مـــروری

مجلـــه دانـــشـــگاه عـــلـــوم پـــزشـــکـــی مـــازنـــدران
دوره بیست و دوم شماره ۹۵ آذر سال ۱۳۹۱ (۱۲۵-۱۱۱)

بررسی عملکرد تبادلگرهای غشایی الیاف توخالی در علوم پزشکی نوین و داروسازی

هادی تابش[۱]
قاسم عمو عابدینی[۲]
محمد مدنی[۳]
محمد حسین غلامی[۴]
علی کاشفی[۵]
خسرو متقی[۶]

چکیده

استفاده از تبادلگرهای غشای لیفی توخالی (Hollow Fiber Membrane Contactors) اخیراً در صنایع مختلف نظیر شیمیایی، نفت، زیست فناوری و پزشکی توسعه پیدا کرده است. همچنین استفاده از این غشاها در اندام‌های مصنوعی مانند ریه، کلیه و کبد مصنوعی و نیز جهت جداسازی و خالص‌سازی مواد زیستی در داروسازی، از مهم‌ترین کاربردهای این غشاهاست. خواص ذاتی غشاهای لیفی توخالی مانند دانسیته فشردگی زیاد و انتقال جرم بالا سبب گسترش کاربرد این غشاها شده است. در مهندسی بافت، استفاده از این غشاها در بیوراکتورهای غشایی برای کشت سلول‌های حساس به تنش و سلول‌هایی که به انتقال جرم بالا نیاز دارند، بسیار حیاتی است.

این مقاله به بررسی اجمالی بر کاربردهای تبادلگرهای غشا لیفی توخالی در علوم پزشکی نوین و داروسازی، به همراه ارائه فاکتورهای مهم و مؤثر بر عملکرد این غشاها و مواد قابل استفاده در ساخت آن‌ها می‌پردازد.

واژه های کلیدی: تبادلگر غشایی، الیاف توخالی، بیوراکتور، اندام مصنوعی، مهندسی بافت، داروسازی

مقدمه

از جدیدترین کاربردهای فناوری غشاء استفاده آن در صنایع پزشکی، زیست فناوری و دارویی است، هرچند غشاهایی که برای کاربردهای زیستی تهیه می‌شوند در صنایع دیگر نیز قابل استفاده‌اند. روش آماده‌سازی غشاها سال‌ها پیش با پیدایش غشاهای تخت مطرح شد. فن‌آوری تولید غشا لیفی توخالی ۴۰ سال پیش، با تعدیل روش ساخت غشاهای تخت، وارد فرآیند جداسازی غشایی شد(۱). با استفاده از روشی شبیه ریسندگی الیاف نساجی، می‌توان الیاف توخالی را با سطحی بسیار وسیع برای انتقال جرم و حرارت در داخل یک ماژول فشرده تولید کرد. سطح این الیاف به عنوان یک تبادل‌گر بین دو فاز متفاوت مانند یک لایه جداکننده انتخابی برای فرایندهای نفوذ، جذب، واکنش، انتقال، انحلال و یا تراوش عمل می‌کند. توسعه غشاهای لیفی توخالی به‌وسیله Mahon و همکاران (۱۹۶۶) و تجاری‌سازی این غشاها در سال‌های بعد به همت Dow،

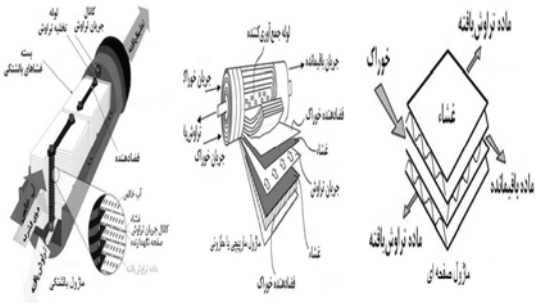
مولف مسئول: قاسم عمو عابدینی- تهران: دانشگاه تهران، مرکز پژوهشی فناوری های نوین در علوم زیستی دانشگاه تهران E-mail: amoabediny@ut.ac.ir
۱. دانشجوی دکترای مهندسی پزشکی، انستیتو فیزیولوژی دانشگاه آخن آلمان و مرکز پژوهشی فناوری های نوین در علوم زیستی دانشگاه تهران
۲. دانشیار مهندسی بیوشیمی، مرکز پژوهشی فناوری های نوین در علوم زیستی دانشگاه تهران و دانشکده مهندسی شیمی دانشگاه تهران
۳. دکترای گروه زیستمواد، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران و مرکز پژوهشی فناوری‌های نوین در علوم زیستی دانشگاه تهران
۴. دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه تهران
۵. دکترای مهندسی پزشکی، انستیتو فیزیولوژی دانشگاه آخن آلمان
۶. پرفسور فیزیولوژی، انستیتو فیزیولوژی دانشگاه آخن آلمان
تاریخ دریافت : ۱۳۹۱/۱/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۱/۵/۱۰ تاریخ تصویب : ۱۳۹۱/۸/۲۷

Archive of SID
www.SID.ir

Monsanto و Du Pont از مهم‌ترین رویدادهای فناوری این غشاها می‌باشد(۲،۱). این مقاله به بررسی مواد و خواص غشاهای لیفی توخالی و همچنین انواع تبادل‌گرهای غشایی مورد استفاده در صنایع پزشکی نوین و داروسازی می‌پردازد.

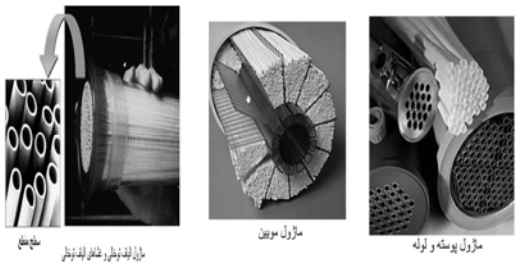
غشاها و انواع آن

کوچک‌ترین واحدی که با سطح غشایی پر شده و نقش کنترل نوع جریان را بر عهده دارد ماژول نامیده می‌شود. برای افزایش چگالی فشردگی، بسیاری از سازنده‌ها، تعدادی از غشاها را درون یک محفظه قرار می‌دهند. این محفظه چیدمان دسته غشاها را بسیار منظم می‌کند. ماژول‌ها از نظر شکل به دو گروه عمده تخت و لوله‌ای تقسیم می‌شوند. غشاهای تخت به نوبه خود به سه گروه قاب و صفحه‌ای (Flat and Plate)، مارپیچی یا حلزونی (Spiral) و بالشتکی (Cushion) تقسیم می‌شوند (تصویر شماره ۱). غشاهای تخت اغلب برای اولترافیلتراسیون به کار می‌روند. در ساختار این غشاها معمولاً از پلیمرهای پلی‌سولفون، پلی‌اترسولفون و سلولزها استفاده شده است. استفاده از پلیمرهای سنتزی برای غشاهای تخت مقاومت شیمیایی و حرارتی غشاها را بالا می‌برد. این غشاها ساختار هندسی منظم، انتخاب‌پذیری مناسب و مقاومت مکانیکی خوبی دارند. ساختار این غشاها به گونه‌ای است که امکان تمیز کردن با روش‌های شیمیایی نسبتاً دشوار را فراهم می‌کنند.



تصویر شماره ۱: نمونه‌هایی از انواع ماژول ها با غشای تخت

هم‌چنین می‌توان غشاهای لوله‌ای را نیز به سه دسته پوسته و لوله‌ای (Shell and Tube)، کاپیلاری (Capillary) و الیاف توخالی (Hollow Fibers) تقسیم کرد (تصویر شماره ۲). انتخاب شکل غشاء و چیدن آن در یک سیستم بر پایه پارامترهای دقیق مهندسی برای رسیدن به هدفی خاصو نیز ملاحظات اقتصادی صورت می‌گیرد. برخی از مهم‌ترین این پارامترها شامل سهولت کار کردن، سهولت تمیز کردن، سهولت نگهداری، تراکم سیستم و امکان تعویض غشاء می‌باشند(۳،۲).



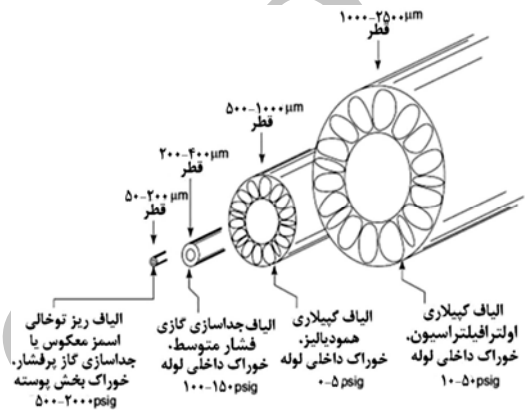
تصویر شماره ۲: نمونه هایی از انواع ماژول ها با غشای لوله ای

غشاء کاپیلاری دارای قطر داخلی ۰/۵- ۲/۵ میلی‌متر بوده و در نتیجه مقاومت فشاری کمتری دارند. این غشاها معمولاً دارای ساختار نامتقارنی هستند. غشاهای کاپیلاری در صورتی برای اولترافیلتراسیون استفاده می‌شوند، که میزان مواد جامد در جریان محصولات کم باشد. برای جداسازی موفق با استفاده از غشاهای لیفی توخالی یا کاپیلاری، جلوگیری از انسداد غشا ضروری است(۴). غشاهای لیفی توخالی، لوله‌های باریکی هستند که قطر داخلی آن‌ها از ۰/۵ میلی‌متر کمتر بوده و تابعیت عبور جریان آرام را فراهم می‌کنند (تصویر شماره ۳). از این نوع غشاها اغلب برای کاربردهای، اسمز معکوس و گاز تراوایی استفاده می‌شود. اغلب غشاهای لیفی توخالی، ساختاری نامتقارن با پوسته متراکم دردیواره داخلی خود دارند. این غشاها اغلب خود نگه‌دارنده- یعنی دارای لایه محافظ از جنس خود غشا می‌باشند(۵،۲). در تصویر شماره ۴ انواع اصلی

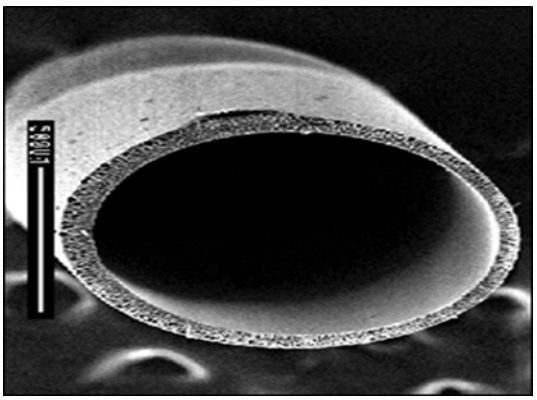
Archive of SID

www.SID.ir

غشاهای کاپیلاری و لیفی توخالی نشان داده شده است. چنین الیافی در مقابل فشارهای هیدروستاتیک بسیار زیاد، مقاومت می‌کنند. معمولاً سیال از ناحیه بیرونی الیاف، فیلتر می‌شود و ماده تراوش‌یافته به داخل بخش درونی غشاء لیفی توخالی می‌ریزد. کاربرد غشا الیاف توخالی در اسمز معکوس و جداسازی گازهاست و فشار به‌کاررفته می‌تواند ۲۰۰۰psig و کمتر باشد. در جدول شماره ۱، به طور مختصر مقایسه چند نوع از غشاها آمده است.



تصویر شماره ۳: غشاء لیفی توخالی ۲



تصویر شماره ٤: شمای کلی انواع غشاهای کاپیلاری و لیفی توخالی

جدول شماره ۱: مقایسه انواع مختلفی از غشاها (۲)

ویژگی‌ها	تخت	مارپیچی	پوسته و لوله‌ای	کاپیلاری	الیاف توخالی
چگالی فشردگی (gr/cm^3)	۳۰۰-۵۰۰	۲۰۰-۸۰۰	۳۰-۲۰۰	≤۱۰۰۰	۵۰۰-۹۰۰۰
مقاومت در برابر رسوب‌زدگی	خوب	مناسب	بسیار خوب	نسبتاً ضعیف	ضعیف
راحتی در تمیزکاری	خوب	نسبتاً خوب	عالی	نسبتاً ضعیف	ضعیف
قیمت نسبی	بالا	پایین	بالا	پایین	پایین

مواد مورد استفاده در غشا لیفی توخالی

غشاهای لیفی توخالی به طور سنتزی از مواد مختلفی که به دو گروه آلی (پلیمری) و غیر آلی (غالباً شیشه، سرامیک) طبقه‌بندی می‌شود، ساخته می‌شوند. مواد آلی پلیمری مهم‌ترین گروه مواد غشایی به خصوص در فناوری الیاف توخالی می‌باشند. جنس این غشاها معمولاً از مواد پلی‌اترسولفون، پلی‌سولفون، پلی‌پروپیلن، پلی‌وینیلیدین فلوراید، مخلوط سلولز استات و مواد ترموپلاستیک، پلی‌اکریلونیتریل، پلی‌وینیل کلراید، پلی‌اورتان است(۷،۶). پلیمر مناسب برای ساخت غشاء باید تراوش‌پذیری بالا (برای افزایش عملکرد ۲ جزیی که از هم جدا می‌شوند) داشته باشد. اگر چه در این صنعت مواد پلیمری زیادی در بازار مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما پلی‌پروپیلن، پلی اتیلن، پلی اترسولفون (PES)، پلی وینیل پیرولیدین (PVP)، پلی وینیلیدین فلوراید، رایج‌ترین مواد مورد استفاده در ساخت غشاهای لیفی توخالی می‌باشند. این مواد که به وسیله کمپانی‌های بر جسته غشا مانند Membrana، Memcor، Rayon Mitsubishi، Asahi، Zenon و X-Flow تولید می‌شوند، و به راحتی ریسیده شده و الیاف توخالی متراکم و متخلخل را که کاربردهای وسیعی دارند، تشکیل می‌دهند. سایر مواد آلی شامل ترکیباتی بر پایه سلولز [سلولز استات (CA) و سلولز تری‌استات (CTA) و سلولزهای احیاء شده (RC)]، نیتروژن [پلی آمید (PA)، پلی‌آکریلونیتریل (PAN)] می‌باشند که در ساخت الیاف توخالی استفاده می‌شوند. اخیراً برخی الیاف توخالی بر پایه مواد آلیاژی ساده [PES/PVP] و گاهاً پیچیده [پلی اتر آمید، پلی بنزومیدازول] مورد تحقیق و بررسی قرار گرفته اند(۲). در غشاهای متخلخل، ساختار درونی، به سه گروه متقارن، نامتقارن و کامپوزیت تقسیم می‌شود(۸-۱۰). باید توجه داشت که خواص حرارتی و شیمیایی ماده‌ای که غشا از آن تهیه می‌شود نیز بر عملکرد غشاء تأثیرگذار است(۱۱). اگر چه مواد غیر آلی پایداری شیمیایی و حرارتی بالاتری را

Archive
www.SID.ir

فراهم می‌کنند، اما الیاف توخالی بر پایه این مواد هنوز رایج نشده‌اند. هزینه های بالای تولید، عبور پذیری پایین و تمایل به شکست سبب شده که تنها تولیدکننده‌های محدودی مانند Cepration و Schoott-Bioran در راستای تولید این دسته غشاهای ساخته شده از مواد غیر آلی گام بردارند(۱۲-۱،۱۴).

تحقیقات بر روی نسل های آینده الیاف توخالی نیز به سرعت در حال انجام است. در همین راستا لیو (Liu) و همکارانش بر روی الیاف توخالی Orthorhombic واسماعیل (Ismail)، داوینـد (Dawind) بر روی الیاف توخالی بر پایه کربن کار می‌کنند(۲).

زیست سازگاری غشا لیفی توخالی

زیست مواد، موادی هستند که در سیستم‌های درمانی و تشخیص با سیالات بیولوژیک در تماس‌اند. این مواد با توجه به عملکردشان نیازمند یکسری خواص از جمله زیست سازگاری، خون سازگاری، اندازه، شکل و تخلخل کنترل شده هستند. به‌طورکلی زیستمواد، باید از هرگونه عفونت و پاسخ ایمنی که می‌تواند بر روی خواصش تاثیر گذار باشد و بهبودی بیمار را به مخاطره بیندازد عاری باشد. در سال‌های گذشته زیست سازگاری وابسته به اثر ماده با سیستم های بیولوژیک اطلاق می‌شد، اما امروزه زیست سازگاری به معنای "توانایی ماده در ایجاد پاسخ مناسب میزبان در موقعیت خاص" اطلاق می‌شود. برخی از محققین زیست سازگاری را به توانایی ماده در بر همکنش مناسب بین خود و سیستم‌های زنده می‌دانند. تمامی زیست مواد از زیست سازگاری یکسانی برخوردار نیستند، به‌طوری‌که گاهی نیاز است سطح این مواد را نیز اصلاح نمود تا بتوانند در محیط بیولوژیک استفاده گردند. روش‌های فیزیکی از جمله تابش اشعه فرابنفش و روش پلاسما و همچنین روش‌های شیمیایی مانند پلیمریزاسیون پلاسما، اتصالات شیمیایی و بسیاری از روش‌های دیگر برای اصلاح سطح استفاده می‌شوند.

غشاهای لیفی توخالی که در صنایع پزشکی و دارویی استفاده میشند تماما از پلیمیرهای زیست سازگار ساخته شده‌اند. در برخی موارد نیز به منظور افزایش زیست سازگاری آن‌ها از روش‌های اصلاح سطحی استفاده می‌شود. همچنین در بخش‌هایی که این غشاها با خون در تماس هستند، خواص سازش پذیری خونی آن‌ها نیز مورد توجه قرار می‌گیرد.

کاربردهای غشاهای لیفی تو خالی

یکی از جدیدترین پیشرفت‌ها در صنعت جداسازی، جداسازی غشایی است(۲). فرایندهای جداسازی غشایی در صنایع پزشکی، داروسازی و زیست فناوری به طور فراگیر استفاده می‌شوند. در زیست فناوری فرایندهای جداسازی غشایی بیشتر برای خالص سازی، تغلیظ و جزء به جزء کردن مواد به‌کار می‌روند(۱۵-۱۸). در جداسازی غشایی با استفاده از یک غشا نیمه تراوا مخلوطی از مواد جداسازی می‌شوند و غشاء اجازه می‌دهد یک ماده از میان غشاء سریع‌تر از سایر اجزاء عبور کند،که منجر به انتقال دیفرانسیلی مواد می‌شود. مخلوطی که مورد جداسازی قرار می‌گیرد خوراک (Feed) نامیده می‌شود و آن‌چه به‌دست می‌آید (شامل غلظت کمتری از سایر اجزاء مخلوط اولیه و غلظت بیشتری از جزء مورد نظر که سریع‌تر از سایر اجزاء از غشاء عبور می‌کند) ماده تراوش یافته (Permeate) نامیده می‌شود و جز آخر مخلوط باقیمانده (Retentate) است (تصویر شماره ۱). اختلاف فشار، اختلاف غلظت و اختلاف پتانسیل الکتریکی سه نیروی اصلی محرکه‌اند، که برای جداسازی غشایی استفاده می‌شوند(۱۹).

کاربردهای مختلف جداسازی غشایی شامل اسمز معکوس (مانند نمک زدایی از مخلوط بیولوژیک)، دیالیز (مانند همودیالیز)، الکترودیالیز (مانند جدا کردن نمک از آب دریا و پروتئین از رسوبات نمکی)، میکروفیلتراسیون (مانند خالص سازی آنتی‌بیوتیک‌ها)،

Archive of SID

www.SID.ir

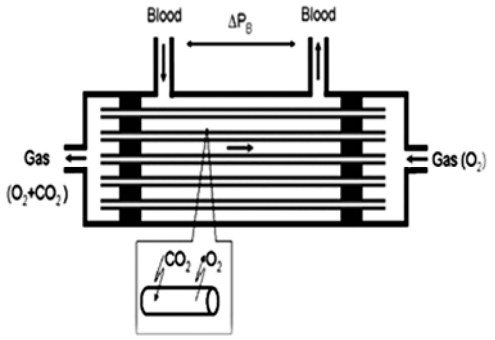
اولترافیلتراسیون (مانند تغلیظ شیر و استخراج واکسن‌ها از مخلـــوط فرمنتاســـیون)، تبخیـــر تراوشـــی (Pervaporation) (مانند زدودن آب از محلول‌های آلی یا ارگانیکی)، ویروس فیلتراسیون (مانند زدودن ویروس از محلول پروتئینی یا از مخلوط DNA)، نفوذ گازی (مانند ریه مصنوعی غشایی (اکسیژن رسانی به خون و جداسازی گاز دی اکسید کربن) می‌باشند(۲۰-۲۳). در این میان به بررسی دو گروه اصلی کاربردهای تبادلگرهای غشاء لیفی توخالی در علوم پزشکی نوین و صنایع داروسازی پرداخته می‌شود.

الف- کاربردهای الیاف توخالی در علوم پزشکی نوین

غشاها از جمله مهم‌ترین عناصر در تجهیزات پزشکی می‌باشند که در اغلب موارد به عنوان بخش اصلی دستگاه در نظر گرفته می‌شوند.. مهم‌ترین نکته در این فناوری نحوه انتقال جرم از غشا است، که به علت قطر بسیار کوچک الیاف نیاز به استفاده از روابط میکرو دینامیکی دارد. این غشاها به طور کلی در سه بخش اصلی شامل ریه، کلیه و کبد مصنوعی (اندام‌های مصنوعی) و به صورت اختصاصی در علوم پزشکی نوین کاربرد دارند.

الف-۱- ریه مصنوعی غشایی (Membrane Artificial lung)

ریه عضوی است که مسئول جابه‌جایی اکسیژن و دی اکسید کربن بین خون و محیط می‌باشد. این عضو به‌دلیل سطح تماس بالا یک تبادلگر بسیار ایده‌آل است. از ریه مصنوعی در هنگام عمل جراحی قلب باز (Cardio Pulmonary Bypass) در شرایطی که خون در خارج از بدن جریان دارد(Extra Corporeal Circulation) استفاده می‌شود. از این دستگاه همچنین در ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) برای بزرگ‌سالان و نیز نوزادان جهت جبران کاهش عملکرد ریه طبیعی و کمک به بازسازی بافت تخریب شده استفاده می‌گردد(۱۰،۱۲،۱۴). ریه مصنوعی مناسب باید بتواند ۹۸ تا ۱۰۰ درصد هموگلوبین موجود در گلبول‌های قرمز را اشباع نماید، مانع از لخته شدن خون و دناتوره شدن پروتئین‌ها گردد و استفاده از آن ساده و قابل استریل باشد(۲۱). در ریه مصنوعی غشایی گاز اکسیژن وارد قسمت داخلی غشاها شده و خون در قسمت خارجی جریان دارد. اکسیژن از طریق غشا به خون نفوذ می‌کند و گاز دی اکسید کربن از خون زدوده شده و همراه گاز خروجی بیرون رانده می‌شود. نیروی محرکه نفوذی اختلاف فشار است (تصویر شماره ۵).



تصویر شماره ۵: سیستم ریه مصنوعی غشایی الیاف توخالی

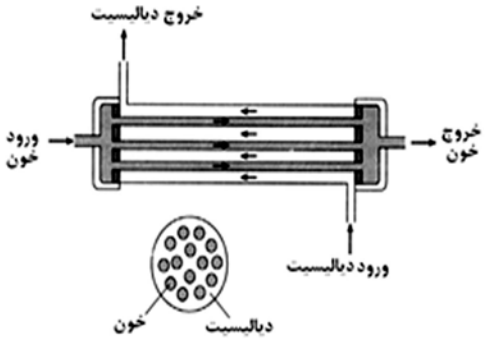
در یک تبادلگر ریه مصنوعی معمولاً از غشا لیفی توخالی از جنس پلی‌پروپیلن که به صورت ریز متخلخل می‌باشد استفاده می‌شود. این نوع تبادلگر بیشتر در اعمال جراحی قلب باز که در آن مدت استفاده از ریه مصنوعی در حدود ۳-۵ ساعت است به کار می‌رود. در تبادلگر ریه مصنوعی جهت استفاده در ECMO به علت مدت زمان طولانی تر استفاده از آن (در حدود ۲-۳ هفته) از غشاء لیفی توخالی پلی متیل پنتن (PMP) که به صورت متخلخل تولید شده ولی دارای لایه متراکم خارجی میباشد، استفاده می‌گردد(۱۰،۱۲،۲۴-۲۷). هر دو این پلیمرها (پلی‌پروپیلن و پلی متیل پنتن) از لحاظ زیست سازگاری و سارش پذیری خونی تایید شده می‌باشند.

الف-۲- کلیه مصنوعی (Artificial kidney)

غشاها به علت خصوصیت انتقال مواد در دو سوی

Archive of SID
www.SID.ir

خود بر اساس اختلاف غلظت و نیز فشار به صورت گسترده‌ای در سیستم‌های کلیه مصنوعی استفاده می‌شوند، که به آن دیالیز (Dialysis) نیز می‌گویند. برای نخستین بار در سال ۱۹۴۳ که ویلهلم کلف یک دیالیز موفق را گزارش کرد. در سیستم‌های پیشرفته امروزه عمل دیالیز یعنی جداسازی ضایعات متابولیسم سلولی و تثبیت میزان یون‌های موجود در خون توسط غشاهای لیفی توخالی انجام می‌گیرد (تصویر شماره ۶). استفاده از این نوع از غشاها علاوه بر افزایش میزان بهره‌وری باعث کاهش زمان انجام یک عمل دیالیز نیز شده است. بدین منظور خون بیمار پس از خروج از یکی از سرخرگ‌های بدن وارد یک سیستم همودیالیز می‌شود و از سوی دیگر ماده دیالیسیت (Dialysate) وارد شده و انتقال بین یون‌ها و الکترولیت‌های خون و دیالیسیت بر اساس پدیده نفوذ و اولترافیلتراسیون انجام می‌پذیرد(۲۸).

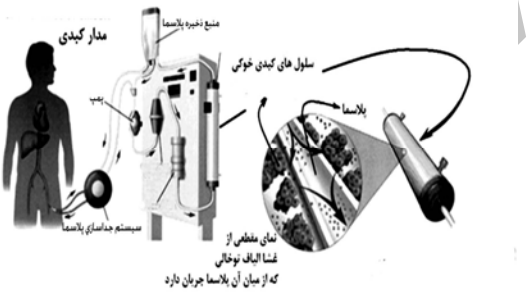


تصویر شماره ۶: سیستم دیالیز بر مبنای غشا لیفی توخالی

در تبادلگر کلیه مصنوعی معمولاً از غشاء لیفی توخالی از جنس پلی سولفون استفاده می‌شود که به علت تخلخل و نفوذپذیری خاص آن‌ها، جهت تنظیم میزان الکترولیت‌های خون و جداسازی مواد زائد متابولیسم سلولی استفاده می‌شود. به علت تماس مستقیم این الیاف با خون، میزان سازش پذیری خونی آن‌ها جزو مهم‌ترین فاکتورهای عملکردشان می‌باشد.

الف-۳-کبد مصنوعی (Artificial liver)

کبد یکی از ارگان‌های اصلی بدن است که بیش از ۵۰۰ واکنش شیمیایی در آن صورت می‌پذیرد. بسیاری از بیماری‌ها از جمله هپاتیت باعث از کارافتادگی جزئی یا کلی کبد شده که در نهایت به مرگ بیمار می‌انجامد. جهت شبیه سازی مجموع فعالیت‌های سلول‌های کبدی، امروزه از یک روش نوین بر پایه استفاده از غشاهای لیفی توخالی استفاده می‌شود. در این روش این غشاها در داخل یک تبادلگر یک‌بار مصرف تعبیه شده و پلاسمای خون بیمار از داخل این الیاف عبور داده می‌شود، در حالی‌که در خارج الیاف سلول‌های کبدی حیوانی (معمولاً سلول‌های کبدی خوک) قرار دارند و این سلول‌ها عمل سم‌زدایی و دیگر اعمال کبد انسان را بر روی خون بیمار انجام می‌دهند. از این سیستم‌ها می‌توان برای بیماران با مشکل حاد کبدی و کسانی که در لیست انتظار پیوند کبد قرار دارند استفاده نمود. در تصویر شماره ۷ نحوه عملکرد یک سیستم کبد مصنوعی نشان داده شده است(۳۰،۲۹،۱).



تصویر شماره ۷: یک سیستم بیوراکتور کبدی با استفاده از غشاهای لیفی توخالی

الف-۴-کشت سلولی

در فناوری مهندسی بافت، بیوراکتورهای کشت سلولی نقش بسیار مهمی را ایفا می‌کنند. از آن‌جایی که پارامترهای مهندسی و شرایط کشت (میزان هوادهی، خوراک دهی، دما و غیره) در این سیستم ها کاملا کنترل شده می‌باشد می‌توان از آن‌ها برای کشت

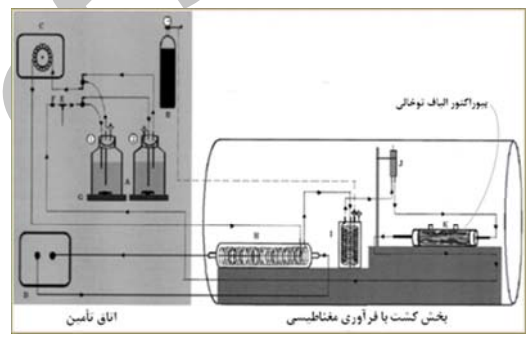
Archive of SID

www.SID.ir

سلول‌هایی که به شرایط ویژه نیاز دارند نیز استفاده کرد. در این میان با پیدایش غشاء لیفی توخالی و استفاده از آن در تبادلگرها (بیوراکتورها) امکان شبیه‌سازی محیط ماتریس بین سلولی (ECM) در شرایطی شبیه به شرایط فیزیولوژیک بدن فراهم شده است. همچنین از این الیاف توخالی می‌توان به عنوان داربست سلولی (Scaffold) برای رشد سلول‌های مختلف جانوری استفاده کرد(۳۱).

الف-۴-۱- سلول‌های کبدی (هپاتوسیت)

تصویر شماره ۸ شمایی از یک سیستم بیوراکتور ریزشی دارای غشا لیفی توخالی برای کشت سلول‌های هپاتوسیت نشان می‌دهد.

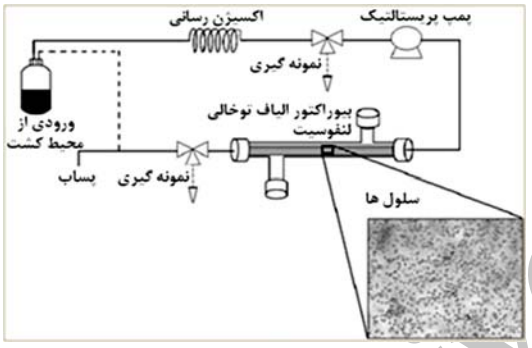


تصویر شماره ۸: شماتیک سیستم بیوراکتور تزریق وریدی الیاف توخالی جهت کشت سلول های کبدی

بیوراکتور غشاء لیفی توخالی، شبکه ای از مویرگ‌های مصنوعی نیمه تراوا است، که به یکدیگر بسته شده‌اند. محلول ریزشی از مخزن پمپ می‌شود و پس از اکسیژن‌دهی و گرمادهی در فضای بین مویرگی جاری می‌گردد و سپس از میان غشاء نیمه تراوا به فضای داخل مویرگی نفوذ می‌کند. نیروی محرک برای نفوذ، نیروی میدان مغناطیسی است(۳۲، ۳۳).

الف-۴-۲- بیوراکتور غشاء لیفی توخالی برای رشد و تکثیرلنفوسیت‌های انسانی

لنفوسیت‌ها جز سلول‌های ایمنی انسانند که در پاسخ‌های ایمنی بدن، عامل مضر را می‌زدایند. لنفوسیت‌ها سلول‌های بسیار حساسی هستند و کشت طولانی مدت برای زیست‌پذیری و عملکرد آن‌ها، کار دشواری است؛ یکی از راه حل‌ها استفاده از بیوراکتورهای غشایی الیاف توخالی برای ایجاد شرایط کشت بهتر این سلول‌ها می‌باشد. همان‌طور که در تصویر شماره ۹ مشاهده می‌شود، بیوراکتور دارای سیستم‌های حمایت کننده بر اساس پارامترهای فیزیولوژیکی است، به‌علاوه این بیوراکتورها دارای سیستم غشایی کشت سه بعدی است که ریزش ثابت محیط کشت مواد غذایی و اکسیژن را فراهم می‌کند(۳۴، ۳۵).



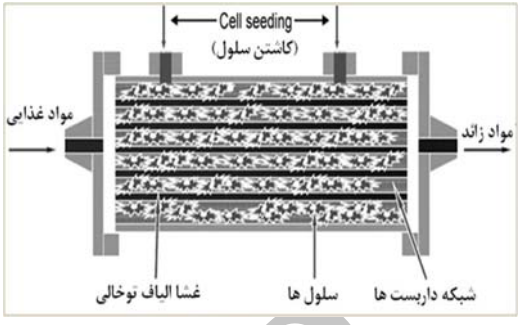
تصویر شماره ۹: دستگاه کشت سلول‌های لنفوسیت

الف-۴-۳- بیوراکتور غشا لیفی توخالی برای رشد سلول‌های استخوانی

سلول‌های استخوانی در شرایط طبیعی به مویرگ‌های خونی زیادی برای گرفتن مواد غذایی نیاز دارند تا سلول‌هایی که در عمق شبکه استخوانی واقع شده‌اند نیز تغذیه شوند. در یک محیط مصنوعی برای رشد سلول‌های استخوانی داربست‌های به‌کار رفته به مثابه بیوراکتور عمل می‌کنند. تغذیه سلول‌های استخوانی سخت است مگر این‌که یک شبکه مویرگی ایجاد شود. بنابراین یک بیوراکتور غشایی لیفی توخالی برای این منظور می‌تواند به کار رود. مطابق با شکل ۱۰ سلول‌ها در فضای ناحیه بیرونی غشاهای لیفی توخالی رشد داده می‌شوند و مواد غذایی در ناحیه داخلی غشاهای لیفی

Archive of SID
www.SID.ir

توخالی جریان دارد. همچنین مواد زاید به وسیله به درون غشاء نفوذ کرده و از سیستم خارج می‌شوند(۳۶).



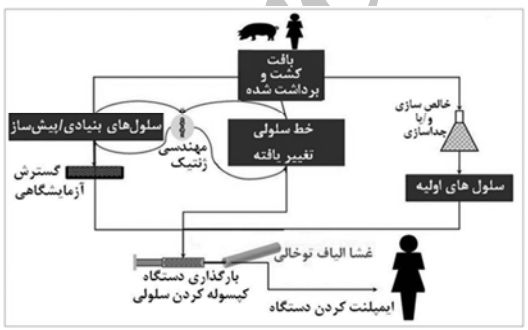
تصویر شماره ۱۰: شکل شماتیک از بیوراکتور غشای لیفی توخالی (HFMB) قابل استفاده برای کشت سلول های استخوانی

الف-۴-۴- غشاهای لیفی توخالی به عنوان داربست سلولی

داربست‌ها ساختارهایی هستند که به طور یکپارچه از سلول‌ها حمایت می‌کنند، سلول‌ها به آن‌ها متصل می‌شوند و داربست اجازه رشد و تمایز را به سلول‌ها می‌دهد. داربست‌های سلولی باید دارای شرایطی باشند، از جمله اندازه منافذ در آن‌ها باید دقیق و صحیح باشد، قدرت مکانیکی لازم را داشته باشند و در مقابل فشارهای داخل بدن مقاومت کنند. استفاده از غشاهای لیفی توخالی به عنوان داربست به دلیل ایجاد بیشترین چگالی سلولی، انتقال جرم بسیار بالا بین سلول‌ها و محیط کشت و ایجاد ساختار منظم هندسی سه بعدی دارای مزیت بسیاری است(۱،۳۷). به عنوان مثال می‌توان از این الیاف به عنوان داربست جهت کشت سلول‌های شووان به منظور ترمیم ضایعات نخاعی استفاده نمود(۳۱). در بافت زنده نفوذ مناسب در محدوده (µm) ۲۰۰-۱۵۰ از مویرگ مجاور انجام می شود. در تشکیل سه بعدی بافت، ایجاد رگ از اجزایی که به طور آزمایشگاهی کشت یافته اند، یکی از چالش‌های عمده می‌باشد. محدودیت انتقال جرم داخل اجزای کشت داده شده به‌صورت آزمایشگاهی، می‌تواند با به‌کارگیری الیاف توخالی زیست تخریب پذیر متخلخل، که به شکل شریان خونی در آمده‌اند، برطرف شود. در حالی‌که دیواره الیاف توخالی متخلخل به عنوان مانع بین سلول‌های در حال تکثیر و محلول جاری عمل می‌کند، سامانه‌های بیوراکتورهای ریزشی می‌توانند جهت توسعه بافت‌های سه بعدی به کار روند. بنابراین استفاده از الیاف توخالی قابل ایمپلنت، زیست تخریب پذیر، متخلخل و دارای مقاومت مکانیکی بالا و ترجیحاً چسبندگی کم سلولی در مهندسی بافت ضروری است(۳۷).

الف-۵- کپسوله کردن سلول‌ها (Cell Encapsulation)

در پزشکی نوین با استفاده از کشت‌های سلولی و دست کاری ژنتیکی سلول‌ها روش‌های جدیدی جهت درمان بیماری‌هایی مانند سرطان، بیماری قند و غیره پدید آمده است. از جمله این روش‌ها می توان به روش بسته‌های سلولی (Cell Encapsulation) اشاره کرد که بر مبنای کشت و تکثیر سلول‌های مورد نظر و بسته‌بندی آن‌ها در داخل یک غشاء لیفی توخالی است. سپس این بسته های سلولی را در داخل عضو آسیب دیده همانند کلیه، کبد، لوزالمعده و غیره قرار می دهند و در نهایت کارکرد آن عضو توسط سلول‌های ایمپلنت‌شده بازیابی می‌شود(۳۸، ۳۹). در تصویر شماره ۱۱ اصول روش کپسوله کردن سلولی نشان داده شده است.



تصویر شماره ۱۱: اصول روش کپسوله کردن سلول‌ها

ب- صنایع دارویی

ب-۱- تهیه آب‌های داروسازی

یکی از دغدغه‌های همیشگی در تولید محصولات داروسازی، تأمین آب مناسب مطابق با استانداردهای

Archive of SID

www.SID.ir

دقیق و تعریف شده برای هریک از بخش‌های تولید اشکال دارویی می‌باشد. از جمله می‌توان به آب خالص شده (Purified Water)، آب غیریونی (Deionized Water)، آب استریل شده (Sterilized Water)، آب مقطر (Distilled Water) و آب قابل تزریق (WFI) اشاره کرد. در هر یک از این کیفیت‌ها، آب باید از آلودگی‌های مورد نظر پاک‌سازی شود، از جمله: میکروارگانیسم‌ها شامل باکتری‌ها، ویروس‌ها، قارچ‌ها و انگل‌ها، اندوتوکسین و غیره. برای دستیابی به هر یک از این کیفیت‌ها می‌توان از فرایندهای غشایی از جمله غشاهای لیفی توخالی به تنهایی یا به صورت ترکیبی با فرایندهای دیگر بهره گرفت. این فرایندها عبارتند از: تقطیر، پرتودهی UV یا گاما، تزریق گاز اوزن، جوشاندن و عبور دادن از جاذب‌های یونی و غیره.

فرایندهای غشایی بسته به میزان خلوص آب مورد استفاده در داروسازی، از اولترافیلتراسیون (UF)، نانوفیلتراسیون (NF) و یا اسمز معکوس (RO) بهره می‌گیرد، که تفاوت آن‌ها در اندازه ذراتی است، که جدا می‌کنند. در روش RO بیشترین میزان خلوص را داریم، به طوری که آب از هر گونه ذره جان‌دار یا بی‌جان، یون و مولکول های درشت تر از آب پاک‌سازی می‌شود(۲).

ب-۲- خالص سازی محصولات

در کنار تولید دارو، خالص‌سازی آن نیز اهمیت به‌سزایی دارد. به طور میانگین تولید دارو ۳۰ درصد از هزینه‌های دارو را در برمی‌گیرد، در حالی که ۷۰ درصد هزینه‌ها صرف خالص‌سازی دارو می‌شود. مهم‌ترین بخش در فرایند خالص‌سازی، غشاها هستند که در فرایندهایی مانند دیالیز، میکروفیلتراسیون و نانوفیلتراسیون به کار برده می‌شوند(۴۰،۴۱).

ب-۲-۱- خالص سازی پروتئین‌ها

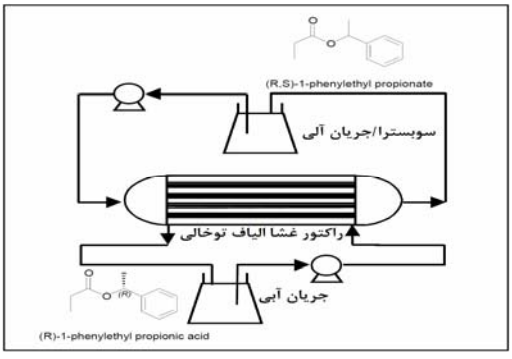
تا به امروز بسیاری روش‌های جداسازی از قبیل اولترافیلتراسیون (UF)، کروماتوگرافی بستر فشرده و کروماتوگرافی غشایی به کار گرفته شده‌اند. UF یک روش کارآمد جداسازی با نیروی فشار است که به طور وسیعی در سال‌های اخیر مطالعه شده است. غشای مورد استفاده برای فیلتراسیون یا تغلیظ پروتئین‌ها اندازه منافذی بین ۱ تا ۱۰۰ nm دارد و دستیابی به گزینش پذیری در محصول دهی بالا دشوار است. روش کروماتوگرافی بستر فشرده محدودیت‌های عمده‌ای مانند افت فشار زیاد در گذر از بسترهای فشرده، زمان طولانی بازیابی و غیره دارد. بنابراین این روش از کاربری در مقیاس بزرگ بازمانده است. برای غلبه بر این معایب، کروماتوگرافی غشایی توسعه یافت. در این روش غشاهای متخلخل یا ریزمتخلخل به عنوان جذب کننده ها به کار می‌روند و جریان حلال در گذر از منافذ به طور برجسته‌ای به جابه‌جایی (convection) بستگی دارد. در نتیجه مقاومت انتقال جرم به طور چشمگیری کاهش یافته و فرایند شامل جذب، شستشو، آبکشی و بازسازی زمان کمی را نیاز دارد. همچنین این روش را می‌توان به سادگی افزایش مقیاس داد. برای چنین فرایندهایی ساختار و خواص غشای کروماتوگرافی اهمیت حیاتی دارند. در مقایسه با غشاهای صفحه تخت، غشاهای لیفی توخالی، که مساحت سطحی بزرگی داشته و از نظر مکانیکی- خود اتکا (self-supporting) هستند، قادر به برآوردن نیاز کاربردهای مختلف در کروماتوگرافی غشایی هستند(۴۲).

ب-۲-۲- خالص سازی توسط تبادلگر غشایی آنزیمی

به دلیل اهمیت بالای خصلت کایرالی (چپ گرد و یا راست گرد بودن مولکول ماده مؤثر دارویی) و تأثیر متفاوت هر یک از انانشیومرها، داروهای نوین اغلب فقط با یک انانشیومر از یک استریو-ایزومر تولید می‌شوند. فناوری‌های متداول مخلوطی از هر دو ایزومر به دست می‌دهند، که جداسازی آن‌ها دشوار است. اما روش آنزیمی دارای بازدهی انانشیومری بسیار بالاتری

Archive of SID
www.SID.ir

است. تبادلگر غشایی آنزیمی (EMR) به عنوان یک فناوری بالقوه می‌تواند برخی از محدودیت‌های سامانه مرسوم را برطرف کند. یک تبادلگر غشایی یک تبادلگر جریانی است، که در آن غشاها به کار می‌روند تا سلول‌ها یا آنزیم‌ها را از جریان‌های خوراک یا محصول جدا کنند. تبادلگر غشایی آنزیمی به فرایند کاتالیز شده با آنزیم نسبت داده می‌شود، که در تبادلگر با واسطه غشا انجام می‌پذیرد. خوراک به طور پیوسته وارد تبادلگر شده و محصول تخلیه می‌گردد. مزایای تبادل‌گرهای غشایی شامل عدم محدودیت انتقال جرم، افزایش مقیاس آسان، پایداری بالقوه بیشتر آنزیم با شیوه‌های مختلف تثبیت آنزیم و غیره می‌باشد. از معایب آن‌ها نیز می توان به پیش-فیلتر ضروری، عدم قابلیت استفاده برای محصولات پلیمری استفاده و هزینه بالا اشاره نمود. از جمله غشاهای مورد استفاده در تبادل‌گرهای غشایی آنزیمی، غشاهای لیفی توخالی می‌باشند. یک سامانه تبادلگر غشایی آنزیمی الیاف توخالی می‌تواند به شکل زیر باشد، که به صورت پیوسته امکان بازچرخش نرخ بالای جریان خوراک سوبسترا را فراهم می آورد(۴۳).



تصویر شماره ۱۲: سامانه تبادلگر غشایی آنزیمی با الیاف توخالی

ب-۲-۳- خالص سازی در پزشکی هسته‌ای

ایتریوم-۹۰ (^{90}Y) یکی از هسته های رادیواکتیو مهم جهت کاربردهای درمانی در پزشکی هسته‌ای است. این ایزوتوپ به خاطر نیمه عمر کوتاهش و انرژی نقطه پایانی (end-point energy) زیاد انتشارات بتا به طور ویژه‌ای مورد کاربرد است. ^{90}Y را می‌توان از پرتودهی نوترونی گرمایی فلز ایتریوم یا اکسید آن به‌دست آورد. در هر حال این روش منجر به تولید ^{90}Y با فعالیت مخصوص پایین می‌شود (به علت حضور مقدار زیادی از حامل‌های آن)، که یک ایراد جدی برای کاربرد درمانیش به حساب می آید. منبع دیگر ^{90}Y از طریق فروپاشی ^{90}Sr است. روش‌های متعدد جداسازی ^{90}Y از ^{90}Sr شامل رسوب دهی، استخراج با حلال، تبادل یونی، کروماتوگرافی، غشای مایع و جداسازی الکتروشیمیایی می‌باشند. جدای از این‌ها روش غشای مایع حمایت شده (supported liquid membrane) (SLM) توجه متخصصان جداسازی را به خود جلب کرده، زیرا که مقدار بسیار کمی از ماده استخراج کننده را نیاز داشته و بنابراین می‌تواند به طور هم‌زمان دو عمل استخراج و دفع را انجام داده که از نظر انرژی مقرون به صرفه است. در میان این روش‌ها، استفاده از تبادلگر الیاف توخالی ریز متخلخل به خاطر مزایای متعدد آن، مانند نسبت بالای سطح به حجم، نرخ سریع‌تر انتقال جرم و جریان پیوسته مطلوب‌تر می‌باشد. غشاهای مایع حمایت شده بر پایه الیاف توخالی با سطح تماسی بسیار بزرگ در مقایسه با SLM صفحه تخت، دارای بازدهی بالاتر هستند و جهت گزینه‌های افزایش مقیاس مطلوبتر می‌باشند(۴۴).

ب-۳- روش های نوین تشخیص

غشاهای لیفی توخالی می‌توانند در روش‌های نوین تشخص طبی نیز به کار روند سراجی و همکارانش جهت آنالیز آمانتادین در نمونه‌های ادرار. روش نوینی بر پایه ریز استخراج مایع- مایع در ترکیب با اسپکترومتری کورونا (corona spectrometry) توسعه داده‌اند. آمانتادین از نمونه آبی قلیایی، که فاز دهنده است، با عبور از میان یک فاز نازک از حلال آلی (نرمال دودکان)، که منافذ دیواره الیاف توخالی را پر کرده است، استخراج و پس از آن به درون فاز پذیرنده (متانول)، که در بخش درونی

Archive of SID

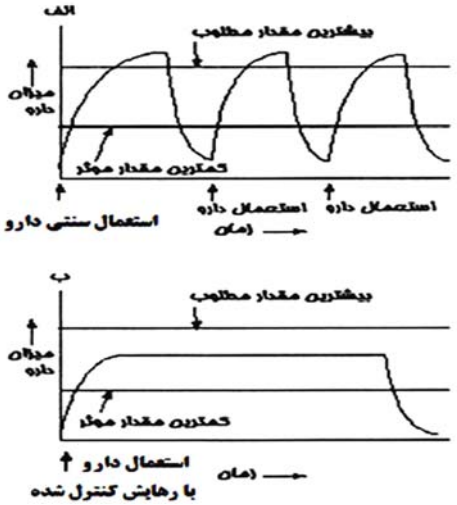
www.SID.ir

الیـاف قـرار دارد وارد مـی‌گـردد. در ایـن روش الیـاف توخالی مـانع از ورود دیگـر اجـزای ناخواسـته بـا انـدازه مولکول درشت تر به فاز پذیرنده می‌شوند. این روش در مقایسه با دیگر روش‌های تشخیصی بـازدهی بـالاتری بـه همراه دارد(۴۵،۴۶).

ب-۴- دارو رسانی آهسته رهش

یکـی دیگـر از مهـم‌تـرین کاربردهـای غـشاها در سامانه‌های نوین دارورسانی جهـت رهـایش کنتـرل‌شـدهٔ دارو یا داروسـانی آهـسته رهـش (Sustained Release Drug Delivery) است. چنان‌چه دارو در زمـان و میـزان مناسب منتقل نشود، مـواد فعـال هـدر مـی‌رود و نـاگزیر بـرای رسـیدن بـه اثـر مـورد نظـر و جلـوگیری از اثـرات جانبی ناخواسته، بایستی دوبـاره از آن اسـتفاده کـرد. در داروها مصرف متناوب سبب ایجـاد افـت و خیـز غلظـت دارو در جریـان خـون، بـین دو حـد زیـان‌بـار و بـی‌اثـر می‌شود (تصویر شماره ۱۳).

اساس فرمول‌بندی سامانه‌های کنترل رهایش، شامل یک مادهٔ فعال (دارو) و یک حامل غشایی (معمولاً یک ماده پلیمری) که زیست‌تخریب‌پـذیر و زیـست‌سـازگار است، که اجازهٔ رهایش مادهٔ فعـال را در یـک محـدوده زمانی معین و با سرعت کنترل شده می‌دهد.



تـصویر شـماره ۱۳: تغییـرات غلظـت دارو در خـون بـا زمـان الـف) مصرف معمولی دارو ب) مصرف دارو با رهایش کنترل‌شده (۴۲)

به منظور توسعه فناوری غشایی دارورسـانی بـا نـرخ محدود (کنترل شده)، مکانیزم‌هـای انتقـال یـون و تبـادل یونی را مـی‌تـوان در بـه کـارگیری تبادلگرهـای غـشایی یونی (IEM) استفاده کرد. تا به امـروز انـواع متعـددی از IEM هـا بـه عنـوان رسـاننده‌هـای دارو بـه کـار گرفتـه شده‌اند، مانند غشاهای نافیون (Nafion)، کیتوزان بهبـود یافته، پلی پیرول، پلی اکریلیک اسـید در پیونـد بـا پلـی وینیلیـدین فلوئوریـد (PAA-PVDF)، و پلـی(۲،۶- دی متیل-۱،۴- فنیلین اکساید) برمومیتیلاته شده. غشاء مورد استفاده در IEM ها را مـی تـوان بـر اسـاس شـکل‌بنـدی فیزیکی به غشاهای صفحه تخت و غشاهای لیفی توخالی دسته بندی کرد. مؤثر بـودن غـشاهای لیفـی توخـالی بـه عنـوان رسـاننده‌هـای رهـایش دارو در داروسـانی نـرخ محدود ثابت شده اسـت. بـه عـلاوه سـمیت کـم، سـطح تماس مؤثر بزرگ و میزان تبادل یون بالا، بازدهی بـالای بارگذاری دارو (۲۸/۴ درصد) و یک نرخ رهایش نـسبتاً پایین از جمله مزایای غشاهای لیفی توخالی می‌باشد(۴۷). در پایان می‌توان نتیجـه گیـری کـرد کـه غـشاهای لیفـی توخـالی یکـی از رایـج‌تـرین غـشاهای اسـتفاده شـده در صـنعت بـا مزایـای فـراوان هـستند. انـرژی نـسبتاً کـم در فرایندهای فیلتراسیون، عدم تغییر فـاز در غـشاهای لیفـی توخالی، سرعت عملکرد بالا، حجم عملیاتی کوچـک و چگالی فشردگی بالا از جمله مزایـای ایـن گونـه غـشاها می‌باشند. غشاهای لیفی توخالی سطح غشایی زیـادی بـر واحـد حجـم دارنـد. از ایـن رو، انـدازه غـشاهای لیفـی توخـالی کوچـک‌تـر از دیگـر انـواع غـشاها اسـت، امـا می‌توانند عملکرد بیشتر و بهتری داشـته باشـند. غـشاهای لیفی توخالی، انعطاف پذیر بوده و می‌تواننـد فیلتراسـیون را به دو روش داخلی- خارجی و خارجی- داخلی انجام دهند. همچنین هزینه عملیاتی غشاهای لیفـی توخـالی در مقایسه با سایر روش‌های اجرایـی کمتـر اسـت. بـه علـت استفاده از مواد زیست سازگار در ساختار غشاهای لیفـی توخالی و مزایـای ذکـر شـده اسـتفاده از ایـن غـشاها در علوم پزشکی نوین (اندام های مصنوعی مانند کلیـه، ریـه

Archive of SID
www.SID.ir

و کبـــد مـــصنوعی) و مهندســـی بافـــت (از جملـــه بیوراکتورهای کشت سلولی و داربست‌های سـلولی) و نیـز در صنایع دارویی (تهیه آب داروسـازی، خـالص سـازی محصولات و تـشخیص طبـی) و نیـز در رهـایش کنتـرل شده داروها به‌طور وسیع اسـتفاده مـی‌گردنـد. از معایـب غشاهای لیفی توخالی می‌تـوان بـه رسـوب‌زدگـی بیـشتر غشاهای لیفی توخالی در مقایسه با سایر انـواع غـشاها بـه دلیل پیکربندی خاص و نیز قیمت بالای این غشاها اشاره کرد. و ازاین‌رو تحقیقات در زمینـه بهبـود عملکـرد ایـن غشاها و کاهش هزینه‌ها در حال انجام است.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله نویسندگان مقاله از تمامی افرادی که در این پژوهش با ما همکاری نموده‌اند و همچنـین از مرکـز پژوهـشی فنـاوری‌هـای نـوین در علـوم زیـستی دانـشگاه تهـران بـه خـاطر تـأمین بودجـه ایـن تحقیـق، صـمیمانه قدردانی می‌نمایند.

References

1. Stamatialis DF, Papenburg BJ, Gironés M, Saiful S, Bettahalli SNM, Schmitmeier S, Wessling M. Drug delivery, artificial organs and tissue engineering. Journal of Membrane Science 2008; 308: 1–34.
2. Melin T, Rautenbach R. Membranverfahren. 3rd ed. Berlin Heidelberg NewYork: Springer-Verlag. 2004.
3. Sadeghi M, Vafaei Manesh A. An Introduction to Membranes & Processes. 1st ed. Tehran: Sepahan; 2010 (Persian).
4. Gimbel R, Panglisch G, Dautzenberg W, Kiepke O. Erste Erfahrungen mit Pilotanlagen zur Ultra- und Mikrofiltration der Trinkwasseraufbereitungsanlage Roetgen des Wasserwerkes des Kreises Aachen. Membrantechnik bei der kommunalen Abwasserbehandlung und Trinkwasseraufbereitung 1th Aachener Tagung Siedlungswasserwirtschaft und Verfahrenstechnik, A13, Aachen; 1997.
5. Rautenbach R. Membranverfahren-Grundlagen der Modul- und Anlagenauslegung. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag: 1997.
6. Mohammadi T, Saljoghi E. Evaluation of membranes and membrane processes used in blood purification. Iranian Chemical Engineering 2009; 7: 33 (Persian).
7. Unger JK, Janssen VR, Kashefi A, Haltern C, Klosterhalfen B, Fischer Y, Gressner AM, Rossaint R. Enhancing filtration rates by the use of blood flow around the capillaries of plasmafilters: An in vitro study. International Journal of Artificial Organs 2001; 24(11): 821-831.
8. Baker RW. Membrane Technology and Applications. California: John Wiley & Sons. 2004
9. Mottaghy K, Oedekoven B, Starmans H, Muller B, Kashefi A, Hoffmann B, Bohm S. Technical aspects of plasma leakage prevention in microporous capillary membrane oxygenators. ASAIO Transactions. 1989; 35(3): 640-643.
10. Hashemi L, Akhbari K, Morsali A. Framework of metal-organic (MOFs) compounds a new class of nanoporous material. Nanotechnology 2011; 9(5): 154 (Persian).
11. Mottaghy K, Schaich-Lester D, Lester A, Oedekoven B, Assmann R. long-term extracorporeal co//2 removal in sheep for up to 7 days using capillary fiber membrane

Archive of SID

www.SID.ir

oxygenators. ASAIO Transactions 1987; 33(3): 565-569.
12. Madaeni SS, Rahimpour A. Industrial Membrane Processes. 1st ed. Cheshmeye honar va danesh; 2006 (Persian).
13. Mottaghy K, Oedekoven B, Poppel K, Kovacs B, Kirschfink M, Bruchmuller K, Kashefi A, Geisen C. Heparin-coated versus noncoated surfaces for extracorporeal circulation. International Journal of Artificial Organs 1991; 14(11): 721-728.
14. Bitter J. Transport Mechanisms in Membrane Separation Processes. New York and London: Plenum Press. 1991.
15. Mulder M. Basic Principles of Membrane Technology. Netherlands: Kluwer Academic Publishers. 1991
16. Noble R, Stern S. Membrane Separations Technology, Principles and Applications. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier Science BV. 1995
17. Pinnau I, Freeman B. Membrane Formation and Modification. Washington DC: American Chemical Society. 2000.
18. Van Reise R, Zydney A. Bioprocess membrane technology. Journal of Membrane Science. 2007; 297: 16-50.
19. Atkinson S. Product developments in biotechnology and medical applications. Membrane Technology. 2003; 2: 10-11
20. Nagase K, Kohori F, Sakai K. Oxygen transfer performance of a membrane oxygenator composed of crossed and parallel hollow fibers. Biochemical Engineering Journal 2005; 24(2): 105-113.
21. Mottaghy K, Oedekoven B, Schaich-Lester D, Poppel K, Kupper W. Application of surfaces with end point attached heparin to extracorporeal circulation with membrane lungs. ASAIO Transactions 1989; 35(2): 146-152.
22. Knoch M, Kollen B, Dietrich G, Muller E, Mottaghy K, Lennartz H. Progress in veno-venous long-term bypass techniques for the treatment of ARDS. Controlled clinical trial with the heparin-coated bypass circuit. International Journal of Artificial Organs. 1992; 15(2): 103-108
23. Mottaghy K, Mendler N, Schmid Schoenbein H, et al. A new type of fluorocarbon liquid oxygenator. European Surgical Research. 1976; 8(3): 196-203.
24. Jockenhovel S, Kashefi A, Oedekoven B, Mottaghy K. The Dynamic Oxygenator-Dynox. International Journal of Artificial Organs. 1998; 21: 10-16
25. Kashefi A, Mottaghy K, Fluid Dynamic and Gas Exchange Performance of a New Capillary Membrane Oxygenator (CMO). International Journal of Artificial Organs. 1999; 23(7): 671-678.
26. Rakhorst G, Erasmus ME, Kashefi A, Mottaghy K. Initial Animal Experiments for an Implantable Oxygenator. International Journal of Artificial Organs 2006; 29(5): 517-522.
27. Charcosset C. Membrane processes in biotechnology: An overview. Biotechnology Advances 2006; 24(5): 482-492.
28. Kashefi A, Unger JK, Rossaint R, Mottaghy K. The Development of a Combined In Vitro Unit in Liver Support System. International Journal of Artificial Organs 199; 23(7): 628-636.
29. Mottaghy K. (Guest Editor): abstract of the ESAO Congress. High Tech and Medicine. International Journal of Artificial Organs 2003; 26(7): .
30. Tabesh H, Amoabediny Gh, Nik NS, Heydari M, Yosefifard M, Siadat SOR , et al. The role of biodegradable engineered scaffolds seeded with Schwann cells for spinal cord

Archive of SID
www.SID.ir

regeneration. Neurochemistry International. 2009; 54(2): 73-83.

31. Planchamp C, Ivancevic MK, Pastor CM, Vallée JP, Pochon S, Terrier F, et al. Hollow Fiber Bioreactor: New Development for the Study of Contrast Agent Transport into Hepatocytes by Magnetic Resonance Imaging. Biotechnology and Bioengineering 2004; 85(6): 656-665.
32. Flendrig LM, La Soe JW, Jörning GGA, Steenbeek A. In vitro evaluation of a novel bioreactor based on an integral oxygenator and a spirally wound nonwoven polyester matrix for hepatocyte culture as small aggregates. Journal of Hepatology 1997; 26(6): 1379-1392.
33. De Bartolo L, Piscioneri A, Cotroneo G, Salerno S, Tasselli F, Campana C, Morelli S, Rende M. Human lymphocyte PEEK-WC hollow fiber membrane bioreactor. Journal of biotechnology. 2007; 132(1): 65-74.
34. De Bartolo L, Piscioneri A, Morelli S, Cotroneo G. Human lymphocyte hollow fiber bioreactor. Desalination. 2006; 199(1-3): 141-143
35. Ye H, Xia Z, Ferguson DJP, Triffitt JT, Cui Z. Studies on the use of hollow fibre membrane bioreactors for tissue generation by using rat bone marrow fibroblastic cells and a composite scaffold. Journal of Materials Science: Materials in Medicine. 2007; 18(4): 641-648
36. Soleymanjejad M. Tissue engineering. Journal of Medical Engineering 2008; 82: 7 (Persian).
37. Granicka LH, Złonierowicz J, Wasilewska D, Weryński A, Kawiak J. Induced death of Escherichia coli encapsulated in a hollow fiber membrane as observed in vitro or after subcutaneous implantation. Journal of Microbiology and Biotechnology. 2010; 20(1): 224-228.
38. Rabanel JM, Hildgen P. Preparation of hydrogel hollow particles for cell encapsulation by a method of polyester core degradation. Journal of Microencapsulation. 2004; 21(4): 413-431.
39. Delattre C, Michaud P, Hamze K, Courtois B, Courtois J, Vijayalakshmi MA. Purification of oligouronides using hollow-fiber membrane functionalised with L-histidine. Journal of Chromatography A 2005; 1099(1-2): 121-126.
40. Huang H, Yang ST, Ramey DE. A hollow-fiber membrane extraction process for recovery and separation of lactic acid from aqueous solution. Applied biochemistry and biotechnology 2004; 113: 671-688.
41. Zhenfeng Cheng, Cuiming Wu, Weihua Yang, and Tongwen Xu, Bromomethylated Poly (2,6-dimethyl-1, 4-phenylene oxide) (BPPO)-Based Amphoteric Hollow-Fiber Membranes: Preparation and Lysozyme Adsorption. Ind Eng Chem Res 2010; 49: 8741–8748.
42. Wei Sing Long, Azlina Harun Kamaruddin, Subhansh Bhatia. Enzymatic Membrane Reactor for Chiral Drug Synthesis. Journal Teknologi Dis 2002; 37(F): 27-44.
43. Kandwal P, Ansari SA, Mohapatra PK, Manchanda VK. Separation of Carrier Free ^{90}Y from ^{90}Sr by Hollow Fiber Supported Liquid Membrane Containing Bis (2-ethylhexyl) Phosphonic Acid, Separation Science and Technology 2011; 46: 904-911.
44. Saraji M, Khayamian T, Mirmahdieh Sh, Hajialiakbari Bidgoli AA. Analysis of amantadine in biological fluids using hollow fiber-based liquid–liquid–liquid microextraction followed by corona discharge ion mobility

Archive of SID

www.SID.ir

spectrometry. Journal of Chromatography B 2011; 879: 3065-3070.

45. Soparat Yudthavorasit & Chayada Chiaochan & Natchanun Leepipatpiboon, Simultaneous determination of multi-class antibiotic residues in water using carrier-mediated hollow-fiber liquid-phase microextraction coupled with ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, Microchim Acta 2011; 172: 39-49.
46. NaWang, Mengbing Cui, CuimingWu, Yiyun Cheng, and Tongwen Xu. Hybrid Anion Exchange Hollow FiberMembrane for Delivery of Ionic Drugs, International Journal of Chemical Engineering Volume 2012, Article ID 832190

Archive of SID

www.SID.ir