REVIEW ARTICLE

Applications of Hollow Fiber Membrane Contactors in Advanced Medical Sciences and Pharmaceutics

Hadi Tabesh[1],
Ghasem Amoabediny[2],
Mohammad Madani[3],
Mohammad-Hossein Gholami[4],
Ali Kashefi[5],
Khosrow Mottaghy[6]

[1] Department of Physiology, University Hospital Aachen, RWTH Aachen University, Germany and Research Center for New Technologies in Life Sciences Engineering, University of Tehran, Iran
[2] Department of Life Sciences Engineering, Faculty of Disciplinary New Sciences & Technologies, University of Tehran, Tehran, Iran
[3] Research Center for New Technologies in Life Sciences Engineering, University of Tehran, Iran and Department of Life Sciences Engineering, Faculty of Disciplinary New Sciences & Technologies, University of Tehran, Tehran, Iran
[4] Department of Chemical Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran
[5] MD in Medicine Engineering, UniversityHospital Aachen, RWTH Aachen University, Aachen, Germany
[6] Professor, Department of Physiology, UniversityHospital Aachen, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

(Received, April 4, 2012; Accepted, November 17, 2012)

Abstract

Hollow fiber membrane contactors have been applied in various industries e.g. chemistry, petroleum, biotechnology and medicine. They are also widely used in artificial organs e.g. artificial lung, kidney and liver as well as some pharmaceutical procedures such as separation and purification of biological materials. Intrinsic properties of hollow fiber membranes, such as high packing density and high mass transfer rate have increased the use of these membranes. In tissue engineering, using such membranes is of great importance for membrane bioreactors and culturing of cells sensitive to stress and those which require high mass transfer rates. This article comprehensively investigates the use of the hollow fiber membrane contactors applied in advanced medical sciences and pharmaceutics. Their composition materials in addition to the important factors affecting their performance characteristics are also discussed.

Keywords: Membrane contactor, hollow fibers, bioreactor, artificial organ, tissue engineering, pharmaceutics

J Mazand Univ Med Sci 2012; 22(95): 119-133 (Persian).

مـــروری

مجلـــه دانـــشـــگاه عـــلـــوم پـــزشـــکـــی مـــازنـــدران
دوره بیست و دوم شماره ۹۵ آذر سال ۱۳۹۱ (۱۳۳-۱۱۹)

بررسی عملکرد تبادل گرهای 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 غشاها است. 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 غشاء 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

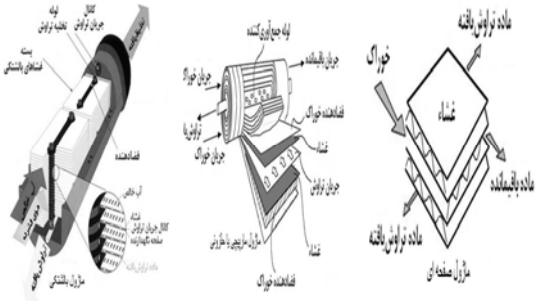
از جدیدترین کاربردهای فناوری غشاء استفاده آن در صنایع پزشکی، زیست فناوری و دارویی است، هرچند غشاهایی که برای کاربردهای زیستی تهیه می‌شوند در صنایع دیگر نیز قابل استفاده می باشند. روش آماده‌سازی غشاها سال‌ها پیش با پیدایش غشاهای تخت مطرح شد. فناوری تولید غشا لیفی توخالی ۴۰ سال پیش، با تعدیل روش ساخت غشاهای تخت، وارد فرایند 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،

مؤلف 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، تهران، ایران
۲. دانشیار مهندسی بیوشیمی، مرکز پژوهشی فناوری های نوین در علوم زیستی دانشگاه تهران و دانشکده مهندسی شیمی دانشگاه تهران، تهران، ایران
۳. دکترای گروه زیست مواد، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران و مرکز پژوهشی فناوری‌های نوین در علوم زیستی دانشگاه تهران، تهران، ایران
۴. دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشکده مهندسی شیمی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۵. دکترای مهندسی پزشکی، انستیتو فیزیولوژی دانشگاه آخن، آخن، آلمان
۶. استاد، گروه فیزیولوژی، انستیتو فیزیولوژی دانشگاه آخن، آخن، آلمان
تاریخ دریافت : ۱۳۹۱/۱/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۱/۵/۱۰ تاریخ تصویب : ۱۳۹۱/۸/۲۷

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.

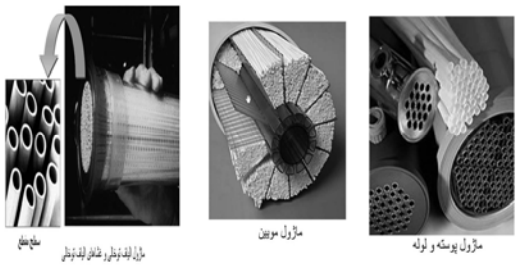
غشاها و انواع آن

کوچک‌ترین واحدی که با سطح غشایی پر شده، 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 سلولز 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

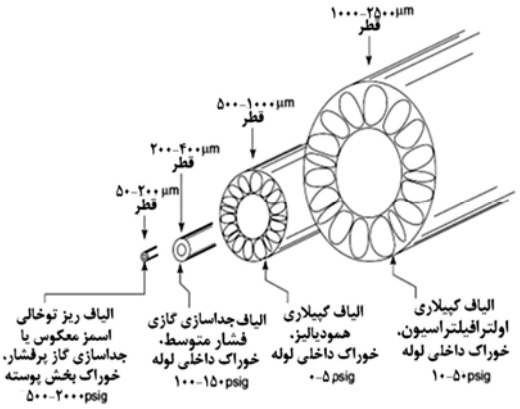
هم‌چنین می‌توان غشاهای لوله‌ای را نیز به سه دسته پوسته و لوله‌ای (Shell and Tube)، کاپیلاری (Capillary) و الیاف توخالی (Hollow Fibers) تقسیم کرد (تصویر شماره ۲). انتخاب شکل غشاء و چیدن آن در یک سیستم بر پایه پارامترهای دقیق مهندسی برای رسیدن به هدفی خاص و نیز ملاحظات اقتصادی صورت می‌گیرد. برخی از مهم‌ترین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



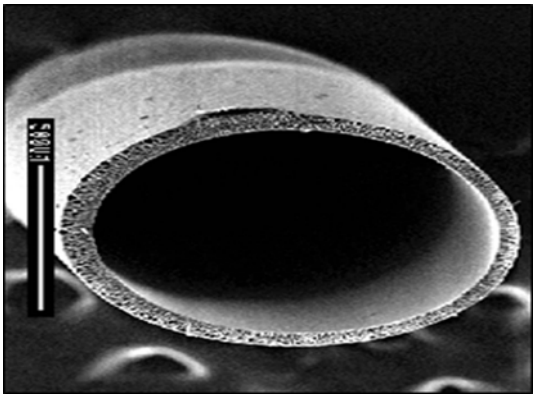
تصویر شماره ۲: نمونه هایی از انواع ماژول ها با غشای لوله ای

غشاء کاپیلاری دارای قطر داخلی ۰/۵- ۲/۵ میلی‌متر بوده، در نتیجه مقاومت فشاری کمتری دارد. 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 غشاء ضروری است(۴). غشاهای لیفی توخالی، لوله‌های باریکی هستند که قطر داخلی آن‌ها از ۰/۵ میلی‌متر کمتر بوده، قابلیت 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 در دیواره 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

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 غشاء الیاف توخالی در اسمز معکوس و جداسازی گازها است و فشار به‌کار رفته می‌تواند ۲۰۰۰ psig 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 (m^2/m^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 غشاء لیفی توخالی

غشاهای لیفی توخالی به طور سنتزی از مواد مختلفی که به دو گروه آلی (پلیمری) و غیر آلی (غالباً شیشه و 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 فلورایـد، مخلوط استات سلولز و مواد ترموپلاستیک، پلی‌اکریلونیتریل، پلی‌وینیل کلرایـد و 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) و پلی وینیلیدین فلوراید رایج‌ترین مواد مورد استفاده در ساخت غشاهای لیفی توخالی می‌باشند. این مواد که به وسیله کمپانی‌های بر جسته غشاء مانند Membrana، Memcor، Rayon Mitsubishi، Asahi، Zenon و X-Flow تولید می‌شوند و به راحتی ریسیده شده، الیاف توخالی متراکم و متخلخل با کاربردهای وسیعی را تشکیل می‌دهند. سایر مواد آلی شامل ترکیباتی بر پایه سلولز [استات سلولز (CA) و سلولز (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 گاهی 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(۱۰- ۸). باید توجه داشت که خواص حرارتی و شیمیایی ماده‌ای که غشاء از آن تهیه می‌شود نیز بر عملکرد آن تأثیرگذار است(۱۱). اگر چه مواد غیر آلی پایداری شیمیایی و حرارتی بالاتری را فراهم می‌کنند، اما الیاف توخالی بر

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

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

زیست سازگاری غشاء لیفی توخالی

زیست مواد، موادی هستند که در سیستم‌های درمانی و تشخیص با سیالات بیولوژیک در تماس می‌باشند. این مواد با توجه به عملکرد نیازمند یکسری خواص از جمله زیست سازگاری، خون سازگاری، اندازه، شکل و تخلخل کنترل شده هستند. به‌طورکلی زیست مواد، باید از هرگونه عفونت و پاسخ ایمنی که می‌تواند بر روی خواص آن تأثیر گذار باشد و بهبودی بیمار را به خطر بیندازد، عاری باشد. در سال‌های گذشته زیست سازگاری وابسته به اثر ماده با سیستم های بیولوژیک اطلاق می‌شد، اما امروزه زیست سازگاری به معنی ((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 موادها از زیست سازگاری یکسانی برخوردار نیستند، به‌طوری‌که گاهی نیاز است سطح این مواد را نیز اصلاح نمود تا بتوان در محیط بیولوژیک از آن‌ها استفاده کرد. 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. به‌طور کلی غشاهای لیفی توخالی مورد استفاده در صنایع پزشکی و دارویی از پلیمرهای 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(۱۸- ۱۵). در جداسازی غشایی با استفاده از یک غشاء 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 جزء آخر مخلوط باقیمانده (Retentate) است (تصویر شماره ۱). اختلاف فشار، اختلاف غلظت و اختلاف پتانسیل الکتریکی سه نیروی اصلی محرکه می‌باشند 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 خالص‌سازی آنتی‌بیوتیک‌ها)، اولترافیلتراسیون (مانند تغلیظ شیر و استخراج واکسن‌ها

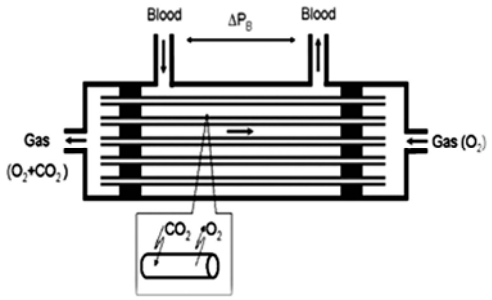
از مخلـــــوط فرمنتاســـــیون)، تبخیـــــر تراوشـــــی (Pervaporation) (مانند زدودن آب از محلول‌های آلی یا ارگانیکی)، ویروس فیلتراسیون (مانند زدودن ویـروس از محلول پروتئینـی یـا از مخلـوط DNA)، نفـوذ گـازی (مانند ریه مصنوعی غشایی (اکـسیژن رسـانی بـه خـون و جداسازی گاز دی اکسید کـربن) مـی‌باشـند(۲۳- ۲۰). در ایـن میـان بـه بررسـی دو گـروه اصـلی کاربردهـای تبادل‌گرهای غشاء لیفی توخالی در علوم پزشکی نوین و صنایع داروسازی پرداخته می‌شود.

الف- کاربردهای الیاف توخالی در علوم پزشکی نوین

غـشاها از جملـه مهـم‌تـرین عناصـر در تجهیـزات پزشکی می‌باشند کـه در اغلـب مـوارد بـه عنـوان بخـش اصلی دستگاه در نظر گرفته می‌شوند. مهم‌ترین نکتـه در این فناوری نحوه انتقال جرم از غشاء است، که بـه علـت قطر بسیار کوچک الیاف نیاز به استفاده از روابط میکـرو دینامیکی وجود دارد. ایـن غـشاها بـه طـور کلـی در سـه بخش اصلی شامل ریه، کلیه و کبد مصنوعی (اندام‌هـای 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 اکـسیژن و دی اکسید کربن بین خون و محیط می‌باشـد. ایـن عـضو به‌دلیل سطح تمـاس بـالا یـک تبـادل‌گـر بـسیار ایـده‌آل است. از ریه مصنوعی در هنگام عمل جراحـی قلـب بـاز (Cardio Pulmonary Bypass) در شرایطی که خـون در خارج از بدن جریان دارد (Extra Corporeal Circulation) اسـتفاده مـی‌شـود. از ایـن دسـتگاه همچنـین در ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) بـرای بزرگسالان و نیز نوزادان جهت جبـران کـاهش عملکـرد ریه طبیعی و کمـک بـه بازسـازی بافـت تخریـب شـده، استفاده می‌گردد(۱۴،۱۲،۱۰). ریـه مـصنوعی مناسـب بایـد بتواند ۱۰۰- ۹۸ درصد هموگلوبین موجود در گلبـول‌هـای قرمز را اشباع نماید، مانع از لختـه شـدن خـون و دنـاتوره شـدن پـروتئین‌هـا گـردد و اسـتفاده از آن سـاده و قابـل استریل باشد(۲۱). در ریه مصنوعی غشایی، گاز اکـسیژن وارد قـسمت داخلـی غـشاها شـده و خـون در قـسمت خارجی جریـان دارد. اکـسیژن از طریـق غـشاء بـه خـون نفوذ مـی‌کنـد و گـاز دی اکـسید کـربن از خـون زدوده شده، همراه گاز خروجی بیرون رانـده مـی‌شـود. نیـروی محرکه نفوذی اختلاف فشار است (تصویر شماره ۵).



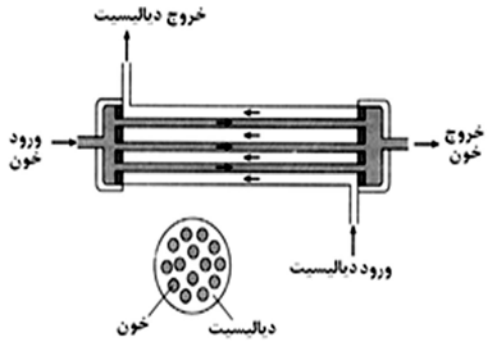
تصویر شماره ۵: سیستم ریه مصنوعی غشایی الیاف توخالی

در یک تبادل‌گر ریه مصنوعی معمولاً از غشاء لیفی توخالی از جنس پلی‌پروپیلن که به صورت ریز متخلخل می‌باشد، استفاده می‌شـود. ایـن نـوع تبـادل‌گـر بیـشتر در اعمال جراحی قلب باز که در آن مـدت اسـتفاده از ریـه مصنوعی در حدود ۵- ۳ ساعت است به کار می‌رود. در تبادل‌گـر ریـه مـصنوعی جهـت اسـتفاده در ECMO بـه علت مدت زمان طولانی تر استفاده از آن (در حدود ۳- ۲ هفته) از غشاء لیفی توخالی پلی متیل پنتن (PMP) کـه به صورت متخلخل تولید شده ولـی دارای لایـه متـراکم خارجی میباشد، اسـتفاده مـی‌گـردد(۲۷،۱۲،۱۰- ۲۴). ایـن پلیمرها (پلی‌پروپیلن و پلی متیـل پنـتن) از لحـاظ زیـست سازگاری و سارش پذیری خونی تأیید شده‌اند.

الف-۲- کلیه مصنوعی (Artificial kidney)

غشاها به علت خصوصیت انتقال مـواد در دو سـوی خود بر اساس اخـتلاف غلظـت و نیـز فـشار بـه صـورت گـسترده‌ای در سیـستم‌هـای کلیـه مـصنوعی اسـتفاده

می‌شوند، که به آن دیالیز (Dialysis) نیز می‌گویند. برای نخستین بار در سال ۱۹۴۳ Wilhelm Kolph یک دیالیز موفق را گزارش کرد. در سیستم‌های پیشرفته امروزه عمل دیالیز یعنی جداسازی ضایعات متابولیسم سلولی و تثبیت میزان یون‌های موجود در خون که توسط غشاهای لیفی توخالی انجام می‌گیرد (تصویر شماره ۶). استفاده از این نوع 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، انتقال بین یون‌ها و الکترولیت‌های خون و دیالیسیت بر اساس پدیده نفوذ و اولترافیلتراسیون انجام می‌پذیرد(۲۸).

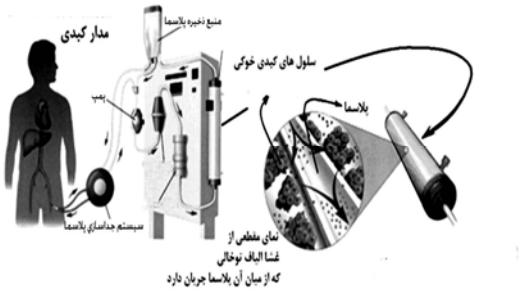


تصویر شماره ۶: سیستم دیالیز بر مبنای غشاء لیفی توخالی

در تبادل‌گر کلیه مصنوعی معمولاً از غشاء لیفی توخالی از جنس پلی سولفون استفاده می‌شود که به علت تخلخل و نفوذپذیری خاص آن 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 جزء مهم‌ترین فاکتورهای عملکرد 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 جزیی یا کلی کبد شده که در نهایت به مرگ بیمار می‌انجامد. جهت شبیه سازی مجموع فعالیت‌های سلول‌های کبدی، امروزه از روش نوین بر پایه استفاده از غشاهای لیفی توخالی استفاده می‌شود. در این روش 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

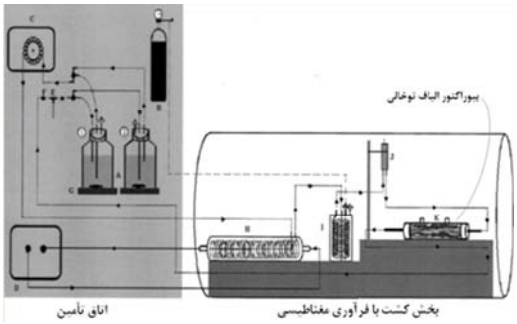
الف-۴-کشت سلولی

در فناوری مهندسی بافت، بیوراکتورهای کشت سلولی نقش بسیار مهمی را ایفاء می‌کنند. از آن‌جا که پارامترهای مهندسی و شرایط کشت (میزان هوادهی، خوراک دهی، دما و غیره) در این سیستم ها کاملاً کنترل شده می‌باشد می‌توان از آن‌ها برای کشت 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 غشاء لیفی توخالی برای کشت سلول‌های هپاتوسیت را نشان می‌دهد.

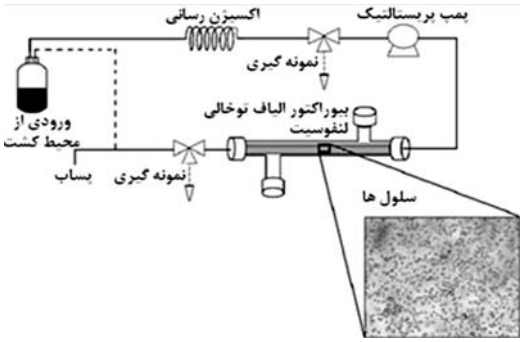


تصویر شماره ۸: شماتیک سیستم بیوراکتور تزریق وریدی الیاف توخالی جهت کشت سلول های کبدی

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، میدان مغناطیسی است(۳۳،۳۲).

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

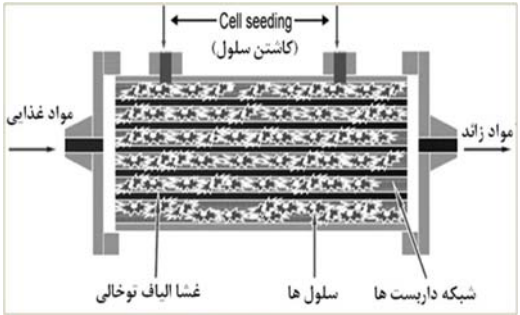
لنفوسیت‌ها جز سلول‌های ایمنی انسان می‌باشند که در پاسخ‌های ایمنی بدن، عامل مضر را از بین می‌برند. لنفوسیت‌ها سلول‌های بسیار حساسی هستند و کشت طولانی مدت برای زیست‌پذیری و عملکرد آن‌ها، کار دشواری است؛ یکی از راه حل‌ها، استفاده از بیوراکتورهای غشایی الیاف توخالی برای ایجاد شرایط کشت بهتر این سلول‌ها می‌باشد. 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(۳۵،۳۴).



تصویر شماره ۹: دستگاه کشت سلول‌های لنفوسیت

الف-۴-۳- بیوراکتور غشاء 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 تصویر شماره ۱۰ سلول‌ها در فضای ناحیه بیرونی غشاهای لیفی توخالی رشد داده می‌شوند و مواد غذایی در ناحیه داخلی غشاهای لیفی توخالی جریان دارد. همچنین مواد زاید به این وسیله به درون غشاء نفوذ کرده، از سیستم خارج می‌شوند(۳۶).



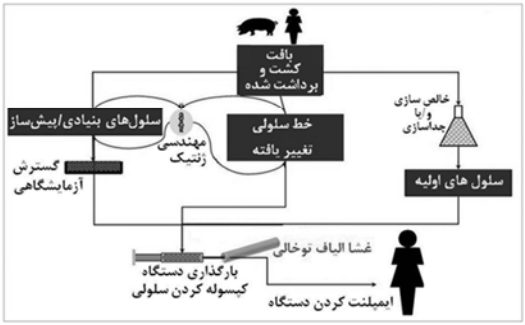
تصویر شماره ۱۰: شکل شماتیک از بیوراکتور غشای لیفی توخالی (HFMB) قابل استفاده برای کشت سلول های استخوانی

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(۳۷،۱). 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، دیابت 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(۳۹،۳۸). 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 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، 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، 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 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).

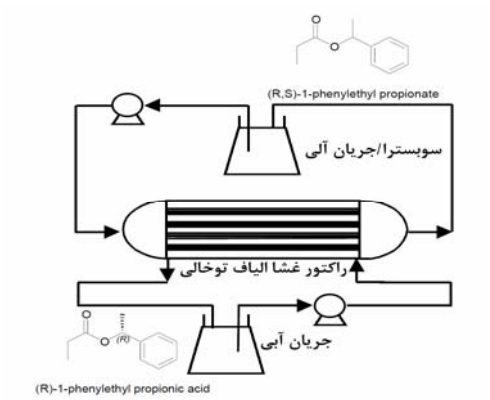
ب-۲-۱- خالص سازی پروتئین‌ها

تا به امروز بسیاری روش‌های جداسازی از قبیل اولترافیلتراسیون (UF)، کروماتوگرافی بستر فشرده و کروماتوگرافی غشایی به کار برده 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 ۱۰۰ nm- ۱ دارد و دستیابی به گزینش پذیری در تولید محصول 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، فرایند شامل جذب، شستشو، آبکشی و بازسازی زمان کمی را نیاز دارد. همچنین مقیاس این روش را می‌توان به سادگی افزایش 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، از نظر مکانیکی- خود اتکا (self-supporting) هستند، قادر به برآوردن نیاز کاربردهای مختلف در کروماتوگرافی غشایی می‌باشند(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 می‌باشند، که جداسازی آن‌ها دشوار است. اما روش آنزیمی دارای بازدهی انانشیومری بسیار بالاتری 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 غشاء انجام می‌پذیرد. خوراک به طور پیوسته وارد تبادل‌گر شده، 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 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 تصویر 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 علت نیمه عمر کوتاه و انرژی نقطه پایانی (end-point energy) زیاد انتشار بتا به طور ویژه‌ای به کار می‌رود. ^{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 درمانی 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. علاوه بر این روش غشای مایع حمایت شده (SLM: Supported Liquid Membrane) توجه متخصصان جداسازی را به خود جلب کرده است، زیرا مقدار بسیار کمی از ماده استخراج کننده را نیاز داشته، بنابراین می‌تواند به طور هم‌زمان دو عمل استخراج و دفع را انجام دهد که از نظر انرژی مقرون به صرفه است. در میان این روش‌ها، استفاده از تبادل‌گر الیاف توخالی ریز متخلخل به علت 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 تماس بسیار بزرگ در مقایسه با SLM صفحه تخت، دارای بازدهی بالاتری هستند و جهت گزینه‌های افزایش مقیاس مطلوب‌تر می‌باشند(۴۴).

ب-۳- روش های نوین تشخیص

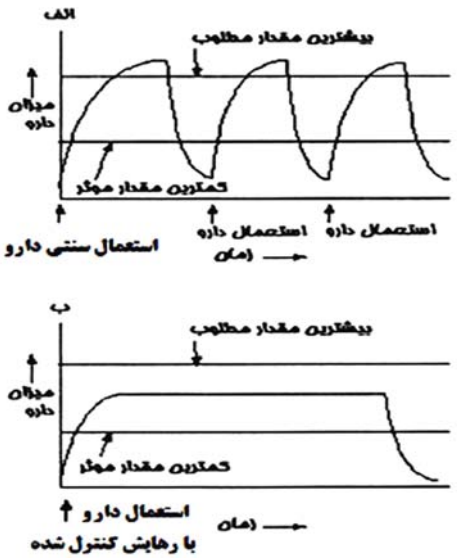
غشاهای لیفی توخالی می‌توانند در روش‌های نوین تشخیص طبی نیز به کار روند سراجی و همکاران (۱۳۹۰) جهت آنالیز آمانتادین در نمونه‌های ادرار روش نوینی بر پایه ریز استخراج مایع- مایع در ترکیب با اسپکترومتری کورونا (Corona Spectrometry) توسعه داده‌اند. آمانتادین از نمونه آبی قلیایی که فاز دهنده است، با عبور از 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 الیاف قرار دارد، وارد می‌گردد. در این روش الیاف توخالی مانع از ورود دیگر

اجزای ناخواسته با اندازه مولکول درشت تر به فاز پذیرنده می‌شوند. این روش در مقایسه با دیگر روش‌های تشخیصی بازدهی بالاتری به همراه دارد(۴۵، ۴۶).

ب-۴- دارو رسانی آهسته رهش

یکی دیگر از مهم‌ترین کاربردهای غشاها در سامانه‌های نوین دارورسانی جهت رهایش کنترل‌شدهٔ دارو یا دارورسانی آهسته رهش (Sustained Release Drug Delivery) است. چنان‌چه دارو در زمان و میزان مناسب منتقل نشود، مواد فعال هدر می‌رود و ناگزیر برای رسیدن به اثر مورد نظر و جلوگیری از اثرات جانبی ناخواسته، باید دوباره از آن استفاده کرد. در داروها مصرف متناوب سبب ایجاد افت و خیز غلظت دارو در جریان خون، بین دو حد زیان‌بار و بی‌اثر می‌شود (تصویر شماره ۱۳).

اساس فرمول‌بندی سامانه‌های کنترل رهایش، شامل یک مادهٔ فعال (دارو) و یک حامل غشایی (معمولاً یک ماده پلیمری) که زیست‌تخریب‌پذیر و زیست‌سازگار است که اجازهٔ رهایش مادهٔ فعال را در یک محدوده زمانی معین و با سرعت کنترل شده می‌دهد.



تصویر شماره ۱۳: تغییرات غلظت دارو در خون با زمان الف) مصرف معمولی دارو ب) مصرف دارو با رهایش کنترل‌شده (۴۲)

به منظور توسعه فناوری غشایی دارورسانی با نرخ محدود (کنترل شده)، مکانیزم‌های انتقال یون و تبادل یونی را می‌توان در به کارگیری تبادل‌گرهای غشایی یونی (IEM) استفاده کرد. تا به امروز انواع متعددی از IEM به عنوان رساننده‌های دارو به کار گرفته شده‌اند، مانند غشاهای نافیون (Nafion)، کیتوزان بهبود یافته، پلی پیرول، پلی اکریلیک اسید در پیوند با پلی وینیلیدین فلوئوراید (PAA-PVDF) و پلی(۲،۶- دی متیل-۱،۴- فنیلین اکساید) برمومیتیلاته شده. غشاء مورد استفاده در انواع IEM را می توان بر اساس شکل‌بندی فیزیکی به غشاهای صفحه تخت و غشاهای لیفی توخالی دسته بندی کرد. مؤثر بودن غشاهای لیفی توخالی به عنوان رساننده‌های رهایش دارو در دارورسانی نرخ محدود ثابت شده است. به علاوه سمیت کم، سطح تماس مؤثر بزرگ و میزان تبادل یون بالا، بازدهی بالای بارگذاری دارو (۲۸/۴ درصد) و یک نرخ رهایش نسبتاً پایین از جمله مزایای غشاهای لیفی توخالی می‌باشد(۴۷).

در پایان می‌توان نتیجه گیری کرد که غشاهای لیفی توخالی یکی از رایج‌ترین غشاهای استفاده شده در صنعت با مزایای فراوان هستند. انرژی نسبتاً کم در فرایندهای فیلتراسیون، عدم تغییر فاز در غشاهای لیفی توخالی، سرعت عملکرد بالا، حجم عملیاتی کوچک و چگالی فشردگی بالا از جمله مزایای این گونه غشاها می‌باشند. غشاهای لیفی توخالی سطح غشایی زیادی بر واحد حجم دارند. از این رو، اندازه غشاهای لیفی توخالی کوچک‌تر از دیگر انواع غشاها است، اما می‌توانند عملکرد بیشتر و بهتری داشته باشند. غشاهای لیفی توخالی، انعطاف پذیر بوده، می‌توانند فیلتراسیون را به دو روش داخلی- خارجی و خارجی- داخلی انجام دهند. همچنین هزینه عملیاتی غشاهای لیفی توخالی در مقایسه با سایر روش‌های اجرایی کمتر است. به علت استفاده از مواد زیست سازگار در ساختار غشاهای لیفی توخالی و مزایای ذکر شده، استفاده از این غشاها در علوم پزشکی نوین (اندام های مصنوعی مانند کلیه، ریه

و کبد مصنوعی) و مهندسی بافت (از جمله بیوراکتورهای کشت سلولی و داربست‌های سلولی) و نیز در صنایع دارویی (تهیه آب داروسازی، خالص سازی محصولات و تشخیص طبی) و نیز در رهایش کنترل شده داروها به‌طور وسیع رو به گسترش است. از معایب غشاهای لیفی توخالی می‌توان به رسوب‌زدگی بیشتر غشاهای لیفی توخالی در مقایسه با سایر انواع غشاها به دلیل پیکربندی خاص و نیز قیمت بالای آن‌ها اشاره کرد و از این‌رو تحقیقات در زمینه بهبود عملکرد این غشاها و کاهش هزینه‌ها در حال انجام است.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله نویسندگان مقاله از تمامی افرادی که در این پژوهش با ما همکاری نموده‌اند و همچنین از مرکز پژوهشی فناوری‌های نوین در علوم زیستی دانشگاه تهران به دلیل تأمین بودجه این تحقیق، صمیمانه قدردانی می‌نمایند.

References

1. Stamatialis DF, Papenburg BJ, Gironés M, Saiful S, Bettahalli SNM, Schmitmeier S, et al. Medical applications of membranes: Drug delivery, artificial organs and tissue engineering. J of Membrane Science 2008; 308(1-2): 1-34.
2. Melin T. Rautenbach R. Membranverfahren. 3rd ed. Berlin Heidelberg NewYork: Springer-Verlag; 2007.
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 Mikrofi ltration der Trinkwasseraufbereitungsanlage Roetgen des Wasserwerkes des Kreises Aachen. In: Rautenbach R, Melin T, Dohmann M, (eds). Möglichkeiten und Perspektiven der Membrantechnik bei der kommunalen Abwasserbehandlung und Trinkwasseraufbereitung (A13.1-A13.24). Aachen: Klenkes. 1997.
5. Strathmann H. Membrane Separation Processes: Current Relevance and Future Opportunities. AIChE Journal May 2001; 47(5): 1077-1087.
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. Enhancing filtration rates by the use of blood flow around the capillaries of plasmafilters: An in vitro study. Int J Artif Organs 2001; 24(11): 821-831.
8. Baker RW. Membrane Technology and Applications. 2nd ed. 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; 5(154): 26-29 (Persian).
11. Mottaghy K, Schaich-Lester D, Lester A, Oedekoven B, Assmann R. long-term extracorporeal CO2 removal in sheep for up to 7 days using capillary fiber membrane

oxygenators. ASAIO Transactions 1987; 33(3): 565-569.

12. Madaeni SS, Rahimpour A. Industrial Membrane Processes. 1st ed. Kermanshah: Cheshmeye honar va danesh; 2006 (Persian).
13. Mottaghy K, Oedekoven B, Poppel K, Kovacs B, Kirschfink M, Bruchmuller K, et al. Heparin-coated versus noncoated surfaces for extracorporeal circulation. Int J Artif Organs 1991; 14(11): 721-728.
14. Bitter JGA. 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 BD. Membrane formation and modification. Vol. 744. Washington DC: American Chemical Society; 1999.
18. Van Reise R, Zydney A. Bioprocess membrane technology. J Memb Sci 2007; 297(1-2): 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. Biochem Eng J 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 Trans 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. Int J Artif Organs 1992; 15(2): 103-108.
23. Mottaghy K, Mendler N, Schmid-Schönbein H, Schröck R, Sebening F. A new type of fluorocarbon liquid oxygenator. Eur Surg Res 1976; 8(3): 196-203.
24. Khoshbin E, Roberts N, Harvey C, Machin D, Killer H, Peek GJ, et al. Poly-methyl pentene oxygenators have improved gas exchange capability and reduced transfusion requirements in adult extracorporeal membrane oxygenation. ASAIO J 2005; 51(3): 281-287.
25. Kashefi A, Mottaghy K. Fluid Dynamic and Gas Exchange Performance of a New Capillary Membrane Oxygenator (CMO). Int J Artif Organs 1999; 23(7): 671-678.
26. Rakhorst G, Erasmus ME, Kashefi A, Mottaghy K. Initial Animal Experiments for an Implantable Oxygenator. Int J Artif Organs 2006; 29(5): 517-522.
27. Charcosset C. Membrane processes in biotechnology: An overview. Biotechnology Advances 2006; 24(5): 482-492.
28. Sargent JA. Dialysis in the 1960s and the first hollow fiber dialyzer. Int J Artif Organs 2007; 30(11): 953-963.
29. Mottaghy K. (Guest Editor): abstract of the ESAO Congress. High Tech and Medicine. Int J Artif Organs 2003; 26(7): 531.
30. Tabesh H, Amoabediny G, Nik NS, Heydari M, Yosefifard M, Siadat SOR, et al. The role of biodegradable engineered scaffolds seeded with Schwann cells for spinal cord 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. Biotechnol Bioeng 2004; 85(6): 656-665.

32. Flendrig LM, La Soe JW, Jörning GG, 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. J Hepatol 1997; 26(6): 1379-1392.
33. De Bartolo L, Piscioneri A, Cotroneo G, Salerno S, Tasselli F, Campana C, et al. Human lymphocyte PEEK-WC hollow fiber membrane bioreactor. J Biotechnol 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 DJ, 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. J Mater Sci Mater Med 2007; 18(4): 641-648.
36. Abdullah NS, Das DB, Ye H, Cui ZF. 3D bone tissue growth in hollow fibre membrane bioreactor: implications of various process parameters on tissue nutrition. Int J Artif Organs 2006; 29(9): 841-851.
37. Granicka LH, Złonierowicz J, Wasilewska D, Weryn A, Kawiak J. Induced death of Escherichia coli encapsulated in a hollow fiber membrane as observed in vitro or after subcutaneous implantation. J Microbiol Biotechnol 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. J Microencapsul 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. J Chromatogr 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. Appl biochem biotechnol 2004; 113-116: 671-688.
41. Cheng Z, Wu C, Yang W, Xu T. 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. Long WS, Kamaruddin AH, Bhatia S. Enzymatic Membrane Reactor for Chiral Drug Synthesis. Journal Teknologi Dis 2002; 37(F): 27-44.
43. Kandwal P, Ansari S, Mohapatra P, Manchanda V. 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(6): 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 spectrometry. J of Chromatogr BAnalyt Technol Biomed Life Sci 2011; 879(28): 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(1-2): 39-49.

46. NaWang, Mengbing Cui, Cuiming Wu, Yiyun Cheng, Tongwen Xu. Hybrid Anion Exchange Hollow FiberMembrane for Delivery of Ionic Drugs, International Journal of Chemical Engineering Volume 2012, Article ID 832190