

Fabrication and physicochemical characterization of azelaic acid-loaded nanofibers and evaluation of their skin biocompatibility

Hassan Maleki* , Navid Zarei , Maryam Doostan

Nano Drug Delivery Research Center, Health Technology Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

Received: 2025-12-05

Revised: 2025-12-31

Accepted: 2026-03-16

Abstract: Impairment of the cutaneous wound healing process, particularly under conditions such as large wound size, infection, and inefficient tissue regeneration, can lead to the development of chronic wounds and pose serious health-threatening risks. In recent years, nanofibrous wound dressings with unique properties have attracted considerable attention as a novel strategy to enhance therapeutic efficacy while minimizing drug-related side effects. In the present study, poly(vinyl alcohol)/chitosan nanofibers loaded with azelaic acid were designed and fabricated for skin wound dressing applications. The nanofibers were produced via electrospinning, and their physicochemical properties, drug-release profile, degradation behavior, hemocompatibility, and cellular biocompatibility were systematically evaluated. The results demonstrated that azelaic acid loading up to 20 wt% led to the formation of uniform, and defect-free nanofibers with nanoscale diameters. The analysis confirmed favorable structural interactions between azelaic acid and the polymeric matrix. The prepared nanofibrous dressing exhibited a highly hydrophilic surface, high porosity, adequate fluid absorption capacity, and suitable mechanical strength for wound dressing applications. Furthermore, sustained drug release over 72 h, gradual degradation, excellent hemocompatibility, and a significant enhancement in fibroblast cell viability were observed. Overall, azelaic acid-loaded poly(vinyl alcohol)/chitosan nanofibers demonstrate considerable potential as a multifunctional wound dressing for accelerating cutaneous wound healing.

Keywords: Azelaic Acid, Biocompatibility, Electrospinning, Nanofiber, Wound Dressing

Corresponding Author. Email: Hasan.maleki@kums.ac.ir

How to Cite This Article:

Maleki H, Zarei N, Doostan M. Fabrication and physicochemical characterization of azelaic acid-loaded nanofibers and evaluation of their skin biocompatibility. Nanomeghyas. 2026;12(4):e736227 (In Persian). doi: 10.22034/ns.2026.2084350.1420



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

ساخت و آنالیز فیزیکوشیمیایی نانوفیبرهای حاوی آزلائیک اسید و ارزیابی زیست سازگاری پوستی آن

حسن ملکی^{*}، محمد نوید زارعی، مریم دوستان

مرکز تحقیقات دارورسانی نانو، پژوهشکده فناوری سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۲/۲۵

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۱۰/۱۰

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۹/۱۴

چکیده: اختلال در فرآیند ترمیم زخم‌های پوستی، به‌ویژه در شرایطی نظیر وسعت بالای زخم، عفونت و بازسازی ناکارآمد بافت، می‌تواند منجر به ایجاد زخم‌های مزمن و خطرات تهدید کننده سلامت شود. در سال‌های اخیر، استفاده از پوشش‌های نانوفیبری بدلیل ویژگی‌های منحصر به فرد به‌عنوان رویکردی نوین برای ارتقای کارایی درمان و کاهش عوارض جانبی دارویی مورد توجه قرار گرفته است. در این مطالعه، نانوالیاف پلی‌وینیل‌الکل/کیتوزان حاوی آزلائیک اسید با هدف کاربرد در پوشش زخم پوستی طراحی و تهیه شد. نانوالیاف به روش الکتروریسی ساخته شده و ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی، پروفایل رهایش دارو، تخریب‌پذیری، خون‌سازگاری و زیست‌پذیری سلولی آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد بارگذاری آزلائیک اسید تا ۲۰ درصد وزنی منجر به تشکیل نانوالیافی یکنواخت، پیوسته و بدون نقص با قطر نانومتری شد. آنالیز ماون قرمز برهم‌کنش‌های ساختاری مناسب میان آزلائیک اسید و ماتریس پلیمری را تأیید کرد. پوشش نانوفیبری تهیه‌شده دارای سطح آبدوست، تخلخل بالا، جذب مایعات مناسب و استحکام مکانیکی مطلوب برای کاربردهای پوشش زخم بود. علاوه بر این، رهایش کنترل‌شده دارو طی ۷۲ ساعت، تخریب‌پذیری تدریجی، خون‌سازگاری مطلوب و بهبود معنادار حیات سلولی فیبروبلاست‌ها مشاهده شد. در مجموع، نانوالیاف پلی‌وینیل‌الکل/کیتوزان حاوی آزلائیک اسید به‌عنوان یک پوشش زخم چندمنظوره، پتانسیل قابل‌توجهی برای تسریع ترمیم زخم‌های پوستی دارد.

واژگان کلیدی: آزلائیک اسید، پوشش زخم، نانوفیبر، الکتروریسی، زیست سازگاری.

نویسنده مسئول: Hasan.maleki@kums.ac.ir

نحوه استناد به این مقاله: ملکی حسن، زارعی نوید، دوستان مریم. ساخت و آنالیز فیزیکوشیمیایی نانوفیبرهای حاوی آزلائیک اسید و ارزیابی زیست سازگاری پوستی آن. Nanomeghyas. 1405;12(4):e736227. doi: 10.22034/ns.2026.2084350.1420

این مقاله تحت مجوز دسترسی آزاد CC-BY منتشر شده است (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)



۱- مقدمه

ترمیم زخم فرایندی پویا و پیچیده است که با هدف بازگرداندن یکپارچگی پوست آسیب‌دیده در اثر ضایعات یا آسیب‌ها انجام می‌شود و شامل مراحل متوالی اما هم‌پوشان است که به واسطه سلول‌های مختلف، فاکتورهای رشد، سیتوکین‌ها و کموکاین‌ها تنظیم می‌گردد [۱]. این فرایند به طور کلی به چهار مرحله هموستاز، التهاب، تکثیر و بازسازی بافتی تقسیم می‌شود؛ به گونه‌ای که زخم‌های حاد معمولاً طی ۸ تا ۱۲ هفته ترمیم می‌یابند، در حالی که در زخم‌های مزمن، توالی منظم ترمیم دچار اختلال شده و فرایند بهبود بیش از ۱۲ هفته به طول می‌انجامد [۲]. برآوردها نشان می‌دهد حدود ۱ تا ۲ درصد از جمعیت جهان در طول عمر خود با زخم‌های مزمن مواجه می‌شوند [۳]. این زخم‌ها عمدتاً در ارتباط با بیماری‌هایی نظیر دیابت ملیتوس، اختلالات عروقی، استاز وریدی و زخم‌های فشاری ایجاد می‌شوند. زخم‌های مزمن با ایجاد یک ریزمحیط پاتولوژیک شامل هیپوکسی موضعی، افزایش استرس اکسیداتیو، اختلال در تنظیم سیتوکین‌های التهابی و تجمع بافت‌های نکروتیک همراه هستند که در مجموع موجب تداوم التهاب و تأخیر در فرایند ترمیم بافت می‌گردد [۴].

استفاده از پوشش‌های زخم بر روی موضع زخم لازم الاجراست. این پوشش‌ها به عنوان مانعی فیزیکی در برابر عفونت و آسیب محیطی عمل می‌کنند و همزمان باید شرایط مرطوب مناسب برای زخم فراهم آورند، تبادل گاز را ممکن سازند، ترشحات را مدیریت کنند و فرایند ترمیم بافت را تسهیل نمایند [۵]. زخم‌پوش‌های سنتی مانند گاز، غیرفعال بوده، اغلب به زخم می‌چسبند، رطوبت را حفظ نمی‌کنند و فاقد فعالیت زیستی هستند؛ این عوامل می‌توانند به تأخیر در بهبود زخم و نیاز به تعویض مکرر منجر شوند [۶]. محدودیت‌های این پوشش‌ها ضرورت توسعه زخم‌پوش‌های پیشرفته و چندمنظوره را که بتوانند به طور فعال روند ترمیم را حمایت کنند، برجسته می‌سازد. در این میان، استفاده از پوشش‌های زخم نوین، رویکردی امیدوارکننده برای برآورده کردن این نیازها به نظر می‌رسد.

نانوفیبرها (NFs) به عنوان پانسمان‌های نوظهور زخم مطرح شده‌اند، به دلیل ویژگی‌های ارزشمندشان از جمله نسبت بالای سطح به حجم، پایداری مکانیکی و تخلخل، امکان تبادل گاز و حفظ محیط مرطوب را فراهم می‌آورند [۷]. چنین ساختارهای فیبری به طور نزدیک ماتریکس خارج سلولی انسان را بازسازی می‌کنند و در نتیجه موجب چسبندگی، مهاجرت و تکثیر سلول‌ها می‌شوند [۸]. علاوه بر این، نانوفیبرها قابلیت بارگیری با عوامل درمانی را دارند تا محموله‌ها را به طور مؤثر منتقل کرده، از آنها محافظت کرده و فعالیت‌های دارویی را بهبود بخشند [۹ و ۱۰]. تکنیک الکتروریسی (Electrospinning) به عنوان پرکاربردترین تکنیک برای ساخت الیاف

پیوسته در ابعاد نانو از طیف وسیعی از پلیمرها با خواص قابل کنترل محسوب می‌شوند [۱۰]. الکتروریسی یک فناوری بسیار کارآمد، انعطاف‌پذیر و تک‌مرحله‌ای است که امکان ساخت معماری‌های منظم و پیچیده نانوالیاف را فراهم می‌کند. با استفاده از این روش، الیافی با مورفولوژی‌های متنوع قابل تولید بوده و این الیاف می‌توانند به صورت شبکه‌های الیافی بی‌بافت تهیه شوند [۱۱ و ۱۲]. پلیمرهای طبیعی و مصنوعی مختلف با ویژگی‌های متنوع برای تولید پانسمان‌های زخم مبتنی بر نانوفیبر به کار رفته‌اند و ترکیب آن‌ها رویکردی امیدوارکننده برای دستیابی به خواص ترکیبی مکانیکی و بیولوژیکی محسوب می‌شود [۱۳].

پلی‌وینیل الکل (PVA)، از جمله پلیمرهای مصنوعی پرکاربرد در تولید نانوفیبر است دارای حلالیت بالا در آب، زیست سازگار، قابل تجزیه و غیرسمی می‌باشد. نانوفیبرهای PVA قابلیت الکتروریسی بالا، ظرفیت بالای جذب آب و مقاومت شیمیایی را همراه با خواص مکانیکی برجسته نشان داده‌اند [۱۴ و ۱۵]. از سوی دیگر، کیتوزان (CS) یک هتروپلی‌ساکارید طبیعی متشکل از واحدهای گلوکزآمین و ان‌استیل گلوکزآمین با بار مثبت است که از دِاستیل‌اسیون کیتین به دست می‌آید. کیتوزان دارای ویژگی‌های ذاتی متعددی شامل غیرسمی بودن، سازگاری زیستی، قابلیت تجزیه، فعالیت ضدباکتری، خواص ضدقارچی و چسبندگی مخاطی است [۱۶ و ۱۷].

شایان ذکر است که ترکیب پلیمرهای PVA و CS برای تولید نانوفیبرهای PVA/CS در چندین کاربرد بخصوص در تهیه زخم‌پوش‌ها مورد بررسی قرار گرفته و نتایج قابل توجهی به دست آمده است [۱۸ و ۱۹].

نانوالیاف به عنوان حامل‌های کارآمد برای عوامل درمانی عمل می‌کنند و بارگذاری بالا، محافظت و رهایش کنترل‌شده را ارائه می‌دهند. آزلائیک اسید (AZL)، یک اسید دی‌کربوکسیلیک اشباع با زنجیره ۹ کربنی است که در گندم، جو و چاودار یافت می‌شود و به دلیل طیف وسیع فعالیت‌های بیولوژیکی شامل ضدالتهابی، ضد میکروبی، آنتی‌اکسیدانی، ضد کومدولیتیک و ضد سرطانی، به طور گسترده در درمان بیماری‌های عفونی و اختلالات پوستی کاربرد دارد [۲۰]. این ترکیب با مهار کراتینه شدن فولیکولی، ملانوزن آیدرم، اکسیدوردوکتازهای میتوکندری و ۵-ردوکتاز، تولید سبوم، کلونیزاسیون میکروبی و پاسخ التهابی پیرامون فولیکول را هدف قرار داده و در درمان آکنه ولگاریس، روزاسه، ملاسما و هیپرپیگمانتاسیون پس از التهاب مؤثر است [۲۱-۲۳]. با این حال، نفوذپذیری محدود پوستی، تحریک احتمالی در غلظت بالا، حساسیت نوری، پایداری محدود و حلالیت ضعیف در آب، کارایی آن را محدود کرده و نیازمند سیستم‌های تحویل پیشرفته و فرمولاسیون‌های ویژه می‌باشد [۲۴]. پانسمان‌های نانوفیبری الکتروریسی‌شده حاوی عوامل درمانی، نه تنها پارامترهای ضروری برای پوشش مؤثر زخم با رهایش موضعی کنترل‌شده را فراهم می‌کنند، بلکه می‌تواند فرایند ترمیم

نانوفیبری روی صفحه چرخان، نمونه‌ها جمع‌آوری شدند. در ادامه با روش قبلی، ترکیب آزلائیک اسید به محلول PVA/CS افزوده شد (به مقدار ۱۰ و ۲۰ درصد وزنی) و فرایند الکتروریسی تحت شرایط مشابه انجام شد. نانوفیبرهای حاصله به مدت ۶ ساعت در محفظه حاوی بخار گلو تار آلدهید کراس‌لینک شده و سپس برای حذف بخارات باقیمانده در محفظه خلأ قرار گرفتند. نمونه‌ها در شرایط تاریک و خشک نگهداری شدند.

۳-۲- مشخصه‌یابی نانوالیاف تهیه شده

قطر و مورفولوژی سطح نانوالیاف تهیه‌شده با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM, HITACHI S-4700, Japan) و در ولتاژ شتاب‌دهنده ۲۵ کیلوولت مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور، نمونه‌ای از نانوالیاف خشک انتخاب و پیش از تصویربرداری به منظور افزایش هدایت الکتریکی، با لایه نازکی از طلا به روش پوشش‌دهی پلاسما پوشانده شد. تصاویر SEM ثبت‌شده جهت تعیین میانگین قطر و توزیع اندازه الیاف مورد تحلیل قرار گرفت و اندازه‌گیری قطر الیاف با انتخاب تصادفی ۱۰۰ الیاف و با استفاده از نرم‌افزار ImageJ انجام شد. به علاوه به منظور تأیید بارگذاری ترکیبات در الیاف PVA/CS و بررسی برهم‌کنش‌های بین اجزای الیاف، آنالیز طیف‌سنجی فروسرخ تبدیل فوریه (FTIR) انجام شد. طیف نمونه‌های نانوالیاف و ترکیبات مربوطه در بازه عدد موج 4000 cm^{-1} تا 400 و در دمای اتاق ثبت گردید.

۴-۲- ارزیابی تخلخل، زاویه تماسی و جذب مایع

تخلخل نانوالیاف تهیه‌شده با استفاده از روش جایگزینی مایع و به‌کارگیری اتانول اندازه‌گیری شد. درصد تخلخل بر اساس تغییر وزن اتانول قبل و بعد از غوطه‌وری نمونه‌ها و مطابق معادله ۱ محاسبه گردید، که $V1$ وزن اتانول اولیه، $V2$ وزن بعد از غوطه‌وری نانوفیبر و $V3$ وزن اتانول بعد از حذف نانوفیبر می‌باشد [۲۷].

$$\text{Porosity (\%)} = \left[\frac{V1 - V3}{V2 - V3} \right] \times 100 \quad (1)$$

ترشوندگی سطح نانوالیاف از طریق اندازه‌گیری زاویه تماس قطره آب مقطر به روش قطره معلق و در دمای اتاق ارزیابی شد. برای هر نمونه، حدود ۴ میکرولیتر آب مقطر روی سطح قرار داده شد و زاویه تماس در سه تکرار اندازه‌گیری و میانگین آن گزارش شد.

همچنین رفتار تورمی (جذب مایع) نانوالیاف به منظور بررسی میزان جذب مایع در محیط PBS و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد مطالعه گردید. نمونه‌ها در بازه‌های زمانی مشخص خارج، خشک سطحی شده و وزن‌کشی شدند و درصد جذب مایع با استفاده از معادله ۲ محاسبه شد، که

زخم را تسهیل و بازسازی پوست را بهبود بخشند [۲۵ و ۲۶]. تاکنون هیچ مطالعه‌ای نانوفیبرهای الکتروریسی‌شده حاوی آزلائیک اسید را گزارش نکرده است؛ بنابراین، طراحی حاضر با هدف توسعه یک پوشش زخم ایده‌آل با خواص زیست‌سازگار و توانایی ارتقای ترمیم بافت انجام شده است. علاوه بر این، شواهد موجود پتانسیل بالای آزلائیک اسید در کاربردهای پوستی را نشان می‌دهند و انتظار می‌رود که ادغام آن در ماتریس‌های نانوفیبری، عملکرد درمانی و قابلیت سازگاری با پوست را تقویت کند.

در این مطالعه، نانوالیاف پلی‌وینیل‌الکل/کیتوزان حاوی آزلائیک اسید با هدف کاربرد در پوشش زخم پوستی توسط تکنیک الکتروریسی تهیه شد. نانوالیاف تولیدشده از نظر مورفولوژی سطح و قطر با میکروسکوپ الکترونی، برهم‌کنش‌های ساختاری روش طیف‌سنجی مادون قرمز، تخلخل، آبدوستی و خواص مکانیکی مورد ارزیابی قرار گرفتند. علاوه بر این، پروفایل رهایش دارو، تخریب‌پذیری تدریجی، خون‌سازگاری و زیست‌سازگاری سلول‌های پوستی بررسی شد تا پتانسیل نانوالیاف به‌عنوان یک پوشش زخم چندمنظوره مشخص شود.

۲- بخش تجربی

۱-۲- مواد و روش‌ها

پلی‌وینیل‌الکل با وزن مولکولی ۷۲۰۰۰ دالتون، کیتوزان با وزن مولکولی ۱۹۰۰۰ و آزلائیک اسید (با خلوص $\geq 99\%$) از شرکت سیگما آلدْرِیج (آلمان) خریداری شدند. تمام معرف‌های کشت سلولی، شامل محیط کشت سلولی DMEM/F-12، سرم جنین گاوی (FBS)، تریپسین-EDTA با غلظت ۰/۰۵ درصد، ۳-(۴-۵ دی‌متیل‌تيازول-۲-یل)-۲-۵ دی‌فنیل‌تترازولیم بروماید (MTT) و محلول نمکی بافر فسفات (PBS)، از شرکت گیبکو (فرانسه) تهیه شدند. اسید استیک و اتانول مطلق از شرکت مجللی (ایران) تهیه شدند. تمام معرف‌ها و حلال‌های مورد استفاده دارای درجه خلوص آنالیزی بودند.

۲-۲- ساخت نانوالیاف و بارگذاری آزلائیک اسید

برای تهیه نانوالیاف از تکنیک الکتروریسی استفاده شد. ابتدا محلول PVA با غلظت ۱۰٪ وزنی-حجمی در آب تهیه شد. سپس محلول کیتوزان (CS) با غلظت ۲٪ وزنی-حجمی از طریق حل کردن ۲۰۰ میلی‌گرم کیتوزان در ۵ میلی‌لیتر آب حاوی ۱٪ اسید استیک و هم‌زدن به مدت ۲ ساعت تهیه گردید. محلول‌های PVA و CS با نسبت ۲۰:۸۰ مخلوط شده و مخلوط حاصل بدون بارگذاری دارو تحت فرایند الکتروریسی (دستگاه الکتروریسی فناوران نانومقیاس) با نرخ جریان ۱ mL/h، فاصله نازل تا جمع‌کننده ۱۵ cm و ولتاژ ۲۰ kV قرار گرفت. پس از تشکیل لایه

۸-۲- سنجش سازگاری خونی

خون سازگاری نانوالیاف به صورت برون تن با استفاده از نمونه های خون انسانی ارزیابی شد. بدین منظور، ۵ میلی گرم از هر نانوفیبر با ۲ میلی لیتر سوسپانسیون استاندارد گلبول های قرمز (مخلوطی از گلبول های قرمز معلق که با نرمال سالین به نسبت 1:10 رقیق شده بودند) مخلوط و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد. به عنوان کنترل مثبت (A_{Pos} control)، سوسپانسیون گلبول های قرمز با آب دیونیزه مخلوط شد که منجر به لیز کامل گلبول های قرمز گردید، و نرمال سالین به عنوان کنترل منفی (A_{Neg} control) مورد استفاده قرار گرفت. پس از انکوباسیون، نمونه ها با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند. سپس مایع رویی به دقت برداشت شده و جذب نوری هر نمونه (A_{test}) در طول موج ۵۴۰ نانومتر با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر اندازه گیری شد. در نهایت، درصد همولیز نمونه ها بر اساس معادله ۴ محاسبه گردید [۳۰].

$$\text{hemolysis (\%)} = \left[\frac{A_{test} - A_{Neg\ control}}{A_{Pos\ control} - A_{Neg\ control}} \right] \times 100 \quad (4)$$

۹-۲- بررسی حیات سلولی با روش MTT

حیات سلولی فرمولاسیون ها بر روی سلول های فیبروبلاست پوست انسانی با روش MTT سنجیده شد. سلول ها در DMEM-F12 حاوی ۱۰٪ سرم جنین گوساله و ۱٪ پنی سیلین / استرپتومایسین کشت داده و در ۳۷ °C انکوبه شدند. پس از رسیدن به تراکم مناسب، سلول ها ترپسینه و در چاهک های پلیت کاشته شدند و به مدت ۲۴ ساعت تثبیت شدند. سپس سلول ها در معرض فرمولاسیون ها قرار گرفتند و پس از ۲۴ و ۴۸ ساعت، میزان حیات سلولی با افزودن محلول MTT و انکوباسیون ۳ ساعته اندازه گیری شد. بلورهای فورمازان حاصل در دی متیل سولفوکساید حل و جذب نوری در ۵۷۰ nm ثبت شد. علاوه بر این، سلول های فیبروبلاست که بدون هیچ گونه تیماری در چاهک ها کشت داده شدند، به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. سپس درصد حیات سلولی بر اساس نسبت جذب نمونه به کنترل با استفاده از معادله ۵ محاسبه شد.

$$\text{Cell viability (\%)} = \left[\frac{\text{Optical density in sample well}}{\text{Optical density in control well}} \right] \times 100$$

۲-۱۰- مطالعات آماری

همه اندازه گیری ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف استاندارد (SD) گزارش شده اند و مقادیر میانگین در بالای ستون های مربوطه در شکل ها نمایش داده شدند. نمایش های گرافیکی و تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار GraphPad نسخه ۹ انجام شد. سطح معنی داری $P < 0.05$ به عنوان آستانه برای نشان دادن تفاوت های معنی دار در نظر گرفته شد، که در

Wdry وزن نانوفیبرها پیش از غوطه وری و Wwet وزن نانوفیبرها پس از گذشت زمان غوطه وری می باشد [۲۸].

$$\text{Liquid absorption} = \left[\frac{W_{wet} - W_{dry}}{W_{dry}} \right] \times 100 \quad (2)$$

۵-۲- بررسی خواص مکانیکی نانوالیاف

به منظور ارزیابی خواص مکانیکی پوشش های نانوفیبری، آزمون کشش تک محوره انجام شد. استحکام کششی نانوالیاف با استفاده از دستگاه آزمون کشش یونیورسال (UTS) اندازه گیری گردید. نمونه ها با ابعاد تقریبی ۳×۱ سانتی متر برش داده شده و با طول گیج ۱۵ میلی متر تحت بارگذاری کششی با نرخ کشش ۱۰ میلی متر بر دقیقه قرار گرفتند. داده های حاصل از آزمون برای تحلیل رفتار مکانیکی نانوالیاف ثبت و مورد بررسی قرار گرفت.

۶-۲- پروفایل رهایش آزلایک اسید از نانوالیاف

پروفایل رهایش آزلایک اسید از نانوالیاف با استفاده از روش اسپکتروسکوپی UV-Vis و در طول موج بیشینه جذب آن (۲۱۰ نانومتر) با استفاده منحنی استاندارد جذب بر حسب غلظت آزلایک اسید در محیط PBS تعیین شد. نانوالیاف در حجم مشخصی (تحت شرایط سینک) از بافر فسفات سالین حاوی ۰.۲٪ تویین ۸۰ غوطه ور شد. در فواصل زمانی از پیش تعیین شده (۱، ۲، ۳، ۶، ۱۲، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت)، نمونه هایی از محیط رهایش برداشت و با حجم معادل بافر تازه جایگزین گردید. غلظت آزلایک اسید آزاد شده در هر نمونه به روش UV-Vis اندازه گیری و رهایش تجمعی محاسبه شد. در نهایت، با رسم مقدار ترکیب آزاد شده بر حسب زمان، پروفایل رهایش آزلایک اسید از نانوالیاف ارزیابی گردید.

۷-۲- تعیین پروفایل تخریب نانوالیاف

نرخ تخریب پوشش های نانوفیبری PVA/CS خالی و بارگذاری شده با آزلایک اسید از طریق اندازه گیری اتلاف جرمی ارزیابی شد. بدین منظور، نمونه ها در ابعاد ۳×۳ سانتی متر مربع در بافر فسفات سالین (pH=7.4) در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و با تکان دهی ملایم انکوبه شدند. در زمان های از پیش تعیین شده، نمونه ها خارج، خشک و (۵٪) کشی ۱.۰۰× درصد کاهش وزن به عنوان شاخص نرخ تخریب با استفاده از معادله ۳ محاسبه گردید، که W_t و W_i به ترتیب وزن اولیه پوشش نانوفیبری را قبل و بعد از تخریب نشان می دهند [۲۹].

$$\text{Weight loss (\%)} = \left[\frac{W_i - W_t}{W_i} \right] \times 100 \quad (3)$$

۳-۱- بررسی اندازه قطر و مورفولوژی نانوالیاف

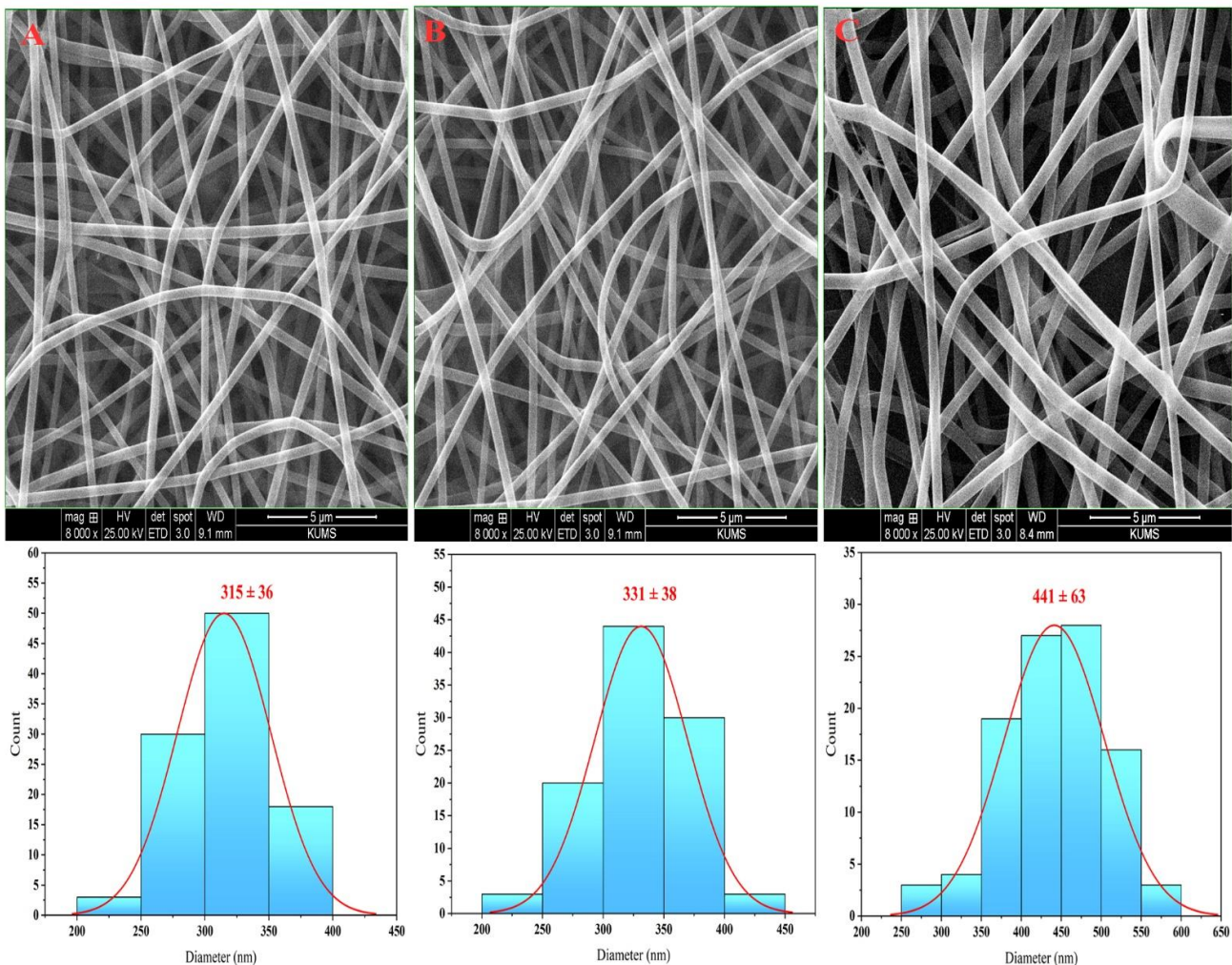
در این مطالعه، ابتدا نانوالیاف PVA/CS خالی (بارگذاری نشده) با روش الکتروریسی تهیه شد و تأثیر بارگذاری مقادیر مختلف آزلایک اسید بر مورفولوژی و توزیع قطر فیبرها بررسی گردید. تصاویر میکروسکوپ الکترونی و سنجش توزیع اندازه قطر نانوالیافها (شکل ۱) نشان دادند که الکتروریسی محلول PVA/

آن "ns" نشان دهنده $P > 0.05$ ؛ * نشان دهنده $P < 0.05$ ؛ ** نشان دهنده $P < 0.01$ ؛ *** نشان دهنده $P < 0.001$ و **** نشان دهنده $P < 0.0001$ است.

۳- نتایج و بحث

سطح به حجم بالا هستند که شباهت زیادی به ماتریکس خارج سلولی طبیعی دارند. این ویژگی، محیطی ایده آل برای چسبندگی، تکثیر و مهاجرت سلولی فراهم کرده و موجب بهبود زیست سازگاری و تسریع روند ترمیم زخم می شود. علاوه بر این، تخلخل بالا و سطح گسترده نانوالیاف، امکان بارگذاری و رهایش کنترل شده عوامل درمانی را فراهم می کند، که باعث تقویت عملکرد پوشش زخم از جمله تسریع تکثیر سلولی، رگ زایی و بازسازی بافت می گردد [۳۱] و [۳۲].

CS منجر به تولید الیاف همگن با سطح صاف و توزیع قطر 315 ± 36 نانومتر شد. افزودن ۱۰٪ وزنی آزلایک اسید متوسط قطر را به 331 ± 38 نانومتر افزایش داد و مورفولوژی استوانه ای کشیده حفظ شد، در حالی که ۲۰٪ وزنی آزلایک اسید قطر فیبرها را به 441 ± 63 نانومتر رساند و برخی فیبرها خمیده و غیرکشیده شدند. مقادیر بالاتر از ۲۰٪ وزنی دارو باعث ایجاد فیبرهای غیرهمگن با بید و قطره شد. بنابراین، برای حفظ یکنواختی و کیفیت مورفولوژیکی، حداکثر بارگذاری آزلایک اسید ۲۰٪ وزنی انتخاب شد. این نانوالیاف الکتروریسی شده دارای ساختار سه بعدی متخلخل با نسبت

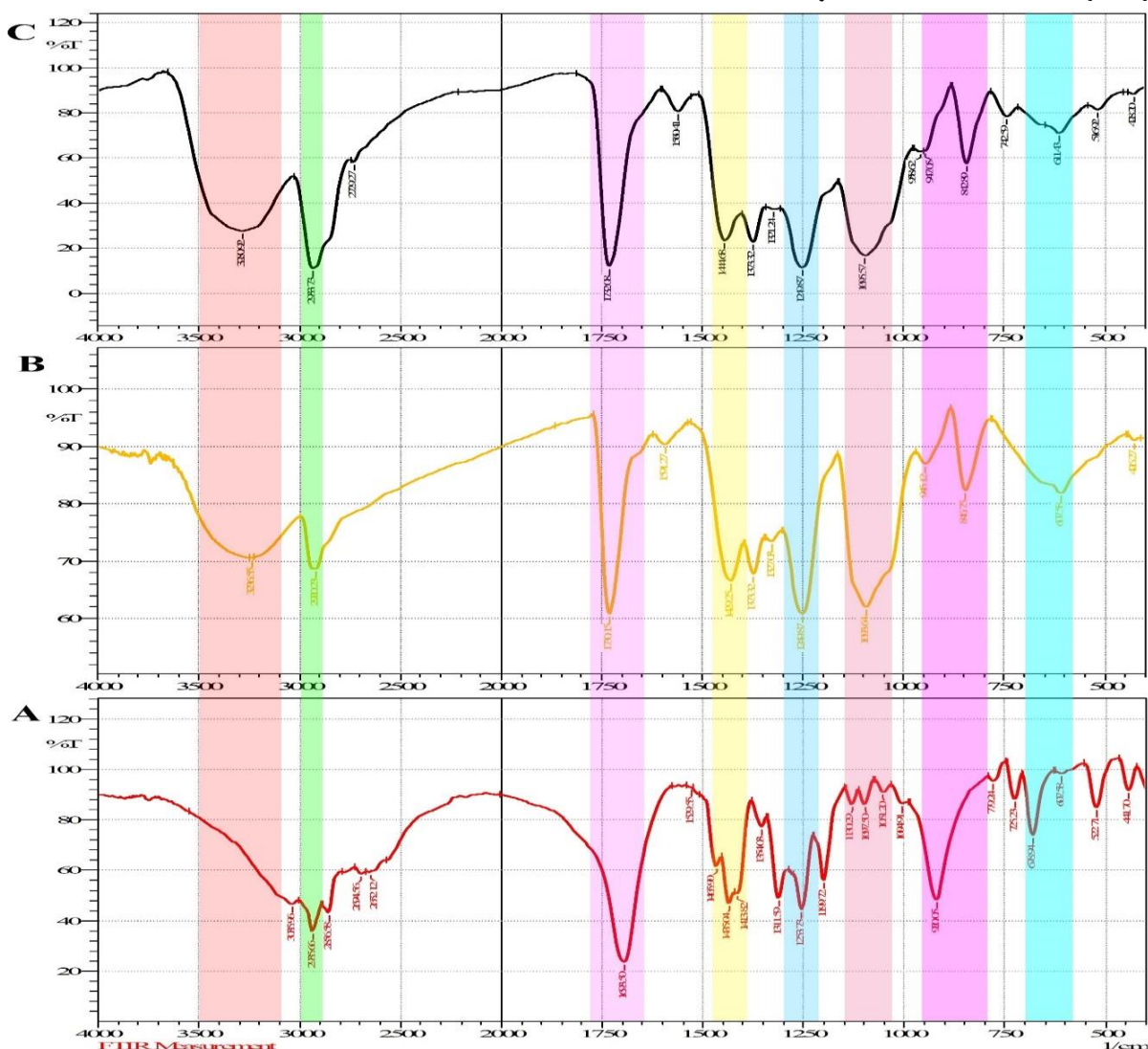


شکل ۱- تصاویر میکروسکوپی بدست آمده از نمونه ها، A: نانوفیبرهای آزاد PVA/CS بدون بارگذاری، B: نانوفیبرهای حاوی آزلایک اسید ۱۰٪ wt، C: نانوفیبرهای حاوی آزلایک اسید ۲۰٪ wt به همراه هیستوگرام توزیع قطر نمونه ها در زیر آنها.

۳-۲- بررسی گروه‌های شیمیایی اجزای نانوالیاف

برای بررسی گروه‌های عاملی و تعامل بین اجزای تشکیل دهنده نانوفیبرها و تایید وجود آزلایک اسید در الیاف نهایی، طیف سنجی FTIR انجام شد و طیف‌های به دست آمده مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت (شکل ۲). طیف FT-IR آزلایک اسید خالص پیک‌های مشخصه C-H (2935 cm^{-1}) و C=O (1693 cm^{-1}) را نشان داد [۳۳]. نانوالیاف PVA/CS آزاد دارای پیک‌های C-O-C (1093 cm^{-1}) و C=O (1749 cm^{-1})، CH₂ (1450 cm^{-1}) و C=O (1730 cm^{-1}) و باند گسترده O-H/N-H (3236 cm^{-1}) هستند که ساختار پلیمرها را تایید می‌کند [۱۸]. پس از بارگذاری آزلایک اسید، باندهای گسترده O-H/N-H

مشاهده شد که نشان‌دهنده تشکیل پیوندهای هیدروژنی و حضور موفق آزلایک اسید در ماتریس است، و تغییرات در ناحیه cm^{-1} بیانگر برهم‌کنش مولکولی میان گروه‌های پلیمر و دارو می‌باشد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که آزلایک اسید به‌طور یکنواخت در نانوفیبر توزیع شده و برهم‌کنش‌های هیدروژنی قوی با PVA/CS دارد، که می‌تواند پایداری ساختاری، رهاسازی کنترل‌شده دارو و زیست‌سازگاری نانوفیبرها را بهبود بخشد و کاربرد آن را در پوشش‌های زخم و دارورسانی موضعی تضمین کند.

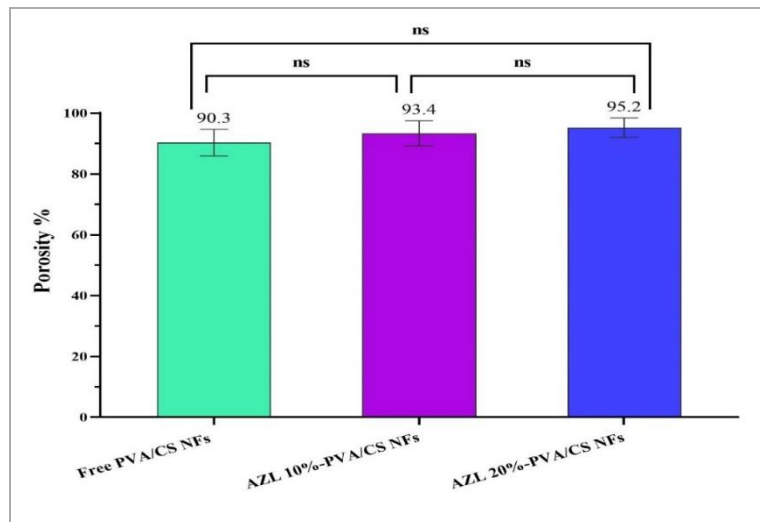


شکل ۲- طیف‌های FTIR نمونه‌های مختلف در بازه عدد موج $4000-400\text{ cm}^{-1}$: (A) آزلایک اسید آزاد، (B) نانوفیبر PVA/CS آزاد، (C) نانوفیبر PVA/CS حاوی آزلایک اسید.

۳-۳- ارزیابی تخلخل، زاویه تماسی و جذب مایع

به هم پیوسته، تبادل گازها و مواد مغذی، بقای سلولی و جلوگیری از نفوذ میکروارگانیسم‌ها را تسهیل می‌کند. نانوالیاف حاوی آزلائیک اسید با تخلخل بیش از ۹۰٪، معماری بسیار متخلخلی نشان دادند که تنفس سلولی و تبادل اکسیژن را بهبود داده و باعث جذب و نگهداری قوی مایعات و ترشحات محل زخم می‌شود [۳۴ و ۳۵].

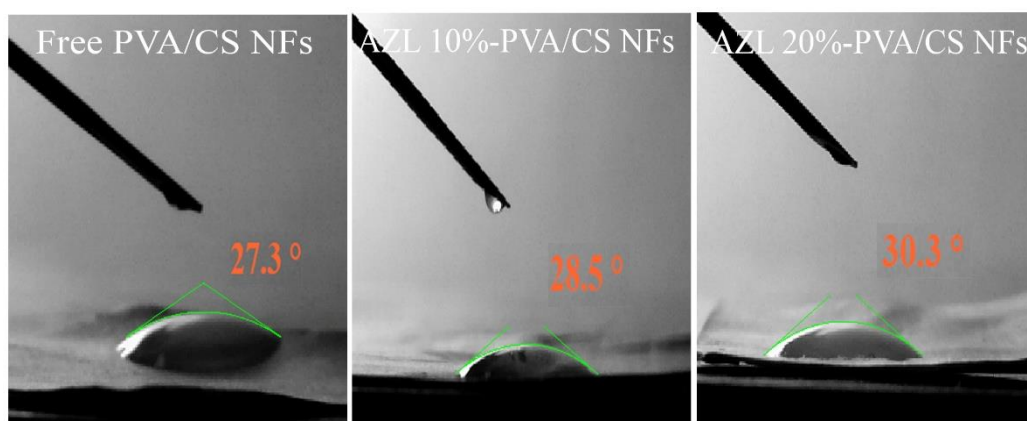
همانطور که در شکل ۳ نشان داده شده است میانگین تخلخل برای نمونه های نانوفیبرهای آزاد PVA/CS، نانوفیبرهای حاوی آزلائیک اسید wt% ۲۰ و ۱۰ و نانوفیبرهای حاوی آزلائیک اسید wt% ۲۰ به ترتیب برابر با ۹۰/۳ درصد، ۹۳/۴ درصد و ۹۵/۲ درصد از کل حجم نانو الیاف بوده است که نشان از مقدار بسیار بالای تخلخل پوشش های نانوفیبری تهیه شده می باشد. تخلخل بالا از ویژگی های اساسی نانوالیاف است که با ایجاد منافذ



شکل ۳- مقادیر تخلخل نمونه های نانوالیاف ساخته شده.

found. (۴)، که نشان از سطوحی کاملاً آبدوست بوده و پخش شونده سریع و کامل مایعات بر روی آن دارد. این ویژگی می‌تواند امکان جذب ترشحات زخم و حفظ رطوبت مناسب در بستر زخم را فراهم آورد و شرایط مطلوبی برای برهم کنش سلولی و تسهیل فرآیند ترمیم زخم فراهم کند [۳۶].

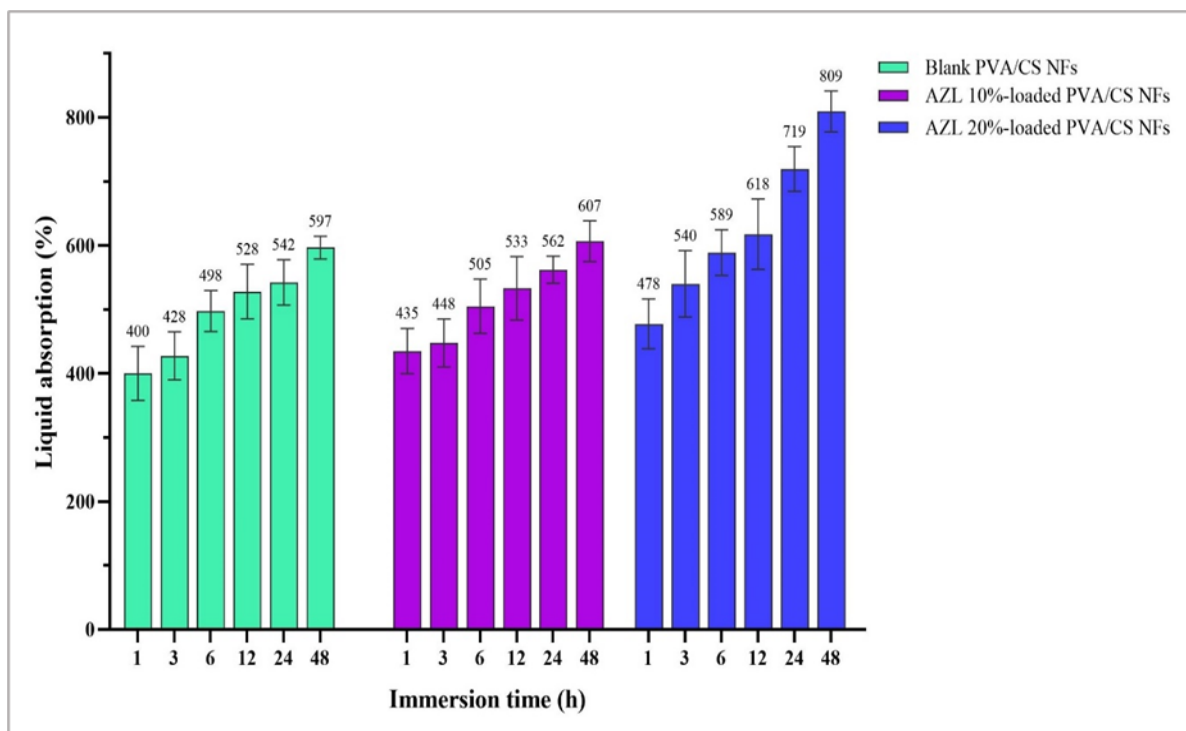
همچنین مقادیر زاویه تماسی برای نمونه های نانوفیبرهای آزاد PVA/CS، نانوفیبرهای حاوی آزلائیک اسید wt% ۱۰ و نانوفیبرهای حاوی آزلائیک اسید wt% ۲۰ به ترتیب برابر با ۲۷/۳ درجه، ۲۸/۵ درجه و ۳۰/۳ درجه بوده است (Error! Reference source not



شکل ۴- مقادیر زاویه تماسی نمونه ها با روش قطره معلق.

همچنین پس از ۴۸ ساعت غوطه وری به حدود ۸۰۹ درصد رسید. این نتایج قابلیت بسیاری بالای جذب مایع و حفظ آن توسط نانوالیاف تهیه شده را به اثبات رساند. پوشش‌های زخم مؤثر باید با جذب و نگهداری ترشحات، محیطی مرطوب در بستر زخم ایجاد کنند که این امر نقش مهمی در دبریدمان اتولیتیک، کاهش درد، جلوگیری از چسبندگی و تسریع گرانولاسیون و اپیتلیال‌سازی دارد. نانوالیاف حاوی آزلائیک اسید با نشان‌دادن ظرفیت جذب مایع بالا، توانایی مناسبی در حفظ رطوبت و بهبود فرآیند ترمیم زخم از خود نشان می‌دهند [۳۷ و ۳۸].

قابلیت جذب مایع نانوالیاف تهیه شده با استفاده از روش غوطه وری در شکل ۵ نشان داده شده است. در غوطه وری ۱ ساعت، میانگین درصد جذب مایع برای نمونه نانوالیاف PVA/CS آزاد حدود ۴۰۰ درصد بود که پس از گذشت زمان ۴۸ ساعت به میانگین ۵۹۷ درصد رسیده است. برای نانوفیبرهای حاوی آزلائیک اسید ۱۰ wt% پس از گذشت زمان ۱ ساعت درصد جذب مایع ۴۳۵ درصد بوده که پس از گذشت زمان ۴۸ ساعت به ۶۰۷ درصد رسیده است. درحالی‌که نانوفیبرهای حاوی آزلائیک اسید ۲۰ wt% در زمان غوطه وری ۱ ساعت ۴۷۸ درصد جذب مایع مشاهده شده و

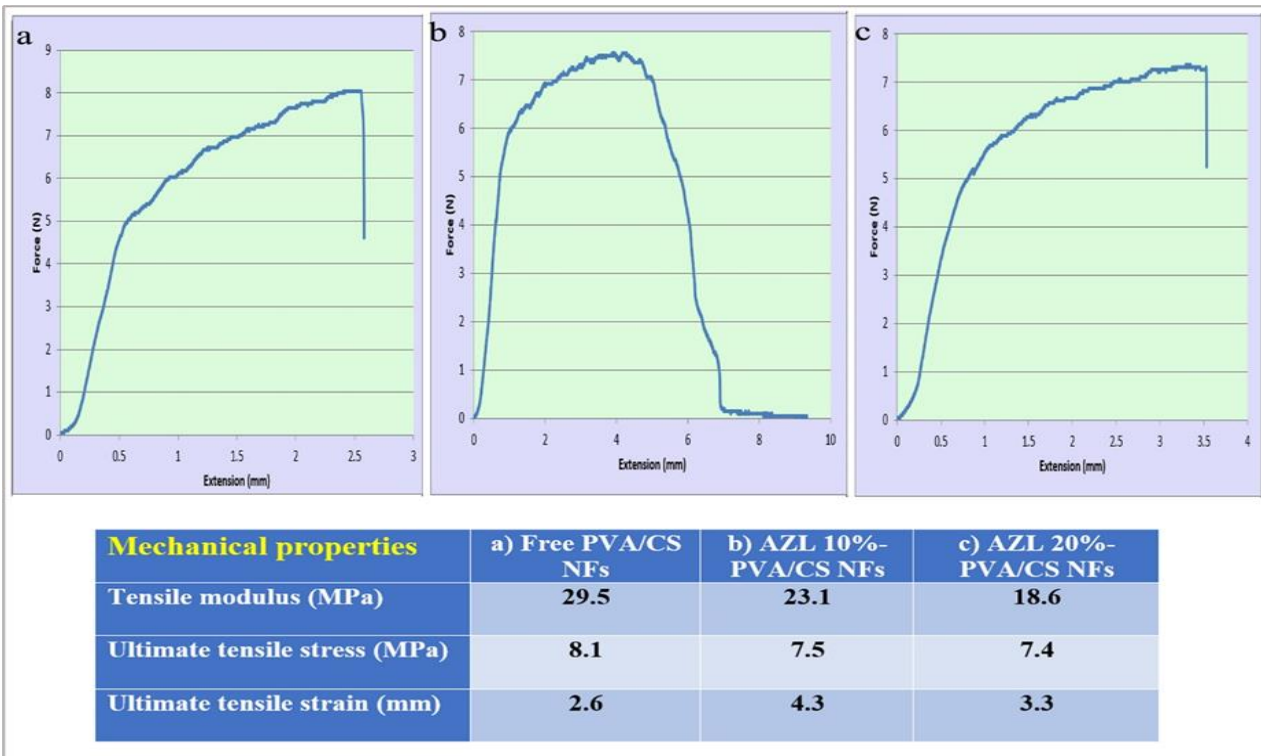


شکل ۵- ظرفیت جذب مایع نمونه‌های نانوالیاف ساخته شده در زمان‌های غوطه وری مختلف.

۳-۴- مقادیر پارامترهای مکانیکی

بود. این پارامترها برای نانوالیاف حاوی آزلائیک اسید ۱۰ wt% به ترتیب ۲۳،۱ مگاپاسکال، ۷/۵ مگاپاسکال و ۴/۳ میلی‌متر (۲۸/۷ درصد) بود. همچنین این پارامترها برای نانوالیاف حاوی آزلائیک اسید ۲۰ wt% به ترتیب ۱۸/۶ مگاپاسکال، ۷/۴ مگاپاسکال و ۳/۳ میلی‌متر (۲۲ درصد) بود. این نتایج نشان از مقادیر بالای پارامترهای مکانیکی حتی پس از بارگذاری با آزلائیک اسید دارد که مناسب مصارف پوشش‌های پوستی می‌باشند.

استحکام و داشتن خواص مکانیکی مناسب برای حفظ ساختار نانوالیاف در خلال کاربرد بسیار حائز اهمیت است، بنابراین پارامترهای خواص مکانیکی نمونه‌های نانوالیاف تهیه شده با تست نیرو-کشش مورد سنجش قرار گرفت که در شکل ۶ نشان داده شده‌اند. میانگین مدول کششی (Elastic modulus)، تنش کششی نهایی (Elastic modulus)، و کرنش کششی نهایی (Ultimate tensile strain) نانوالیاف PVA/CS آزاد به ترتیب ۲۹/۵ مگاپاسکال، ۸/۱ مگاپاسکال و ۲/۶ میلی‌متر (۱۷/۳ درصد)

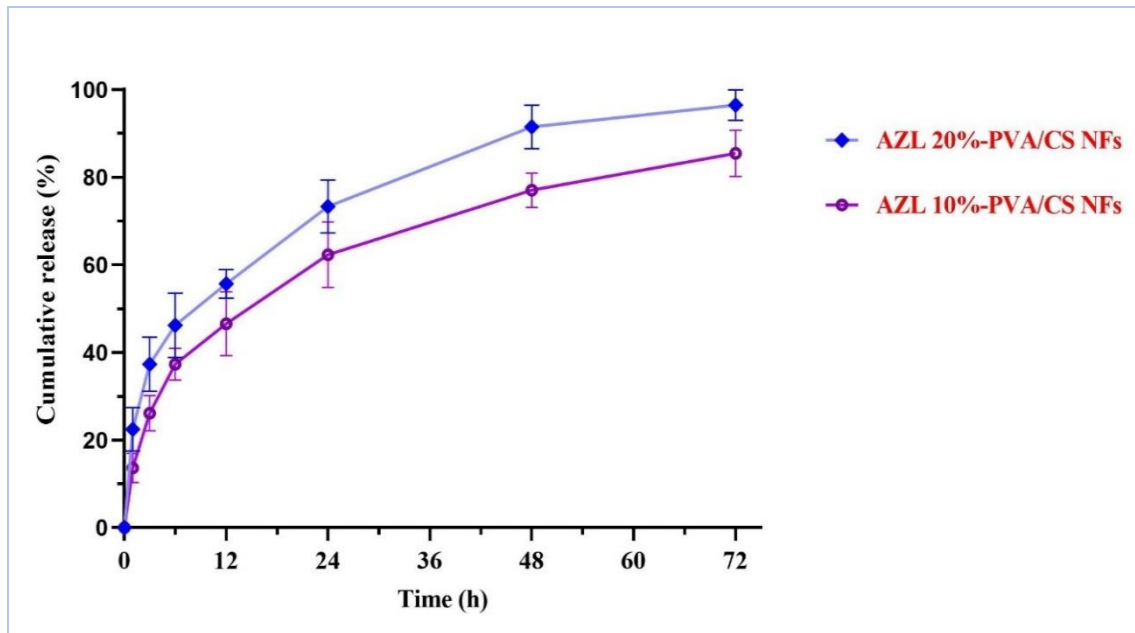


شکل ۶- خواص مکانیکی برحسب نمودارهای کشش-نیرو نمونه ها، (a) نانوفیبرهای PVA/CS آزاد، (b) نانوالیاف حاوی آزلائیک اسید ۱۰ wt% و (c) نانوفیبرهای حاوی آزلائیک اسید ۲۰ wt% به همراه مقادیر پارامترهای مکانیکی آنها.

۳-۶- پروفایل رهایش آزلائیک اسید از نانوالیاف

اثربخشی اولیه درمان اهمیت دارد. پس از این مرحله، رهایش به صورت آهسته و پایدار تا ۷۲ ساعت ادامه یافت که بیانگر محصورشدن دارو در ماتریکس پلیمری است که برای کاربردهای موضعی پوستی چند روزه حائز اهمیت است. به طور کلی، نانوالیاف PVA/CS حامل‌های مناسبی برای رهایش کنترل شده آزلائیک اسید بوده و با تنظیم غلظت دارو می‌توان میزان و سرعت رهایش را کنترل و کارایی درمانی را افزایش داد [۳۹ و ۴۰].

پروفایل رهایش آزلائیک اسید از نانوالیاف تهیه شده در شکل ۷ نشان داده شده است. در نانوالیاف حاوی ۱۰٪ آزلائیک اسید، میزان رهایش به ترتیب حدود ۲۶٪ در ۳ ساعت، ۴۶٪ در ۱۲ ساعت و ۸۵٪ در ۷۲ ساعت گزارش شد، درحالی‌که در نانوالیاف حاوی ۲۰٪ آزلائیک اسید این مقادیر حدود ۳۷٪ در ۳ ساعت، ۵۵٪ در ۱۲ ساعت، ۷۷٪ در ۲۴ ساعت و ۹۷٪ در ۷۲ ساعت بود. هر دو فرمولاسیون رهایش اولیه سریعی نشان دادند که ناشی از حضور دارو در سطح یا نزدیک سطح نانوالیاف است و برای

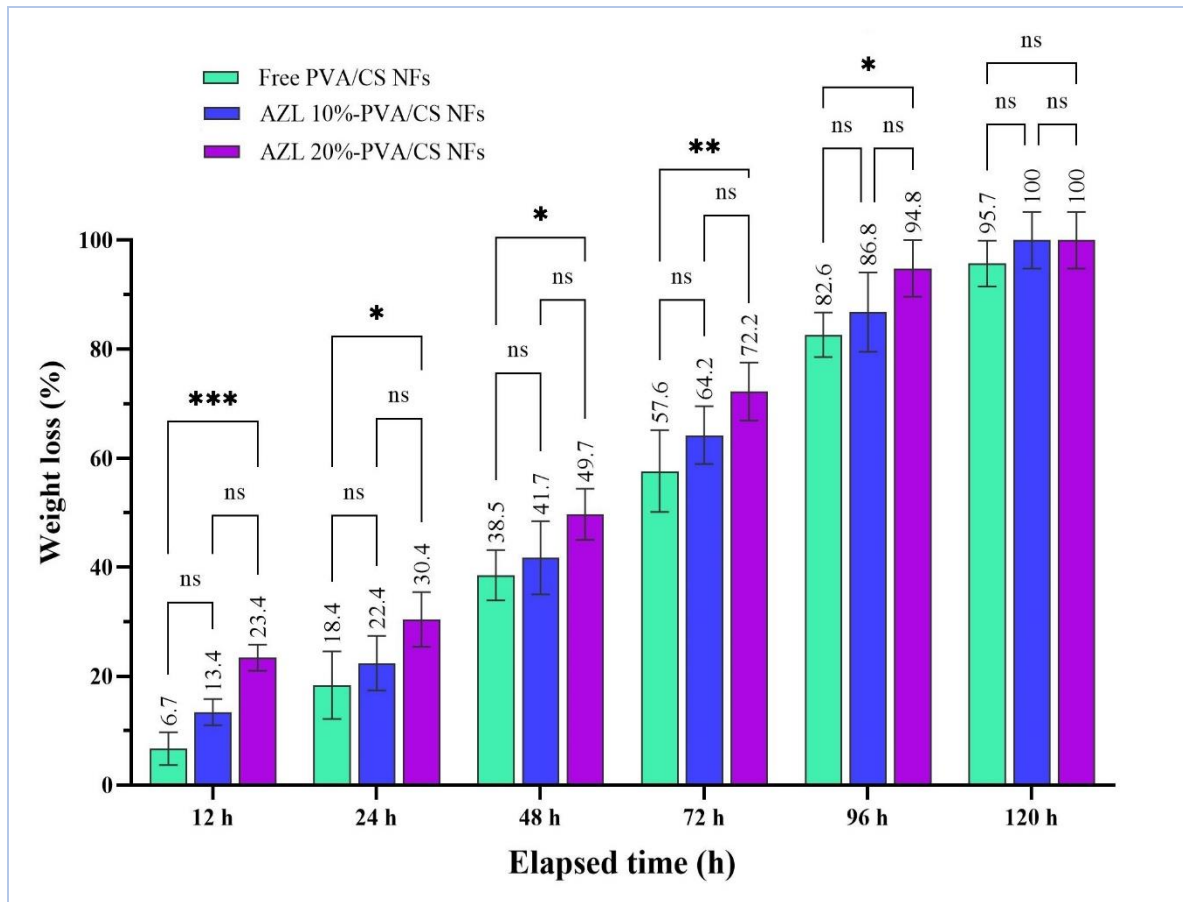


شکل ۷- پروفایل رهایش تجمعی آزلائیک اسید از نانوالیاف AZL-PVA/CS در دو مقدار بارگذاری متفاوت در طول زمانی ۷۲ ساعت.

۳-۶ پروفایل تخریب پذیری نانوفیبرها

داده‌ها نشان می‌دهند که حضور آزلائیک اسید باعث افزایش سرعت تخریب و تخریب پایدار ساختار نانوالیاف می‌شود و با افزایش غلظت از ۱۰ به ۲۰ درصد، نرخ تخریب به طور مشهودی افزایش می‌یابد. تخریب قابل کنترل نانوالیاف، یک عامل حیاتی در طراحی پوشش‌های زخم است؛ زیرا فرایند تخریب آهسته و پایدار، اجازه می‌دهد داروهای فعال مانند آزلائیک اسید به صورت تدریجی آزاد شده و رطوبت و شرایط مناسب برای ترمیم بافت حفظ شود. همچنین، افزایش میزان آزلائیک اسید ضمن تسریع تخریب، می‌تواند آزادسازی دارو را بهینه کند و اثربخشی درمان را در طول زمان افزایش دهد [۴۱ و ۴۲].

نرخ تخریب زخم‌پوش نقش کلیدی در فرایند التیام زخم و کاهش نیاز به تعویض پوشش دارد. تخریب‌پذیری نانوالیاف سنتز شده با اندازه‌گیری درصد کاهش وزن به عنوان شاخص ارزیابی شد. هم‌طور که در شکل ۸ نانوالیاف خالی PVA/CS پس از ۱۲ ساعت حدود ۶/۷ درصد کاهش وزن داشت و پس از ۱۲۰ ساعت تقریباً به ۹۵ درصد رسید. در نانوالیاف حاوی ۱۰ درصد آزلائیک اسید، کاهش وزن ۱۲ ساعت اولیه حدود ۱۳ درصد و پس از ۹۶ ساعت به ۸۷ درصد رسید و نهایتاً در ۱۲۰ ساعت تخریب کامل رخ داد. نانوالیاف با ۲۰ درصد آزلائیک اسید، تخریب ۱۲ ساعت اولیه حدود ۲۳ درصد، ۹۶ ساعت حدود ۹۵ درصد و نهایتاً در ۱۲۰ ساعت کامل بود. این

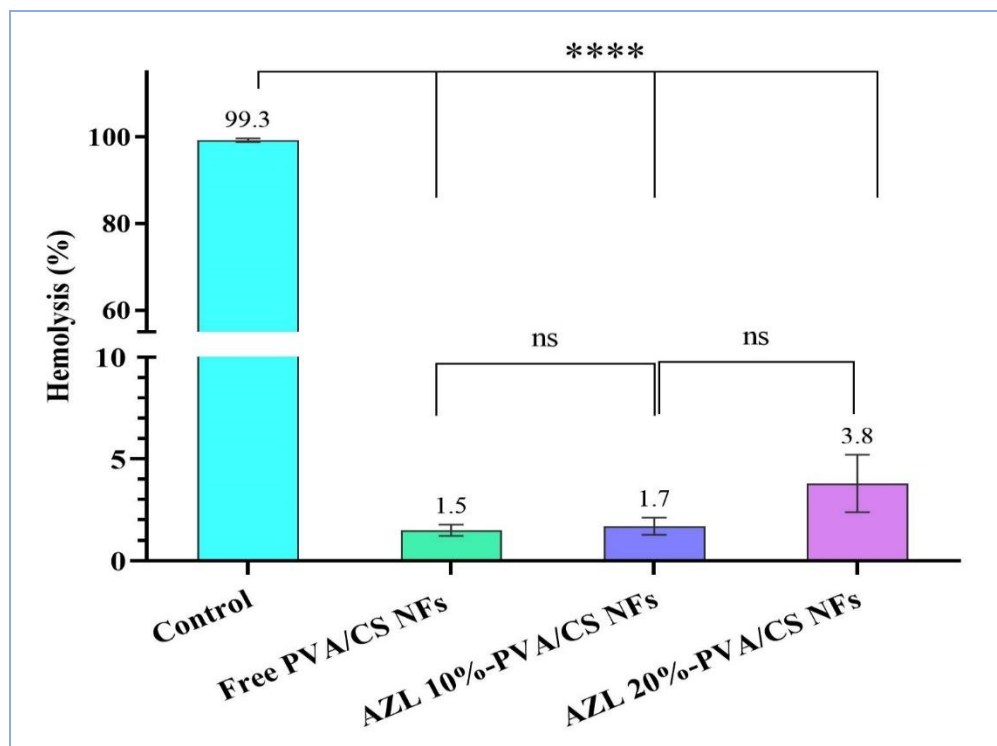


شکل ۸- درصد کاهش وزن (میزان تخریب) پوشش های نانوفیبری تهیه شده در PBS در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و زمان های مختلف.

۳-۷- میزان سازگاری خونی نانوفیبرها

منجر به همولیز ۳/۸ درصد شدند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که هر دو پوشش نانوالیاف PVA/CS آزاد و نانوالیاف حاوی ۱۰ درصد آزلاپیک اسید مقادیر همولیز بسیار پایینی را در محدوده رضایت‌بخش کمتر از ۲ درصد نشان می‌دهند و بارگیری آزلاپیک اسید تا محدوده ۱۰ درصد وزنی باعث همولیز قابل توجهی نمی‌شود، ولی بارگذاری مقادیر بیشتر در محدوده ۲۰ درصد وزنی مقدار کمی می‌تواند لیز سلول های قرمز خون ایجاد کند که در طبقه بندی مواد کمی همولیتیک قرار می‌گیرد. از این رو، ماهیت غیرهمولیتیک پوشش های تهیه شده به دست آمده تایید شد و مشخص شد که برای تماس مستقیم با محل زخم سازگار و مناسب است [۴۳ و ۴۴].

یک پانسمان ایده آل زخم نباید به گلبول های قرمز محل زخم آسیب برساند. میزان آزادسازی هموگلوبین به عنوان شاخصی از آسیب به گلبول های قرمز به روش فتوسکتروسکوپی تعیین می شود و سپس بر طبق دستورالعمل های استاندارد موادی با همولیز بیشتر از ۵ درصد به عنوان همولیتیک، ۲-۵ درصد کمی همولیتیک و کمتر از ۲ درصد به عنوان مواد غیر همولیتیک در نظر گرفته می شوند [۳۰]. نتایج نشان داد (شکل ۹) که میزان همولیز در حضور نانوالیاف PVA/CS آزاد ۱/۵ درصد بود، و برای پوشش حاوی نانوالیاف حاوی ۱۰ درصد آزلاپیک اسید ۱/۷ درصد همولیز در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. درحالیکه نانوالیاف حاوی ۲۰ درصد آزلاپیک اسید

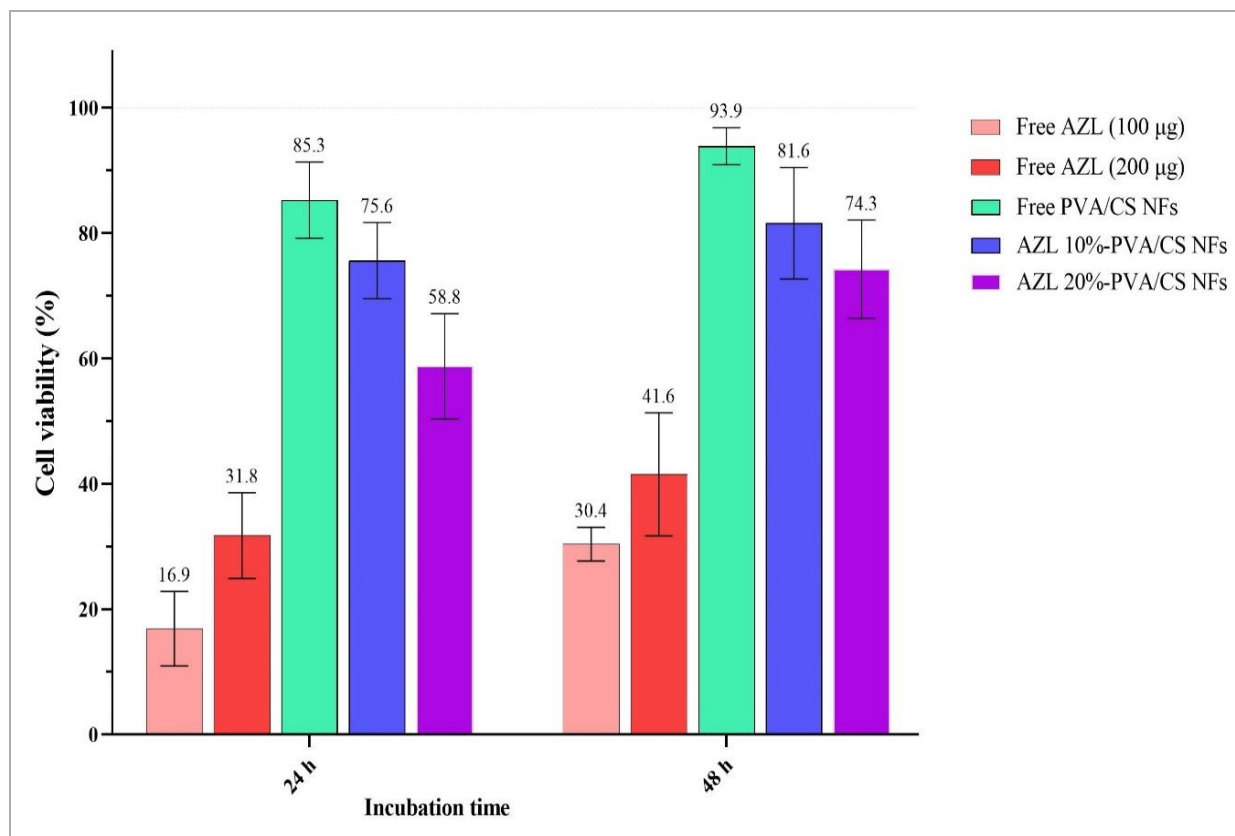


شکل ۹- مقادیر درصد همولیز نانوفیبرهای تهیه شده نسبت به گروه کنترل مثبت.

۸-۳- ارزیابی زنده ماندن سلول های فیبروبلاست پوستی

درصد به ترتیب در زمان های انکوباسیون ۲۴ و ۴۸ ساعت از خود نشان دادند. پوشش های نانوفیبری بارگذاری شده با آزلائیک اسید نسبت به فرم آزاد در هر دو زمان انکوباسیون حیات سلولی بیشتری را ایجاد کردند و همچنین نانوفیبرهای حاوی ۱۰ درصد آزلائیک اسید نسبت به نانوفیبرهای حاوی ۲۰ درصد آزلائیک اسید حیات سلولی بیشتری نشان داد. نتایج MTT نشان داد آزلائیک اسید به فرم آزاد اثر سیتوتوکسیک وابسته به دوز بر فیبروبلاست ها دارد، در حالی که بارگذاری آن در نانوفیبرهای PVA/CS موجب افزایش معنی دار حیات سلولی و زیست سازگاری شد. این بهبود به آزادسازی کنترل شده دارو و جلوگیری از ایجاد غلظت های موضعی سمی نسبت داده می شود. کاهش حیات سلولی در نانوفیبرهای حاوی ۲۰٪ آزلائیک اسید نسبت به نمونه های ۱۰٪ نشان می دهد که میزان بارگذاری دارو نقش تعیین کننده ای در زیست سازگاری پوشش های نانوفیبری دارد [۴۵-۴۷].

پس از قرار گرفتن سلول های فیبروبلاست پوست انسانی در معرض نمونه ها شامل آزلائیک به فرم آزاد (معادل مقادیر بارگذاری شده در نانوفیبر)، نانوفیبرهای بارگذاری شده ۱۰ و ۲۰ درصد آزلائیک اسید، میزان حیات سلول ها پس از زمان های انکوباسیون ۲۴ و ۴۸ ساعت با روش رنگ سنجی MTT سنجش شد (Error! Reference source not found. ۱۰). نانوفیبر آزاد میزان حیات سلولی برابر ۸۵/۳ درصد و ۹۳/۹ درصد به ترتیب در زمان های انکوباسیون ۲۴ و ۴۸ ساعت از خود نشان دادند که درصد حیات سلولی بالای می باشد. داروهای آزلائیک به فرم آزاد در دو مقدار ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم در زمان انکوباسیون ۲۴ ساعت به ترتیب ۱۶/۹ و ۳۱/۸ درصد حیات سلولی ایجاد کردند، درحالی که در زمان انکوباسیون ۴۸ ساعت این مقادیر به ترتیب باعث ۳۰،۴ و ۴۱،۶ درصد حیات سلولی شدند. نانوفیبرهای حاوی ۱۰ درصد آزلائیک اسید در زمان انکوباسیون ۲۴ ساعت ۷۵،۶ درصد حیات سلولی و زمان انکوباسیون ۴۸ ساعت ۸۱/۶ درصد حیات سلولی فراهم آوردند. به علاوه نانوفیبرهای حاوی ۲۰ درصد آزلائیک اسید میزان حیات سلولی برابر ۵۸/۸ درصد و ۷۴/۳



شکل ۱۰- نتایج میزان حیات سلولی (سلول های فیبروبلاست انسانی) تحت تیمار با فرمولاسیون های مختلف پس از زمان های انکوباسیون ۲۴ و ۴۸ ساعت به همراه مقایسه های آماری بین آنها.

۴- نتیجه گیری

این مطالعه با هدف تهیه پوشش نانوفیبری موضعی حاوی آزلائیک اسید و با خصوصیات بهینه برای تسریع ترمیم زخم های پوستی باسازگاری زیستی مطلوب انجام شد. نانوالیاف پلی وینیل الکل/کیتوزان بارگذاری شده با آزلائیک اسید با استفاده از تکنیک الکتروریسی تولید گردید که منجر به تشکیل پوشش هایی با مورفولوژی منظم و قطر نانومتری یکنواخت شد. طیف سنجی مادون قرمز بارگذاری موفق آزلائیک اسید در ساختار نانوالیاف را تأیید کرد. ارزیابی های فیزیکیوشیمیایی نشان دهنده سطح کاملاً هیدروفیل، تخلخل و ظرفیت جذب مایعات بالا و همچنین استحکام مکانیکی مناسب پوشش ها بود. پروفایل رهایش دارو نشان دهنده آزادسازی پیوسته و آهسته آزلائیک اسید و تخریب کنترل شده و پایدار نانوالیاف در طول زمان بود. آزمایش های سلولی و همولیز حاکی از زیست سازگاری و خون سازگاری مطلوب پوشش های نانوفیبری بودند. نتایج این پژوهش نشان می دهد نانوالیاف حاوی آزلائیک اسید با ویژگی های فیزیکیوشیمیایی و درمانی مناسب، به عنوان پوشش مؤثر برای کنترل عفونت های پوستی و تسریع روند بهبود زخم های پیشرفته، پتانسیل بالایی دارند.

تشکر و قدردانی

این کار با حمایت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، با شماره گرنت ۴۰۲۰۴۵۲ انجام شده است و نویسندگان مقاله از حمایت های مالی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه صمیمانه قدردانی می نمایند.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله بدینوسیله اعلام می دارند که در ارتباط با انجام، تحلیل، نگارش و انتشار این پژوهش، هیچگونه تعارض منافع مالی، شخصی، علمی یا سازمانی وجود ندارد.

Journal of Nanobiotechnology. 2021;19.
<https://doi.org/10.1186/s12951-021-01065-2>

[11] Khajavi R, Abbasipour M. Controlling nanofibre morphology by the electrospinning process. In: *Electrospun nanofibers*. 2026 Jan 1 (pp. 75-89). Woodhead Publishing.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100907-9.00005-2>

[12] Xue J, Wu T, Dai Y, Xia Y. Electrospinning and Electrospun Nanofibers: Methods, Materials, and Applications. *Chemical reviews*. 2019;119:8:5298-415.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00593>

[13] Aderibigbe BA. Hybrid-based wound dressings: Combination of synthetic and biopolymers. *Polymers*. 2022;14(18):3806.
<https://doi.org/10.3390/polym14183806>

[14] Liu Y, Zhou S, Gao Y, Zhai Y. Electrospun nanofibers as a wound dressing for treating diabetic foot ulcer. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;14:130 - 43.
<https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.04.004>

[15] Teixeira MA, Amorim MTP, Felgueiras HP. Poly(Vinyl Alcohol)-Based Nanofibrous Electrospun Scaffolds for Tissue Engineering Applications. *Polymers*. 2019;12.
<https://doi.org/10.3390/polym12010007>

[16] Kalantari K, Afifi AM, Jahangirian H, Webster TJ. Biomedical applications of chitosan electrospun nanofibers as a green polymer - Review. *Carbohydrate polymers*. 2019;207:588-600. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.12.011>

[17] Ibrahim MA, Alhalafi MH, Emam E-AM, Ibrahim HM, Mosaad RM. A Review of Chitosan and Chitosan Nanofiber: Preparation, Characterization, and Its Potential Applications. *Polymers*. 2023;15.
<https://doi.org/10.3390/polym15132820>

[18] Doostan M, Maleki H, Khoshnevisan K, Baharifar H, Doostan M, Bahrami S. Accelerating healing of infected wounds with *G. glabra* extract and curcumin Co-loaded electrospun nanofibrous dressing. *Journal of Biomaterials Applications*. 2024;39:249 - 65.
<https://doi.org/10.1177/08853282241252729>

[19] Lv H, Zhao M, Li Y, Li K, Chen S, Zhao W, et al. Electrospun Chitosan-Polyvinyl Alcohol Nanofiber Dressings Loaded with Bioactive Ursolic Acid Promoting Diabetic Wound Healing.

[1] Peña OA, Martin P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2024;25:599 - 616. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00715-1>

[2] Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front biosci*. 2004 Jan 1;9(1):283-9.
<https://doi.org/10.2741/1184>

[3] Maaz Arif M, Maqsood Khan S, Gull N, Tabish TA, Zia S, Ullah Khan R, et al. Polymer-based biomaterials for chronic wound management: Promises and challenges. *International journal of pharmaceutics*. 2021;120270.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120270>

[4] Kaiser P, Wächter J, Windbergs M. Therapy of infected wounds: overcoming clinical challenges by advanced drug delivery systems. *Drug Delivery and Translational Research*. 2021;11:1545 - 67.
<https://doi.org/10.1007/s13346-021-00932-7>

[5] Sood A, Granick MS, Tomaselli NL. Wound dressings and comparative effectiveness data. *Advances in wound care*. 2014;3(8):511-29.
<https://doi.org/10.1089/wound.2012.0401>

[6] Laurano R, Boffito M, Ciardelli G, Chiono V. Wound dressing products: A translational investigation from the bench to the market. *Engineered Regeneration*. 2022;3(2):182-200.
<https://doi.org/10.1016/j.engreg.2022.04.002>

[7] Wang J, Windbergs M. Functional electrospun fibers for the treatment of human skin wounds. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2017;119:283-99.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.07.001>

[8] Kumar A, Behl T, Chadha S. A rationalized and innovative perspective of nanotechnology and nanobiotechnology in chronic wound management. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020;60:101930.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101930>

[9] Kamble P, Sadarani B, Majumdar A, Bhullar SK. Nanofiber based drug delivery systems for skin: A promising therapeutic approach. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2017;41:124-33.
<https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2017.07.003>

[10] Maleki H, Khoshnevisan K, Sajjadi-Jazi SM, Baharifar H, Doostan M, Khoshnevisan N, et al. Nanofiber-based systems intended for diabetes.

- macromolecules. 2018;116:774-85.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.099>
- [29] Guo F, Zhang H, Qiu G, Zuo H, Chen G, Lou Y-l, et al. Fabrication of LaCl₃-containing nanofiber scaffolds and their application in skin wound healing. *Journal of Applied Polymer Science*. 2018. <https://doi.org/10.1002/APP.46672>
- [30] Doostan M, Doostan M, Mohammadi P, Khoshnevisan K, Maleki H. Wound healing promotion by flaxseed extract-loaded polyvinyl alcohol/chitosan nanofibrous scaffolds. *International journal of biological macromolecules*. 2022;228:506-16.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.12.228>
- [31] Bhardwaj N, Kundu SC. Electrospinning: a fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnology advances*. 2010;28 3:325-47.
<https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.01.004>
- [32] Agarwal S, Wendorff JH, Greiner A. Use of electrospinning technique for biomedical applications. *Polymer*. 2008;49:5603-21.
<https://doi.org/10.1016/j.polymer.2008.09.014>
- [33] Khairudin N, Basri M, Fard Masoumi HR, Samson S, Ashari SE. Enhancing the Bioconversion of Azelaic Acid to Its Derivatives by Response Surface Methodology. *Molecules : A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry*. 2018;23.
<https://doi.org/10.3390/molecules23020397>
- [34] Udenni Gunathilake TMS, Ching YC, Ching KY, Chuah CH, Abdullah LC. Biomedical and Microbiological Applications of Bio-Based Porous Materials: A Review. *Polymers*. 2017;9.
<https://doi.org/10.3390/polym9050160>
- [35] Loh QL, Choong C. Three-Dimensional Scaffolds for Tissue Engineering Applications: Role of Porosity and Pore Size. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2013;19:485 - 502.
<https://doi.org/10.1089/ten.teb.2012.0437>
- [36] Mayet N, Choonara YE, Kumar P, Tomar LK, Tyagi C, du Toit LC, et al. A comprehensive review of advanced biopolymeric wound healing systems. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2014;103 8:2211-30.
<https://doi.org/10.1002/jps.24068>
- [37] Brett DW. A review of moisture-control dressings in wound care. *Journal of wound, ostomy, and continence nursing : official publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society*. 2006;33 6 Suppl:S3-8.
- Nanomaterials. 2022;12.
<https://doi.org/10.3390/nano12172933>
- [20] Petrovici AG, Spennato M, Bîtcă I, Péter F, Cotarcă L, Todea A, Ordodi VL. A comprehensive review of azelaic acid pharmacological properties, clinical applications, and innovative topical formulations. *Pharmaceuticals*. 2025 Aug 26;18(9):1273. <https://doi.org/10.3390/ph18091273>
- [21] Sieber MA, Hegel JK. Azelaic Acid: Properties and Mode of Action. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2013;27:9 - 17.
<https://doi.org/10.3390/ph18091273>
- [22] Feng X, Shang J, Gu Z, Gong J, Chen Y, Liu Y. Azelaic acid: mechanisms of action and clinical applications. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2024 Dec 31:2359-71.
<https://doi.org/10.2147/CCID.S485237>
- [23] Del Rosso JQ. The use of topical azelaic acid for common skin disorders other than inflammatory rosacea. *Cutis*. 2006 Feb 1;77(2 Suppl):22-4.
- [24] Sauer N, Oślizło M, Brzostek M, Wolska J, Lubaszka K, Karłowicz-Bodalska K-. The multiple uses of azelaic acid in dermatology: mechanism of action, preparations, and potential therapeutic applications. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2023;40:716 - 24.
<https://doi.org/10.5114/ada.2023.133955>
- [25] Lu X, Zhou L, Song W. Recent progress of electrospun nanofiber dressing in the promotion of wound healing. *Polymers*. 2024 Sep 13;16(18):2596.
<https://doi.org/10.3390/polym16182596>
- [26] Liu X-k, Xu H, Zhang M, Yu DG. Electrospun Medicated Nanofibers for Wound Healing: Review. *Membranes*. 2021;11.
<https://doi.org/10.3390/polym16182596>
- [27] Chakraborty PK, Adhikari J, Saha P. Facile fabrication of electrospun regenerated cellulose nanofiber scaffold for potential bone-tissue engineering application. *International journal of biological macromolecules*. 2019;122:644-52.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.216>
- [28] Chanda A, Adhikari J, Ghosh A, Chowdhury SR, Thomas S, Datta P, et al. Electrospun chitosan/polycaprolactone-hyaluronic acid bilayered scaffold for potential wound healing applications. *International journal of biological*

[46] Dwivedi C, Pandey HS, Pandey AC, Ramteke PW. Nanofibre Based Smart Pharmaceutical Scaffolds for Wound Repair and Regenerations. *Current pharmaceutical design*. 2016;22 11:1460-71.

<https://doi.org/10.2174/1381612822666151215103553>

[47] Chen X, Xu J, Qin F, Yang Z, Li X, Yu M, Li M, Wang Y, Xin W. An immunoregulation PLGA/Chitosan aligned nanofibers with polydopamine coupling basic fibroblast growth factor and ROS scavenging for peripheral nerve regeneration. *Materials Today Bio*. 2025 Apr 1;31:101543.

<https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.10>

<https://doi.org/10.1097/01.won.0000278581.53694.b6>

[38] Abdelrahman T, Newton H. Wound dressings: principles and practice. *Surgery (oxford)*. 2011 Oct 1;29(10):491-5.

<https://doi.org/10.1016/J.MPSUR.2011.06.007>

[39] Cheng Y, Farasati Far B, Jahanbakhshi M, Bahrami S, Tamimi P, Sedaghat M, et al. Exploring the potential of a polyvinyl alcohol/chitosan-based nanofibrous matrix for erythromycin delivery: fabrication, in vitro and in vivo evaluation. *RSC Advances*. 2023;13:18450 - 60. <https://doi.org/10.1039/d3ra02987e>

[40] Alotaibi BS, Khan AK, Kharaba ZJ, Yasin HKA, Yasmin R, Ijaz M, et al. Development of Poly(vinyl alcohol)-Chitosan Composite Nanofibers for Dual Drug Therapy of Wounds. *ACS Omega*. 2024;9:12825 - 34.

<https://doi.org/10.1021/acsomega.3c08856>

[41] Palani N, Vijayakumar P, Monisha P, Ayyadurai S, Rajadesingu S. Electrospun nanofibers synthesized from polymers incorporated with bioactive compounds for wound healing. *Journal of Nanobiotechnology*. 2024;22.

<https://doi.org/10.1186/s12951-024-02491-8>

[42] Lao M, Li X, Wang Y, Li J, Tian Z, Zhang J, et al. Electrospun porous nanofibers for sustained drug delivery: Degradation-controlled release through architectural design. *Colloids and surfaces B, Biointerfaces*. 2025;257:115126.

<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2025.115126>

[43] Madni A, Kousar R, Naeem N, Wahid F. Recent advancements in applications of chitosan-based biomaterials for skin tissue engineering. *Journal of Bioresources and Bioproducts*. 2021 Feb 1;6(1):11-25. <https://doi.org/10.1007/s10965-022-03121-3>

[44] Ajmal G, Bonde GV, Mittal P, Khan G, Pandey VK, Bakade BV, et al. Biomimetic PCL-Gelatin Based Nanofibers Loaded with Ciprofloxacin Hydrochloride and Quercetin: A Potential Antibacterial and Anti-oxidant Dressing Material for Accelerated Healing of a Full Thickness Wound. *International journal of pharmaceutics*. 2019:118480.

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118480>

[45] ANSI/AAMI/ISO 10993-5:2009/(R)2014; Biological evaluation of medical devices —Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity 2009.

<https://doi.org/10.2345/9781570203558>

Fabrication and physicochemical characterization of azelaic acid-loaded nanofibers and evaluation of their skin biocompatibility

Hassan Maleki* , Navid Zarei , Maryam Doostan

Nano Drug Delivery Research Center, Health Technology Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

Received: 2025-12-05

Revised: 2025-12-31

Accepted: 2026-03-16

Abstract: Impairment of the cutaneous wound healing process, particularly under conditions such as large wound size, infection, and inefficient tissue regeneration, can lead to the development of chronic wounds and pose serious health-threatening risks. In recent years, nanofibrous wound dressings with unique properties have attracted considerable attention as a novel strategy to enhance therapeutic efficacy while minimizing drug-related side effects. In the present study, poly(vinyl alcohol)/chitosan nanofibers loaded with azelaic acid were designed and fabricated for skin wound dressing applications. The nanofibers were produced via electrospinning, and their physicochemical properties, drug-release profile, degradation behavior, hemocompatibility, and cellular biocompatibility were systematically evaluated. The results demonstrated that azelaic acid loading up to 20 wt% led to the formation of uniform, and defect-free nanofibers with nanoscale diameters. The analysis confirmed favorable structural interactions between azelaic acid and the polymeric matrix. The prepared nanofibrous dressing exhibited a highly hydrophilic surface, high porosity, adequate fluid absorption capacity, and suitable mechanical strength for wound dressing applications. Furthermore, sustained drug release over 72 h, gradual degradation, excellent hemocompatibility, and a significant enhancement in fibroblast cell viability were observed. Overall, azelaic acid-loaded poly(vinyl alcohol)/chitosan nanofibers demonstrate considerable potential as a multifunctional wound dressing for accelerating cutaneous wound healing.

Keywords: Azelaic Acid, Biocompatibility, Electrospinning, Nanofiber, Wound Dressing

Corresponding Author. Email: Hasan.maleki@kums.ac.ir

How to Cite This Article:

Maleki H, Zarei N, Doostan M. Fabrication and physicochemical characterization of azelaic acid-loaded nanofibers and evaluation of their skin biocompatibility. Nanomeghyas. 2026;12(4):e736227 (In Persian). doi: 10.22034/ns.2026.2084350.1420



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