندین عمل جراحی همراه است. علم مهندسی بافت به دلیل مقرون به صرفه بودن و فراهم کردن آسایش بیشتر بیمار مورد توجه ویژه‌ای قرار گرفته است. داربست‌ها یکی از ارکان اساسی مهندسی بافت هستند که بعد از قرارگیری در بدن از بین رفته و جای خود را به بافت جدید می‌دهند. در این مطالعه داربست کامپوزیتی و زیست تخریب پذیری طراحی شد. داربست تهیه شده با خواص فیزیکوشیمیایی مناسب و میزان بارگیری مناسب دارو، می‌تواند بستر مناسبی را برای کشت سلول‌های استخوانی و تشکیل بافت جدید استخوان فراهم آورد که در نتیجه بکارگیری آن، ترمیم و بازسازی بافت استخوانی تسریع می‌یابد. بعلاوه به دلیل تخریب کامل داربست در محیط بدن، نیاز به عمل جراحی مجدد جهت خارج کردن داربست وجود ندارد. جهت تهیه این داربست، از پلیمر زیست تخریب‌پذیر و زیست سازگار ژلاتین استفاده شد. ژلاتین بعد از قرارگیری در محیط بدن تخریب شده و محصولات تخریب آن غیر سمی است. به منظور بهبود خواص زیست فعالی این داربست، از نانوذرات هیدروکسی آپاتیت استفاده و به منظور افزایش کارآیی این داربست، از وانیل به عنوان ترکیب وانیلوئیدی استفاده گردید. با طراحی چنین داربست هایی می توان زمینه را در جهت استفاده های *in vitro* و *in vivo* این ساختار در مطالعات آینده در زمینه مهندسی بافت های استخوان و دندان آماده کرد.

قدردانی

این مقاله بر مبنای داده های طرح ثبت شده در مرکز تحقیقات بیماریهای لثه و دندان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز (شماره ۶۱۱۸۷) نگارش شده است.

ملاحظات اخلاقی

ملاحظات اخلاقی IR.TBZMED.VCR.REC.1397.248.

منابع مالی

حمایت مالی از این طرح تحقیقاتی تحت شماره ۶۱۱۸۷ از طرف معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی تبریز صورت پذیرفته است.

منافع متقابل

مؤلفان اظهار می دارند که منافع متقابلی از تالیف و یا انتشار این مقاله ندارد.

مشارکت مؤلفان

س. م. طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشت و همچنین در تالیف مقاله همکاری داشته است. م م انجام امور عملی طرح را بر عهده داشت و نیز نسخه نهایی مقاله را خوانده و تایید کرده است. بقیه همکاران در تحلیل نتایج مطالعه و تالیف آن همکاری داشته اند و نیز نسخه نهایی مقاله را خوانده و تایید کرده اند.

References

1. Shahi S, Yazdani J, Ahmadian E, Sunar S, Dizaj SM. Restorative nanofillers in prevention of dental caries; A brief review. Journal of advanced chemical and pharmaceutical materials (JACPM). 2018 Jul 25;1(2):62-4.
2. Maleki S, Barzegar-Jalali M, Zarrintan MH, Adibkia K, Lotfipour F. Calcium carbonate nanoparticles; potential applications in bone and tooth disorders. Pharmaceutical Sciences. 2015 Feb 17;20(4):175-82. doi: 10.1517/17425247.2015.1049530
3. Hollister SJ, Lin CY, Saito E, Lin CY, Schek RD, Taboas JM, Williams JM, Partee B, Flanagan CL, Diggs A, Wilke EN. Engineering craniofacial scaffolds. Orthodontics & craniofacial research. 2005 Aug;8(3):162-73. doi: 10.1111/j.1601-6343.2005.00329.x
4. Maleki Dizaj S, Lotfipour F, Barzegar-Jalali M, Zarrintan MH, Adibkia K. Ciprofloxacin HCl-loaded calcium carbonate nanoparticles: preparation, solid state characterization, and evaluation of antimicrobial effect against Staphylococcus aureus. Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology. 2017 Apr 3;45(3):535-43. doi: 10.3109/21691401.2016.1161637
5. Ghavimi M A, Sunar S, Shahabadi A B, and Negahdari R, Electrospun nanofibrous scaffolds for bone tissue engineering. J Adv Chem Pharm Material (JACPM), 2019;2(2):106-7.
6. Clearfield D, Wei M. Investigation of structural collapse in unidirectionally freeze cast collagen

scaffolds. Journal of Materials Science: Materials in Medicine. 2016 Jan;27(1):1-8. doi: 10.1007/s10856-015-5632-y
7. Dizaj SM, Mokhtarpour M, Shekaari H, Sharifi S. Hydroxyapatite-gelatin nanocomposite films; production and evaluation of the physicochemical properties. Journal of advanced chemical and pharmaceutical materials (JACPM). 2019 Apr 25;2(2):111-5.
8. Huang Y, Onyeri S, Siewe M, Moshfeghian A, Madihally SV. In vitro characterization of chitosan–gelatin scaffolds for tissue engineering. Biomaterials. 2005 Dec 1;26(36):7616-27. doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.05.036
9. Zygmunt PM, Petersson J, Andersson DA, Chuang H, Sørgård M, Di Marzo V, Julius D, Högestätt ED. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. Nature. 1999 Jul 29;400(6743):452-7. doi: 10.1038/22761.
10. Wang YG, Jiang LB, Gou B. PROTECTIVE EFFECT OF VANILLIC ACID ON OVARIECTOMY-INDUCED OSTEOPOROSIS IN RATS. Afr J Tradit Complement Altern Med. 2017 Jun 5;14(4):31-38. doi: 10.21010/ajtcam.v14i4.4.
11. Neovius E, Engstrand T. Craniofacial reconstruction with bone and biomaterials: review over the last 11 years. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2010 Oct;63(10):1615-23. doi: 10.1016/j.bjps.2009.06.003.
12. Manso M, Ogueta S, Herrero-Fernández P, Vázquez L, Langlet M, García-Ruiz JP. Biological evaluation of aerosol-gel-derived hydroxyapatite coatings with human mesenchymal stem cells. Biomaterials. 2002 Oct;23(19):3985-90. doi: 10.1016/s0142-9612(02)00142-4.
13. Murugan R, Ramakrishna S. Aqueous mediated synthesis of bioresorbable nanocrystalline hydroxyapatite. Journal of Crystal Growth. 2005 Jan 15;274(1-2):209-13. doi: 10.1016/j.jcrysgro.2004.09.069
14. De Keijser TH, Mittemeijer EJ, Rozendaal HC. The determination of crystallite-size and lattice-strain parameters in conjunction with the profile-refinement method for the determination of crystal structures. Journal of Applied Crystallography. 1983 Jun 1;16(3):309-16. doi: 10.1107/s0021889883010493
15. Jana U, Mohanty AK, Pal SL, Manna PK, Mohanta GP. Felodipine loaded PLGA nanoparticles: preparation, physicochemical characterization and in vivo toxicity study. Nano Convergence. 2014 Dec;1(1):1-0. doi: 10.1186/s40580-014-0031-5
16. Bose S, Michniak-Kohn B. Preparation and characterization of lipid based nanosystems for topical delivery of quercetin. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2013 Feb 14;48(3):442-52. doi: 10.1016/j.ejps.2012.12.005
17. Pecora R. Dynamic light scattering measurement of nanometer particles in liquids. Journal of nanoparticle research. 2000 Jun;2(2):123-31.
18. Dizaj SM, Lotfipour F, Barzegar-Jalali M, Zarrintan MH, Adibkia K. Physicochemical characterization and antimicrobial evaluation of gentamicin-loaded CaCO3 nanoparticles prepared via microemulsion method. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2016 Oct 1;35:16-23. doi: 10.1016/j.jddst.2016.05.004
19. Askar Zk, Ourang F, Moztarzadeh F. Fabrication And Characterization Of A Porous Composite Scaffold Based On Gelatin And Hydroxyapatite For Bone Tissue Engineering. doi: 10.1007/s10934-009-9294-3
20. Azami M, Moztarzadeh F, Tahriri M. Preparation, characterization and mechanical properties of controlled porous gelatin/hydroxyapatite nanocomposite through layer solvent casting combined with freeze-drying and lamination techniques. Journal of Porous Materials. 2010 Jun;17(3):313-20. doi: 10.1007/s10934-009-9294-3
21. Ottenbrite RM, Kim SW, editors. Polymeric drugs and drug delivery systems. CRC Press; 2019 Apr 30.
22. Jahangiri A, Barghi L. Polymeric nanoparticles: review of synthesis methods and applications in drug delivery. Journal of advanced chemical and pharmaceutical materials (JACPM). 2018 Jul 25;1(2):38-47.
23. Tang H, Radosz M, Van Kirk E, Murdoch WJ. Drug delivery systems. Shen Y, editor. Springer Berlin; 2020.