



Ferdowsi  
University of  
Mashhad

# Journal of Metallurgical and Materials Engineering

<https://jmme.um.ac.ir>



Iron&Steel  
Society of Iran

## Development of polycaprolactone/zinc oxide nanoparticles/chitosan scaffolds for skin tissue engineering and improving the mechanical properties

Research Article

Fatemezahra Kasaeian<sup>1</sup>, Narges Johari<sup>2</sup>

DOI: [10.22067/jmme.2023.81049.1104](https://doi.org/10.22067/jmme.2023.81049.1104)

### 1- Introduction

The skin, being the largest organ in the human body, plays a crucial role in various activities and functions. It serves as a protective barrier against pathogens, allows us to sense the external environment, and helps regulate body temperature. However, due to its elastic and delicate nature, the skin is susceptible to developing wounds when exposed to constant stress and strain. The human skin consists of three layers: the epidermis, dermis, and hypodermis. Therefore, in order to effectively repair damaged skin tissue, it is essential to create a structure that closely resembles living skin tissue. This structure should not only facilitate the healing process but also ensure its biological safety. The tissue engineering approach involves preparing a porous material as a scaffold or extracellular matrix for cell growth, followed by the application of growth factors. To prevent microbial invasion, promote cell migration and infiltration, and facilitate tissue ingrowth, it is necessary to design an alternative skin tissue engineering scaffold that mimics the multi-layered structure of the skin and possesses appropriate pores. In this study, a two-layer scaffold was created using polycaprolactone nanocomposite/zinc oxide nanoparticles through the solvent casting/salt particle washing method. The top layer of this scaffold is a chitosan membrane connected to the underlying porous layers using sodium hydroxide as a cross-linking agent.

### 2- Materials and methods

In this study, we aimed to create a three-layer scaffold that mimics natural skin tissue and promotes faster wound healing. To achieve this, we used a porous polymer nanocomposite made of poly( $\epsilon$ -caprolactone) and zinc oxide nanoparticles. The nanoparticles were incorporated into the scaffold at different concentrations (0%, 5%, 10%, and 15%) using the solvent casting/salt leaching method. To complete

the scaffold, a third layer made of chitosan was added as an external membrane. This layer was created by cross-linking chitosan with sodium hydroxide. To analyze the properties of the scaffolds, we conducted several tests. X-ray diffraction (XRD) was used to examine the phase structure, Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) was used to analyze chemical functional groups, and scanning electron microscopy (SEM) was used to observe the morphology of the scaffolds. Additionally, the mechanical strength of the scaffolds was evaluated by subjecting them to a compressive strength test.

### 3- Results and discussion

Figure 1 displays the results of Fourier transform infrared spectroscopic analysis regarding the composition of polycaprolactone/zinc oxide nanoparticles/chitosan scaffold. The analysis includes samples with varying weight percentages of zinc oxide nanoparticles (zero, 5, 10, and 15%) after cross-linking with sodium hydroxide.

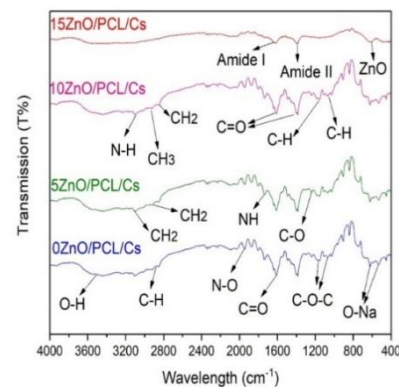


Figure 1- FTIR spectra of polycaprolactone/zinc oxide nanoparticles/chitosan scaffolds containing 0, 5, 10 and 15% by weight of zinc oxide nanoparticles after cross-linking with sodium hydroxide.

\*Manuscript received: February 10, 2023, Revised: June 10, 2023, Accepted: November, August 14, 2023.

<sup>1</sup> M.Sc. graduated, Materials Engineering group, Golpayegan College of Engineering, Isfahan University of Technology, Golpayegan, Iran.

<sup>2</sup> Corresponding Author. Assistant professor, Materials Engineering group, Golpayegan College of Engineering, Isfahan University of Technology, Golpayegan, Iran. Email Address: [n.johari@iut.ac.ir](mailto:n.johari@iut.ac.ir)

Figure 2 (a-d) exhibits scanning electron microscope images of the polycaprolactone/zinc oxide nanoparticles/chitosan nanocomposite scaffolds. These images depict samples with different weight percentages of zinc oxide nanoparticles (0, 5, 10, and 15%) after cross-linking with sodium hydroxide. The images reveal that the structure of these scaffolds is porous with open pores. Furthermore, investigations have indicated that the rough walls of these pores provide an ideal environment for tissue cell adhesion and proliferation.

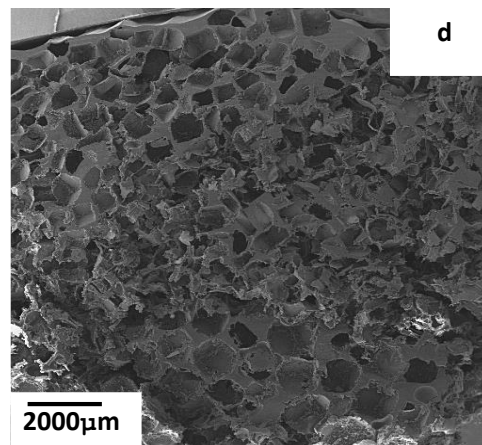
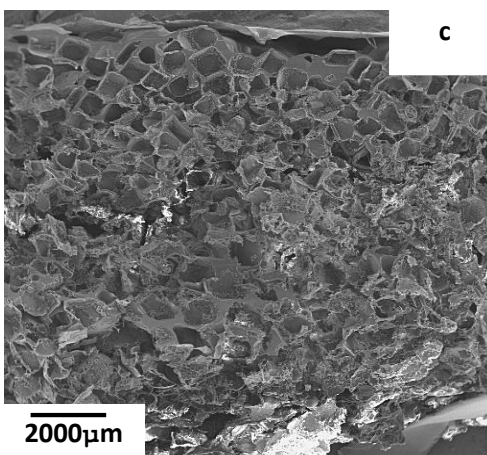
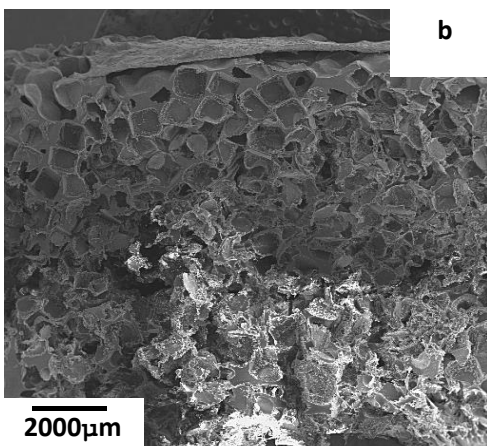
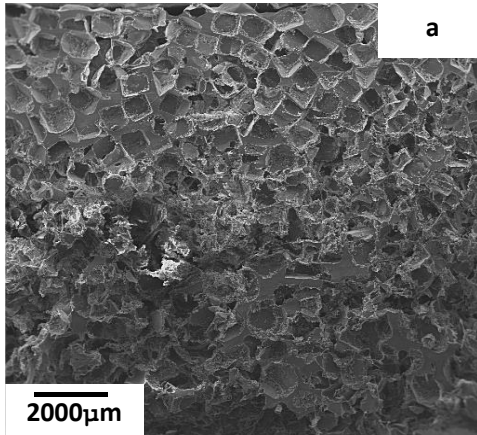


Figure 2- SEM images of polycaprolactone/zinc oxide nanoparticles/chitosan scaffolds containing a) 0, b) 5, c) 10 and d) 15% by weight of zinc oxide nanoparticles after cross-linking with sodium hydroxide.

Figure 3 demonstrates the impact of adding zinc oxide nanoparticles and cross-linking of the composite samples on the compressive strength of polycaprolactone/zinc oxide nanoparticles/chitosan scaffolds. The figure includes samples with varying weight percentages of zinc oxide nanoparticles (zero, 5, 10, and 15%). It is evident that after cross-linking with sodium hydroxide, the compressive strength increases as the weight percentage of zinc oxide nanoparticles reaches 5%.

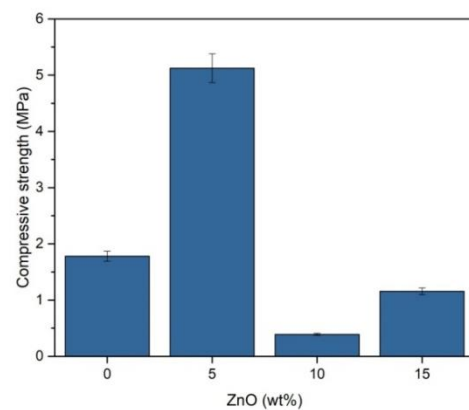


Figure 3- Changes in compressive strength of polycaprolactone/zinc oxide nanoparticles/chitosan scaffolds containing zero, 5, 10, and 15% by weight of zinc oxide nanoparticles after cross-linking with sodium hydroxide.

#### 4- Conclusion

The results obtained indicated that the porosity of the three-layered scaffolds exhibited a gradient behavior. The scaffolds containing 5 wt.% zinc oxide nanoparticles and a chitosan membrane with a cross-linking agent displayed significantly greater structural integrity, morphological cohesion, and compressive strength compared to the other scaffolds that were prepared.



توسعه داربست‌های پلی‌کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی/کیتوسان برای

مهندسی بافت پوست و بهبود خواص مکانیکی آن

مقاله پژوهشی

فاطمه‌زهره کسائیان<sup>(۱)</sup> نرگس جوهری<sup>(۲)</sup>

DOI: 10.22067/jmme.2023.81049.1104

**چکیده** بافت پوست به عنوان بزرگ‌ترین و یکی از مهم‌ترین اندام‌های بدن انسان که بیش از سایر بافت‌ها در معرض آسیب است از سه لایه اصلی اپیدرم، درم و هیپودرم تشکیل شده است. از مهندسی بافت و مواد بیولوژیکی به عنوان پشتیبان سلول می‌توان برای بازسازی بخش‌های آسیب دیده این بافت استفاده کرد. در پژوهش حاضر، به منظور الگوبرداری از بافت زنده پوست و تسریع بهبودی زخم، داربستی سه لایه ساخته شد. نانوکامپوزیت پایه پلیمری متخلخل پلی‌کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی با مقادیر صفر، ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد وزنی از نانوذرات اکسید روی در دو لایه و به روش ریخته‌گری حلال/نشستشوی نمک ساخته شد. لایه سوم از جنس کیتوسان و به صورت غشا به کمک عامل پیوند عرضی کننده هیدروکسید سدیم روی دو لایه قبلی اضافه شد. ساختار فازی، گروه عاملی شیمیایی و مورفولوژی داربست‌های ساخته شده به ترتیب با استفاده از الگوی پراش پرتو ایکس (XRD)، طیف‌سنجی مادون قرمز با تبدیل فوریه (FTIR) و میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) مورد بررسی قرار گرفتند. برای ارزیابی خواص مکانیکی، داربست‌های ساخته شده مورد آزمون استحکام فشاری قرار گرفتند. نتایج به دست آمده نشان داد که تخلخل داربست‌های سه لایه ساخته شده تا حدی به صورت گرادیانی تغییر یافته است. انسجام ساختاری، یکپارچگی مورفولوژی و استحکام فشاری داربست‌های با ۵ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی که در آنها از عامل پیوند عرضی کننده برای افزودن غشای کیتوسان استفاده شده بود به طور قابل توجهی بیشتر از سایر داربست‌های ساخته شده بود.

**واژه‌های کلیدی** داربست، مهندسی بافت پوست، پلی‌کاپرولاکتون، کیتوسان، نانوذرات اکسید روی، عامل پیوند عرضی، هیدروکسید سدیم.

Development of Polycaprolactone/zinc Oxide Nanoparticles/Chitosan Scaffolds for Skin Tissue Engineering and Improving its Mechanical Properties

Fatemezahra Kasaian

Narges Johari

**Abstract** Skin, as the largest and one of the most vital organs of the human body, which is subject to damage more than other tissues, consists of three main layers: epidermis, dermis, and hypodermis. Tissue engineering and biomaterials as cell support can be used to regenerate the damaged parts of skin. In the present study, a three-layer scaffold was made for biomimicking the native skin tissue and accelerating wound healing. Poly( $\epsilon$ -caprolactone)/zinc oxide nanoparticles as porous polymer nanocomposite containing 0, 5, 10 and 15 wt.% zinc oxide nanoparticles prepared in two layers using solvent casting/salt leaching method. The third layer of chitosan as the external membrane was added by sodium hydroxide cross-linking agent on the previous two layers. The phase structure, chemical functional group, and morphology of the prepared scaffolds were investigated using X-ray diffraction (XRD), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), and scanning electron microscopy (SEM), respectively. To evaluate the mechanical properties, the prepared scaffolds were subjected to compressive strength test. The obtained results showed that the porosity of the three-layered scaffolds was partially changed in a gradient behavior. The structural integrity, morphological cohesion, and compressive strength of the scaffolds with 5 wt.% zinc oxide nanoparticles in which the cross-linking agent was used to add the chitosan membrane were significantly higher than the other prepared scaffolds.

**Keywords:** Scaffold; Skin tissue engineering; Poly( $\epsilon$ -caprolactone); Chitosan; Zinc oxide nanoparticles; Cross-linking agent; Sodium hydroxide

\* تاریخ دریافت مقاله ۱۴۰۱/۱۱/۲۱ و تاریخ پذیرش آن ۱۴۰۲/۸/۲۵ می‌باشد.

(۱) دانش آموخته کارشناسی ارشد، گروه مهندسی مواد، دانشکده فنی و مهندسی گلپایگان، دانشگاه صنعتی اصفهان، گلپایگان، ایران.

(۲) نویسنده مسئول: استادیار، گروه مهندسی مواد، دانشکده فنی و مهندسی گلپایگان، دانشگاه صنعتی اصفهان، گلپایگان، ایران.

## مقدمه

پوست به عنوان بزرگ‌ترین اندام بدن انسان، تأثیر به‌سزایی بر فعالیت‌ها و عملکردهای مختلف انسان، مانند مراقبت در برابر عوامل بیماری‌زا، حس محیط بیرونی و تنظیم حرارت دارد [1]. با این حال، پوست به دلیل ماهیت ارتجاعی و نرمی که در قسمت‌های خارجی بدن انسان قرار می‌گیرد و با درگیری‌های بی‌وقفه مواجه می‌شود، مستعد ایجاد نقایصی است که از آن به عنوان زخم یاد می‌شود [2,3]. غشای پوست انسان به صورت مجزا به لایه‌های اپیدرم، درم و هیپودرم تقسیم می‌شود. سطح اپیدرم یک لایه سلولی انباشته شده طبقه طبقه است که از طریق اتصالات محکم به هم متصل است، در حالی که ناحیه درم حاوی ماتریس خارج سلولی است که با مواد سلولی پراکنده شده‌اند. بنابراین، برای ترمیم بافت آسیب دیده پوست لازم است تا سازه‌ای طراحی شود که تقلید شده از بافت زنده پوست باشد. در عین حال، باید شرایط ترمیم بافت آسیب دیده و ایمنی زیستی آن را فراهم کند [4].

در رویکرد مهندسی بافت یک ماده متخلخل را به عنوان داربست یا ماتریس خارج سلولی برای رشد سلول‌ها تهیه کرده و سپس عوامل رشد بر روی آن قرار می‌گیرند. در بافت‌های نرم بدن مانند پوست، لزوماً بافت جدید جایگزین داربست تخریب شده می‌شود ولی در بافت‌های سخت، می‌توان از موادی بهره گرفت که الزاماً تخریب‌پذیر نباشند [5]. وظیفه عمده و مهم یک داربست هدایت رشد و مهاجرت سلول‌ها از بافت‌های مجاور به سمت قسمت آسیب دیده یا رشد سلول‌های کاشته شده بر روی داربست قبل از پیوند می‌باشد. مطلوب است که سطح از نظر شیمیایی برای تکثیر سلولی و چسبندگی سلولی مناسب باشد [6]. یک داربست جایگزین مهندسی بافت پوست باید به گونه‌ای طراحی شود که تقلیدی از معماری چند لایه پوست با منافذ مناسب باشد تا باعث کاهش تهاجم میکروبی به بافت شده و امکان مهاجرت و نفوذ سلولی را فراهم کند و در نهایت منجر به رشد درونی بافت شود [7].

پلی‌کاپرولاکتون یک پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر و زیست‌سازگار با نرخ تخریب آهسته است که می‌تواند با سایر پلیمرها مخلوط شده و مقاومت به ترک ناشی از ضربه، آب‌دوستی، نرخ تخریب و چسبندگی سلولی آن بهبود یابد [8,9].

کیتوسان نیز یک پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر، زیست‌سازگار و غیر سمی است. علاوه بر این، دارای خواص ضد باکتریایی است.

کیتوسان با درجه خلوص مناسب در سیستم‌های آزادسازی و رهایش دارویی، همودیالیز، پوست مصنوعی، مشمع‌های دارویی، بی‌حرکتی آنزیمی، لنزهای تماسی، بانداژ چشم، ارتوپدی، نخ جراحی، دندان پزشکی و کشاورزی به کار رفته و علاوه بر آن اثراتی چون توانایی جذب چربی، کاهش گلوکز، کلسترول و تری‌گلیسرید و رفتار ضد میکروبی آن نیز گزارش شده است. با این حال نرخ انحلال پایین کیتوسان، باعث محدودیت‌هایی در کاربرد این ماده ارزشمند شده است [10,11].

گزارش شده است که کیتوسان باعث افزایش رطوبت‌پذیری و نفوذپذیری، تسریع تخریب و هیدرولیز و همچنین بهبود زیست-سازگاری پلی‌کاپرولاکتون شده است [12,13].

با این حال، خواص مکانیکی کیتوسان ضعیف است و به تنهایی قادر به حفظ یکپارچگی ساختاری آن و متورم شدن در محیط‌های آبی نیست. از مخلوط پلیمری پلی‌کاپرولاکتون/کیتوسان که خواص مکانیکی پلی‌کاپرولاکتون و خواص بیولوژیکی مطلوب کیتوسان را به هم می‌رساند، انتظار می‌رود خواص ماده را به میزان قابل توجهی بهبود بخشد [14].

در میان مواد معدنی زیست‌سازگار، نانوذرات اکسید روی به دلیل خواص ضدباکتریایی بسیار مورد توجه واقع شده‌اند. همچنین، این نانوذرات به دلیل داشتن خاصیت ضد فرابنفش، مصارف دارویی بالایی در داروهای ضد سرطان و درمان مشکلات پوستی دارند. همچنین، از این نانوذرات می‌توان برای تولید پانسمان‌های طبیعی در جهت ترمیم و درمان زخم‌ها استفاده کرد. این نانوذرات دارای قدرت چسبندگی بسیار بالا بوده و قابلیت پوشش‌دهی خوبی دارند. نانوذرات اکسید روی دارای پایداری شیمیایی بالایی نیز هستند [15]. همچنین نانوذرات اکسید روی به عنوان یک ماده زیست‌ایمن در نظر گرفته می‌شود و در شکل نانو ساختار، جذاب‌تر نیز می‌شود و امکان ایجاد نانو مواد جدید و نانو دستگاه‌ها با ویژگی‌های شیمیایی-فیزیکی منحصر به فرد را فراهم می‌کند. علاوه بر این، این مزیت ساده بودن برای سنتز با استفاده از تکنیک‌های مختلف برای تولید طیف متنوعی از نانو ساختارها مورد توجه است [16]. ساخت داربست پلی‌کاپرولاکتون و نانوذرات اکسید روی با روش شستشوی نمک یک ساختار سه بعدی مناسب است. روش شستشوی نمک یک روش ساده و با دوام برای تشکیل منافذ در داربست است. برای تهیه داربست‌های مهندسی بافت، با شسته شدن ذرات محلول یا مواد متخلخل، داربست‌هایی با اندازه منافذ مناسب، اتصال خوب منافذ و تخلخل بالا می‌توان به دست آورد [17,18].

کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی/کیتوسان، از روش ریخته‌گری حلال/ شستشوی نمک استفاده شد. برای این منظور، ابتدا نانوذرات اکسید روی به روش هم رسوبی تهیه شدند. برای این کار از محلول‌های ۰/۵ مولار نیترات روی ( $Zn(NO_3)_2$ )، ۹۸/۵ درصد، شرکت مرک) و ۲ مولار هیدروکسید سدیم (NaOH، ۹۹ درصد، شرکت مرک) استفاده شد. زمانی که نیترات روی به طور کامل حل شد و دمای آن به ۶۰ درجه سانتی‌گراد رسید، محلول هیدروکسید سدیم به صورت قطره قطره به محلول نیترات روی اضافه شد و به تدریج ذرات معلق سفید رنگ در محلول ظاهر شدند. در این فاصله، به طور مداوم pH محلول اندازه‌گیری شد. زمانی که pH محلول به عدد ۱۴ باید رسید رسوبات ته‌نشین شده شستشو و خشک شدند.

برای ساخت محلول نانوکامپوزیتی پلی‌کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی با مقادیر ۰، ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد وزنی از نانوذرات اکسید روی، نانوذرات به محلول پلی‌کاپرولاکتون که با غلظت ۱۰ درصد وزنی به حجمی در دی‌کلرومتان حل شده بود، اضافه و آلتراسونیک شدند.

برای ساخت داربست‌های دو لایه پلی‌کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی به روش ریخته‌گری حلال/ شستشوی نمک، ابتدا ۱ گرم نمک کلرید سدیم (NaCl، ۹۹/۵ درصد، مرک) با ابعاد درشت (بین ۳۰۰ تا ۵۰۰ میکرون) در قالب ریخته شده و مقدار ۱ میلی لیتر محلول نانوکامپوزیتی پلی‌کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی، روی آن ریخته شد و برای لایه دوم، مقدار ۱ گرم کلرید سدیم با ابعاد متوسط (بین ۱۰۰ تا ۳۰۰ میکرون) روی لایه اول ریخته و مقدار ۱ میلی لیتر محلول نانوکامپوزیتی روی آن ریخته شد. پس از خشک شدن داربست‌ها و خروج کامل حلال از آنها، داربست‌ها به مدت یک هفته با آب دوبار تقطیر شسته شدند تا ذرات کلرید سدیم به طور کامل حذف شوند.

برای ایجاد لایه سوم روی داربست‌ها، محلول ۶ درصد وزنی به حجمی کیتوسان (شرکت سیگما آلد ریچ) در آب دیونیزه تهیه شد و برای انحلال کامل کیتوسان به آن اسید استیک (شرکت مرک) اضافه گردید. سپس، این محلول به صورت یک غشای نازک روی سطح داربست‌های دو لایه نانوکامپوزیتی پلی‌کاپرولاکتون/ نانوذرات اکسید روی ساخته شده به روش ریخته‌گری حلال/ شستشوی نمک، ریخته شد. این غشا به عنوان لایه سوم سازنده داربست‌ها بود [24].

هیدروکسید سدیم یا سود سوزآور ترکیبی معدنی با فرمول شیمیایی NaOH است که در تماس با پوست می‌تواند سبب سوختگی شود؛ اما می‌تواند به عنوان یک عامل ایجاد کننده پیوند عرضی بین کیتوسان و پلی‌کاپرولاکتون عمل کند [19].

خواص مکانیکی ساختارهای متخلخل با بسیاری از پارامترها از جمله مورفولوژی منافذ، اندازه منافذ و تخلخل ارتباط زیادی دارد. مطالعات زیادی وجود دارد که برای تعیین خواص مکانیکی مؤثر سازه‌های متخلخل، تحلیل نظری، تحلیل اجزای محدود و آزمایش‌های مکانیکی انجام داده‌اند. با این حال، عدم تطابق قابل توجهی بین خواص تئوری محاسبه شده و آنهایی که از طریق آزمایش مکانیکی به دست می‌آیند وجود دارد. میزان این تفاوت می‌تواند تحت تأثیر عوامل زیادی مانند دقت مدل‌سازی، شرایط آزمایش یا روش‌های ساخت قرار گیرد. علاوه بر این، ابعاد و میزان تخلخل همگی به خواص مکانیکی کمک می‌کنند [20]. همچنین وجود مقادیری نمک به عنوان عامل لیچینگ که در طول غوطه‌وری به طور کامل شسته نشده بودند، به عنوان پرکننده عمل کرده و مواردی مثل استحکام و مدول را بهبود بخشیدند [21]. بنابراین در این مطالعه با استفاده از روش شستشوی نمک، ساختاری متخلخل ایجاد شده است.

هدف از انجام پژوهش حاضر، ایجاد جایگزین پوستی مشابه با ساختار لایه لایه پوست است که امکان بازیابی، حفظ و بهبود عملکرد بافت آسیب دیده پوست را داشته باشد و می‌توان از آن در درمان ضایعات پوستی از قبیل زخم‌ها و سوختگی‌های عمیق استفاده کرد. در این پژوهش، داربست دو لایه‌ای از نانوکامپوزیت پلی‌کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی به روش ریخته‌گری حلال / شستشوی ذرات نمک ساخته شد. لایه سوم و رویین این داربست یک غشا از جنس کیتوسان است که با هیدروکسید سدیم به عنوان عامل پیوند دهنده عرضی به لایه‌های متخلخل زیرین متصل می‌شود. در مقایسه با مقالات مشابه [22, 23] که روش الکترورسی را به عنوان روش ساخت داربست انتخاب کرده بودند، در پژوهش حاضر، برای ساخت داربست از روش شستشوی نمک استفاده شد که روشی ساده‌تر، با سابقه و مقرون به صرفه است و می‌تواند داربست‌هایی با اندازه منافذ مناسب، اتصال خوب منافذ و تخلخل بالا ایجاد کند [17, 18].

## مواد و روش‌ها

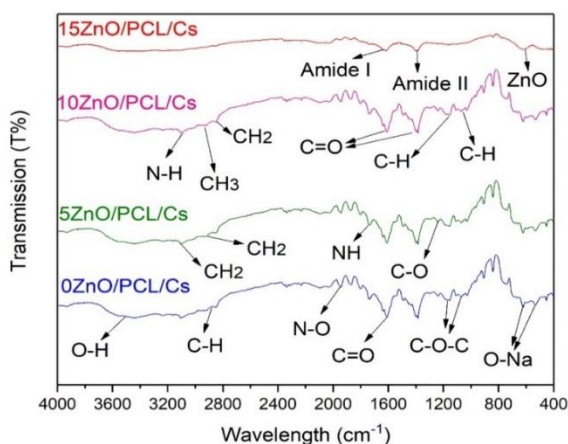
**ساخت داربست نانوکامپوزیتی پلی‌کاپرولاکتون/ نانوذرات اکسید روی/کیتوسان.** برای ساخت داربست نانوکامپوزیتی پلی-



**تجزیه و تحلیل های آماری.** در این تحقیق، جهت تجزیه و تحلیل های آماری نتایج به دست آمده، روش تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) در سطح اطمینان ۹۵ درصد با استفاده از نرم افزار آماری مورد استفاده قرار گرفت و نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شد.

### بحث و نتایج

**ارزیابی ساختاری و شناسایی گروه های عاملی داربست های پلی کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی/کیتوسان.** شکل (۱) نتایج آنالیز طیف سنجی فرو سرخ با تبدیل فوریه مربوط به داربست پلی کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی/کیتوسان حاوی صفر، ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی را بعد از اعمال اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم نشان می دهد. این شکل پیک های مشخصه آمید نوع I و نوع II را به ترتیب در طول موج های  $3498\text{cm}^{-1}$  و  $1640\text{cm}^{-1}$  نشان می دهد. همچنین طول موج  $2929\text{cm}^{-1}$  مربوط به O-H،  $2853\text{cm}^{-1}$  و  $2929\text{cm}^{-1}$  مربوط به  $\text{CH}_2$ ،  $1079\text{cm}^{-1}$  و  $1185\text{cm}^{-1}$  مربوط به پیوند C-O،  $1081\text{cm}^{-1}$  و  $1164\text{cm}^{-1}$  مربوط به پیوند C-O،  $1399\text{cm}^{-1}$  و  $1613\text{cm}^{-1}$  و  $1617\text{cm}^{-1}$  مربوط به C=O،  $1242\text{cm}^{-1}$  مربوط به C-O، طول موج های  $1739\text{cm}^{-1}$  و  $3104\text{cm}^{-1}$  مربوط به N-H،  $540\text{cm}^{-1}$  و  $626\text{cm}^{-1}$  مربوط به O-Na،  $1948\text{cm}^{-1}$  مربوط به N-O و  $2531\text{cm}^{-1}$  مربوط به  $\text{CH}_3$  را در شکل (۱) نشان می دهد [25,26].



شکل ۱ طیف های فرو سرخ با تبدیل فوریه داربست های

پلی کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی/کیتوسان حاوی الف) صفر، ب) ۵، ج) ۱۰ و د) ۱۵ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی پس از عامل اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم

به منظور بررسی اثر عامل اتصال دهنده عرضی بر میزان چسبندگی غشای کیتوسان بر سطح داربست های دو لایه و نانوکامپوزیتی پلی کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی، از هیدروکسید سدیم به عنوان عامل اتصال دهنده عرضی استفاده شد. از این رو، محلول هیدروکسید سدیم ۲ مولار ساخته شد و روی سطح تمامی داربست های دو لایه نانوکامپوزیتی پلی کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی ریخته شد. سپس، این سطوح به کیتوسان آماده شده، آغشته شدند.

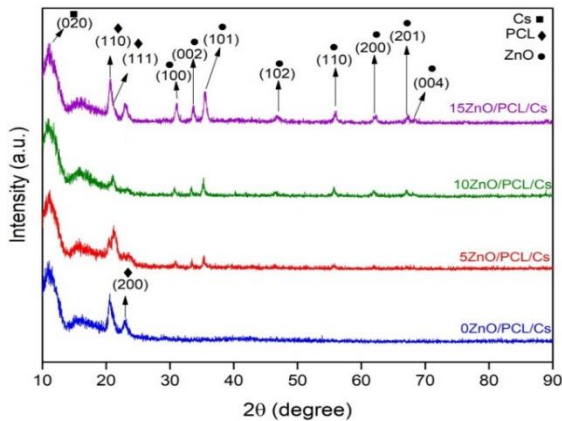
### مشخصه یابی داربست های تهیه شده

**مطالعه ساختاری و فازی.** جهت ارزیابی ساختار فازی داربست های ساخته شده، از روش پراش پرتو ایکس (XRD, GNR, modelAPD2000) استفاده شد. الگوهای پراش با استفاده از تارگت مسی  $K\alpha$  با طول موج  $1/54$  نانومتر، در بازه ۱۰ تا ۹۰ درجه با اندازه گام  $0/05$  درجه و زمان بر گام یک ثانیه به دست آمدند. پس از حصول الگوی پراش پرتو ایکس، هر یک از فازها و اجزای سازنده آنها از طریق مقایسه زاویه و شدت پیک های پراش با اطلاعات موجود در کارت های استاندارد JCDPS مشخص و تعیین گردید.

**مطالعه گروه های عاملی شیمیایی.** گروه های عاملی داربست های نانوکامپوزیتی ساخته شده با استفاده از طیف سنج فرو سرخ با تبدیل فوریه (FTIR, Bruker alpha) در محدوده  $4000 - 400\text{cm}^{-1}$  بررسی شدند.

**مطالعه مورفولوژی ساختاری.** مورفولوژی، اندازه و توزیع تخلخل داربست های ساخته شده، از طریق تهیه و مطالعه تصویر حاصل از میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM, VEGA, TESCAN) بررسی شد.

**بررسی خواص مکانیکی.** داربست های ساخته شده مطابق استاندارد ASTM-D3410/D3410M، استوانه هایی به قطر ۱۱ میلی-متر و ارتفاع ۸ میلی متر انتخاب شدند و با استفاده از دستگاه آزمون استحکام فشاری (Tinius Olsen H10KT) با سرعت ۲ میلی متر بر دقیقه و لودسل ۵۰۰ kN، تحت آزمون استحکام فشاری قرار گرفتند.



شکل ۲ الگوی پراش پرتو ایکس داربست نانوکامپوزیتی پلی کاپرولاکتون/ نانوذرات اکسید روی/کیتوسان حاوی صفر، ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی بعد از اعمال اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم

### ارزیابی مورفولوژی داربست‌های ساخته شده با تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM). شکل (۳) (الف-د)

تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی داربست‌های نانوکامپوزیتی پلی کاپرولاکتون/ نانوذرات اکسید روی/کیتوسان حاوی صفر، ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی را پس از اعمال اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم نشان می‌دهد.

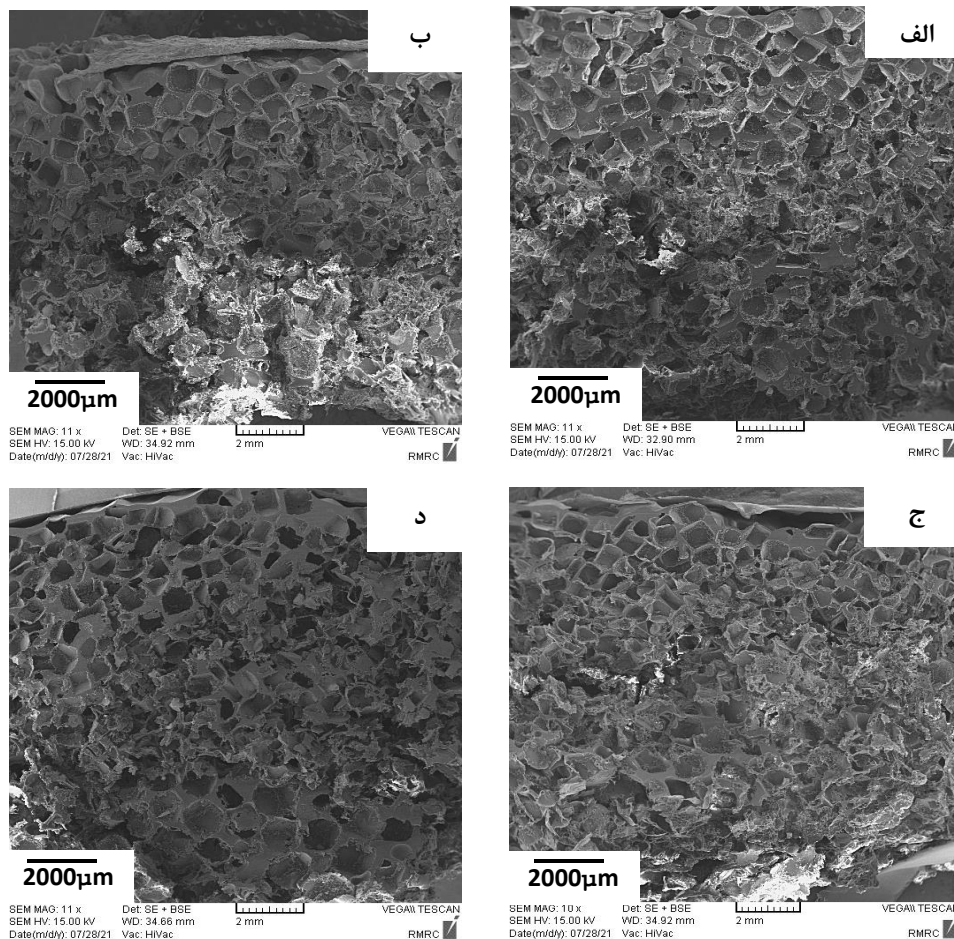
این تصاویر نشان می‌دهند که ساختار داربست‌های نانوکامپوزیتی پلی کاپرولاکتون/ نانوذرات اکسید روی/کیتوسان بعد از اعمال اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم، یک ساختار متخلخل با تخلخل‌های باز است. بررسی‌ها نشان داده‌اند که دیواره زیر تخلخل‌ها محل بسیار مناسبی برای چسبیدن و تکثیر سلول‌های بافت مورد نظر است. در ساخت داربست‌های سه بعدی باید توجه داشت که ایجاد تخلخل‌های باز و به هم پیوسته، یک ضرورت است، زیرا این تخلخل‌ها مسیری برای انتقال مواد مغذی به بخش‌های مختلف بافت ایجاد می‌کند و تبادل سیال و رشد بافت اصلی را افزایش می‌دهند [33]. این تصویر نشان می‌دهد که تخلخل‌ها به صورت اندازه‌های تقریباً یکسان شکل گرفتند. به طور کلی، همه نانوکامپوزیت‌ها ساختاری منظم و به هم پیوسته با قطر یکنواخت را نشان می‌دهند.

شکل (۲) الگوی پراش پرتو ایکس داربست‌های نانوکامپوزیتی پلی کاپرولاکتون/ نانوذرات اکسید روی/کیتوسان حاوی صفر، ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی را بعد از اعمال اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم نشان می‌دهد. الگوی پراش پرتو ایکس کیتوسان انعکاس مشخصه را در  $11/02$  درجه که مربوط به صفحه  $(020)$  می‌باشد را نشان می‌دهد که ماهیت آمورف آن را برجسته می‌کند [27].

پلی کاپرولاکتون سه بازتاب متمایز را در زوایای  $21$ ،  $21/4$  و  $23/18$  درجه به ترتیب مربوط به صفحات  $(110)$ ،  $(111)$  و  $(200)$  از ساختار نیمه کریستالی نشان می‌دهد [28]. کاهش شدت پیک‌های مربوط به صفحات  $(110)$ ،  $(111)$  و  $(200)$  پس از افزودن نانوذرات اکسید روی، به دلیل تعامل گروه‌های استیل و مولکول‌های  $NH_2$  موجود برای تشکیل پیوندهای هیدروژنی است [27]. پلیمر پلی کاپرولاکتون پراش بسیار ضعیفی که مربوط به صفحه  $(111)$  می‌باشد را نشان می‌دهد، که کمی از قله‌های پلیمر پلی کاپرولاکتون جابه‌جا می‌شود که نشان دهنده نوع متفاوتی از ساختار کریستالی با فاصله صفحات متفاوت در داخل شبکه کریستالی است [29].

رفتار فاز کریستالی غالب در نانوکامپوزیت‌های پلی کاپرولاکتون/ نانوذرات اکسید روی/کیتوسان حاوی صفر، ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی را می‌توان از روی الگوهای پراش پرتو ایکس پیش‌بینی کرد تا نشان دهنده تغییر در فاز کریستالی غالب با افزایش محتوای نانوذرات اکسید روی باشد [30]. در محتوای ۱۵ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی در زمینه پلی کاپرولاکتون باعث افزایش شدت پیک‌های اکسید روی شده است، افزایش بیشتر نانوذرات اکسید روی منجر به تغییر شدید در رفتار کریستالی طیف شده است، این در حالی است که این کاهش رفتار کریستالی در نمونه‌های ۵ و ۱۰ درصد وزنی کمتر مشاهده شده است که مشاهده چنین رفتاری با پژوهش‌های پیشین کاملاً منطبق است [31].

همچنین الگوی پراش پرتوی ایکس نانوذرات اکسید روی، صفحات پراش در  $(100)$ ،  $(002)$ ،  $(101)$ ،  $(102)$ ،  $(110)$ ،  $(111)$ ،  $(200)$ ،  $(201)$  و  $(004)$  مربوط به مقادیر  $2\theta$  به ترتیب  $33/74$ ،  $30/98$ ،  $35/38$ ،  $46/62$ ،  $55/86$ ،  $62/4$  و  $68/3$  درجه را نشان می‌دهد [32]. پیک‌های مشخصه نانوذرات اکسید روی مطابق با مرجع استاندارد JCPDS به شماره ۱۲۶۰-۱۰۱-۹۶ هستند که با استفاده از نرم افزار X'pert highscore به دست آمد.



شکل ۳ تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی داربست های پلی کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی/کیتوسان حاوی الف) صفر، ب) ۵، ج) ۱۰ و د) ۱۵ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی پس از اعمال اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم

هیدروکسید سدیم افزایش یافته است اما ابعاد تخلخل داربست های دارای نانوذرات اکسید روی پس از اعمال اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم کاهش یافته است.

با افزایش درصد وزنی نانوذرات اکسید روی، سطح پلیمر زبرتر می شود، شاید به دلیل تجمع نانوذرات اکسید روی باشد که با نتایج به دست آمده توسط سایر محققان مطابقت داشت [28].

جدول ۱ میزان و ابعاد تخلخل داربست های نانوکامپوزیتی

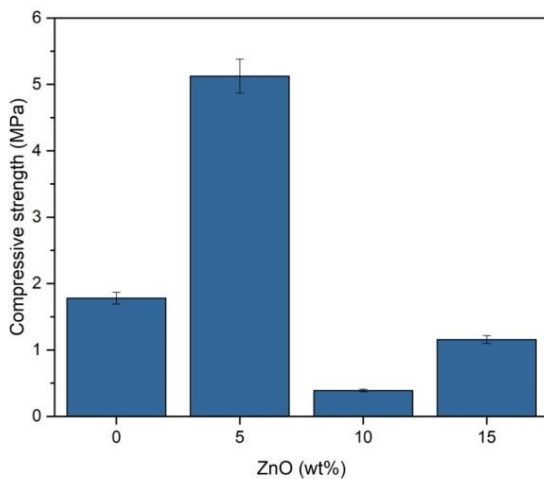
پلی کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی/کیتوسان حاوی صفر، ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی پس از اعمال اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم

نمونه	ابعاد تخلخل (میکرون)
PCL/Cs	۹۵±۷۵۵
5ZnO/ PCL /Cs	۱۳۲±۶۷۶
10ZnO/ PCL /Cs	۱۰۱±۶۶۵
15ZnO/ PCL /Cs	۲۳۰±۶۳۹

اندازه گیری ابعاد تخلخل در داربست های نانوکامپوزیتی پلی کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی/کیتوسان. ابعاد این تخلخل ها به کمک نرم افزار ImageJ اندازه گیری شد. جدول (۱) ابعاد تخلخل داربست های نانوکامپوزیتی پلی کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی/کیتوسان پس از اعمال اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم را نشان می دهد. این داربست های گرادینانی، تخلخل های میکرونی باز در بازه ۶۴۰-۷۶۰ میکرون را نشان می دهند. ابعاد تخلخل برای داربست گرادینانی پلی کاپرولاکتون/کیتوسان با صفر درصد وزنی نانوذرات اکسید روی پس از اعمال اتصال عرضی با



باشد، حداکثر تشکیل مراکز تمرکز تنش، باعث کاهش انرژی سطحی برای انتقال تنش از ماتریس پلیمری به نانوذرات اکسید روی به عنوان تقویت کننده و خواص مکانیکی ضعیف شود. در واقع درصد وزنی بالاتر نانوذرات اکسید روی سبب جذب نانوذرات به یکدیگر و کلوخه‌ای شدن نانوذرات و در نهایت تضعیف خواص مکانیکی می‌شود. جالب توجه است که تغییر مدول فشاری پس از اعمال اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم با محتوای ۵ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی هم‌بستگی مثبت نشان داد که به این واقعیت نسبت داده شد که نانوذرات اکسید روی به عنوان پرکننده مستحکم عمل می‌کنند و می‌توانند استحکام را افزایش دهند [35]. همان طور که در شکل مشاهده می‌شود پس از اعمال اتصال عرضی با سدیم هیدروکسید استحکام فشاری داربست پلی‌کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی/کیتوسان حاوی ۵ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد.

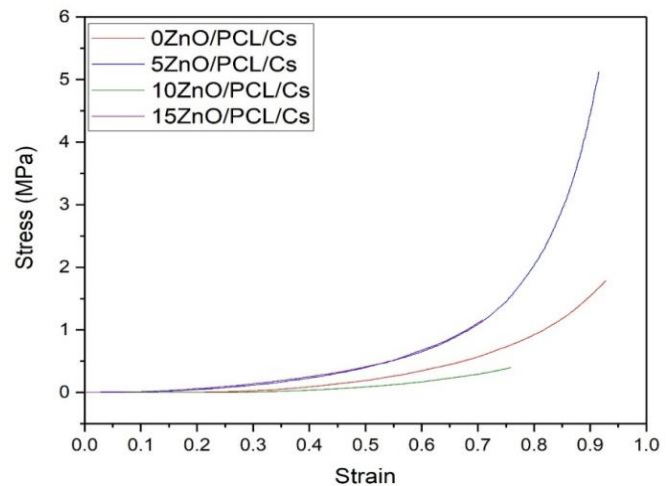


شکل ۵ تغییرات استحکام فشاری داربست‌های پلی‌کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی/کیتوسان حاوی صفر، ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی پس از اعمال اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم

ملک پور و همکارانش [28] مشاهده کردند که درصد وزنی کمتر نانوذرات منجر به یک اثر تقویت کننده قوی، افزایش مدول کششی و جلوگیری از کشش پلیمر می‌شود؛ اما افزایش بیشتر محتوای اصلاح کننده منجر به کاهش خواص مکانیکی مانند استحکام کششی و مدول کششی می‌شود. این می‌تواند به دلیل این واقعیت باشد که نانوذرات انرژی سطحی بالایی دارند و به راحتی جمع می‌شوند که منجر به برابندی ضعیف آنها در ماتریس پلیمری می‌شود.

#### ارزیابی خواص مکانیکی داربست‌های گرادینانی پلی‌کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی/کیتوسان. شکل (۴)

تغییرات تنش نسبت به کرنش داربست‌های گرادینانی پلی‌کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی/کیتوسان را پس از اعمال اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم در آزمون استحکام فشاری نشان می‌دهد.



شکل ۴ نمودار تغییرات تنش نسبت به کرنش داربست‌های نانوکامپوزیتی پلی‌کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی/کیتوسان حاوی صفر، ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی پس از اعمال اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم در آزمون استحکام فشاری

شکل (۵) اثر افزودن نانوذرات اکسید روی و همچنین اثر اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم را روی استحکام فشاری داربست‌های پلی‌کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی/کیتوسان حاوی صفر، ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود که پس از اعمال اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم با افزایش درصد وزنی نانوذرات اکسید روی به ۵ درصد، استحکام فشاری افزایش می‌یابد. مطالعات نشان داده است که به دلیل استحکام بالاتر نانوذرات نسبت به پلیمر، افزودن نانوذرات به زمینه پلیمری باعث افزایش استحکام نانوکامپوزیت می‌شود [34]. مشخص شد که نانوذرات اکسید روی وارد شده در زمینه پلی‌کاپرولاکتون تأثیر مثبت قابل توجهی بر استحکام فشاری و مدول فشاری دارد. زمانی که درصد وزنی نانوذرات اکسید روی از ۵ درصد بیشتر می‌شود پراکندگی غیریکنواختی از نانوذرات اکسید روی در زمینه پلیمری پلی‌کاپرولاکتون وجود خواهد داشت، مشروط بر اینکه توزیع تنش غیریکنواخت بیشتری وجود داشته

داربست های پلی لاکتیک اسید/کیتوسان/نانوذرات اکسید روی را در درصدهای مختلف از نانوذرات اکسید روی بررسی کردند [32] مشاهده شد که بیشینه استحکام داربست های حاوی ۱، ۲ و ۳ درصد وزنی نانوذرات روی، مقدار ۱۴ مگاپاسکال و مربوط به نمونه حاوی ۲ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی است. همچنین در نتایج ایشان مشاهده شد که با افزایش مقدار نانوذرات اکسید روی به ۳ درصد وزنی استحکام و مدول الاستیک کاهش می یابد [32].

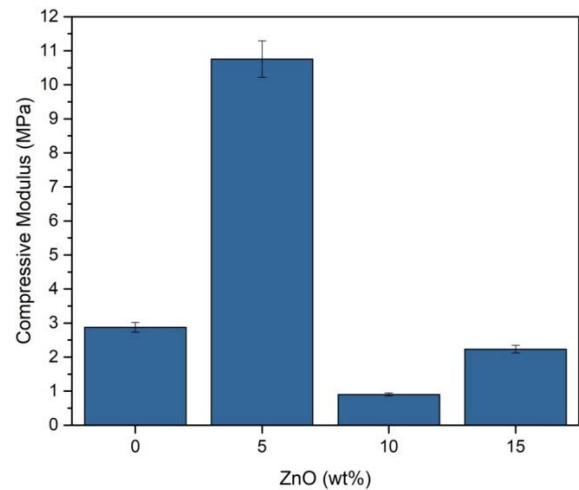
### نتیجه گیری

در پژوهش حاضر، به منظور الگوبرداری از بافت زنده پوست و تسریع بهبودی زخم، داربستی سه لایه ساخته شد. نانوکامپوزیت پایه پلیمری متخلخل پلی کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی با مقادیر صفر، ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد وزنی از نانوذرات اکسید روی در دو لایه و به روش ریخته گری حلال/شستشوی نمک ساخته شد. لایه سوم از جنس کیتوسان و به صورت غشا به کمک عامل پیوند عرضی کننده هیدروکسید سدیم، روی دو لایه قبلی اضافه شد. نتایج به دست آمده نشان داد که ابعاد تخلخل داربست های ساخته شده، پس از اعمال اتصال عرضی با افزودن نانوذرات، روند کاهشی داشت. ابعاد تخلخل در داربست های ساخته شده پس از اعمال اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم بین ۶۶۰-۷۶۰ میکرون تغییر کرد. خواص مکانیکی داربست های پلی کاپرولاکتون/کیتوسان، با افزودن ۱۵ درصد نانوذرات اکسید روی پس از اعمال اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم مقدار کاهشی بود و تنها داربست حاوی ۵ درصد نانوذرات اکسید روی، خواص مکانیکی مناسبی را ارائه داد. استحکام فشاری داربست های پلی کاپرولاکتون/کیتوسان حاوی مقادیر مختلفی از نانوذرات اکسید روی پس از اعمال اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم در بازه ۰/۳-۵/۳ مگاپاسکال و مدول فشاری داربست ها بین ۰/۹-۱۱ مگاپاسکال تغییر کرد. داربست حاوی ۵ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی پس از اعمال اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم، بیشترین استحکام و مدول فشاری را ارائه کرد.

### تقدیر و تشکر

طبق اطلاعات به دست آمده و همان طور که در شکل (۵) و (۶) مشاهده می شود پس از اعمال اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم داربست پلی کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی/کیتوسان حاوی ۵ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی، خواص مکانیکی مانند استحکام فشاری و مدول فشاری بالاتری را نشان می دهد.

شکل (۶) تغییرات مدول فشاری داربست های پلی کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی/کیتوسان حاوی صفر، ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی را پس از اعمال اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم نشان می دهد. مشاهده می شود که با افزودن ۵ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی پس از اعمال اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم، مدول فشاری به طور قابل توجهی افزایش می یابد.



شکل ۶ تغییرات مدول فشاری داربست های پلی کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی/کیتوسان حاوی صفر، ۵، ۱۰ و ۱۵ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی پس از اعمال اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم

همان طور که در شکل (۵) مشاهده می شود داربست پلی کاپرولاکتون/نانوذرات اکسید روی/کیتوسان حاوی ۵ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی پس از اعمال اتصال عرضی با هیدروکسید سدیم، از استحکام فشاری بالاتری برخوردار است. علت این پدیده وجود هیدروکسید سدیم به عنوان یک اتصال عرضی است که پیوند قوی بین کیتوسان و نانوکامپوزیت پلی کاپرولاکتون حاوی ۵ درصد وزنی نانوذرات اکسید روی ایجاد کرده است و سبب افزایش استحکام و بهبود خواص مکانیکی داربست شده است. در پژوهش مشابه که استحکام نهایی

## مراجع

- [1] M. Colonna, "Skin function for human CD1a-reactive T cells," *Nature immunology*, vol. 11, no. 12, pp. 1079-1080, (2010).
- [2] F. Strodtbeck, "Physiology of wound healing," *Newborn and infant nursing reviews*, vol. 1, no. 1, pp. 43-52, (2001).
- [3] S. Singh, A. Young, C.E. McNaught, "The physiology of wound healing," *Surgery (Oxford)*, vol. 35, no. 9, pp. 473-477, (2017).
- [4] L.Q. Wu, A.P. Gadre, H. Yi, M.J. Kastantin, G.W. Rubloff, W.E. Bentley, G.F. Payne, R. Ghodssi, "Voltage-dependent assembly of the polysaccharide chitosan onto an electrode surface," *Langmuir*, vol. 18, no. 22, pp. 8620-8625, (2002).
- [5] S.K. Misra, S.P., Valappil, I. Roy, A.R. Boccaccini, "Polyhydroxyalkanoate (PHA)/inorganic phase composites for tissue engineering applications," *Biomacromolecules*, vol. 7, no. 8, pp. 2249-2258, (2006).
- [6] J.P. Vacanti, C.A. Vacanti, "The history and scope of tissue engineering, in *Principles of tissue engineering*," Academic Press, (2014).
- [7] M. Cheong, I. Zhitomirsky, "Electrodeposition of alginic acid and composite films," *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, vol. 328, no. 1-3, pp. 73-78, (2008).
- [8] X. Li, X. Liu, J. Huang, Y. Fan, F.Z. Cui, "Biomedical investigation of CNT based coatings," *Surface and Coatings Technology*, vol. 206, no. 4, pp. 759-766, (2011).
- [9] N.P. Dhanasekaran, K.S. Muthuvelu, S.K. Arumugasamy, "Recent advancement in biomedical applications of polycaprolactone and polycaprolactone-based materials, Elsevier," (2022).
- [10] M.T. Yen, J.H. Yang, J.L. Mau, "Physicochemical characterization of chitin and chitosan from crab shells," *Carbohydrate polymers*, vol. 75, no. 1, pp. 15-21, (2009).
- [11] T. Wang, X.K. Zhu, X.T. Xue, D.Y. Wu, "Hydrogel sheets of chitosan, honey and gelatin as burn wound dressings," *Carbohydrate polymers*, vol. 88, no. 1, pp. 75-83, (2012).
- [12] I. Corni, M.P. Ryan, A.R. Boccaccini, "Electrophoretic deposition: From traditional ceramics to nanotechnology," *Journal of the European Ceramic Society*, vol. 28, no. 7, pp. 1353-1367, (2008).
- [13] X. Peng, K. Dong, Y. Zhang, L. Wang, C. Wei, T. Lv, Z.L. Wang, Z. Wu, "Sweat-Permeable, Biodegradable, Transparent and Self-powered Chitosan-Based Electronic Skin with Ultrathin Elastic Gold Nanofibers," *Advanced Functional Materials*, vol. 32, no. 20, pp. 2112241, (2022).
- [14] T. Yamaguchi, Y. Tanaka, A. Ide-Ektessabi, "Fabrication of hydroxyapatite thin films for biomedical applications using RF magnetron sputtering," *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 249, no. 1-2, pp. 723-725, (2006).
- [15] J.L. Watson, T. Fang, C.O. Dimkpa, D.W. Britt, J.E. McLean, A. Jacobson, A.J. Anderson, "The phytotoxicity of ZnO nanoparticles on wheat varies with soil properties," *Biometals*, vol. 28, no. 1, pp. 101-112, (2015).
- [16] M.D. Preda, M.L. Popa, I.A. Neacșu, A.M. Grumezescu, O. Ginghină, "Antimicrobial Clothing Based on Electrospun Fibers with ZnO Nanoparticles," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 24, no. 2, pp. 1629, (2023).
- [17] Y.S. Cho, M.W. Hong, S.Y. Kim, S.J. Lee, J.H. Lee, Y.Y. Kim, Y.S. Cho, "Fabrication of dual-pore scaffolds using SLUP (salt leaching using powder) and WNM (wire-network molding) techniques," *Materials Science and Engineering: C*, vol. 45, no. 1, pp. 546-555, (2014).

- [18] M. Mehrabian, M. Nasr-Esfahani, "HA/nylon 6, 6 porous scaffolds fabricated by salt-leaching/solvent casting technique: effect of nano-sized filler content on scaffold properties," *International journal of nanomedicine*, vol. 6, no. 1, pp. 1651-1659, (2011).
- [19] T.S. Singh, P. Singh, R.D.S. Yadava, "*Perspectives for Electronic Nose Technology in Green Analytical Chemistry, in Green Polymer Chemistry and Composites*," Apple Academic Press, p.35 (2021).
- [20] L. Wang, J. Kang, C. Sun, D. Li, Y. Cao, Z. Jin, "Mapping porous microstructures to yield desired mechanical properties for application in 3D printed bone scaffolds and orthopaedic implants", *Materials & Design*, vol. 133, no. 1, pp. 62-68, (2017).
- [21] I.S. Suhaimin, S.A. Zubir, T.K. Abdullah, "Effect of leaching agent composition on morphology, thermal and mechanical properties of Bioglass® reinforced polyurethane scaffold," *International Journal of Current Research in Science and Technology*, vol. 19, no. 1, pp. 19-27, (2018).
- [22] P. Mosallanezhad, H. Nazockdast, Z. Ahmadi, A. Rostami, "Fabrication and characterization of polycaprolactone/chitosan nanofibers containing antibacterial agents of curcumin and ZnO nanoparticles for use as wound dressing," *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, vol. 10, no. 1, pp. 1027351, (2022).
- [23] S.M. Naghib, H.R. Garshasbi, A. Maleki, Y. Zare, K. Rhee, "Smart Stimuli-responsive Biomaterials for Programmed Drug Delivery," *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, vol. 11, no. 1, pp. 1222034, (2023).
- [24] A. De Masi, I. Tonazzini, C. Masciullo, R. Mezzena, F. Chiellini, D. Puppi, M. Cecchini, "Chitosan films for regenerative medicine: Fabrication methods and mechanical characterization of nanostructured chitosan films," *Biophysical Reviews*, vol. 11, no. 1, pp. 807-815, (2019).
- [25] Z.A. Abdelouhab, D. Djouadi, A. Chelouche, L. Hammiche, T. Touam, "Structural and morphological characterizations of pure and Ce-doped ZnO nanorods hydrothermally synthesized with different caustic bases," *Materials Science-Poland*, vol. 38, no. 2, pp. 228-235, (2020).
- [26] L. Sun, J. Wang, J. Liang, G. Li, "Boric acid cross-linked 3D polyvinyl alcohol gel beads by NaOH-titration method as a suitable biomass immobilization matrix," *Journal of Polymers and the Environment*, vol. 28, no. 1, pp. 532-541, (2020).
- [27] K. Santiago-Castillo, D. Del Angel-López, A.M. Torres-Huerta, M.A. Domínguez-Crespo, D. Palma-Ramírez, H. Willcock, S.B. Brachetti-Sibaja, "Effect on the processability, structure and mechanical properties of highly dispersed in situ ZnO: CS nanoparticles into PVA electrospun fibers," *Journal of Materials Research and Technology*, vol. 11, no. 1, pp. 929-945, (2021).
- [28] S. Mallakpour, N. Nouruzi, "Effect of modified ZnO nanoparticles with biosafe molecule on the morphology and physiochemical properties of novel polycaprolactone nanocomposites," *Polymer*, vol. 89, no. 1, pp. 94-101, (2016).
- [29] M. Borjigin, C. Eskridge, R. Niamat, B. Strouse, P. Bialk, E.B. Kmiec, "Electrospun fiber membranes enable proliferation of genetically modified cells," *International journal of nanomedicine*, Vol. 8, no. 1, pp. 855-864, (2013).
- [30] S.B. Aziz, M.H. Hamsan, W.O. Karim, M.F.Z. Kadir, M.A. Brza, O.G. Abdullah, "High proton conducting polymer blend electrolytes based on chitosan: Dextran with constant specific capacitance and energy density," *Biomolecules*, vol. 9, no. 7, pp. 267-289, (2019).
- [31] R. Augustine, H.N. Malik, D.K. Singhal, A. Mukherjee, D. Malakar, N. Kalarikkal, S. Thomas, "Electrospun polycaprolactone/ZnO nanocomposite membranes as biomaterials with antibacterial and cell adhesion properties," *Journal*

- of Polymer Research*, vol. 21, no. 1, pp. 1-17, (2014).
- [32] M.M. Rahman, M.S. Islam, G.S. Li, "Development of PLA/CS/ZnO nanocomposites and optimization its mechanical, thermal and water absorption properties," *Polymer Testing*, vol. 68, no. 1, pp. 302-308, (2018).
- [33] H. Zhu, J. Shen, X. Feng, H. Zhang, Y. Guo, J. Chen, "Fabrication and characterization of bioactive silk fibroin/wollastonite composite scaffolds," *Materials Science and Engineering: C*, vol. 30, no. 1, pp. 132-140, (2010).
- [34] A.R. Boccaccini, J.A. Roelher, L.L. Hench, V. Maquet, R. Jérôme, "A composites approach to tissue engineering", *26th Annual Conference on Composites, Advanced Ceramics, Materials, and Structures: B: Ceramic Engineering and Science Proceedings*, Wiley Online Library, (2002).
- [35] L. Liu, Y. Zhang, C. Li, J. Cao, E. He, X. Wu, F. Wang, L. Wang, "Facile preparation PCL/modified nano ZnO organic-inorganic composite and its application in antibacterial materials," *Journal of Polymer Research*, vol. 27, no. 1, pp. 1-11, (2020).



