



مقاله مروری

مروری بر انواع نانوسلولز و کاربردهای آن در پزشکی

سیده مهسا موسوی لنگری^۱، مریم نیکزاد^{۲*}، سید علی اصغر قریشی^۳، مائده السادات محمدی^۴

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل، بابل، ایران

^۲ استادیار، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل، بابل، ایران

^۳ استاد، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل، بابل، ایران

^۴ دانشیار، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل، بابل، ایران

* نویسنده مسئول: مریم نیکزاد، استادیار، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل، بابل، ایران. ایمیل: m.nikzad@nit.ac.ir

DOI: 10.29252/nkjmd-0100111

چکیده

مقدمه: نانوسلولز، یک ماده طبیعی منحصربه‌فرد استخراج شده از مواد لیگنوسلولزی است که در سال‌های اخیر به دلیل خواص فیزیکی، شیمیایی و زیستی قابل توجه‌اش نظیر زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری و سمیت کم، توجه محققین زیادی را برای کاربردهای پزشکی به خود جلب کرده است. هدف مطالعه حاضر مروری بر انواع نانوسلولز و کاربردهای آن‌ها در پزشکی اعم از دارورسانی، مهندسی بافت، ایمپلنت و کاشت مواد جایگزین در بدن و مواد ضدباکتری می‌باشد.

روش کار: تحقیق حاضر به روش مروری و با جستجوی واژه‌های کلیدی در اینترنت و پایگاه‌های اطلاعاتی Direct, Scholar Google, PubMed, Wiley Online Library, Science و Springer به زبان انگلیسی انجام شده است. در مجموع به تعداد ۳۰۰ مقاله کامل و چکیده مقاله به دست آمد که پس از بررسی عناوین، چکیده و مقدمه مقالات، تعدادی از آن‌ها به دلیل عدم ارتباط با اهداف مطالعه حذف گردید. در نهایت منابع واجد شرایط انتخاب شده و مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

یافته‌ها: بطور کلی سه نوع نانوسلولز، یعنی نانوالیاف سلولزی، نانوکریستال‌های سلولزی و سلولز باکتریایی، معرفی شده‌اند که وجود آن‌ها در فرآورده‌های پزشکی سبب بهبود خواص مکانیکی و زیستی، کاهش سمیت و ... می‌شود. علیرغم تولید چندین محصول موفق برپایه این مواد در دهه گذشته، انتظار می‌رود در سال‌های آینده پیشرفت‌های قابل توجهی از مواد سلولزی به کار برده شده در زیست پزشکی مشاهده شود. به‌طور کلی، ایجاد روش‌های آماده‌سازی مطمئن و قابل تکرار جهت تولید مواد سلولزی زیست‌سازگار با خواص معین و کنترل شده، عامل‌دار کردن سطح و پراکندگی در مواد، بمنظور پیشرفت‌های بیشتر مواد سلولزی در داروسازی و پزشکی مورد نیاز است. نتیجه‌گیری: در میان انواع مختلف نانوسلولز، سلولز باکتریایی به دلیل سمیت سلولی کم و تداخل بالا در سال‌های اخیر بطور گسترده در کاربردهای زیست‌پزشکی بکار برده شده است.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۲/۱۶

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۶/۲۸

واژگان کلیدی:

نانوسلولز

دارورسانی

مهندسی بافت

مواد ضدباکتری

ترمیم‌کننده‌های زخم

مقدمه

در هر سلول گیاهی، دیواره سلولی، ساختاری لایه لایه و پیچیده است. این دیواره متشکل از یک دیواره اولیه نازک است که دیواره ثانویه را احاطه می‌کند. دیواره ثانویه از سه لایه تشکیل شده است که لایه ضخیم میانی نقش مهمی را در حفظ شکل و استحکام گیاه ایفا می‌کند چراکه متشکل از تعداد زیادی الیاف لیگنوسلولزی می‌باشد. الیاف لیگنوسلولزی کامپوزیتی هستند که در آن میکروالیاف سخت سلولز، توسط مجموعه پلی‌ساکاریدی و گلیکوپروتئینی نظیر لیگنین و همی‌سلولز احاطه شده است [۱، ۲]. سلولز، به عنوان یکی از فراوان‌ترین زیست‌پلیمرهای موجود بر روی کره زمین شناخته شده [۳] و ساختار اولیه دیواره سلولی مواد لیگنوسلولزی را تشکیل می‌دهد که از نقطه‌نظر ساختاری، یک هموپلی‌ساکارید خطی با وزن مولکولی بالا و متشکل از واحدهای بهم‌مرتبط دی‌گلوکوپیرانوز توسط اتصالات ۴-۱- است. واحد تکرار شونده این پلیمر زنجیره بلند، دیمر گلوکز (سلوبیوز) است و هر

واحد شامل شش گروه هیدروکسیل و دو پیوند گلیکوزیدی می‌باشد که از طریق پیوند هیدروژنی بین مولکولی و درون مولکولی پیوند برقرار می‌کنند [۴]. تهیه سلولز در ابعاد نانو، به دلیل عدم تجزیه سلولز در بدن و ازطرفی پیشرفت دانش نانو فناوری که منجر به ظهور پدیده‌های منحصربه‌فرد و کاربردهای نوین می‌شود، مورد توجه قرار گرفته است [۵]. این خواص منحصربه‌فرد شامل خواص فیزیکی، شیمیایی و زیستی نظیر ابعاد هندسی و مورفولوژی خاص، نسبت سطح به حجم بالا، بلورینگی، مقاومت کششی بالا، ضریب انبساط حرارتی پایین، واکنش‌پذیری شیمیایی سطح به دلیل حضور گروه‌های هیدروکسیل در سطح، عدم سمیت، سازگاری زیستی و زیست‌تخریب‌پذیری بوده که بر اساس منبع سلولزی و روش تولید بکار برده شده در نانوسلولزهای تولید شده، متفاوت می‌باشند. بر مبنای این خواص ذکر شده، کاربرد نانوسلولز در پزشکی بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۶-۹]. در اوایل قرن

و مسمومیت دارویی این زیست پلیمر به مطالعات بیشتری در محیط کشت و درون جاندار مورد نیاز است [۱۷-۱۶]. کار حاضر به مروری بر انواع نانوسلولز و کاربردهای پزشکی آن پرداخته است. همچنین به مطالعات و تحقیقات جدید بررسی شده در مقیاس مولکولی نظیر کشت سلولی و دارورسانی و مقیاس ماکروسکوپی اعم از مهندسی بافت، کاشت مواد جایگزین در بدن، مواد ضدباکتری و ترمیم کننده های زخم اشاره شده است تا از این طریق به بیان استراتژی های مختلف و حوزه های برجسته ای که دانشمندان در آن پیشرفت قابل توجهی داشته اند، بپردازد.

روش کار

مطالعه حاضر به روش مروری، با استفاده از کلید واژه های نانوالیاف سلولز، نانوکریستال سلولز، سلولز باکتریایی، کاربردهای نانوسلولز در پزشکی، دارورسانی، مهندسی بافت، مواد ضدباکتری و ترمیم کننده های زخم و با جستجوی مقالات، پژوهش ها و کتاب های چاپ شده در این زمینه طی بیست سال اخیر، در اینترنت و پایگاه های اطلاعاتی Wiley، Google Scholar، Springer، Online Library، PubMed و Science به زبان انگلیسی انجام پذیرفته است. در مجموع تعداد ۳۰۰ مقاله یافت شد که تنها تعدادی از آن ها بر اساس اهداف و موضوع مطالعه، اعتبار مجله و تاریخ انتشار مورد بررسی قرار گرفته و سایر مقالات غیرمرتبط حذف شده است.

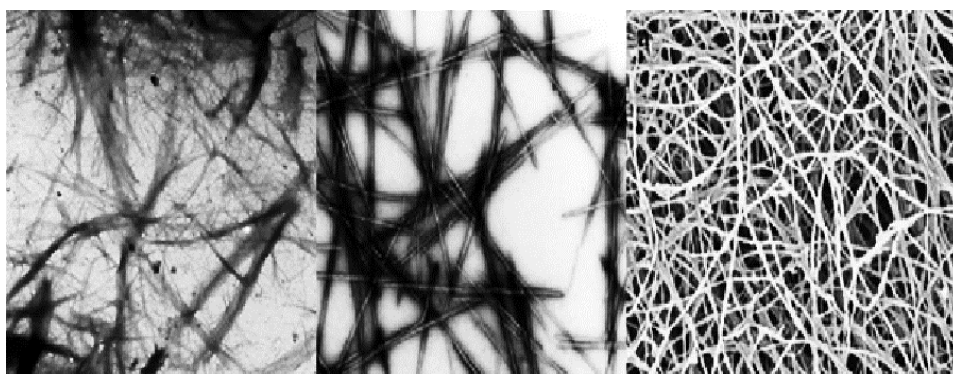
یافته ها

انواع نانوسلولز

نانوسلولز به عنوان محصولی از سلولز طبیعی موجود در گیاهانی نظیر کتان [۱۸]، پوسته گندم و سویا [۱۹]، شلتوک برنج [۲۰]، باگاس نیشکر [۲۱] و جلبک ها، جانوران و باکتری ها توصیف می شود [۲۲] که عموماً بر اساس اندازه، عملکرد و روش های تولید به سه نوع تقسیم می شوند: نانوکریستال های سلولز، نانوالیاف سلولز و سلولز باکتریایی [۲۳]. تصویر ۱ تصاویر بدست آمده از میکروسکوپ الکترونی انواع نانوسلولز نام برده شده را نشان می دهد.

بیستم، سلولز به یک ماده اولیه مهم جهت تولید پلاستیک ها نظیر نیترات سلولز، در مواد منفجره و فیلم عکاسی مورد استفاده قرار گرفت [۱۰]. با افزایش اهمیت مواد تجدیدپذیر و سازگار با محیط زیست، تحقیقات مربوط به سلولز به صنعتی بزرگ و مهم در سراسر جهان تبدیل شده است. با این حال، توسعه کاربردهای سلولز در زیست پزشکی هنوز در مراحل ابتدایی می باشد [۱۱]. در دهه گذشته، مواد متعددی برپایه نانوسلولز برای انواع کاربردهای پزشکی تولید شده و از سال ۲۰۰۰ میلادی رشد قابل توجهی در تعداد انتشارات علمی و استنادات به مواد سلولزی در زمینه پزشکی مشاهده شده است که این روند در سال های اخیر به مقدار زیادی افزایش یافته است [۱۲].

با توجه به فراوانی تولید محصولات کشاورزی در ایران، امکان دسترسی فراوان با هزینه کم به منابع سرشار از سلولز به عنوان مواد زائد کارخانجات و مزارع کشاورزی وجود دارد. سالانه مقادیر زیادی از ضایعات این محصولات به محیط زیست منتقل می شود که سبب آلودگی محیط زیست نیز می شود. در نتیجه، استخراج نانوسلولز از این ضایعات نه تنها سبب تولید ماده ای با ارزش افزوده می شود بلکه باعث کاهش هزینه های مربوط به دفع این مواد و کاهش آلودگی های محیط زیست خواهد شد. از سوی دیگر، تحقیقات در زمینه کاربردهای نانوسلولز در زمینه های گوناگون در سال های اخیر بطور قابل توجهی افزایش یافته است. همچنین تولید مواد زیستی برپایه نانوسلولز با کاربرد پزشکی به دلیل هزینه های پایین و دسترسی آسان نانوسلولز در مقایسه با سایر زیست پلیمرها مورد توجه قرار گرفته است. با این حال، عامل دار کردن سطوح نانوسلولز با مولکول های زیست فعال نظیر داروها، عوامل رشد، عوامل ضدانعقاد یا انعقاد و عوامل مرگزا به منظور بهبود برهم کنش و سازگاری با بدن انسان یک موضوع مهم در زمینه کاربردهای خاص زیست پزشکی می باشد. شیمی سطح و ساختار این مواد سلولزی بطور قابل توجهی بر چسبندگی، تکثیر و تمایز سلولی تأثیر گذار می باشد. علاوه بر عامل دار کردن سطوح، شکل نانوسلولز مورد استفاده در زمینه پزشکی نظیر هیدروژل و فیلم جامد از عوامل مؤثر و قدرتمند در تنظیم برهم کنش مواد زیستی با بافت زنده می باشد. اگرچه مواد بر پایه نانوسلولز بطور ذاتی خطرناک نیستند، جهت ارزیابی عوارض



(الف)

(ب)

(ج)

تصویر ۱: تصاویر میکروسکوپ الکترونی از (الف) نانوسلولز باکتریایی [۲۴]، (ب) نانوکریستال سلولز [۲۵] و (ج) نانوالیاف سلولز [۱۹]

نانوالیاف سلولزی (CNF)

نانوالیاف سلولز، سلولز نانوفیبریل و نانوفیبریل‌های سلولز اسامی مورد استفاده برای سلولز میکروفیبریل می‌باشند [۲۳]. CNF ها، مولکول‌های طولانی و انعطاف‌پذیر می‌باشند که ضخامت آن‌ها در حدود ۱۰-۱۰۰ نانومتر بوده و از بخش‌های آمورف و کریستالی تشکیل می‌شوند [۲۶]. بطور کلی نانوالیاف سلولز با اعمال فشار مکانیکی و ایجاد نیروی برشی [۲۷] و در برخی موارد از طریق هیدرولیز آنزیمی تولید می‌شود [۲۸]. نانوالیاف سلولز برای اولین بار در سال ۱۹۷۷ با عبور دادن دوغاب ۳٪ الیاف خمیری از دستگاه هموژنایزر فشار بالا در آزمایشگاه تحقیقاتی ایالات متحده آمریکا تولید شد. اولین مقاله در رابطه با این موضوع در نهمین کنفرانس سلولز در سال ۱۹۸۱ ارائه و در سال ۱۹۸۳ منتشر شد [۶، ۲۹]. در این میان چندین کاربرد برای سلولز میکروفیبریل در محصولات نظیر مواد غذایی، آرایشی، دارویی و صنعتی همچون رنگ و لجن برای افزایش همگن‌سازی و پایداری، همچنین در پزشکی، افزایش استحکام کاغذ و منسوجات بی‌بافت ارائه شد [۳۰]. هموژنیزه کردن تحت فشار بالا، میکروسیالی کردن، خرد کردن، خرد کردن در نیتروژن مایع، امواج فراصوت با شدت بالا و هیدرولیز آنزیمی از جمله روش‌های تولید نانوالیاف سلولز می‌باشند [۳۱]. **جدول ۱** مطالعات مختلف انجام شده در زمینه تولید نانوالیاف سلولزی با اندازه‌های متفاوت را با استفاده از روش‌های نام برده شده، بطور خلاصه بیان می‌کند.

نانوکریستال سلولز (CNC)

در واقع، نانوکریستال‌های سلولزی، کریستال‌های میله‌ای شکل بوده و در مقایسه با نانوالیاف‌ها، انعطاف‌پذیری کم‌تری دارند چرا که فاقد بخش‌های آمورف می‌باشند [۱، ۲۲]. نانوکریستال‌های سلولز، با نام‌های

نانوویسکر، نانومیل، کریستال‌های سلولز میله‌ای شکل و نانوسیم نیز شناخته شده [۳۲] و از طریق هیدرولیز اسیدی الیاف سلولزی تولید می‌شوند با وجود اینکه روش هیدرولیز آنزیمی نیز به‌ندرت در مقالات گزارش شده است [۳۳-۳۵]. به این ترتیب که این الیاف سلولزی، در تماس با اسیدهایی نظیر اسید سولفوریک و اسید هیدروکلریک بخش‌های آمورف خود را از دست می‌دهند [۳۶، ۳۷]. در سال ۲۰۰۴، بورسالی و دسوزالیم دریافتند که یون‌های هیدرونیوم (H^+) به بخش‌های آمورف نفوذ کرده و با شکستن پیوندهای گلیکوزیدی منجر به تولید بخش‌های کریستالی می‌شوند [۳۸]. نانوکریستال‌های سلولز، دارای قطری در محدوده ۵-۷۰ نانومتر و طول ۱۰۰-۲۵۰ نانومتر (از سلولز گیاه) و یا طول ۱۰۰ نانومتر تا چندین میکرومتر (از جانوران نیام‌دار و سلولز جلبک) می‌باشند [۲۲، ۲۳]. رنبی و ریپی در اوایل دهه پنجاه، برای اولین بار از طریق هیدرولیز اسیدی سلولز چوب و پنبه توسط اسید سولفوریک ۲/۵ نرمال به مدت ۱۲ ساعت، سوسپانسیون پایداری از نانوکریستال‌های سلولز با ضخامت ۵-۱۰ نانومتر و طول ۵۰-۶۰ نانومتر تولید کردند. سپس، موخرچی و همکاران در سال ۱۹۵۱ به بررسی تأثیر اسید غلیظ‌تر بر روی پنبه در دماهای پایین‌تر پرداخته و سوسپانسیونی از ذرات میله‌ای شکل با طول ۵۰-۲۵۰ نانومتر و ضخامت ۱۵-۲۰ نانومتر تولید کردند [۳۹، ۴۰]. خواص نانوکریستال‌های سلولز تا حد زیادی به نوع اسید بکار برده شده و غلظت آن، دما و زمان هیدرولیز بستگی دارد [۴۱، ۴۲]. علاوه بر شرایط عملیاتی، ماهیت منبع گیاهی انتخاب شده نیز می‌تواند بر نوع نانوسلولز تولید شده تأثیرگذار باشد چراکه شرایط رشد نظیر خاک، آب و هوا و سن گیاه از عوامل مؤثر بر ساختار و ترکیب شیمیایی الیاف لیگنوسلولزی می‌باشند [۲]. **جدول ۲** نتایج برخی از مطالعات انجام شده بر منابع گیاهی سلولزی گوناگون تحت شرایط متفاوت هیدرولیز اسیدی و هیدرولیز آنزیمی را بطور خلاصه نشان می‌دهد.

جدول ۱: نانوالیاف سلولزی تولید شده از منابع گوناگون به روش‌های مختلف

منبع سلولزی	روش مکانیکی	اندازه ذره (نانومتر)	مرجع
باگاس نیشکر	هموژناسیون فشار بالا	۱۰-۲۰	[۴۳]
سیبزمینی	هموژناسیون فشار بالا	۵	[۴۴]
لیف خرما	میکروسیالی کردن	۱۰-۳۰	[۴۵]
خمیر چوب	میکروسیالی کردن	۲۰-۱۰۰	[۴۶]
پوسته گندم	میکروسیالی کردن	کمتر از ۱۰۰	[۴۷]
چوب درخت کاج	خرد کردن	۱۵	[۴۸]
چوب درخت توس	خرد کردن	۱۰	[۴۹]
پوسته بادام زمینی	خرد کردن و هموژناسیون فشار بالا	۱۵-۵۰	[۵۰]
پوسته سویا	خرد کردن در نیتروژن مایع	۲۰-۱۲۰	[۱۹]
پوسته گندم	خرد کردن در نیتروژن مایع	۳۰-۴۰	[۱۹]
پوست گیاه کنف	خرد کردن در نیتروژن مایع و هموژناسیون فشار بالا	۱۰-۹۰	[۵۱]
چوب درخت صنوبر	امواج فراصوت	۴۰-۱۸۰	[۵۲]
پوسته ذرت	امواج فراصوت	۱۴۶/۶	[۵۳]
علف تیغ	هموژناسیون فشار بالا و امواج فراصوت	کمتر از ۲۰	[۵۴]
خمیر چوب سفید شده	آنزیم اندوگلوکناز و میکروسیالی کردن	۵	[۵۵]
چوب درخت کاج	آنزیم اندوگلوکناز و هموژناسیون فشار بالا	۵-۳۰	[۵۶]

جدول ۲: نانوکریستال‌های سلولزی تولید شده به روش هیدرولیز اسیدی از منابع لیگنوسلولزی مختلف

ماده اولیه	ماده شیمیایی	غلظت	زمان (دقیقه)	دما (درجه سانتی‌گراد)	اندازه ذره (نانومتر)	مرجع
گیاه سیسال	اسید سولفوریک	٪۶۵	۱۵	۶۰	۵-۳	[۵۷]
گیاه فرمیوم تنکس	اسید سولفوریک	٪۶۴	۳۰	۴۵	۱۰-۵	[۵۸]
باگاس نیشکر	اسید سولفوریک	٪۶۰	۳۰۰	۵۰	۹۰-۷۰	[۲۱]
پنبه	اسید سولفوریک	٪۶۴	۱۲۰	۶۰	۸	[۵۹]
پوست سیر	اسید سولفوریک	٪۴۵	۱۲۰	۶۰	۹۶-۵۸	[۶۰]
جانوران نیام‌دار	اسید سولفوریک	٪۶۰	۳۰	۶۵	۱۵	[۶۱]
جانوران نیام‌دار	اسید سولفوریک	٪۵۵	۲۰	۶۰	۱۰	[۶۲]
علف اقیانوسیه پوسیدونیا	اسید سولفوریک	٪۶۴	۳۰	۴۵	۶/۳-۲/۶	[۶۳]
پوست گیاه کنف	اسید هیدروکلریک	۲/۵ مولار	۲۰	۱۰۵	۶-۲	[۶۴]
خمیر چوب سفید شده	اسید هیدروکلریک	۴ نرمال	۴۸۰	۸۰	۳/۵	[۳۹]
آناناس	اسید سولفوریک و	٪۶۰	۷۵	۴۵	۱۰-۶	[۶۵]
آناناس	اسید هیدروکلریک	٪۳۶/۵	۷۵	۴۵	۱۰-۶	[۶۵]
شاهدانه و کتان	آنزیم اندوگلوکوناز	U ۵۸	۱۴۴۰	۵۰	۷-۵	[۶۶]
خمیر کاغذ بازیافتی	آنزیم اندوگلوکوناز	U ۸۴	۶۰	۵۰	۸۰-۳۰	[۶۷]

سلولز باکتریایی (BC)

سلولز باکتریایی، سلولزی با درصد خلوص و بلورینگی بالا می‌باشد که توسط باکتری‌هایی نظیر استوباکتر، آگروباکتریوم، آکالیپتوز، سودوموناس، ریزوبیوم، آئروباکتر، آزتوباکتر، سالمونلا یا سارسینا در محیط‌های آبی حاوی منبع قندی تولید می‌شود. سلولز باکتریایی ترکیب شیمیایی مشابهی با سلولز گیاهی دارد. با این حال، عاری از گروه‌های عاملی نظیر کربوکسیل، کربونیل و پلیمرهایی نظیر لیگنین، همی‌سلولز یا پکتین می‌باشد که این ویژگی، استفاده از آن را در کاربردهای پزشکی تسهیل می‌کند [۶۸-۷۰]. مؤثرترین نوع باکتری در تولید این نوع نانوسلولز، باکتری گرم منفی زیلینیوم استوباکتر بوده و مدت زمان انجام این فرآیند از چند روز تا دو هفته متغیر می‌باشد. دمای انجام فرآیند ثابت و در محدوده ۲۸-۳۰ درجه سانتی‌گراد می‌باشد و از آنجایی که باکتری‌های بکار برده شده هوازی هستند، باید در محیطی سرشار از اکسیژن قرار گیرند [۷۱]. مولکول‌های سلولز در داخل سلول سنتز شده و در ابتدا به پروتوفیبریل‌هایی با ضخامت ۲-۴ نانومتر، سپس به میکروالیاف و در نهایت به رشته‌های نازک به هم تابیده و شبکه مشبک تبدیل می‌شوند. اندازه این شبکه مشبک حدود ۳-۴ × ۷۰-۱۰۰ نانومتر و طول ۲ میکرومتر گزارش شده است [۷۲]. [۷۳]. در سال ۱۸۸۶، براون برای اولین بار طی فرآیند تخمیر قندهای با وزن مولکولی پایین توسط زیلینیوم استوباکتر به سنتز ماده ژلاتینی خارج سلولی پرداخت که ترکیب شیمیایی و واکنش‌پذیری مشابهی با سلولز تولید شده از منبع گیاهی داشت [۷۴]. در سال ۱۹۵۷، هسترین و همکاران و کالوین به پیشرفت‌های مهمی در تولید سلولز توسط سلول‌های لیوفیلیزه و عصاره عاری از زیلینیوم استوباکتر با استفاده از گلوکز دست یافته و موفق به بهینه‌سازی تولید سلولز در مقیاس آزمایشگاهی شدند [۷۵]. در اواسط دهه ۱۹۸۰، آیگوچی و همکاران خواص مکانیکی قابل توجهی از سلولز باکتریایی را گزارش کردند و پس از آن سلولز میکروبی مورد توجه بسیاری از محققین قرار گرفت [۷۶].

کاربردهای نانوسلولز در پزشکی

توسعه مواد نوین زیست‌پزشکی از پلیمرهای طبیعی برای کاربردهای عملی و بالینی همواره موضوعی قابل توجه برای زیست‌شناسان و دانشمندان بوده است [۷۷]. بر اساس گزارش "Markets Inc. Future" در "بازار جهانی نانوسلولز تا سال ۲۰۱۷" که در ماه اکتبر ۲۰۱۲ منتشر شده است، ۹۷ میلیارد دلار، برای بازارهای علوم پزشکی و زندگی تحت تأثیر نانوسلولز تخمین زده شده است [۷۸]. از این رو، در این بخش تحقیقات انجام شده در زمینه کاربردهای مختلف پزشکی نانوسلولز نظیر داربست‌های زیستی جهت کشت سلولی، دارورسانی، مهندسی بافت، کاشت مواد جایگزین در بدن، مواد ضدباکتری و ترمیم‌کننده‌های زخم به همراه مثال‌هایی مورد بررسی قرار گرفته است.

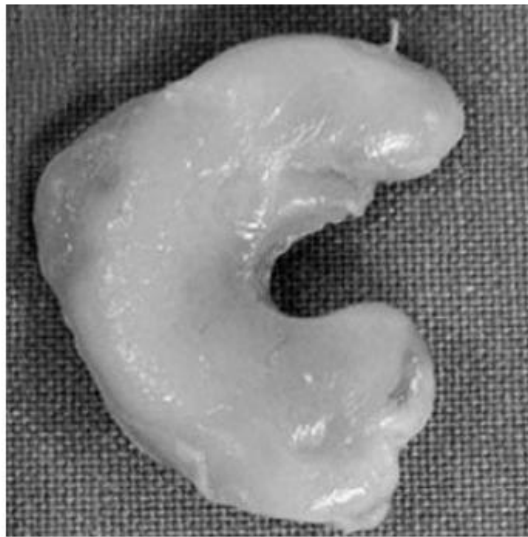
دارورسانی

سلولز به عنوان یک کنترل‌کننده برای نرخ رهایش و غلظت دارو دارای سابقه طولانی بوده و سیستم‌های دارورسانی بررسی شده بر پایه نانوسلولز در سال‌های اخیر نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده‌اند. حامل‌های دارو بر پایه نانوسلولز، به سه صورت میکروسفرها، هیدروژل‌ها (یا ژل‌ها) و غشاها (یا فیلم‌ها) با طیف گسترده‌ای از داروها بارگذاری و ارزیابی شده است [۷۹، ۸۰]. با این حال، برهم‌کنش بین داروها و نانوسلولز، اثرات آن بر پایداری دارو و رهایش آن هنوز هم نیاز به بررسی دارد [۱۲]. محققین دریافته‌اند که بار ایجاد شده بر سطح نانوسلولز (بارهای منفی ایجاد شده بر سطح نانوسلولز در حین تولید به روش اکسیداسیون توسط ۶،۶،۲،۲، تترامیتیل‌پیریدین ۱-اکسیل) تأثیر منفی بر پایداری شیمیایی مولکول‌های دارویی (آسپرین) داشته و منجر به تسریع تجزیه دارو خواهد شد. در سال‌های اخیر، سیستم‌های دارورسانی متعددی بر پایه مواد نانوسلولزی برای کاربردهای مختلف دارویی مورد استفاده قرار گرفته است. تروواتی و همکاران غشای نانوسلولز باکتریایی را با هدف رهایش موضعی

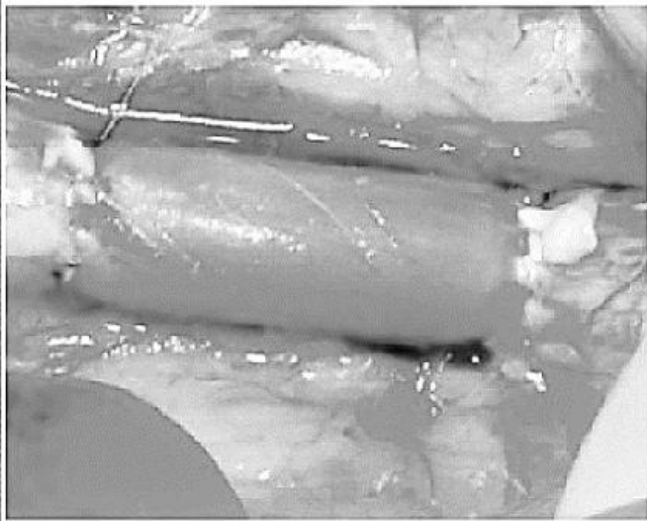
ایمپلنت‌های پزشکی و مواد جایگزین

کشف مواد زیستی مناسب برای جایگزینی بافت نرم و کاربردهای بازسازی از جنبه‌های مهم توسعه ایمپلنت‌های پزشکی است که نه تنها ویژگی‌های مکانیکی مشابه بافت، بلکه ویژگی‌هایی نظیر زیست‌سازگاری، عدم انعقاد، قابلیت استریل شدن، ماندگاری، طول عمر، درجه تکلیس کمتر و فرآیندپذیری خوب برای سهولت تولید ایمپلنت را دارد. ایمپلنت‌ها باید از نظر شیمیایی، مکانیکی، شیمی سطح و خواص دارویی با بافت میزبان سازگار باشند [۸۶، ۸۷]. بنابراین، به دلیل خواص ذکر شده، نانوسلولز به عنوان مواد زیستی جایگزین نظیر رگ‌های خونی، بافت نرم نظیر رباط، منیسک، غضروف و نوکلئوس پولپوس (محتوای درونی دیسک‌ها) مورد توجه و بررسی قرار گرفته است. مطالعات نانوسلولز به عنوان رگ‌های خونی جذاب‌ترین و پربارترین موضوع می‌باشد که اثرات آن در آزمایش‌های مختلف بر روی حیوانات، پیش از تحقیقات بالینی گزارش شده است. با توجه به مطالعات انجام شده بر روی نانوسلولز به عنوان بافت نرم و هسته نرم دیسک کمر، تعداد زیادی از گزارش‌ها هنوز در مراحل اولیه بوده و بطور عمده به مقایسه خصوصیات مختلف بین مواد تولید شده بر پایه نانوسلولز و اندام واقعی می‌پردازد [۸۸-۹۰]. یکی از روش‌های درمانی رایج برای بیماری‌های قلب و عروق، عمل جراحی بای‌پس عروق کرونر می‌باشد که به منظور رساندن جریان خون به بافت قلب، از طریق جایگزینی مناسب رگ‌های خونی صورت گرفته است. تیم دیتز کلم (دانشگاه ینا و پلیمر ینا، آلمان) نخستین سازمان پژوهشی بوده است که به بررسی و به کارگیری ایمپلنت‌های عروقی مصنوعی به دست آمده از سلولز باکتریایی پرداخته است. آن‌ها در تعدادی از نشریات، به بحث کاربرد سلولز باکتریایی به عنوان جایگزینی برای رگ‌های خونی، مخصوصاً به توصیف محصول درمانی به نام سلولز باکتریایی سنتز شده (BASYC) با مقاومت مکانیکی بالا در حالت مرطوب، احتباس آب و زبری پایین سطح داخلی لوله پرداخته‌اند. گزارش شده است که استفاده از BASYC به عنوان رگ خونی مصنوعی در موش و خوک از طریق میکروجرراحی موفقیت‌آمیز بوده است. مطالعات اولیه نشان داد که لوله‌های BNC برای کاربردهایی نظیر جراحی بسیار مناسب بوده و می‌توانند به روش‌های استاندارد سترون شوند. بررسی کاربرد لوله‌های BNC به عنوان شریان کاروتید در بدن موش، خوک و گوسفند، موفقیت‌آمیز بوده است. اولین مطالعه استفاده از مجموعه شریان کاروتید-BASYC در حیوانات که بر روی موش بوده است، زیست‌سازگاری قابل توجه و نفوذ سریع در بدن را، بدون هیچ پس‌زدنی پس از ۴ هفته نشان داد. مطابقت مکانیکی مناسب بین دستگاه قرار داده شده در بدن و بافت‌های مجاور آن به منظور کاربردهای جایگزینی بافت در قلب و عروق از جمله موارد مهم و تأثیرگذاری است که باید از آن اطمینان حاصل شود [۹۱، ۹۲]. گاتنهولم و همکاران به مقایسه خواص مکانیکی ژل سلولز باکتریایی و کلاژن مواد ایمپلنت منیسک مرسوم و منیسک خوک پرداختند. آن‌ها دریافتند که مدول یانگ ژل سلولز باکتریایی مشابه منیسک خوک بوده و پنج برابر بیشتر مواد کلاژن است [۹۱]. تصویر ۲ نمونه‌ای از کاربرد سلولز باکتریایی به عنوان رگ خونی مصنوعی و دیسک غضروفی نیم‌دایره‌ای را نشان می‌دهد.

لیدوکائین مورد تحقیق و بررسی قرار دادند. تحقیقات رهایش دارو تحت شرایط آزمایشگاهی در محلول بافر فسفات با $\text{pH} = 7.4$ در دمای 32°C نشان داد که بیش از ۹۰٪ از دارو، در ۲۰ دقیقه اول آزاد شد. آن‌ها همچنین به بررسی کاربرد درمانی سه سیستم مختلف نانوسلولز باکتریایی-لیدوکائین (غشا، ژل و محلول آبی) در شرایط آزمایشگاهی با اپیدرم پوست انسان پرداختند. این تحقیق نشان داد که نرخ نفوذ لیدوکائین در غشای نانوسلولز باکتریایی نسبت به دو سیستم دیگر (ژل و محلول آبی) بطور قابل توجهی پایین‌تر بود [۸۱]. در سال ۲۰۱۲، داش و راگانوسکاس برای داروهای حاوی آمین، حامل‌های دارو برپایه نانوسلولز تولید کردند. تحقیقات آن‌ها نشان داده است که حامل‌های جامد تشکیل شده از نانوسلولز، مولکول‌های دارو را به دام انداخته، سپس رهایش آن‌ها را تنظیم می‌کنند [۸۲]. لین و همکاران میکروسفرهای CNC سدیم آلزینات حساس به pH را جهت دارورسانی تولید کردند. حضور CNC در این میکروسفرها تورم بیشتر، کارایی محصورسازی بالاتر و پروفایل‌های رهایش داروی امیدوارکننده‌تری را به دنبال داشته است [۸۳]. با توجه به کاربرد نانوسلولز در تولید هیدروژل‌ها، CNC با سیکلودکسترین واکنش داده و وارد ساختار هیدروژل خواهد شد [۲۵]. مطالعات انجام شده بر روی عملکرد هیدروژل‌ها به عنوان حامل داروی دوکسوروبیسین در شرایط آزمایشگاهی، رهایش طولانی مدت آن را با مکانیزم و کینتیک ویژه‌ای به نمایش گذاشت که ناشی از پراکندگی نانوذرات و تشکیل شبکه مستحکم CNC بوده است [۸۴]. کولاکوویک و همکاران کاربرد فیلم‌های CNF را در حمل طولانی مدت دارو مورد بررسی قرار دادند. این مطالعه، به طور کلی پایداری رهایش دارو را در طول دوره سه ماهه برای داروها نشان داد. جالب توجه است که مکانیزم رهایش داروی ایندومتاسین از مدل تحت کنترل نفوذ پیروی کرده، در حالی که رهایش داروهای ایتراکونازول و بکلومتازون با حامل‌های CNF مشابه با داروی ایندومتاسین، کینتیک شبه درجه صفر را نشان داد. کینتیک رهایش دارو به حلالیت در محیط کشت و اثرات مختلف اتصال دارو به زنجیره CNF بستگی دارد [۷۷]. در تحقیقی دیگر، والو و همکاران پروتئین هیدروفوبین را به همراه دامنه سلولز اتصال بر روی نانوذرات داروی ایتراکونازول پوشش‌دهی کردند. هیدروفوبین یا هیدروفوبین به همراه دامنه سلولز اتصال به منظور تسهیل پیوند مولکول‌های دارو با ماتریکس CNF مورد استفاده قرار گرفت. حضور CNF از نانوذرات دارو محافظت کرده و پایداری فرمولاسیون در طول فرآیند ذخیره‌سازی را افزایش می‌دهد. گزارش شده است که داروی آب‌گریز پوشیده شده با CNF، با اندازه تقریبی ۱۰۰ نانومتر می‌تواند به مدت بیش از ده ماه ذخیره شود [۸۵]. مولر و همکاران، سلولز باکتریایی را به عنوان یک حامل هیدروژل برای آلبومین سرم گاوی به عنوان داروی مدل بکار بردند. نتایج این مطالعه نشان داد که جذب آلبومین بارگذاری شده بر سلولز باکتریایی (با کمک خشک‌کن انجمادی) نسبت به حالت خشک نشده کمتر بود. مطالعات انجام شده بعدی با استفاده از لوسیفراز به عنوان پروتئین مدل نشان داد که ساختار سه‌بعدی و فعالیت این پروتئین می‌تواند در طول ایجاد پیوند و رهایش از هیدروژل‌های سلولز باکتریایی حفظ شود [۸۵].



(ب)



(الف)

تصویر ۲: پیوند سلولز میکروبی به عنوان (الف) بای پس آنورت [۹۳]، (ب) دیسک غضروفی نیم‌دایره‌ای (منیسک) [۹۱]

باکتریایی می‌تواند با استفاده از روش تخمیر چند لایه‌ای سنتز شود که سمیت سلولی کم و تکثیر بالایی از سلول بنیادی چربی انسان را نشان دهد [۹۸]. برخی مطالعات نیز جهت توسعه زیست‌کامپوزیت‌ها در ترمیم بالقوه بافت پوست، اقدام به ترکیب نانوسلولز با ماتریکس‌های طبیعی مختلف نظیر کلاژن [۹۹]، آلژینات [۱۰۰]، کیتوسان [۱۰۱] و هیدروکسی‌آپاتیت [۱۰۲] کرده‌اند. بر اساس تحقیقات بنیانی انجام‌شده در دهه ۱۹۸۰ توسط جانسون در زمینه توسعه مواد ترمیم پوست بر پایه نانوسلولز باکتریایی، برخی شرکت‌ها محصولات تجاری متعددی را در ترمیم زخم توزیع کرده‌اند. شرکت بیوفیل در کشور برزیل به تولید مجموعه‌ای از محصولات مشتق شده از نانوسلولز باکتریایی به نام بیوفیل و بیوپروسس جهت استفاده در درمان سوختگی به عنوان پوست مصنوعی موقت و گنگی فلکس که در درمان بیماری‌های مربوط به دهان و دندان مورد استفاده قرار می‌گیرد، پرداخته‌اند. شرکت دیگری به نام زایلوز در ایالات متحده، از سال ۱۹۹۶ میلادی چندین محصول پزشکی با استفاده از نانوسلولز باکتریایی تولید کردند. محصولات خانواده اکسل که توسط شرکت زایلوز پیشنهاد شده، از سال ۲۰۰۳ در ایالات متحده به بازار عرضه شده است و بر خلاف بیوفیل، ادعا می‌کند که جهت حفظ تعادل رطوبت ایده‌آل دارای هر دو عملکرد هیدراتاسیون و جذب می‌باشد [۱۰۳، ۱۰۴].

نتایج بسیاری از مطالعات نشان می‌دهد که مصرف و کاربرد موضعی سلولز باکتریایی، روند درمان سوختگی و زخم‌های مزمن را بهبود می‌بخشد [۱۰۵]. زاجا و همکاران از غشاهای نانوسلولز باکتریایی جهت درمان بیماران مبتلا به سوختگی شدید درجه دوم استفاده کردند. این مطالعه نشان داد که پوست این بیماران در مقایسه با بیمارانی که برای درمان سوختگی از پانسمان معمولی استفاده می‌کنند، در مدت زمان کوتاه‌تری التیام یافت. آن‌ها دریافتند که نانوسلولز باکتریایی، انطباق قابل توجهی به شمارنده‌های مختلف بدن، حفظ تعادل مناسب آب و کاهش قابل توجه درد، از خود نشان داد [۹۸، ۱۰۶، ۱۰۷]. مطالعات اخیر انجام شده توسط فو و همکاران بر

در سال‌های اخیر، مواد نمونه اولیه به شکل گوش توسط یک قالب گوش بر اساس روش اسکن ام‌آر‌آی از سلولز باکتریایی تولید شد. در همین تحقیق، گزارش شده است که خواص مکانیکی مواد زیستی سلولز باکتریایی را می‌توان با مقدار سلولز تنظیم نمود. این مطالعه ثابت کرد که سلولز باکتریایی ماده‌ای امیدوارکننده برای رسیدن به خواص مکانیکی جایگزین غضروف گوش بوده و می‌تواند به شکل گوش یک بیمار خاص تولید شود [۹۴]. نوکلئوس پولپوس هسته ژلاتینی بین دو مهره در ستون فقرات بدن بوده که جهت ایجاد انعطاف‌پذیری و پراکنده کردن تنش وارد بر ستون فقرات بسیار حائز اهمیت می‌باشد. در مطالعات اخیر، هیدروژل ترکیبات زیستی با CNF حاوی کربوکسی‌متیل از طریق پلیمریزاسیون UV از ماده N-وینیل-۲-پیرولیدون جهت جایگزینی با نوکلئوس پولپوس بدن انسان تهیه شده است. هیدروژل ترکیبات زیستی حاوی CNF کربوکسی‌متیل دار ۰/۴ درصد حجمی با دودسیل سولفات ۰/۱۷، رفتاری نزدیک به نوکلئوس پولپوس بدن انسان از جمله مقدار فشار کم پس از آزمون فشرده‌سازی چرخشی و خواص سستی مشابه را از خود نشان داد. مطالعه بیشتر نشان داد که این هیدروژل به دلیل نسبت تورم کافی و خواص مکانیکی بهبود یافته، می‌تواند به عنوان یک ایمپلنت نوکلئوس پولپوس بالقوه عمل کند که ممکن است برای بازگرداندن بارگذاری آنولوس فیبروز و ارتفاع دیسک مهره مفید باشد [۹۵، ۹۶].

پانسمان زخم

از جمله اشکالات مواد مرسوم ترمیم بافت پوستی نظیر گاز پانسمان، نفوذپذیری قوی آن‌ها می‌باشد که منجر به چسبندگی قوی مواد ترمیمی بر روی سطح زخم خشک‌شده و در نتیجه آسیب جدید در هنگام برداشتن پانسمان می‌شود [۹۷]. علاقه به نانوسلولز (به خصوص نانوسلولز باکتریایی) به دلیل خواص زیستی قابل توجه، برای روش‌های جدید مراقبت از زخم به طور پیوسته افزایش یافته است. مواد زیستی ترمیم بافت پوست از نانوسلولز

را مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه، نانوسلولز باکتریایی توسط بستر کشت سلولی یک پستاندار جدید توسط استوباکتراسی تولید شد. در این تحقیقات، نویسندگان نشان دادند که غشای نانوسلولز باکتریایی آغشته به سرم، بستری مؤثر برای استفاده در مهندسی بافت می‌باشد [۱۱۱]. زابوروسکا و همکاران داربست‌های میکروحفرة نانوسلولز باکتریایی اصلاح شده شامل دانه‌های پارافین در محیط کشت باکتریایی که پیش از ایجاد میکروحفرة برداشته شدند، تولید کردند. داربست‌های نانوسلولز باکتریایی میکروحفرة، به‌منظور تعیین میزان سازگاری در مهندسی بافت استخوان، توسط سلول استخوانی موش تغذیه شدند. رشد درون سلولی مشاهده شده در داربست‌های نانوسلولز باکتریایی میکروحفرة در مقایسه با نوع استاندارد (نانوحفرة) بیشتر بوده و توسط رنگ قرمز آلزارین، بطور قابل توجهی معدنی شدند [۱۱۲]. اندرسون و همکاران با استفاده از داربست میکروحفرة مشابه، نشان دادند که سلول‌های غضروفی اولیه ممکن است منجر به تبدیل به ساختار داربست‌ها، افزایش میکروحفرة‌ها و ترشح مقادیر قابل‌توجهی از گلیکوزآمینوگلیکان‌ها شود [۱۱۳]. برخی مطالعات انجام شده با توجه به محیط‌های کشت سلولی بر پایه CNC، سوسپانسیون‌های معمولی نانوکریستال‌های سلولز اصلاح نشده و اصلاح شده توسط فلوئورسنت را به‌عنوان محیطی برای سلول‌ها به‌کار برده‌اند. برای مدل‌های مختلف سلولی شامل سلول‌های حشرات و فیبروبلاست ریه هامستر و همینطور سلول‌های کلیه جنین و ریه انسان، هیچ سمیت سلولی قابل‌توجهی مشاهده نشد و جذب و تکثیر سلولی امیدوارکننده‌ای در این مطالعات گزارش شد [۳۵، ۱۰۲]. تحت غلظت‌های کنترل شده، سوسپانسیون‌های آبی CNF قادر به تشکیل هیدروژل به صورت خودجوش بوده تا از این طریق محیطی مناسب برای رشد سلول فراهم کند. گزارش شده است که هیدروژل CNF قادر به ایجاد تمایز سلولی بین سلول‌های کبدی انسان بوده و منجر به شکل‌گیری سلول‌های کروی شدند [۱۱۴]. داربست جدید متشکل از پلیمرهای طبیعی شامل پکتین، کربوکسی متیل سلولز و CNF جهت محیط کشت فیبروبلاست NIH3T3 گزارش شد [۱۱۵]. تصویر ۴ سلول‌های فیبروبلاست کشت داده شده بر غشای نانوسلولز باکتریایی آغشته به سرم را نشان می‌دهد.

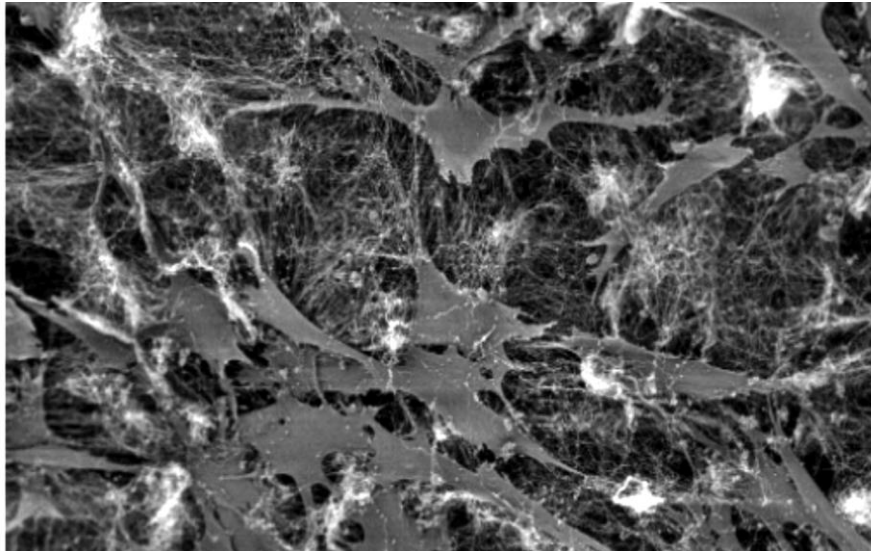


تصویر ۳: پانسمان سلولز باکتریایی [۱۰۴]

روی حیوانات نیز تأییدی بر بازسازی سریع‌تر بافت و التهاب کمتر برای پانسمان نانوسلولز باکتریایی بوده است [۱۰۸]. تا به حال، جهت پانسمان زخم، از گاز به طور گسترده استفاده شده است. در مطالعه انجام شده توسط فو و همکاران، نانوسلولز باکتریایی به‌عنوان یک ماده ترمیم‌کننده بالقوه بافت پوست، جایگزین گاز پانسمان معمولی در داخل بدن، مورد استفاده قرار گرفت. مطالعات پاتولوژیک برای نانوسلولز باکتریایی با غلظت بالا در مقایسه با غلظت‌های پایین، درمان بهتر و سریع‌تر و التهاب کمتر را در طی ۱۴ روز نشان داد. مطالعات بافت‌شناسی نیز برای نانوسلولز باکتریایی با غلظت بالا در مقایسه با غلظت‌های پایین، بازسازی قابل‌توجه بافت، تشکیل مویرگ و تکثیر سلولی در سطح زخم را در طی ۷ روز نشان داد. بر اساس این مطالعه، ترمیم زخم توسط نانوسلولز باکتریایی با غلظت بالا در مقایسه با غلظت‌های پایین با سرعت بالاتری اتفاق افتاد [۱۰۹]. در تحقیقات مشابه، پانسمان تولید شده از نانوسلولز باکتریایی با دو نوع مختلف پانسمان تجاری گاز وارلین و آلزیست ام در یک موش مقایسه شد. این مطالعه نشان داد بهبود زخم حیوانات در طی ۱۴ روز بدون بروز سمیت در مقایسه با گروه‌های دیگر با سرعت بالاتری اتفاق افتاد که تأثیر پانسمان نانوسلولز باکتریایی برای کاربردهای بالینی را تأیید کرد [۲۴]. تصویر ۳ نمونه‌ای از پانسمان نانوسلولز باکتریایی را نشان می‌دهد.

داربست‌های زیستی برای کشت سلولی

یکی دیگر از موارد استفاده از نانوسلولز، مهندسی بافت می‌باشد. سلولز، به دلیل شبکه سه‌بعدی منحصر به فرد، خواص مکانیکی و زیست‌سازگاری، به یک ماده ایده‌آل برای کاربردهای مختلف در مهندسی بافت تبدیل شد. اگرچه انواع مختلف سلولز در تهیه نانوکامپوزیت‌ها به‌کار برده شده‌اند، اما به‌نظر می‌رسد نانوسلولز باکتریایی عمدتاً به دلیل سمیت سلولی کم و تخلخل بالا در مهندسی بافت مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۱۰]. بنابراین، اکثر مطالعات اخیر برای کاربردهای مهندسی بافت بر روی نانوسلولز باکتریایی و با توجه به خواص منحصر به فرد آن در مقایسه با سایر مواد زیستی که در داربست‌های مهندسی بافت استفاده می‌شود، انجام شده است. واتانابه و همکاران، زیست‌سازگاری نانوسلولز باکتریایی در محیط کشت سلولی



تصویر ۴: سلول های فیبروبلاست کشت داده شده بر غشای نانوسولوز باکتریایی آغشته به سرم [۱۱۶]

مواد ضدباکتری

عفونت زخم ناشی از سطح بالای باکتری در سوختگی، صدمات ناشی از ضربه و عمل جراحی از دلایل مهم در تأخیر و طولانی شدن مدت زمان التیام زخم می باشد. بقای باکتری های بیماری زا بر روی سطح زخم که منجر به انتقال به بدن میزبان جدید می شود، تکثیر عوامل بیماری زا را، بطور قابل توجهی افزایش داده و تهدیدی برای سلامت انسان می باشد. با افزایش آگاهی از بیماری های عفونی و مقاومت به آنتی بیوتیک، بسیاری از مطالعات به توسعه ضد عفونی سطح و مواد جایگزین ضدمیکروبی اختصاص داده شده است. نانوسولوز دارای یک شبکه متخلخل بوده که جهت نفوذ آنتی بیوتیک و یا داروهای دیگر به درون زخم و در عین حال به عنوان یک مانع فیزیکی در برابر هر گونه عفونت خارجی مفید می باشد [۱۱۷]. همچنین گزارش شده است که نانومواد ضد میکروبی تولید شده از نانوسولوز، معمولاً خاصیت سازگاری با بافت های زیستی و زیست تخریب پذیری را از خود نشان داده اند. لازم به ذکر است که مواد سلولزی به طور ذاتی خواص ضدباکتری و یا ضدمیکروبی از خود نشان نمی دهند. از این رو، به دلیل پتانسیل بالای مواد سلولزی، تولید و توسعه مواد کاربردی جدید بر پایه سلولز جهت ارائه خواص ضدباکتری و ضدمیکروبی از طریق عامل دار کردن و یا اختلاط با مواد ضدباکتری و ضدمیکروبی مورد توجه قرار گرفته است. با توجه به انواع مختلف عامل های ضدمیکروبی، مواد ضدمیکروبی تولید شده از نانوسولوز به دو بخش نانومواد ترکیب شده با عوامل ضدمیکروبی غیر آلی نظیر ذرات نقره و مشتقات آن و عوامل ضدمیکروبی آلی نظیر لیپوزیم تقسیم می شوند [۱۱۸-۱۲۰]. در میان عوامل ضدمیکروبی مختلف، بیشترین مطالعات و کاربردها جهت مبارزه با عفونت و جلوگیری از فاسد شدن بر روی نقره انجام شده است. نانوذرات نقره با خواص ضدقارچ، ضدباکتری و ضدویروسی به عنوان یک عامل ضدباکتری مؤثر در نظر گرفته می شود. مطالعات اخیر، جهت تقویت تأثیرات ضدباکتری و مکانیکی نانوسولوز، اقدام به ترکیب نانوذرات نقره و CNC در ماتریس های پلیمری نظیر پلی اسید لاکتیک/CNC/نقره، پلی ۳-هیدروکسی بوتیرات-کو-۳-هیدروکسی والرات/CNC/نقره و

پلی اورتان/CNC/نقره، کرده اند [۱۲۱-۱۲۳]. براساس بررسی های انجام شده، کامپوزیت های متشکل از نانوذرات نقره و CNC را می توان به روش الکترواستاتیک توسط پلی الکترولیت هایی نظیر اتصال دهنده های ماکرومولکولی بین نانوذرات نقره و CNC تولید کرد [۱۲۴]. مطالعات گسترده ای بر روی نانوذرات نقره و یا مشتقات آن نظیر کلریدنقره و سولفادiazین نقره ترکیب شده با نانوسولوز باکتریایی به منظور توسعه نانومواد ضدباکتری نانوسولوز انجام شده و بالاترین فعالیت ضدمیکروبی و زیست سازگاری را برای این نانومواد گزارش داده اند [۱۲۵-۱۲۷].

به منظور پیشگیری از سمیت و ناپایداری نانوذرات غیر آلی نقره و توسعه مواد ضدباکتری جدید، برخی عامل های ضدباکتری آلی با نانوسولوز ترکیب شدند. عامل های ضدباکتری آلی مورد استفاده در مواد بر پایه نانوسولوز شامل پورفیرین در ساختار نانوکریستال سلولز، اکتادسیل دی متیل (۳-تری متوکسیلی پروپیل) آمونیوم کلرید [۱۱۷]، آلکسین و لیپوزیم [۱۲۸]، کیتوسان-کلرید بنزالکونیوم، کیتوسان-متیل ایزوتیازولینون در ساختار نانوالیاف سلولز و جنتامایسین، اپولیزین [۱۲۹] و کلرید بنزالکونیوم [۱۳۰] در ساختار سلولز باکتریایی می باشد. اخیراً، راقاوندرا و همکاران، الیاف نانوسولوز تولید شده از پنبه را توسط نانوذرات کورکومین جهت کاربردهای ضدمیکروبی عامل دار کرده اند. مطالعات رهایش تجمعی نشان داد که تمام نانوذرات کورکومین در مدت ۶۰ ساعت رهایش یافت. علاوه بر این، نتایج آزمایش های ضدمیکروبی در طی ۲۴ ساعت، تأثیرات قابل ملاحظه ای را در برابر اشرشیاکولای و استافیلوکوکوس آرنوس نشان داد [۱۳۱]. فرناندز و همکاران در سال ۲۰۱۳، از طریق پیوند شیمیایی گروه های آمینو آلکیل بر روی سطح نانوسولوز، غشایی با خاصیت ضدمیکروبی ساختند. این غشا در سلول های باکتریایی پس از مدت ۲۴ ساعت کاهش قابل توجهی از هر دو باکتری اشرشیاکولای و استافیلوکوکوس آرنوس نشان داد، در حالیکه در غشای بدون گروه عاملی آمینو آلکیل، کاهش در مدت زمان بقای باکتری مشاهده نشد [۱۳۲]. بطور مشابه، کالدیرا و همکاران به منظور تولید نانوالیاف سلولزی با خواص ضدباکتری، الیاف سلولزی

نانوسلولز و کاربردهای آن در پزشکی انجام شده است، نشان داد که نانوسلولز در طیف گسترده‌ای از زیست‌فناوری و زیست پزشکی نظیر مهندسی بافت، دارورسانی، کاربردهای قلبی و عروقی، پانسمان‌های زخم و ایمپلنت‌های پزشکی به کار برده می‌شود. این مقاله از طریق انتخاب جدیدترین تحقیقات انجام شده در زمینه کاربردهای نانوسلولز در پزشکی، به بررسی وضعیت فعلی پرداخته است. علیرغم تولید چندین محصول موفق برپایه این مواد در دهه گذشته، انتظار می‌رود در سال‌های آینده پیشرفت‌های قابل توجهی از مواد سلولزی به کار برده شده در زیست پزشکی مشاهده شود. به‌طور کلی، ایجاد روش‌های آماده‌سازی مطمئن و قابل تکرار جهت تولید مواد سلولزی زیست‌سازگار با خواص معین و کنترل شده، عامل‌دار کردن سطح و پراکندگی در مواد، بمنظور پیشرفت‌های بیشتر مواد سلولزی در داروسازی و پزشکی مورد نیاز است.

سپاسگزاری

نگارندگان از دانشگاه صنعتی نوشیروانی بابل جهت حمایت در نگارش این مقاله و تمامی افراد که به‌نحوی در تهیه و تنظیم این تحقیق نقش داشته‌اند، کمال تشکر را دارند.

پنبه را که توسط ۶،۶،۲،۲ تترامتیل‌پیپریدین ۱-اکسیل اصلاح سطح شده‌اند، با ال-سیستئین عامل‌دار کردند [۱۱۹].

نتیجه‌گیری

در میان انواع مختلف نانوسلولز، سلولز باکتریایی منسوب به سلولز میکروبی، بطور گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته و به‌عنوان گزینه‌ای برای کاربردهای پزشکی از پانسمان موضعی زخم تا داربست‌های مهندسی بافت در نظر گرفته شده است. مطالعات اولیه بر روی این مواد نشان داده است که سلولز باکتریایی در مقایسه با سایر پلیمرهای طبیعی مواد زیستی بادوام‌تر و سازگارتری در مهندسی بافت می‌باشند. در حال حاضر، تحقیقات متعددی در زمینه ترمیم‌کننده‌های زخم و اندام‌های جایگزین صورت گرفته است. این تحقیقات نشان می‌دهند که استفاده از این نوع نانوسلولز در این موارد مناسب می‌باشد. با این حال، بمنظور ساخت محصولات تجاری بر پایه سلولز باکتریایی، تحقیقات میان رشته‌ای مورد نیاز می‌باشد. به عنوان مثال، انواع سلول‌های پستانداران، جهت ارزیابی بقا و تکثیر آن‌ها در شرایط آزمایشگاهی، باید بر روی سلولز باکتریایی کشت داده شوند. همچنین، بمنظور اثبات قابلیت استفاده از آن‌ها در پزشکی، مطالعات و آزمایش‌های متعدد در داخل بدن ضروری خواهد بود. نتایج این مطالعه که جهت معرفی انواع

References

- Abdul Khalil HP, Davoudpour Y, Islam MN, Mustapha A, Sudesh K, Dungani R, et al. Production and modification of nanofibrillated cellulose using various mechanical processes: a review. *Carbohydr Polym*. 2014;99:649-65. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.08.069 PMID: 24274556
- Kalia S, Dufresne A, Cherian BM, Kaith B, Avérous L, Njuguna J, et al. Cellulose-based bio-and nanocomposites: a review. *Int J Polym Sci*. 2011;2011.
- Jia X, Chen Y, Shi C, Ye Y, Abid M, Jabbar S, et al. Rheological properties of an amorphous cellulose suspension. *Food Hydrocoll*. 2014;39:27-33.
- John MJ, Thomas S. Biofibres and biocomposites. *Carbohydr Polym*. 2008;71(3):343-64.
- Chirayil CJ, Mathew L, Thomas S. Review of recent research in nano cellulose preparation from different lignocellulosic fibers. *Rev Adv Mater Sci*. 2014;37:20-8.
- Siró I, Plackett D. Microfibrillated cellulose and new nanocomposite materials: a review. *Cellulose*. 2010;17(3):459-94.
- Kangas H, Lahtinen P, Sneek A, Saariaho A-M, Laitinen O, Hellen E. Characterization of fibrillated celluloses. A short review and evaluation of characteristics with a combination of methods. *Nordic Pulp Paper Res J*. 2014;29(1):129-43.
- Lou YR, Kanninen L, Kuisma T, Niklander J, Noon LA, Burks D, et al. The use of nanofibrillar cellulose hydrogel as a flexible three-dimensional model to culture human pluripotent stem cells. *Stem Cells Dev*. 2014;23(4):380-92. DOI: 10.1089/scd.2013.0314 PMID: 24188453
- Klemm D, Schumann D, Udhardt U, Marsch S. Bacterial synthesized cellulose—artificial blood vessels for microsurgery. *Progr Polym Sci*. 2001;26(9):1561-603.
- Wertz J-L, Mercier JP, Bédoué O. Cellulose science and technology: CRC Press; 2010.
- Klemm D, Heublein B, Fink HP, Bohn A. Cellulose: fascinating biopolymer and sustainable raw material. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2005;44(22):3358-93. DOI: 10.1002/anie.200460587 PMID: 15861454
- Hua K. Nanocellulose for Biomedical Applications: Modification, Characterisation and Biocompatibility Studies: Acta Universitatis Upsaliensis; 2015.
- Ranalli P, Venturi G. Hemp as a raw material for industrial applications. *Euphytica*. 2004;140(1-2):1-6. DOI: 10.1007/s10681-004-4749-8
- Genser A, Morris N. History of cultivation and uses of flaxseed. London Taylor and Francis; 2003.
- Mohanty A, Misra M, Drzal L. Sustainable bio-composites from renewable resources: opportunities and challenges in the green materials world. *J Polym Environ*. 2002;10(1-2):19-26.
- Islam MT, Alam MM, Zoccola M. Review on modification of nanocellulose for application in composites. *Int J Innov Res Sci Eng Technol*. 2013;2(10):5444-51.
- Kohler R, Nebel K, editors. Cellulose-Nanocomposites: Towards High Performance Composite Materials. Macromolecular Symposia; 2006: Wiley Online Library.
- Soni B, Hassan el B, Mahmoud B. Chemical isolation and characterization of different cellulose nanofibers from cotton stalks. *Carbohydr Polym*. 2015;134:581-9. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.08.031 PMID: 26428161
- Alemdar A, Sain M. Isolation and characterization of nanofibers from agricultural residues: wheat straw and soy hulls. *Bioresour Technol*. 2008;99(6):1664-71. DOI: 10.1016/j.biortech.2007.04.029 PMID: 17566731
- Kalita E, Nath BK, Deb P, Agan F, Islam MR, Saikia K. High quality fluorescent cellulose nanofibers from endemic rice husk: isolation and characterization. *Carbohydr Polym*. 2015;122:308-13. DOI: 10.1016/j.carbpol.2014.12.075 PMID: 25817673
- Mandal A, Chakrabarty D. Isolation of nanocellulose from waste sugarcane bagasse (SCB) and its characterization. *Carbohydr Polym*. 2011;86(3):1291-9. DOI: 10.1016/j.carbpol.2011.06.030
- Brinchi L, Cotana F, Fortunati E, Kenny JM. Production of nanocrystalline cellulose from lignocellulosic biomass: technology and applications. *Carbohydr Polym*. 2013;94(1):154-69. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.01.033 PMID: 23544524
- Klemm D, Kramer F, Moritz S, Lindstrom T, Ankerfors M, Gray D, et al. Nanocelluloses: a new family of nature-based materials. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2011;50(24):5438-66. DOI: 10.1002/anie.201001273 PMID: 21598362

24. Kucinska-Lipka J, Gubanska I, Janik H. Bacterial cellulose in the field of wound healing and regenerative medicine of skin: recent trends and future perspectives. *Polym Bull.* 2015;72(9):2399-419. DOI: 10.1007/s00289-015-1407-3
25. Peng BL, Dhar N, Liu HL, Tam KC. Chemistry and Applications of Nanocrystalline Cellulose and Its Derivatives: A Nanotechnology Perspective. *Can J Chem Eng.* 2011;89(5):1191-206. DOI: 10.1002/cjce.20554
26. Kalia S, Boufi S, Celli A, Kango S. Nanofibrillated cellulose: surface modification and potential applications. *Coll Polym Sci.* 2014;292(1):5-31. DOI: 10.1007/s00396-013-3112-9
27. Isogai A. Wood nanocelluloses: fundamentals and applications as new bio-based nanomaterials. *J Wood Sci.* 2013;59(6):449-59. DOI: 10.1007/s10086-013-1365-z
28. Duran N, Lemes AP, Duran M, Freer J, Baeza J. A Minireview of Cellulose Nanocrystals and Its Potential Integration as Co-Product in Bioethanol Production. *J Chil Chem Soc.* 2011;56(2):672-7.
29. Gomez C, Serpa A, Velasquez-Cock J, Ganan P, Castro C, Velez L, et al. Vegetable nanocellulose in food science: A review. *Food Hydrocoll.* 2016;57:178-86. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2016.01.023
30. Bogati DR. Cellulose based biochemicals and their applications. Finland 2011.
31. Qing Y, Sabo R, Zhu JY, Agarwal U, Cai Z, Wu Y. A comparative study of cellulose nanofibrils disintegrated via multiple processing approaches. *Carbohydr Polym.* 2013; 97(1):226-34. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.04.086 PMID: 23769541
32. Duran N, Lemes AP, Seabra AB. Review of cellulose nanocrystals patents: preparation, composites and general applications. *Recent Pat Nanotechnol.* 2012;6(1):16-28. PMID: 21875405
33. Kargarzadeh H, Sheltami RM, Ahmad I, Abdullah I, Dufresne A. Cellulose nanocrystal: A promising toughening agent for unsaturated polyester nanocomposite. *Polymer.* 2015;56:346-57. DOI: 10.1016/j.polymer.2014.11.054
34. Lavoine N, Desloges I, Dufresne A, Bras J. Microfibrillated cellulose - its barrier properties and applications in cellulosic materials: a review. *Carbohydr Polym.* 2012;90(2):735-64. DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.05.026 PMID: 22839998
35. Lam E, Male KB, Chong JH, Leung AC, Luong JH. Applications of functionalized and nanoparticle-modified nanocrystalline cellulose. *Trends Biotechnol.* 2012; 30(5):283-90. DOI: 10.1016/j.tibtech.2012.02.001 PMID: 22405283
36. Maiti S, Jayaramudu J, Das K, Reddy SM, Sadiku R, Ray SS, et al. Preparation and characterization of nano-cellulose with new shape from different precursor. *Carbohydr Polym.* 2013;98(1):562-7. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.06.029 PMID: 23987382
37. Sonia A, Dasan KP, Alex R. Celluloses microfibrils (CMF) reinforced poly (ethylene-co-vinyl acetate) (EVA) composites: Dynamic mechanical, gamma and thermal ageing studies. *Chem Eng J.* 2013;228:1214-22. DOI: 10.1016/j.cej.2013.04.091
38. Shi JS, Shi SQ, Barnes HM, Pittman CU. A Chemical Process for Preparing Cellulosic Fibers Hierarchically from Kenaf Bast Fibers. *Bioresources.* 2011;6(1):879-90.
39. Saxena A. Nanocomposites based on nanocellulose whiskers [Doctoral dissertation]. Georgia Georgia Institute of Technology; 2013.
40. Roman M, Winter W, editors. Cellulose nanocrystals: From discovery to application. Proceedings of 2006 International Conference on Nanotechnology for the Forest Products Industry, TAPPI Press.
41. Tee T-T, Sin LT, Gobinath R, Bee S-T, Hui D, Rahmat A, et al. Investigation of nano-size montmorillonite on enhancing polyvinyl alcohol-starch blends prepared via solution cast approach. *Compos Part B Eng.* 2013;47:238-47.
42. Lee HV, Hamid SB, Zain SK. Conversion of lignocellulosic biomass to nanocellulose: structure and chemical process. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:631013. DOI: 10.1155/2014/631013 PMID: 25247208
43. Li J, Wei X, Wang Q, Chen J, Chang G, Kong L, et al. Homogeneous isolation of nanocellulose from sugarcane bagasse by high pressure homogenization. *Carbohydr Polym.* 2012; 90(4):1609-13. DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.07.038 PMID: 22944423
44. Dufresne A, Dupeyre D, Vignon MR. Cellulose microfibrils from potato tuber cells: processing and characterization of starch-cellulose microfibril composites. *J Appl Polym Sci.* 2000;76(14):2080-92.
45. Ferrer A, Filpponen I, Rodriguez A, Laine J, Rojas OJ. Valorization of residual Empty Palm Fruit Bunch Fibers (EPFBF) by microfluidization: production of nanofibrillated cellulose and EPFBF nanopaper. *Bioresour Technol.* 2012; 125:249-55. DOI: 10.1016/j.biortech.2012.08.108 PMID: 23026341
46. Zimmermann T, Pohler E, Geiger T. Cellulose fibrils for polymer reinforcement. *Adv Eng Mater.* 2004;6(9):754-61. DOI: 10.1002/adem.200400097
47. Zimmermann T, Bordeanu N, Strub E. Properties of nanofibrillated cellulose from different raw materials and its reinforcement potential. *Carbohydr Polym.* 2010;79 (4):1086-93. DOI: 10.1016/j.carbpol.2009.10.045
48. Abe K, Iwamoto S, Yano H. Obtaining cellulose nanofibers with a uniform width of 15 nm from wood. *Biomacromolecules.* 2007;8(10):3276-8. DOI: 10.1021/bm700624p PMID: 17784769
49. Bulota M, Kreitsmann K, Hughes M, Paltakari J. Acetylated microfibrillated cellulose as a toughening agent in poly(lactic acid). *J Appl Polym Sci.* 2012;126(S1):E448-E57. DOI: 10.1002/app.36787
50. Wang BX, Li DG. Strong and optically transparent biocomposites reinforced with cellulose nanofibers isolated from peanut shell. *Compos Part Appl Sci Manufact.* 2015;79:1-7. DOI: 10.1016/j.compositesa.2015.08.029
51. Jonoobi M, Harun J, Shakeri A, Misra M, Oksman K. Chemical composition, crystallinity, and thermal degradation of bleached and unbleached kenaf bast (hibiscus cannabinus) pulp and nanofibers. *Bioresources.* 2009;4(2):626-39.
52. Chen WS, Yu HP, Li Q, Liu YX, Li J. Ultralight and highly flexible aerogels with long cellulose I nanofibers. *Soft Matter.* 2011;7(21):10360-8. DOI: 10.1039/c1sm06179h
53. Xiao S, Gao R, Gao L, Li J. Poly(vinyl alcohol) films reinforced with nanofibrillated cellulose (NFC) isolated from corn husk by high intensity ultrasonication. *Carbohydr Polym.* 2016;136:1027-34. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.09.115 PMID: 26572443
54. Amiralian N, Annamalai PK, Memmott P, Martin DJ. Isolation of cellulose nanofibrils from *Triodia pungens* via different mechanical methods. *Cellulose.* 2015;22(4):2483-98. DOI: 10.1007/s10570-015-0688-x
55. Paakko M, Ankerfors M, Kosonen H, Nykanen A, Ahola S, Osterberg M, et al. Enzymatic hydrolysis combined with mechanical shearing and high-pressure homogenization for nanoscale cellulose fibrils and strong gels. *Biomacromolecules.* 2007;8(6):1934-41. DOI: 10.1021/bm061215p PMID: 17474776
56. Henriksson M, Henriksson G, Berglund LA, Lindstrom T. An environmentally friendly method for enzyme-assisted preparation of microfibrillated cellulose (MFC) nanofibers. *Eur Polym J.* 2007;43(8):3434-41. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2007.05.038
57. de Rodriguez NLG, Thielemans W, Dufresne A. Sisal cellulose whiskers reinforced polyvinyl acetate nanocomposites. *Cellulose.* 2006;13(3):261-70.
58. Fortunati E, Luzi F, Puglia D, Dominici F, Santulli C, Kenny JM, et al. Investigation of thermo-mechanical, chemical and degradative properties of PLA-limonene films reinforced with cellulose nanocrystals extracted from *Phormium tenax* leaves. *Eur Polym J.* 2014;56:77-91. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2014.03.030
59. Heux L, Chauve G, Bonini C. Nonflocculating and chiral-nematic self-ordering of cellulose microcrystals suspensions in nonpolar solvents. *Langmuir.* 2000;16(21):8210-2. DOI: 10.1021/la9913957

60. Reddy JP, Rhim JW. Isolation and characterization of cellulose nanocrystals from garlic skin. *Mater Let.* 2014;129:20-3. DOI: 10.1016/j.matlet.2014.05.019
61. Angles MN, Dufresne A. Plasticized starch/tunicin whiskers nanocomposites. 1. Structural analysis. *Macromolecules.* 2000;33(22):8344-53. DOI: 10.1021/ma0008701
62. Terech P, Chazeau L, Cavaille JY. A small-angle scattering study of cellulose whiskers in aqueous suspensions. *Macromolecules.* 1999;32(6):1872-5. DOI: 10.1021/ma9810621
63. Fortunati E, Luzi F, Puglia D, Petrucci R, Kenny JM, Torre L. Processing of PLA nanocomposites with cellulose nanocrystals extracted from *Posidonia oceanica* waste: Innovative reuse of coastal plant. *Ind Crops Prod.* 2015; 67:439-47. DOI: 10.1016/j.indcrop.2015.01.075
64. Zaini LH, Jonoobi M, Tahir PM, Karimi S. Isolation and characterization of cellulose whiskers from kenaf (*Hibiscus cannabinus* L.) bast fibers. *J Biomater Nanobiotechnol.* 2013; 4(1):37.
65. Correa AC, Teixeira ED, Pessan LA, Mattoso LHC. Cellulose nanofibers from curaua fibers. *Cellulose.* 2010;17(6):1183-92. DOI: 10.1007/s10570-010-9453-3
66. Xu YL, Salmi J, Kloser E, Perrin F, Grosse S, Denault J, et al. Feasibility of nanocrystalline cellulose production by endoglucanase treatment of natural bast fibers. *Ind Crops Prod.* 2013;51:381-4. DOI: 10.1016/j.indcrop.2013.09.029
67. Filson PB, Dawson-Andoh BE, Schwegler-Berry D. Enzymatic-mediated production of cellulose nanocrystals from recycled pulp. *Green Chem.* 2009;11(11):1808-14. DOI: 10.1039/b915746h
68. Stevanic JS, Joly C, Mikkonen KS, Pirkkalainen K, Serimaa R, Rémond C, et al. Bacterial nanocellulose-reinforced arabinoxylan films. *J Appl Polym Sci.* 2011;122(2):1030-9.
69. Castro C, Zuluaga R, Putaux JL, Caro G, Mondragon I, Ganán P. Structural characterization of bacterial cellulose produced by *Gluconacetobacter xylosoxidans* sp. from Colombian agroindustrial wastes. *Carbohydr Polym.* 2011;84(1):96-102. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.10.072
70. Huang L, Chen XL, Nguyen TX, Tang HR, Zhang LM, Yang G. Nano-cellulose 3D-networks as controlled-release drug carriers. *J Mater Chem B.* 2013;1(23):2976-84. DOI: 10.1039/c3tb20149j
71. Valla S, Kjosbakken J. Cellulose-Negative Mutants of *Acetobacter-Xylinum*. *J Gen Microbiol.* 1982;128 (Jul):1401-8.
72. Brown EE, Laborie MP. Bioengineering bacterial cellulose/poly(ethylene oxide) nanocomposites. *Biomacromolecules.* 2007;8(10):3074-81. DOI: 10.1021/bm700448x PMID: 17764151
73. Nakagaito AN, Yano H. Novel high-strength biocomposites based on microfibrillated cellulose having nano-order-unit web-like network structure. *Appl Phys Mater Sci Proc.* 2005;80(1):155-9. DOI: 10.1007/s00339-003-2225-2
74. Lee KY, Aitomaki Y, Berglund LA, Oksman K, Bismarck A. On the use of nanocellulose as reinforcement in polymer matrix composites. *Compos Sci Technol.* 2014;105:15-27. DOI: 10.1016/j.compscitech.2014.08.032
75. Hestrin S, Aschner M, Mager J. Synthesis of cellulose by resting cells of *Acetobacter xylinum*. *Nature.* 1947;159 (4028):64. PMID: 20279080
76. Yamanaka S, Watanabe K, Kitamura N, Iguchi M, Mitsuhashi S, Nishi Y, et al. The Structure and Mechanical-Properties of Sheets Prepared from Bacterial Cellulose. *J Mater Sci.* 1989;24(9):3141-5. DOI: 10.1007/Bf01139032
77. Liu J, Willför S, Xu C. A review of bioactive plant polysaccharides: Biological activities, functionalization, and biomedical applications. *Bioact Carbohydr Diet Fibre.* 2015;5(1):31-61.
78. Naik DR, Patel AJ, Raval JP. Release Kinetics of Cellulosic Nano particulate Formulation for Oral Administration of an Antiviral Drug: Effect of Process and Formulation variables. *J Pharmac Sci Emerg Drugs.* 2016;2014.
79. Mihranyan A, Andersson SB, Ek R. Sorption of nicotine to cellulose powders. *Eur J Pharm Sci.* 2004;22(4):279-86. DOI: 10.1016/j.ejps.2004.03.012 PMID: 15196584
80. Kolakovic R, Peltonen L, Laukkanen A, Hirvonen J, Laaksonen T. Nanofibrillar cellulose films for controlled drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012;82(2):308-15. DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.06.011 PMID: 22750440
81. Trovatti E, Silva NH, Duarte IF, Rosado CF, Almeida IF, Costa P, et al. Biocellulose membranes as supports for dermal release of lidocaine. *Biomacromolecules.* 2011; 12(11):4162-8. DOI: 10.1021/bm201303r PMID: 21999108
82. Dash R, Ragauskas AJ. Synthesis of a novel cellulose nanowhisker-based drug delivery system. *RSC Adv.* 2012; 2(8):3403-9. DOI: 10.1039/c2ra01071b
83. Lin N, Huang J, Chang PR, Feng L, Yu J. Effect of polysaccharide nanocrystals on structure, properties, and drug release kinetics of alginate-based microspheres. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2011;85(2):270-9. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2011.02.039 PMID: 21440426
84. Lin N, Dufresne A. Supramolecular hydrogels from in situ host-guest inclusion between chemically modified cellulose nanocrystals and cyclodextrin. *Biomacromolecules.* 2013; 14(3):871-80. DOI: 10.1021/bm301955k PMID: 23347071
85. Valo H, Kovalainen M, Laaksonen P, Hakkinen M, Auriola S, Peltonen L, et al. Immobilization of protein-coated drug nanoparticles in nanofibrillar cellulose matrices--enhanced stability and release. *J Control Release.* 2011;156(3):390-7. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.07.016 PMID: 21802462
86. Puskas JE, Chen Y. Biomedical application of commercial polymers and novel polyisobutylene-based thermoplastic elastomers for soft tissue replacement. *Biomacromolecules.* 2004; 5(4):1141-54. DOI: 10.1021/bm034513k PMID: 15244424
87. Gea S, Reynolds CT, Roohpour N, Wirjosentono B, Soykeabkaew N, Bilotti E, et al. Investigation into the structural, morphological, mechanical and thermal behaviour of bacterial cellulose after a two-step purification process. *Bioresour Technol.* 2011;102(19):9105-10. DOI: 10.1016/j.biortech.2011.04.077 PMID: 21835613
88. Svensson A, Nicklasson E, Harrah T, Panilaitis B, Kaplan DL, Brittberg M, et al. Bacterial cellulose as a potential scaffold for tissue engineering of cartilage. *Biomaterials.* 2005;26(4):419-31. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.02.049 PMID: 15275816
89. Brown EE, Laborie MP, Zhang JW. Glutaraldehyde treatment of bacterial cellulose/fibrin composites: impact on morphology, tensile and viscoelastic properties. *Cellulose.* 2012;19(1):127-37. DOI: 10.1007/s10570-011-9617-9
90. Mathew AP, Oksman K, Pierron D, Harmand MF. Fibrous cellulose nanocomposite scaffolds prepared by partial dissolution for potential use as ligament or tendon substitutes. *Carbohydr Polym.* 2012;87(3):2291-8. DOI: 10.1016/j.carbpol.2011.10.063
91. Cheriau BM, Leao AL, de Souza SF, Thomas S, Pothan LA, Kottaisamy M. Cellulose nanocomposites for high-performance applications. *Cellulose Fibers: Bio-and Nano-Polymer Composites*: Springer; 2011. p. 539-87.
92. Sindhu KA, Prasanth R, Thakur VK. Medical Applications of Cellulose and its Derivatives: Present and Future. *Nanocell Polym Nanocompos Fundam Appl.* 2014:437-77.
93. Backdahl H, Risberg B, Gatenholm P. Observations on bacterial cellulose tube formation for application as vascular graft. *Mater Sci Eng C-Mater Biol Appl.* 2011;31(1):14-21. DOI: 10.1016/j.msec.2010.07.010
94. Nimeskern L, Martinez Avila H, Sundberg J, Gatenholm P, Muller R, Stok KS. Mechanical evaluation of bacterial nanocellulose as an implant material for ear cartilage replacement. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2013;22:12-21. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2013.03.005 PMID: 23611922
95. Eyholzer C, de Couraca AB, Duc F, Bourban PE, Tingaut P, Zimmermann T, et al. Biocomposite hydrogels with carboxymethylated, nanofibrillated cellulose powder for replacement of the nucleus pulposus. *Biomacromolecules.* 2011; 12(5):1419-27. DOI: 10.1021/bm101131b PMID: 21405099
96. Borges AC, Eyholzer C, Duc F, Bourban PE, Tingaut P, Zimmermann T, et al. Nanofibrillated cellulose composite hydrogel for the replacement of the nucleus pulposus. *Acta*

- Biomater. 2011;7(9):3412-21. DOI: 10.1016/j.actbio.2011.05.029 PMID: 21651996
97. Waring MJ, Parsons D. Physico-chemical characterisation of carboxymethylated spun cellulose fibres. *Biomaterials*. 2001;22(9):903-12. PMID: 11311009
 98. Czaja W, Krystynowicz A, Kawecki M, Wysota K, Sakiel S, Wróblewski P, et al. *Cellulose: Molecular and Structural Biology*. Springer; 2007.
 99. Mathew AP, Oksman K, Sain M. Mechanical properties of biodegradable composites from poly lactic acid (PLA) and microcrystalline cellulose (MCC). *J Appl Polym Sci*. 2005;97(5):2014-25. DOI: 10.1002/app.21779
 100. Kanjanamosit N, Muangnapoh C, Phisalaphong M. Biosynthesis and characterization of bacteria cellulose-alginate film. *J Appl Polym Sci*. 2010;115(3):1581-8.
 101. Fernandes SCM, Oliveira L, Freire CSR, Silvestre AJD, Neto CP, Gandini A, et al. Novel transparent nanocomposite films based on chitosan and bacterial cellulose. *Green Chem*. 2009;11(12):2023-9. DOI: 10.1039/b919112g
 102. Grande CJ, Torres FG, Gomez CM, Bano MC. Nanocomposites of bacterial cellulose/hydroxyapatite for biomedical applications. *Acta Biomater*. 2009;5(5):1605-15. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.01.022 PMID: 19246264
 103. Fontana JD, de Souza AM, Fontana CK, Torriani IL, Moreschi JC, Gallotti BJ, et al. Acetobacter cellulose pellicle as a temporary skin substitute. *Appl Biochem Biotechnol*. 1990;24-25(1):253-64. DOI: 10.1007/Bf02920250 PMID: 2353811
 104. Czaja W, Krystynowicz A, Bielecki S, Brown RM, Jr. Microbial cellulose--the natural power to heal wounds. *Biomaterials*. 2006;27(2):145-51. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.07.035 PMID: 16099034
 105. Salas C, Nypelo T, Rodriguez-Abreu C, Carrillo C, Rojas OJ. Nanocellulose properties and applications in colloids and interfaces. *Curr Opin Colloid Interface Sci*. 2014;19(5):383-96. DOI: 10.1016/j.cocis.2014.10.003
 106. Czaja W, Krystynowicz A, Kawecki M, Wysota K, Sakiel S, Wróblewski P, et al. Biomedical applications of microbial cellulose in burn wound recovery. *Cellulose: Molecular and structural biology*: Springer; 2007. p. 307-21.
 107. Krystynowicz A, Czaja W, Pomorski L, Kolodziejczyk M, Bielecki S. The evaluation of usefulness of microbial cellulose as a wound dressing material. *Med Fac Landbouwkundige Toegepaste Biol Wetenschappen*. 2000;65(3):213-20.
 108. Fu L, Zhou P, Zhang S, Yang G. Evaluation of bacterial nanocellulose-based uniform wound dressing for large area skin transplantation. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2013; 33(5):2995-3000. DOI: 10.1016/j.msec.2013.03.026 PMID: 23623124
 109. Fu LN, Zhang Y, Li C, Wu ZH, Zhuo Q, Huang X, et al. Skin tissue repair materials from bacterial cellulose by a multilayer fermentation method. *J Mater Chem*. 2012;22(24):12349-57. DOI: 10.1039/c2jm00134a
 110. Hutmacher DW. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. *Biomaterials*. 2000;21(24):2529-43. PMID: 11071603
 111. Watanabe K, Eto Y, Takano S, Nakamori S, Shibai H, Yamanaka S. A new bacterial cellulose substrate for mammalian cell culture. A new bacterial cellulose substrate. *Cytotechnology*. 1993;13(2):107-14. PMID: 7764575
 112. Zaborowska M, Bodin A, Backdahl H, Popp J, Goldstein A, Gatenholm P. Microporous bacterial cellulose as a potential scaffold for bone regeneration. *Acta Biomater*. 2010; 6(7):2540-7. DOI: 10.1016/j.actbio.2010.01.004 PMID: 20060935
 113. Andersson J, Stenhamre H, Backdahl H, Gatenholm P. Behavior of human chondrocytes in engineered porous bacterial cellulose scaffolds. *J Biomed Mater Res A*. 2010; 94(4):1124-32. DOI: 10.1002/jbm.a.32784 PMID: 20694979
 114. Bhattacharya M, Malinen MM, Lauren P, Lou YR, Kuisma SW, Kanninen L, et al. Nanofibrillar cellulose hydrogel promotes three-dimensional liver cell culture. *J Control Release*. 2012;164(3):291-8. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.06.039 PMID: 22776290
 115. Ninan N, Muthiah M, Park IK, Elain A, Thomas S, Grohens Y. Pectin/carboxymethyl cellulose/microfibrillated cellulose composite scaffolds for tissue engineering. *Carbohydr Polym*. 2013;98(1):877-85. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.06.067 PMID: 23987424
 116. Czaja WK, Young DJ, Kawecki M, Brown RM, Jr. The future prospects of microbial cellulose in biomedical applications. *Biomacromolecules*. 2007;8(1):1-12. DOI: 10.1021/bm060620d PMID: 17206781
 117. Andresen M, Stenstad P, Moretto T, Langsrud S, Syverud K, Johansson LS, et al. Nonleaching antimicrobial films prepared from surface-modified microfibrillated cellulose. *Biomacromolecules*. 2007;8(7):2149-55. DOI: 10.1021/bm070304e PMID: 17542633
 118. Cassano R, Trombino S, Ferrarelli T, Nicoletta FP, Mauro MV, Giraldi C, et al. Hemp fiber (*Cannabis sativa* L.) derivatives with antibacterial and chelating properties. *Cellulose*. 2013;20(1):547-57. DOI: 10.1007/s10570-012-9804-3
 119. Caldeira E, Piskin E, Granadeiro L, Silva F, Gouveia IC. Biofunctionalization of cellulosic fibres with L-cysteine: assessment of antibacterial properties and mechanism of action against *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Biotechnol*. 2013;168(4):426-35. PMID: 24432376
 120. Sun X, Zhang L, Cao Z, Deng Y, Liu L, Fong H, et al. Electrospun composite nanofiber fabrics containing uniformly dispersed antimicrobial agents as an innovative type of polymeric materials with superior antimicrobial efficacy. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2010;2(4):952-6. DOI: 10.1021/am100018k PMID: 20380426
 121. Fortunati E, Rinaldi S, Peltzer M, Bloise N, Visai L, Armentano I, et al. Nano-biocomposite films with modified cellulose nanocrystals and synthesized silver nanoparticles. *Carbohydr Polym*. 2014;101:1122-33. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.10.055 PMID: 24299883
 122. Yu H-Y, Qin Z-Y, Sun B, Yan CF, Yao J-M. One-pot green fabrication and antibacterial activity of thermally stable corn-like CNC/Ag nanocomposites. *J Nanopart Res*. 2014;16(1):1-12.
 123. Liu H, Song J, Shang S, Song Z, Wang D. Cellulose nanocrystal/silver nanoparticle composites as bifunctional nanofillers within waterborne polyurethane. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2012;4(5):2413-9. DOI: 10.1021/am3000209 PMID: 22506693
 124. Martins NCT, Freire CSR, Pinto RJB, Fernandes SCM, Neto CP, Silvestre AJD, et al. Electrostatic assembly of Ag nanoparticles onto nanofibrillated cellulose for antibacterial paper products. *Cellulose*. 2012;19(4):1425-36. DOI: 10.1007/s10570-012-9713-5
 125. Maria LCS, Santos ALC, Oliveira PC, Valle ASS, Barud HS, Messaddeq Y, et al. Preparation and Antibacterial Activity of Silver Nanoparticles Impregnated in Bacterial Cellulose. *Polim Ciencia Tecnol*. 2010;20(1):72-7. DOI: 10.1590/S0104-14282010005000001
 126. Hu WL, Chen SY, Li X, Shi SAK, Shen W, Zhang X, et al. In situ synthesis of silver chloride nanoparticles into bacterial cellulose membranes. *Mater Sci Eng C-Biomimet Supramol Syst*. 2009;29(4):1216-9. DOI: 10.1016/j.msec.2008.09.017
 127. Wu J, Zheng Y, Song W, Luan J, Wen X, Wu Z, et al. In situ synthesis of silver-nanoparticles/bacterial cellulose composites for slow-released antimicrobial wound dressing. *Carbohydr Polym*. 2014;102:762-71. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.10.093 PMID: 24507345
 128. Jebali A, Hekmatimoghaddam S, Behzadi A, Rezapour I, Mohammadi BH, Jasemizad T, et al. Antimicrobial activity of nanocellulose conjugated with allicin and lysozyme. *Cellulose*. 2013;20(6):2897-907. DOI: 10.1007/s10570-013-0084-3
 129. Gao C, Yan T, Du J, He F, Luo H, Wan Y. Introduction of broad spectrum antibacterial properties to bacterial cellulose nanofibers via immobilising ϵ -polylysine nanocoatings. *Food Hydrocoll*. 2014;36:204-11.
 130. Wei B, Yang GA, Hong F. Preparation and evaluation of a kind of bacterial cellulose dry films with antibacterial

- properties. Carbohydr Polym. 2011;84(1):533-8. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.12.017
131. Raghavendra GM, Jayaramudu T, Varaprasad K, Ramesh S, Raju KM. Microbial resistant nanocurcumin-gelatin-cellulose fibers for advanced medical applications. RSC Adv. 2014;4(7):3494-501. DOI: 10.1039/c3ra46429f
132. Fernandes SC, Sadocco P, Alonso-Varona A, Palomares T, Eceiza A, Silvestre AJ, et al. Bioinspired antimicrobial and biocompatible bacterial cellulose membranes obtained by surface functionalization with aminoalkyl groups. ACS Appl Mater Interfaces. 2013;5(8):3290-7. DOI: 10.1021/am400338n PMID: 23528008



Review Article

A Review of Nanocellulose Types and Their Medical Application

Seyedeh Mahsa Mousavi Langari ¹ , Maryam Nikzad ^{2,*} , Seyed Ali Asghar Ghoreyshi ³ , Maedeh Sadat Mohammadi ⁴

¹ MSc Student, Faculty of Chemical Engineering, Babol Noshirvani University of Technology, Babol, Iran

² Assistant Professor, Faculty of Chemical Engineering, Babol Noshirvani University of Technology, Babol, Iran

³ Professor, Faculty of Chemical Engineering, Babol Noshirvani University of Technology, Babol, Iran

⁴ Associate Professor, Faculty of Chemical Engineering, Babol Noshirvani University of Technology, Babol, Iran

* **Corresponding author:** Maryam Nikzad, Assistant Professor, Faculty of Chemical Engineering, Babol Noshirvani University of Technology, Babol, Iran. E-mail: m.nikzad@nit.ac.ir

DOI: [10.29252/nkjmd-0100111](https://doi.org/10.29252/nkjmd-0100111)

How to Cite this Article:

Mousavi S M, Nikzad M, Ghoreyshi S A A, Mohammadi M S. A Review of Nanocellulose Types and Their Medical Application. JNKUMS. 2018; 10 (1) :72-85

URL: <http://journal.nkums.ac.ir/article-1-1417-fa.html>

Received: 06 May 2017

Accepted: 19 Sep 2017

Keywords:

Nanocellulose
Drug Delivery Systems
Tissue Engineering
Antibacterial Agents
Wound Healing

Abstract

Introduction: Nanocellulose is an exclusive natural substance extracted from lignocellulosic biomass, which attracted the attention of many researchers regarding its medical application during the recent years, owing to their remarkable physical, chemical, and biological properties such as biocompatibility, biodegradability, and low toxicity. The current study aimed at reviewing cellulose types and their application in medicine including drug delivery, tissue engineering, implants and substitute materials in body, and antibacterial agents.

Methods: This review study was conducted searching keywords in online databases such as Wiley Online Library, Google Scholar, ScienceDirect, Springer, and PubMed in English language. A total of 300 full-text articles and abstracts were extracted, which some of them were excluded due to irrelevant contents. Finally, the eligible articles were selected and investigated.

Results: Generally, three types of nanocellulose as nanofiber, nanocrystal, and bacterial celluloses were introduced, which their application in medical products improved mechanical and biological properties, reduced toxicity, etc. Although during the last decade several successful nanocellulose-based products were introduced, a significant improvement in cellulose biomedical materials is expected. Totally, innovation of reliable manufacturing methods for biocompatible cellulose materials with controlled certain properties, functionalization of the surface, and dispersion for pharmaceutical and biomedical applications are required.

Conclusions: Among the different types of nanocellulose, bacterial nanocellulose are widely utilized in recent years for biomedical applications, owing to their low toxicity and high porosity.