

## Estimation and Optimization of Physical Properties of Electrospun PLGA Nanofibrous Mat

Fatemeh Zamani<sup>1\*</sup>, Mohammad Amani-Tehran<sup>2</sup>, Masoud Latifi<sup>2</sup>

1. Hazrat-e Masoumeh University, Postal Code 3736175514, Qom, Iran

2. Department of Textile Engineering, Amirkabir University of Technology,  
P.O. Box 15875-4413, Tehran, Iran

Received: 1 February 2022, Accepted: 30 August 2022

### ABSTRACT

**Hypothesis:** The physical properties of electrospun nanofibrous mats have a significant effect on the behavior of electrospun mat in interaction with other surfaces, as well as on its efficiency in various applications. Therefore, determining and predicting these structural properties using controllable factors in the electrospinning process are of particular importance. On this basis, in the present research each of the structural properties of nanofibrous mat, including mat porosity, diameter and porosity of fiber, were estimated using mathematical relationships. Also, the prediction and optimization of input factors and the porosity of the mat and fibers were performed using the response surface methodology (RSM).

**Methods:** Poly(lactic-glycolic acid) was used to produce nanofibrous mats. After the determination and optimization of the electrospinning process factors, which influence the structural properties of nanofibrous mats, 18 types of mats were prepared. Considering the combined effect of three electrospinning factors, including solution concentration, humidity and collector linear speed, RSM and regression methods were used to optimize and model the relationship between variables and mat properties, respectively.

**Findings:** Based on the mathematical relationships between the input factors and the structural characteristics of the mat, it can be revealed that the concentration is the most effective factor on the fiber diameter and mat porosity, and the collection speed is the most effective factor on the fiber porosity. According to the RSM models, the optimized values for the initial factors of concentration, humidity and collection speed based on the model designed for fiber porosity are 2% (w/v), 45% and 0.4 m/s, and based on the model designed for mat porosity are 3% (w/v), 45% and 2.4 m/s, respectively. The predicted optimized values of fiber porosity and mat porosity are 0.342% and 0.989%, respectively, which are not much different from the experimental values obtained from these points. The nanofibrous mat introduced by each of these models has created the most porosity.

#### Keywords:

nanofibrous mat,  
electrospinning,  
physical properties,  
optimization,  
estimation of mathematical  
relations

(\*To whom correspondence should be addressed.

E-mail: [fzamani@hmu.ac.ir](mailto:fzamani@hmu.ac.ir)

#### Please cite this article using:

Zamani F., Amani-Tehran M., Latifi M., Estimation and Optimization of Physical Properties of Electrospun PLGA Nanofibrous Mat, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **35**, 127-138, 2022.

## تخمین و بهینه‌سازی خواص فیزیکی لایه نانولیفی

## الکتروریسی شده بر پایه پلی (لاکتیک-گلیکولیک اسید) (PLGA)

فاطمه زمانی\*، محمد امانی تهران<sup>۱</sup>، مسعود لطیفی<sup>۲</sup>

۱- قم، دانشگاه حضرت معصومه (س)، کد پستی ۳۷۳۶۱۷۵۵۱۴

۲- تهران، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، دانشکده مهندسی نساجی، صندوق پستی ۴۴۱۳-۱۵۸۷۵

دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۱۲، پذیرش: ۱۴۰۱/۶/۸

## چکیده

**فرضیه:** خواص فیزیکی لایه نانولیفی الکتروریسی شده اثر بسزایی بر رفتار لایه در برهم‌کنش با سطوح دیگر و نیز بر کارایی آن در کاربردهای مختلف دارد. بنابراین تعیین و پیش‌بینی این خواص ساختاری با استفاده از عامل‌های کنترل‌پذیر در فرایند الکتروریسی اهمیت ویژه‌ای خواهد داشت. بر این اساس در این پژوهش با استفاده از روابط ریاضی هر یک از خواص ساختاری لایه نانولیفی شامل تخلخل لایه، قطر و تخلخل الیاف تخمین زده شد. همچنین با استفاده از روش سطح پاسخ، یک مدل آماری برای پیش‌بینی و بهینه‌سازی عامل‌های ورودی و مقدار تخلخل لایه و لیف ارائه شد. روش‌ها: برای تولید لایه‌های نانولیفی از پلی (لاکتیک-گلیکولیک اسید) استفاده شد. پس از تعیین و بهینه‌سازی مجموعه عوامل اثرگذار فرایند الکتروریسی بر خواص ساختاری لایه، هجده نوع لایه نانولیفی تهیه شد. با در نظر گرفتن اثر ترکیبی سه عامل الکتروریسی شامل غلظت محلول، سرعت خطی جمع‌کننده و رطوبت محیط، از روش سطح پاسخ برای بهینه‌سازی و از رگرسیون به‌منظور مدل‌سازی و تعیین رابطه بین متغیرها استفاده شد.

**یافته‌ها:** در بررسی روابط ریاضی حاصل بین عامل‌های ورودی و مشخصه‌های ساختاری لایه می‌توان بیان داشت، غلظت محلول مؤثرترین عامل بر قطر الیاف و تخلخل لایه است و سرعت جمع‌کننده مؤثرترین عامل بر تخلخل الیاف است. در بررسی مدل‌های سطح پاسخ، مقادیر بهینه عامل‌های اولیه به‌ترتیب برای غلظت محلول، درصد رطوبت محیط و سرعت جمع‌کننده بر اساس مدل طراحی شده تخلخل لیف، به‌ترتیب عبارت از  $w/v$  ۲٪، ۴۵٪ و  $m/s$  ۰/۴ هستند و بر اساس مدل طراحی شده تخلخل لایه، عبارت از  $w/v$  ۳٪، ۴۵٪ و  $m/s$  ۲/۴ هستند. مقدار پاسخ بهینه پیش‌بینی شده برای تخلخل لیف و تخلخل لایه نیز به‌ترتیب عبارت از ۰/۳۴۲ و ۰/۹۸۹٪ است که اختلاف چندانی با مقادیر تجربی حاصل از این نقاط ندارند. لایه نانولیفی معرفی شده به‌کمک هر یک از این مدل‌ها، بیشترین تخلخل را ایجاد کرده است.

## واژه‌های کلیدی

لایه نانولیفی،  
الکتروریسی،  
خواص فیزیکی،  
بهینه‌سازی،  
تخمین روابط ریاضی

\*مسئول مکاتبات، پیام‌نگار:

## مقدمه

لایه‌های نانولیفی الکترورسی شده به دلیل خواص منحصر به فرد و ویژه‌ای که دارند، مانند نسبت سطح به حجم زیاد، منافذ کوچک و درصد تخلخل زیاد در زمینه‌های بسیاری مانند زیست‌پزشکی، فرایندهای صافش، کامپوزیت‌های تقویت شده، حسگرها و پیل سوختی مطالعه و استفاده شده‌اند. خواص ساختاری لایه‌های الکترورسی شده اثر بسیاری بر خواص لایه استفاده شده در این کاربردها دارد [۱-۳]. خواصی مانند تخلخل لایه، قطر، تخلخل و آرایش‌یافتگی الیاف که می‌تواند تعیین‌کننده مقدار کارایی لایه نانولیفی در کاربردهای بیان شده باشد. بنابراین کنترل و تخمین این ویژگی‌ها همچنین بررسی رابطه آن‌ها با متغیرهای تنظیم‌پذیر در فرایند الکترورسی می‌تواند اهمیت ویژه‌ای داشته باشد [۴،۵]. درباره خواص فیزیکی و مکانیکی لازم برای طراحی و ساخت لایه‌های نانولیفی می‌توان مطالعات انجام شده را به چند بخش شامل بررسی اثر اندازه قطر الیاف [۶،۷]، بررسی اثر آرایش‌یافتگی [۸] و بررسی اثر تخلخل [۹] بر کارایی لایه در کاربردهای مختلف، تقسیم‌بندی کرد. قطر الیاف بر خواص مختلفی از لایه نانولیفی مانند درصد تخلخل، اندازه منفذ و سطح مؤثر اثرگذار است. در پژوهشی در زمینه نانوالیاف مشاهده شد، با افزایش قطر لیف، متوسط اندازه منفذ لایه افزایش می‌یابد، درحالی که درصد تخلخل بین ۸۴ و ۸۹٪ ثابت باقی می‌ماند [۱۰]. در مطالعه دیگری با بررسی اثر هم زمان قطر و تراکم جرمی بر تخلخل لایه الکترورسی شده مشاهده شد، لایه‌های الکترورسی شده از میکروالیاف با تراکم لیفی کم، درصد تخلخل و اندازه منفذ بیشتری دارند [۱۱].

پژوهش‌های متعددی نیز درباره آرایش‌یافتگی الیاف الکترورسی شده برای کاربردهای متعدد انجام شده است. با وجود اثر این ویژگی بر سایر خواص لایه، همواره بیشترین اثر را بر رشد یک‌سو و هم‌جهت یاخته‌ها با الیاف در موضوع مهندسی بافت و نیز بر بهبود خواص مکانیکی لایه در یک‌سو در بحث تولید کامپوزیت‌ها و مهندسی بافت داشته است. نظر پژوهشگران درباره چگونگی اثر آرایش‌یافتگی بر مقدار تکثیر و تمایز یاخته‌های مختلف متفاوت است، اما نتایج یکسانی درباره رشد و کشیدگی یاخته‌ها به‌ویژه یاخته‌های عصبی در راستای الیاف موازی داربست‌ها مشاهده شده است [۸،۱۲،۱۳].

اندازه منافذ، درصد تخلخل و سطح مؤثر مناسب نیز به‌عنوان عامل‌های مهمی در طراحی لایه‌های نانولیفی به‌شمار می‌آید و می‌تواند اثر بسیار زیادی بر خواص لایه نانولیفی و در نهایت کارایی آن برای کاربردهای مختلف مانند صافش و نیز در داربست‌های مهندسی بافت داشته باشند. اندازه بهینه منفذ برای صافش سیال‌های

مختلف و نیز برای چسبندگی، تکثیر و مهاجرت انواع یاخته‌ها یکسان و ثابت نیست و از  $5 \mu\text{m}$  تا  $500 \mu\text{m}$  متغیر است [۱۶-۱۴]. Kovacina و همکاران [۱۶] بیان کردند، چسبندگی، پخش و تکثیر یاخته‌های فیبروبلاست بر سطح داربست‌هایی با تخلخل‌های متفاوت انجام می‌شود، اما نفوذ و مهاجرت یاخته به داخل ساختار داربست‌ها فقط برای داربست‌های با تخلخل بیشتر امکان‌پذیر است. زمانی و همکاران [۹] در تنظیم و بهینه‌سازی تخلخل داربست، اثر تخلخل را بر رشد یاخته بررسی کردند. در نهایت رشد بهینه یاخته عصبی برای داربست نانولیفی الکترورسی شده با تخلخل ۹۶٪ و اندازه منافذ  $23-42 \mu\text{m}$  مشاهده شد.

در بسیاری از مطالعات که رابطه بین عامل‌های الکترورسی و خواص لایه نانولیفی بررسی شده، فقط اثر یک عامل در یک زمان در آزمایش‌ها مدنظر قرار گرفته است. به‌عنوان مثال، رابطه بین سرعت تغذیه و قطر الیاف الکترورسی شده یا تعیین رابطه فاصله ریسندگی (فاصله نازل تا جمع‌کننده) و قطر الیاف بررسی شده است. در این میان گاهی نتایج متناقضی از سوی پژوهشگران درباره نقش عامل‌های ریسندگی بر قطر الیاف نیز گزارش شده است [۱۷]. پس از آن پژوهشگران اثر هم‌زمان دو یا چند عامل الکترورسی را بر یک متغیر هدف ارزیابی کردند. در این راستا مطالعات گسترده‌ای درباره قطر الیاف برحسب عامل‌های فرایند الکترورسی انجام شده است [۲۰-۱۸].

پژوهشگران در پژوهشی درباره نانوالیاف الکترورسی شده پلی‌آکریلونیتریل-کربن، با استفاده از روش سطح پاسخ (response surface methodology, RSM) رابطه بین متوسط قطر و انحراف معیار قطری نانوالیاف ( $200-1200 \text{ nm}$ ) و عامل‌های الکترورسی (غلظت محلول و ولتاژ) را مدل کردند. نتایج نشان داد، فقط غلظت محلول بر قطر و انحراف معیار آن اثر معنادار دارد [۲۱]. امیرعلیان و همکاران [۲۲] نیز به نتیجه مشابهی درباره تولید نانوالیاف ابریشم ( $210-80 \text{ nm}$ ) دست یافتند. رابطه قطر نانوالیاف با سایر عامل‌های فرایند نیز با روش‌های مختلف بررسی شد، ضیابری و همکاران [۱۸] با استفاده از روش سطح پاسخ، رابطه قطر نانوالیاف پلی(وینیل الکل) و چهار عامل فرایند الکترورسی شامل غلظت، ولتاژ، فاصله ریسندگی و سرعت تغذیه را بررسی کردند. نصوری و همکاران [۲۳] با استفاده از روش سطح پاسخ رابطه بین قطر نانوالیاف پلی(وینیل پیرولیدن) و عامل‌های الکترورسی (ولتاژ، فاصله ریسندگی، غلظت محلول و نوع حلال) را مدل کردند. Bae و همکاران [۲۴] نیز با استفاده از این روش، اثر عامل‌های الکترورسی شامل غلظت لیتیم کلرید، غلظت پلی‌اتر سولفون، سرعت تغذیه و

شدند. برای به‌دست‌آوردن آرایش‌یافتگی‌های مختلف الیاف در لایه از استوانه چرخان به‌عنوان جمع‌کننده استفاده شد. این استوانه قابلیت تغییر سرعت در محدوده ۱۰-۰ m/s را دارد. لازم است، غلظت محلول و سرعت جمع‌کننده طوری انتخاب شود که لایه‌های متفاوتی از جهت قطر و آرایش‌یافتگی الیاف تولید شود.

#### بررسی ساختار لایه‌ها

ساختار نانوالیاف با میکروسکوپ الکترونی پویشی (SEM) مدل XL 30 ساخت شرکت Philips، در ولتاژ ۱۵ kV بررسی شد. برای تهیه تصاویر SEM، ابتدا لایه نانوالیاف به مدت ۱۲۰ s به کمک جریان ۱۰ mA با طلا پوشش‌دهی شد. متوسط قطر الیاف با نرم‌افزار Image J و تخلخل الیاف با نرم‌افزار پردازش تصویر (IP.1) اندازه‌گیری شد. برای محاسبه تخلخل لایه نانولیفی از نسبت چگالی لایه نانولیفی و پلیمر (۱/۳ g/cm<sup>3</sup>) استفاده شد. برای به‌دست‌آوردن چگالی لایه به اندازه‌گیری وزن و ضخامت لایه نیاز است. درصد تخلخل لایه الکترورسی شده از معادله (۱) محاسبه شد:

$$\varepsilon = \left( 1 - \frac{\rho_{\text{scaffold}}}{\rho_{\text{material}}} \right) \times 100 \quad (1)$$

برای اندازه‌گیری ضخامت لایه با اعمال فشار یکسان بر نمونه‌ها و قراردادن آن‌ها بین دو سطح کاملاً صاف می‌توان ضخامت نمونه‌ها را با استفاده از میکروسکوپ رقمی Dino-Lite ساخت تایوان به‌دست آورد.

#### مدل‌های ریاضی

در این پژوهش از روش سطح پاسخ (RSM) برای بهینه‌سازی و از شیوه رگرسیون به‌منظور مدل‌سازی و تعیین رابطه بین متغیرها استفاده شده است.

#### رگرسیون چندمتغیری

هدف از به‌دست‌آوردن رگرسیون، کسب برآوردی برای میانگین متغیر پاسخ به‌ازای مقادیر معین ورودی است. رگرسیون خطی یک مدل از داده‌ها را به‌گونه‌ای که ضرایب مدل خطی هستند، برازش می‌کند. معمول‌ترین مدل رگرسیون خطی تناسب کوچک‌ترین مربعات است که از میان سایر مدل‌های خطی می‌تواند هر دو مدل خطی و چندجمله‌ای را برازش کند. مدل‌های رگرسیون خطی اغلب بر اساس ترکیبی از عامل‌های خطی، تداخلی و درجه دو مدل شده است. مدل عمومی رگرسیون را می‌توان از معادله (۲) نشان داد. در این رابطه  $y$  متغیر پاسخ است و توابع  $x$  متغیرهای پیش‌بینی‌کننده هستند. خطاهای

فاصله ریسندگی را بر قطر الیاف پلی‌اتر سولفون بررسی کردند. دادرس و همکاران [۲۵] با استفاده از عامل‌های ولتاژ، غلظت محلول و نسبت ترکیب ابریشم-ژلاتین، قطر الیاف و تخلخل لایه را با روش RSM و روش گروهی کنترل داده‌ها (GMDH) مدل‌سازی و مقایسه کردند.

بر اساس مطالعات انجام‌شده، اکثر پژوهشگران از میان خواص فیزیکی لایه نانولیفی، فقط مدل‌سازی و بهینه‌سازی قطر الیاف را برحسب عامل‌های فرایند الکترورسی بررسی کردند، همچنین برخی از خواص فیزیکی لایه برای کاربردهای مختلف مانند مهندسی بافت به‌طور جداگانه بررسی شده اما به اثر هم‌زمان آن‌ها توجهی نشده است. بدین ترتیب در این پژوهش سعی شد تا با در نظر گرفتن هم‌زمان مؤثرترین متغیرها درباره ساختار فیزیکی لایه نانولیفی و تولید آن، با استفاده از روابط ریاضی هر یک از مشخصه‌های ساختاری لایه نانولیفی و بهینه‌سازی برخی از آن‌ها با استفاده از عامل‌های مستقل الکترورسی تخمین زده شود.

#### تجربی

##### مواد

از پلی‌لاکتیک-گلیکولیک اسید (PLGA, LA/GA:۱۵/۸۵) ساخت شرکت Boehringer Ingelheim، کلروفورم، دی‌متیل‌فرمامید، دی‌کلرومتان و استون محصول شرکت Merck استفاده شد.

##### دستگاه‌ها و روش‌ها

##### تهیه لایه‌های نانولیفی با روش الکترورسی

در تهیه لایه نانولیفی پلی‌لاکتیک-گلیکولیک اسید (PLGA)، ابتدا برای به‌دست‌آوردن غلظت بهینه محلول، درصدهای وزنی مختلف از PLGA در حلال‌های مختلف تهیه و الکترورسی شد. سپس، درصدهای حجمی مختلف از مخلوط کلروفورم با دی‌متیل‌فرمامید، دی‌کلرومتان و استون، تهیه و الکترورسی شد. پس از بررسی شرایط الکترورسی و عکس‌های SEM، حلال کلروفورم به‌عنوان حلال بهینه انتخاب شد. فاصله ریسندگی و ولتاژ مناسب نیز برای هر یک از محلول‌ها با غلظت ۱، ۲، ۳ و ۴ وزنی-حجمی به ترتیب ۱۰، ۱۰، ۱۰ و ۱۵ cm و ۱۵، ۱۵، ۲۰ و ۱۴ kV بود. سرعت تغذیه استفاده‌شده در تهیه لایه نانولیفی ۱ mL/h انتخاب شد. غلظت مناسب پلیمر در محلول ۱-۴٪ وزنی-حجمی در نظر گرفته شد و پس از قرارگیری روی همزن مغناطیسی به مدت ۱۲ h در دمای محیط، الکترورسی

مدل از نکته‌های مهمی است که باید حتماً مورد توجه قرار گیرد [۲۸-۳۰].

### تحلیل آماری

در این پژوهش برای تحلیل آماری نتایج روش تحلیل واریانس (ANOVA) دو طرفه در سطح اطمینان ۹۵٪ نرم‌افزار آماری SPSS به کار گرفته شد و میانگین نتایج به صورت  $\pm$  رواداری گزارش شد.

### نتایج و بحث

#### انتخاب لایه نانولیفی مناسب

با توجه به اینکه مشخصه‌های فیزیکی لایه الکترورسی شده شامل تخلخل لایه، قطر، تخلخل و آرایش یافتگی الیاف، تحت تأثیر خواص و عامل‌های اولیه شامل عامل‌های الکترورسی، شرایط ریسندگی و محلول هستند. طراحی آزمایش را بر اساس این عامل‌ها باید انجام داد. عامل‌های ولتاژ، فاصله ریسندگی و سرعت تغذیه محلول در مرحله انجام آزمایش‌های اولیه، به گونه‌ای بهینه شدند که الیاف یکنواخت، بدون دانه و با توزیع قطری مناسب تولید شود. این عامل‌ها برای هر سطح از غلظت ثابت در نظر گرفته شد و ایجاد تغییرات در قطر الیاف فقط با تغییر در عامل غلظت انجام شد.

بر اساس نتایج تجربی در این پژوهش، سه عامل اصلی تعیین‌کننده خواص فیزیکی لایه نانولیفی شامل غلظت محلول، درصد رطوبت محیط و سرعت جمع‌کننده، بررسی شدند. ابتدا برای اطمینان از اثر عامل‌های اولیه بر خواص لایه، در سطوح مختلفی که امکان‌پذیر بود، نمونه‌ها تولید شدند. سپس، سطوح مؤثر به گونه‌ای انتخاب شد که تفاوت معنادار در خواص فیزیکی لایه مانند قطر و آرایش یافتگی الیاف ایجاد کنند. غلظت در سه سطح ۲، ۳ و ۴٪ وزنی-حجمی، رطوبت در دو سطح ۳۰ و ۶۰٪ و سرعت خطی جمع‌کننده در سه سطح ۰/۴، ۲/۴ و ۴/۸ m/s در نظر گرفته شدند. با در نظر گرفتن تمام سطوح ممکن برای متغیرها (به ترتیب ۳، ۲ و ۳ سطح)، حداکثر آزمایش‌های ممکن یعنی ۱۸ آزمایش باید انجام شود، در حالی که روش طراحی Box-Behnken با اعمال این سطوح برای متغیرها انجام ۹ آزمایش را پیشنهاد می‌دهد. بنابراین طراحی موجود تمام نقاط پیشنهادی Box-Behnken را پوشش می‌دهد. بدین ترتیب با تغییر سه عامل اولیه مؤثر در فرایند الکترورسی شامل غلظت محلول، رطوبت محیط ریسندگی و سرعت جمع‌کننده، ۱۸ ساختار متفاوت برای بررسی خواص این ساختارها شامل تخلخل لایه، قطر و تخلخل الیاف تولید شد.

آزمایشی و عامل‌های تنظیم‌پذیر نیز با  $\varepsilon$  مدل می‌شوند. رگرسیون عامل‌های مدل را با  $\beta$  تخمین می‌زند:

$$y = \beta_1 f_1(x) + \dots + \beta_p f_p(x) + \varepsilon \quad (2)$$

هرگاه  $X$  برداری از متغیرهای پیش‌بینی‌کننده و  $Y$  برداری از  $m$  متغیر پاسخ باشد، مدل رگرسیون خطی چندمتغیری یک سامانه  $n \times p$  از معادله (۳) حاصل می‌شود [۲۶، ۲۷]:

$$\begin{pmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_1(x_1) & \dots & f_p(x_1) \\ \vdots & \dots & \vdots \\ f_1(x_n) & \dots & f_p(x_n) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_p \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \vdots \\ \varepsilon_n \end{pmatrix} \quad (3)$$

#### روش سطح پاسخ (RSM)

این روش برای پیدا کردن رابطه بین عامل‌های ورودی مختلف و متغیر پاسخ، همچنین تعیین مقادیر بهینه عامل‌ها و پاسخ استفاده می‌شود. RSM به طور گسترده در شرایطی استفاده می‌شود که عوامل ورودی بسیاری وجود دارد که می‌تواند یک یا چند متغیر پاسخ را تحت تأثیر قرار دهد. روش سطح پاسخ، از جمله روش‌های بهینه‌سازی است که با استفاده از مجموعه‌ای از شیوه‌های ریاضی و آماری مسائل را مدل می‌کند و نه تنها باعث می‌شود، اجراهای پرهزینه شبیه‌سازی کاهش یابد، بلکه روند طبیعی بهینه‌بودن فرایند را پیش‌بینی کرده و نشان خواهد داد که اغلب غیرخطی است. مدل‌های چندجمله‌ای با هر تعداد متغیر به صورت معادله (۴) عمومی سازی می‌شوند [۲۸، ۲۹]:

$$y(x) = a_0 + \sum_{i=0}^N a_i x_i + \sum_{i < j}^N a_{ij} x_i x_j + \sum_{i=0}^N a_{ii} x_i^2 + \dots \quad (4)$$

در فرایند بهینه‌سازی RSM، ابتدا از روش‌هایی مانند Box-Behnken یا طرح مرکب مرکزی (central composite design, CCD) برای طراحی آزمایش استفاده می‌شود. سپس بهترین رگرسیون را برای مدل انتخاب می‌کنند، ویژگی طرح ارزیابی شده، خطوط تراز پاسخ و خطای معیار ایجاد شده و شرایط اجرای نیرومند پیدا می‌شود. در نهایت پاسخ‌های عددی چندگانه بهینه می‌شوند. یک راه آسان برای تخمین مدلی چندجمله‌ای درجه یک استفاده از طرح‌های عاملی یا عاملی بخش شده است که برای تعیین متغیر(های) ابتدایی کافی است که روی متغیر(های) پاسخ اثر دارند. پس از آنکه متغیرهای مهم شناسایی شدند، باید از طرح‌های پیچیده‌تری مانند CCD برای مدل چندجمله‌ای درجه دو استفاده کرد و همین‌طور در صورت نیاز، طرح را با مدل‌های درجه سه و بالاتر مدل کرد. البته بررسی کفایت

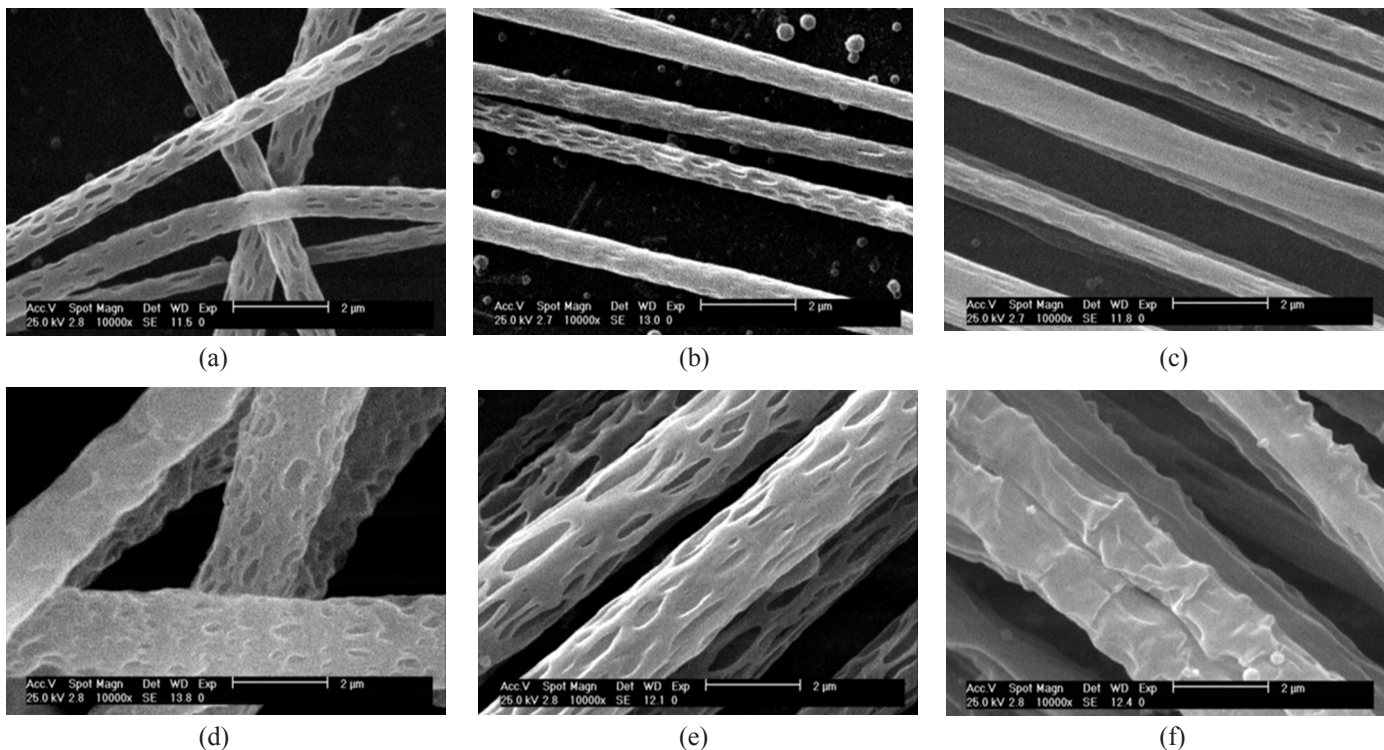


## خواص ساختاری لایه‌های نانولیفی

بخار زیاد استفاده شده است، در نتیجه برخورد با پدیده جدایی فاز، وجود منافذ، تقریباً در تمام ساختارها (به‌ویژه نمونه‌هایی که نسبت حلال به پلیمر در آن‌ها بیشتر است) مشاهده می‌شود. در شرایطی که رطوبت محیط زیاد است، نیز به دلیل مواجهه با پدیده اشکال تنفسی، عمق و اندازه این منافذ افزایش یافته است. **شکل ۳** نمودار تخلخل لایف در لایه‌های مختلف را نشان می‌دهد.

افزایش سرعت جمع‌کننده ساختار نامنظم لایف در لایه را به ساختاری منظم و آرایش‌یافته تبدیل می‌کند. افزون بر آن، در سرعت‌های مختلف با اثر هم‌زمان یا جداگانه بر قطر و آرایش‌یافتگی لایف، تخلخل لایه را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. افزایش سرعت خطی جمع‌کننده تا هنگامی که بیش از سرعت خطی تولید لایف نباشد، به افزایش نظم‌یافتگی لایف منجر می‌شود. در محدوده‌ای که این دو سرعت برابر شوند، لایف کاملاً آرایش‌یافته خواهند بود و اگر بیشتر از این مقدار شود، به مرور به ایجاد کشش در لایف و در نتیجه کاهش قطر آن‌ها منجر می‌شود. نتایج بررسی تصاویر لایه نشان می‌دهد، سرعت کمینه، میانه و بیشینه جمع‌آوری لایف

ساختار ۱۸ نوع لایه نانولیفی الکترورسی شده PLGA با تصاویر SEM بررسی و مقایسه شدند. تصاویر بیانگر وجود ۱۸ نوع ساختار مختلف است. به‌عنوان نمونه **شکل ۱** لایف تولیدشده با غلظت محلول ۲ و ۴٪ وزنی-حجمی را نشان می‌دهد. **شکل ۱** (a) تا (c) تصاویر لایه‌های تولیدشده در غلظت ۲٪ وزنی-حجمی و رطوبت ۳۰٪ و **شکل ۱** (d) تا (f) تصاویر لایه‌های تولیدشده در غلظت ۴٪ وزنی-حجمی و رطوبت ۶۰٪ است که به ترتیب در سرعت‌های ۰/۴، ۲/۴ و ۴/۸ m/s جمع‌آوری شده‌اند. **جدول ۱** نیز مقادیر میانگین تخلخل لایه و قطر و تخلخل لایف را نشان می‌دهد. از مقایسه تصاویر به‌روشنی می‌توان دریافت، با افزایش غلظت محلول، قطر لایف افزایش یافته است. **شکل ۲** نمودار میانگین قطری لایف در لایه‌های مختلف را نشان می‌دهد. افزایش رطوبت نیز با افزایش تخلخل لایف و در نتیجه حجیم‌شدن لایف، باعث افزایش قطر لایف شده است. نوع حلال و رطوبت محیط ریسندگی دو عامل اثرگذار بر سرعت تبخیر حلال هستند. به‌دلیل اینکه در تولید لایف از کلروفورم به‌عنوان حلال با فشار



**شکل ۱-۱** ریزنگارهای SEM از لایه‌های نانولیفی تولیدشده با: (a)، (b)، (c) غلظت محلول ۲٪ w/v، رطوبت نسبی ۳۰٪ و سرعت جمع‌کننده به ترتیب ۰/۴، ۲/۴ و ۴/۸ m/s و (d)، (e)، (f) غلظت محلول ۴٪ w/v، رطوبت نسبی ۶۰٪ و سرعت جمع‌کننده به ترتیب ۰/۴، ۲/۴ و ۴/۸ m/s (با بزرگ‌نمایی ۱۰ kx).

Fig. 1. SEM micrographs of the nanofibrous mats fabricated in (a), (b), (c) solution concentration of 2% w/v, relative humidity of 30% and the collection speed of 0.4, 2.4 and 4.8 m/s, respectively and (d), (e), (f) solution concentration of 4% w/v, relative humidity of 60% and the collection speed of 0.4, 2.4 and 4.8 m/s, respectively (magnification: 10kx).

جدول ۱- مشخصه‌های فیزیکی لایه‌های نانولیفی تولیدشده در غلظت محلول ۲٪ w/v.

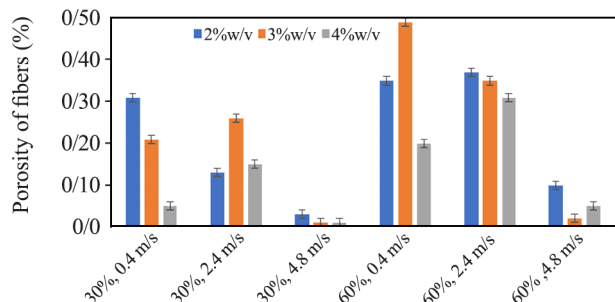
Table 1. The physical properties of the nanofibrous mats fabricated in a solution concentration of 2%w/v.

Electrospun nanofibrous mat		Physical properties		
		Fiber diameter (nm) ±Tol	Fiber porosity (%) ±Tol	Mat porosity (%) ±Tol
1	Humidity 30%, Collection speed 0.4 m/s	1204±74.4	31±0.1	0.9715±0.00320
2	Humidity 30%, Collection speed 2.4 m/s	1041±60.0	13±0.0	0.9887±0.00110
3	Humidity 30%, Collection speed 4.8 m/s	904±41.2	3±0.0	0.9817±0.00087
4	Humidity 60%, Collection speed 0.4 m/s	1474±123.5	35±0.1	0.9839±0.00208
5	Humidity 60%, Collection speed 2.4 m/s	1462±53.0	37±0.1	0.9853±0.00150
6	Humidity 60%, Collection speed 4.8 m/s	1069±37.8	10±0.0	0.9838±0.00109

### تخمین هر یک از مشخصه‌های ساختاری لایه نانولیفی با عامل‌های مستقل ورودی

بر اساس نتایج آزمایش‌های طراحی شده، اثر عامل‌های مستقل ورودی (شامل غلظت محلول، درصد رطوبت محیط ریسندگی و سرعت جمع‌کننده) و مشخصه‌های ساختاری لایه (شامل تخلخل لایه، قطر و تخلخل الیاف) بر یکدیگر با استفاده از روابط ریاضی بررسی شد و رابطه بین آن‌ها به‌طور جداگانه به‌دست آمد. در ابتدای کار هم‌بستگی عامل‌های مستقل ورودی با یکدیگر و با مشخصه‌های لایه الکترورسی شده بررسی شد.

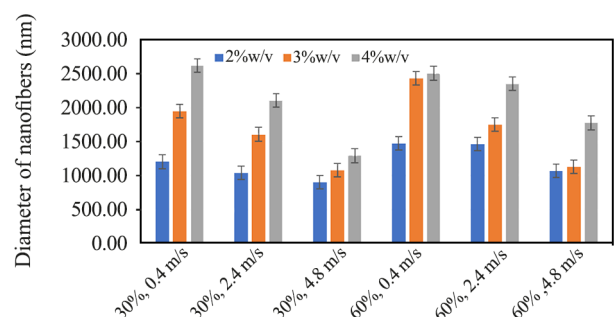
مدل‌های خطی و غیرخطی مختلفی برای به‌دست آوردن معادله بین هر یک از مشخصه‌های قطر و تخلخل با عامل‌های مستقل ورودی، ارائه و بررسی شد. از میان معادله‌های موجود ساده‌ترین و بهترین معادله (با بیش‌ترین ضریب تعیین) انتخاب شد. معادله‌های (۵) تا (۷) معادله‌های خطی قطر و غیرخطی تخلخل الیاف و تخلخل لایه نانولیفی را به‌ترتیب با ضرایب هم‌بستگی ۰/۹۵، ۰/۹۲ و ۰/۷۵ نشان می‌دهند. نتایج برازش بین پاسخ مدل‌های ارائه‌شده و مقدار قطر



شکل ۳- تخلخل الیاف در لایه‌های نانولیفی الکترورسی شده.

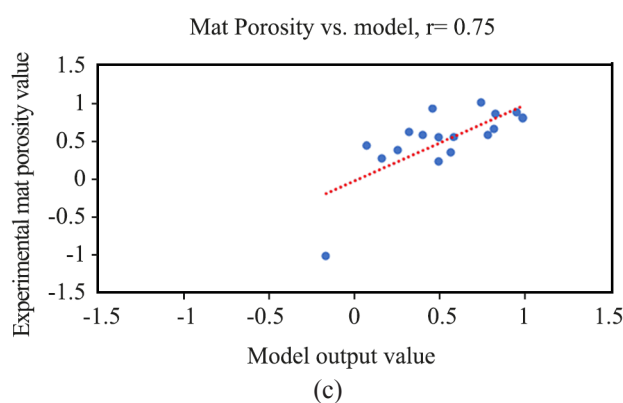
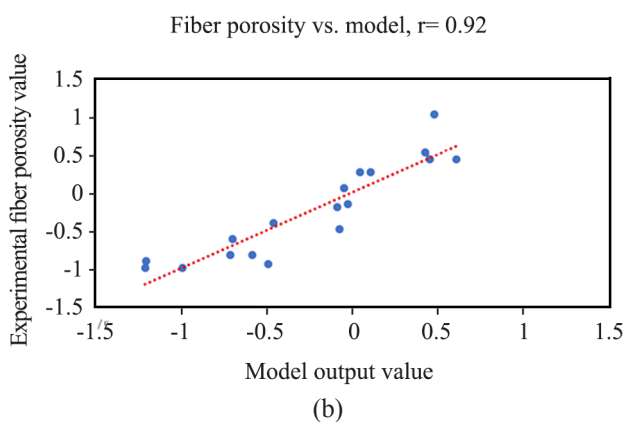
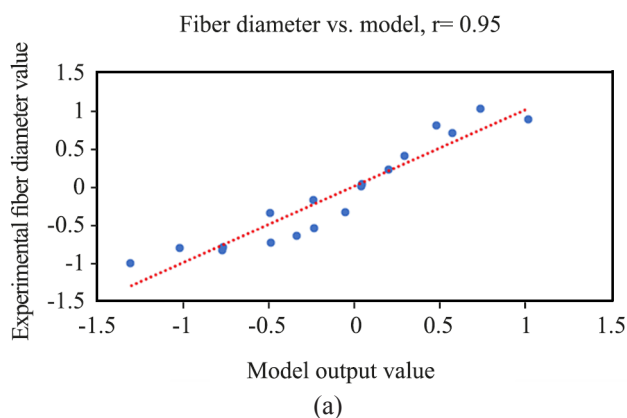
Fig. 3. The fiber porosity of electrospun nanofibrous mats.

(۴/۴، ۲/۴ و ۴/۸ m/s) به‌ترتیب لایه‌هایی با الیاف تصادفی، آرایش‌یافته و آرایش‌یافته با اندازه قطر کم تولید می‌کند. الیاف در حالت سوم به‌دلیل اینکه تحت کشش قرار گرفته‌اند، کمترین اندازه قطر را دارند. در مقایسه تصاویر شکل ۳ (a)، (b) و (c)، مشاهده می‌شود، افزایش سرعت به کشیدگی تخلخل الیاف و به هم‌پیوستگی آن‌ها منجر شده است، به‌طوری که در شکل ۳ (c)، که کشیدگی الیاف نیز دیده می‌شود، تخلخل الیاف تقریباً حذف شده است. بدین ترتیب علت کاهش تخلخل لایه‌ها در شکل ۳ (a) نسبت به ۳ (b) را می‌توان به کاهش قطر و کاهش تخلخل الیاف نسبت داد. شکل ۴ نمودار تخلخل لایه‌های مختلف را نشان می‌دهد. مقادیر زیاد تخلخل لایه‌ها (بیش از ۹۷٪) بیانگر ساختار بسیار متخلخل لایه‌های نانولیفی است.



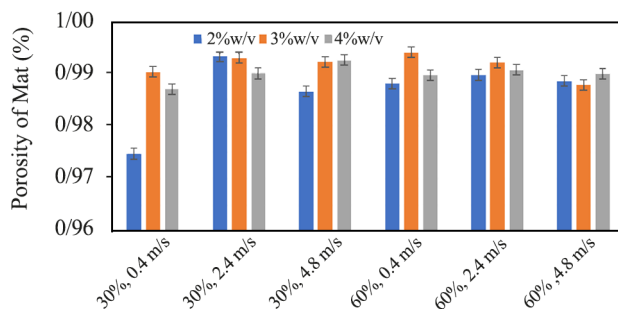
شکل ۲- میانگین قطری الیاف مربوط به لایه‌های نانولیفی الکترورسی شده ساخته‌شده به‌ترتیب با غلظت محلول ۲، ۳ و ۴ w/v در رطوبت نسبی ۳۰ و ۶۰٪ با سرعت جمع‌کننده ۴/۴، ۲/۴ و ۴/۸ m/s. Fig. 2. The mean fiber diameter of electrospun nanofibrous mats fabricated in solution concentration of 2, 3, 4 w/v%, relative humidity of 30 and 60% and the collection speed of 0.4, 2.4 and 4.8 m/s, respectively.

عمق و اندازه منافذ الیاف افزایش می‌یابد. استفاده از حلال با فشار بخار زیاد به دلیل ایجاد پدیده جدایی فاز، به ایجاد منافذ در ساختار الیاف منجر می‌شود. این پدیده در ساختارهایی بیشتر اتفاق می‌افتد که غلظت کمتری دارند.



شکل ۵- تصویری از اجرای رگرسیون خطی بین پاسخ مدل و به ترتیب قطر الیاف، تخلخل الیاف و تخلخل لایه (تمام مقادیر بین ۱- و ۱+ بهنجار شده‌اند).

Fig. 5. Image of performing a linear regression between the models response and the fibers diameter, fibers porosity and mat porosity, respectively (all values are normalized between -1 and 1).



شکل ۴- تخلخل لایه‌های نانولیفی الکترورسی شده.

Fig. 4. The porosity of electrospun nanofibrous mats.

الیاف، تخلخل الیاف و تخلخل لایه در شکل ۵ نشان داده شده است. C، H و S بیانگر غلظت، رطوبت و سرعت جمع‌کننده هستند و محدوده هر یک به ترتیب w/v ۲-۴٪، ۳۰-۶۰٪ و ۴/۸-۴/۴ m/s است. تمام مقادیر به صورت بهنجار شده (normalized) وارد معادله‌ها شده‌اند.

#### قطر الیاف

همان‌طور که مشاهده می‌شود، قطر با ضریب تعیین بسیار زیادی بر اساس غلظت محلول، رطوبت محیط و سرعت جمع‌کننده مدل شده است و بیشترین هم‌بستگی را با غلظت محلول دارد. نتایج حاصل از تحلیل واریانس نیز مؤید این مطلب است ( $p > 0.05$ ). با بررسی تصاویر SEM لایه‌ها، نیز دریافت می‌شود، بیشترین تغییر در قطر الیاف با تغییر غلظت محلول اتفاق می‌افتد، عامل مؤثر بعدی سرعت جمع‌کننده است که در بیشترین سرعت، به دلیل اعمال کشش روی لیف، کمترین قطر را حاصل می‌کند. رطوبت محیط نیز بدین دلیل که در ایجاد تخلخل الیاف و حجیم‌شدن آن‌ها مؤثر است، تا حدی به افزایش قطر الیاف منجر می‌شود.

$$\text{Diameter} = 0.53C + 0.14H - 0.48S + 0.33 \quad (5)$$

#### تخلخل الیاف

تخلخل الیاف، به‌عنوان عامل اثرگذار بر فیزیک سطح در ابعاد نانو/ میکرومتری، با ضریب هم‌بستگی بیش از ۰/۹۲ بر اساس عامل‌های اولیه مدل شده است و بیشترین هم‌بستگی را با سرعت جمع‌کننده و سپس با رطوبت محیط دارد ( $p > 0.05$ ). افزایش سرعت جمع‌کننده به کشیدگی تخلخل الیاف و به هم‌پیوستگی آن‌ها منجر شده به گونه‌ای که در سرعت بیشینه جمع‌کننده، تخلخل الیاف بسیار کم است. با افزایش رطوبت محیط نیز به دلیل برخورد با پدیده اشکال تنفسی،



روش‌های بهینه‌سازی است که با استفاده از مجموعه‌ای از روش‌های ریاضی و آماری مسائل را مدل می‌کند. در فرایند بهینه‌سازی RSM، پس از طراحی آزمایش، با انجام رگرسیون رابطه بین عامل‌های اولیه و مقدار تخلخل الیاف-تخلخل لایه نانولیفی به دست می‌آید. در این بخش روابط مختلفی شامل معادله‌های خطی، تداخلي، درجه دو و معادله درجه دو کامل (شامل تمام معادله‌های پیشین) مدل‌سازی شد. در نهایت، مقادیر بهینه عامل‌های اولیه برای دستیابی به بهترین مقدار تخلخل لیف و تخلخل لایه و نیز مقدار بهینه پاسخ به دست آمد. از میان چهار مدل بررسی شده، مدل درجه ۲ کامل، به دلیل داشتن کمترین خطای موجود بین مقادیر پیش‌بینی شده و مقادیر واقعی یا تجربی، به عنوان بهترین مدل انتخاب شد. بر اساس مدل طراحی شده برای تخلخل لیف، مقادیر بهینه عامل‌های اولیه برای غلظت محلول، درصد رطوبت محیط و سرعت جمع‌کننده به ترتیب عبارت از ۰.۳۴۲ w/v، ۲٪، ۴۵٪، ۰/۴ m/s و مقدار پاسخ بهینه پیش‌بینی شده نیز ۰/۳۴۲ بوده که بین مقادیر واقعی در دو نقطه ۲، ۳۰، ۰/۴ و ۲، ۶۰، ۰/۴ است و اختلاف کمی (۹-۲٪) از آن‌ها دارد.

بر اساس مدل طراحی شده برای تخلخل لایه، مقادیر بهینه عامل‌های اولیه به ترتیب برای غلظت محلول، درصد رطوبت محیط و سرعت جمع‌کننده عبارت از ۰.۳۰ w/v، ۳٪، ۴۵٪، ۲/۴ m/s است. مقدار پاسخ بهینه پیش‌بینی شده نیز ۰/۹۸۹ است که دقیقاً با مقدار تجربی حاصل از دو نقطه ۳، ۳۰، ۲/۴ و ۳، ۶۰، ۲/۴ مطابقت دارد.

لایه نانولیفی معرفی شده در هر یک از این مدل‌ها، بیشترین تخلخل را در لایه-الیاف ایجاد کرده است. شکل‌های ۶ و ۷ به ترتیب نمودار مقدار تخلخل لیف و تخلخل لایه برحسب متغیرهای مستقل غلظت

$$\text{Fiber porosity} = -0.21C^2 - 0.41S^2 - 0.17C + 0.25H + 0.48S + 0.17CS + 0.15 \quad (6)$$

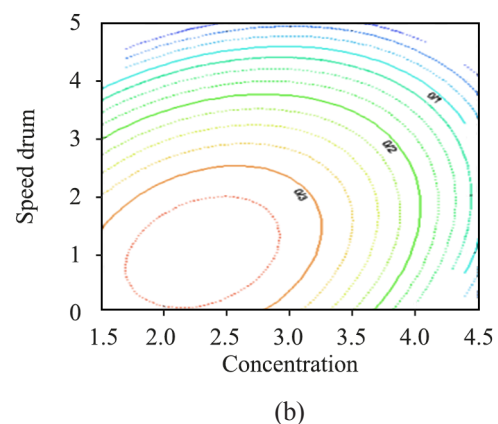
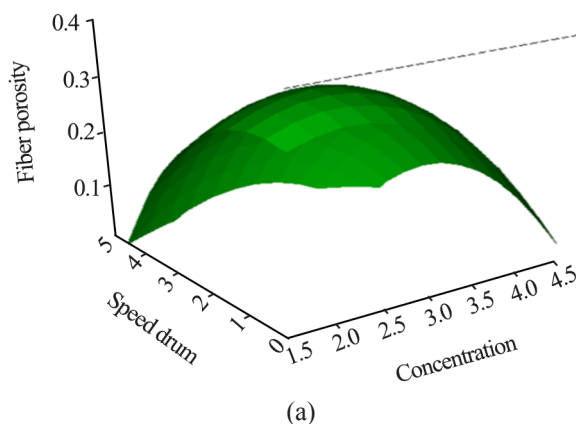
### تخلخل لایه نانولیفی

تخلخل لایه، به عنوان عامل اثرگذار بر فیزیک سطح در ابعاد میکرومتری بیشترین همبستگی را با غلظت محلول دارد. اندازه قطر الیاف (متأثر از غلظت محلول) بر مقدار فضای خالی ایجاد شده در لایه اثر دارد. افزایش سرعت جمع‌کننده به دلیل اثر هم‌زمان بر آرایش‌یافتگی و تخلخل الیاف و در سرعت‌های بیشتر با اثرگذاری بر اندازه قطر الیاف، تخلخل لایه را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در یافته‌های برخی پژوهشگران [۱۰، ۱۱] تغییر اندازه قطر الیاف اثر چندانی بر تخلخل لایه نداشته است. در این باره توجه به دو نکته ضروری است: (۱) محدوده تغییر قطری در این پژوهش‌ها متفاوت از پژوهش حاضر است. (۲) در این مقاله‌ها آرایش‌یافتگی الیاف که بر چگونگی قرارگیری الیاف بر یکدیگر اثرگذار است، تغییری نکرده است. رطوبت زیاد نیز بدین دلیل که در تولید لیف متخلخل و حجیم مؤثر بوده بر ایجاد فضای خالی بین الیاف تا حدی اثرگذار است.

$$\text{Mat porosity} = -0.33C^2 + 0.32S^2 - 0.16C + 0.12S + 0.21HS + 0.96 \quad (7)$$

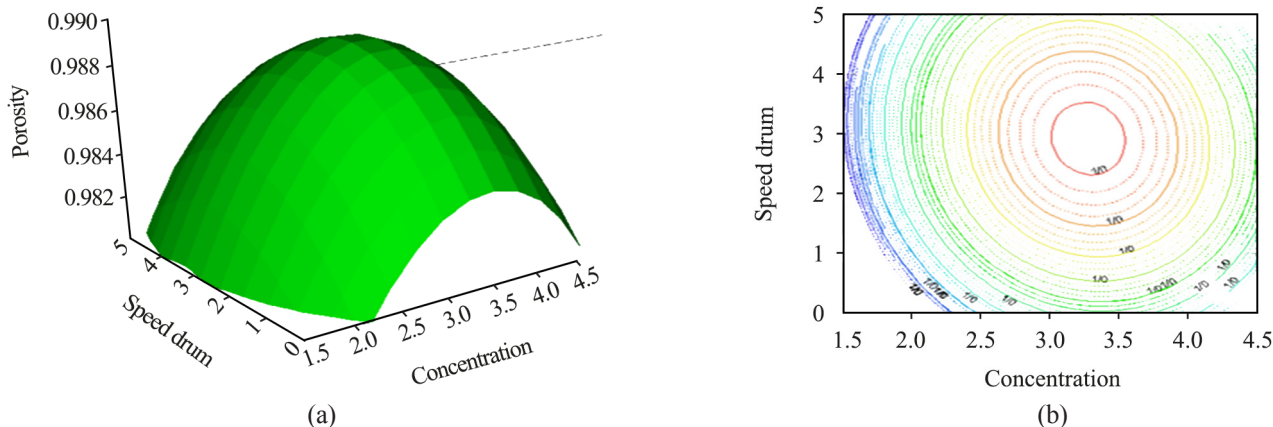
### بهینه‌سازی تخلخل الیاف و تخلخل لایه نانولیفی بر اساس عامل‌های مستقل ورودی

در نهایت با استفاده از روش سطح پاسخ (RSM)، دو مدل آماری برای بهینه‌سازی تخلخل الیاف و تخلخل لایه نانولیفی بر اساس عامل‌های مستقل ورودی ارائه می‌شود. روش RSM، از جمله



شکل ۶- نمودار سطحی و سه‌بعدی تخلخل نانوالیاف برحسب سرعت خطی جمع‌کننده و غلظت محلول.

Fig. 6. Surface and contour plots of nanofibers porosity vs solution concentration, linear speed of collector.



شکل ۷- نمودار سطحی و سه‌بعدی تخلخل لایه نانولیفی برحسب سرعت خطی جمع‌کننده و غلظت محلول.

Fig. 7. Surface and contour plots of nanofibrous mat porosity vs solution concentration and linear speed of collector.

مشخصه‌های فیزیکی لایه شامل تخلخل لایه، قطر و تخلخل لیاف با استفاده از روابط ریاضی بررسی شد. در بررسی روابط حاصل بین عامل‌های ورودی و مشخصه‌های ساختاری لایه می‌توان بیان داشت، غلظت محلول و سرعت جمع‌کننده به ترتیب مهم‌ترین عامل‌های مؤثر بر قطر لیاف و تخلخل لایه هستند. همچنین سرعت جمع‌کننده و رطوبت عامل‌های مؤثر بر تخلخل لیاف هستند. سرعت جمع‌کننده نیز مؤثرترین عامل در ایجاد آرایش یافتگی لیاف در لایه نانولیفی است. در مهندسی مشخصه‌های فیزیکی لایه نانولیفی الکترورسی شده از میان سه عامل اثرگذار بر ساختار لایه، سرعت جمع‌کننده مؤثرتر از سایر عوامل تشخیص داده شد. زیرا، تغییر این عامل به تغییر زیادی در خواص ساختاری لایه نانولیفی شامل آرایش‌یافتگی، قطر، تخلخل لیف و تخلخل لایه منجر می‌شود. در نهایت، با استفاده از روش RSM، مدل آماری برای پیش‌بینی و بهینه‌سازی مقدار تخلخل لایه و لیف ارائه شد. مقادیر بهینه عامل‌های اولیه به ترتیب برای غلظت محلول، درصد رطوبت محیط و سرعت جمع‌کننده بر اساس مدل طراحی شده تخلخل لایه، عبارت از ۳٪، ۴۵٪، و ۲/۴ m/s و بر اساس مدل طراحی شده تخلخل لیف، عبارت از ۲٪، ۴۵٪، و ۰/۴ m/s هستند. مقدار پاسخ بهینه پیش‌بینی شده به ترتیب برای تخلخل لایه و تخلخل لیف نیز ۰/۹۸۹ و ۰/۳۴۲ است که به ترتیب ۰٪ و ۲-۹٪ اختلاف با مقادیر تجربی حاصل از این نقاط مشاهده می‌شود.

محلول و سرعت جمع‌کننده را نشان می‌دهد. بر اساس نتایج حاصل از بررسی این مدل‌ها تخلخل لیف در نقاط کمینه غلظت محلول (۲٪ w/v) و سرعت جمع‌کننده (۰/۴ m/s) بهینه شده در حالی که تخلخل لایه در نقاط میانی غلظت محلول (۳٪ w/v) و سرعت جمع‌کننده (۲/۴ m/s) بهینه شده است. از آنجا که بر اساس نتایج هر دو مدل، نقطه بهینه به دست آمده در همسایگی یکی از نقاط آزمایش شده پیشین است، به تولید نقطه بهینه برای اطمینان از صحت آن نیازی نیست. بدین ترتیب با طراحی این سامانه افزون بر اینکه مقادیر بهینه عامل‌های اولیه تعیین شد، مقدار تخلخل لیاف و لایه با در دست داشتن عامل‌های اولیه هنگام الکترورسی نیز قابل پیش‌بینی است و لایه نانولیفی مدنظر را با تنظیم و هدایت عامل‌های اولیه می‌توان سفارش داد.

## نتیجه‌گیری

در این پژوهش، سه عامل اصلی تعیین‌کننده خواص ساختاری لایه نانولیفی الکترورسی شده شامل غلظت محلول، درصد رطوبت محیط و سرعت خطی جمع‌کننده، تعیین و بررسی شد. با استفاده از این سه عامل اولیه تنظیم‌پذیر، ۱۸ نوع لایه نانولیفی با مشخصه‌های فیزیکی متفاوت تولید شد. سپس اثر ترکیبی سه عامل مستقل ورودی بر

## مراجع

1. Mokhtari F., Salehi M., Zamani F., Hajiani F., Zeighami F., and Latifi M., *Advances in Electrospinning, The Production and*

*Application of Nanofibres and Nanofibrous Structures, Text. Prog.*, **48**, 119-219, 2016.

2. Zamani F. and Hajiani F., *Production and Application of Electrospun Nanofibrous Structures (Persian)*, Hazrat-e Masoumeh University, Iran, 2020.
3. Kamoun E.A., Loutfy S.A., Hussein Y., and Kenawy R.S., Recent Advances in PVA-Polysaccharide Based Hydrogels and Electrospun Nanofibers in Biomedical Applications: A Review, *Int. J. Biolog. Macromol.*, **187**, 755-768, 2021.
4. Liu Y., Hao M., Chen Z., Liu L., Liu Y., Yang W., and Ramakrishna S., A Review on Recent Advances in Application of Electrospun Nanofiber Materials as Biosensors, *Curr. Opin. Biomed. Eng.*, **13**, 174-189, 2020.
5. Zamani F., Amani-Tehran M., and Farkhondehnia H., The Effect of Electrical Stimulation on Growth and Proliferation of Neural Cells Using Conductive Nanofibrous Scaffolds, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **31**, 427-434, 2019.
6. Wang J., Ye R., Wei Y., Wang H., Xu X., Zhang F., Qu J., Zuo B., and Zhang H., The Effects of Electrospun TSF Nanofiber Diameter and Alignment on Neuronal Differentiation of Human Embryonic Stem Cells, *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, **100**, 632-645, 2012.
7. Christopherson G.T., Song H., and Mao H-Q., The Influence of Fiber Diameter of Electrospun Substrates on Neural Stem Cell Differentiation and Proliferation, *Biomaterials*, **30**, 556-564, 2009.
8. Zamani F., Latifi M., Amani-Tehran M., and Shokrgozar M.A., Effects of PLGA Nanofibrous Scaffolds Structure on Nerve Cell Directional Proliferation and Morphology, *Fiber Polym.*, **14**, 568-702, 2013.
9. Zamani F., Amani Tehran M., and Abbasi A., Fabrication of PCL Nanofibrous Scaffold with Tuned Porosity for Neural Cell Culture, *Prog. Biomat.*, **10**, 151-160, 2021.
10. Pham Q.P., Sharma U., and Mikos A.G., Electrospun Poly( $\epsilon$ -caprolactone) Microfiber and Multilayer Nanofiber/Microfiber Scaffolds: Characterization of Scaffolds and Measurement of Cellular Infiltration, *Biomacromolecules*, **7**, 2796-2805, 2006.
11. Soliman S., Sant S., Traversa E., Nichol J.W., and Khademhosseini A., Effect of Packing Density and Diameter of Fibers in 3-D Electrospun Scaffolds on Spreading, Proliferation, and Migration of Human Umbilical Vein Endothelial Cells, *11 th International Conference on Advanced Materials*, Brazil, 20-25 September, 2009.
12. Chew S.Y. and Mi Ruifa., The Effect of the Alignment of Electrospun Fibrous Scaffolds on Schwann Cell Maturation, *Biomaterials*, **29**, 653-661, 2008.
13. Meng Z.X., Wang Y.S., Ma C., Zheng W., Li L., and Zheng Y.F., Electrospinning of PLGA/Gelatin Randomly-Oriented and Aligned Nanofibers as Potential Scaffold in Tissue Engineering, *Mater. Sci. Eng.*, **30**, 1204, 2010.
14. Lowery J.L., Datta N., and Rutledge G.C., Effect of Fiber Diameter, Pore Size and Seeding Method on Growth of Human Dermal Fibroblasts in Electrospun Poly(varepsilon-caprolactone) Fibrous Mats, *Biomaterials*, **3**, 1491-504, 2010.
15. Ghasemi-Mobarakeh L., Semnani D., and Morshed M., A Novel Method for Porosity Measurement of Various Surface Layers of Nanofibers Mat Using Image Analysis for Tissue Engineering Applications, *J. Appl. Poly. Sci.*, **106**, 2536-2542, 2007.
16. Rnjak-Kovacina J., Wise S., Li Z., Maitz K.M., P., Young C., Wang Y., and Weiss A., Tailoring the Porosity and Pore Size of Electrospun Synthetic Human Elastin Scaffolds for Dermal Tissue Engineering, *Biomaterials*, **32**, 6729-6736, 2011.
17. Ahmadipourroudposht M., Fallahiazroudar E., Mohd Yusof N., and Idris A., Application of Response Surface Methodology in Optimization of Electrospinning Process to Fabricate (Ferrofluid/Polyvinyl alcohol) Magnetic Nanofibers, *Mater. Sci. Eng., C*, **50**, 234-241, 2015.
18. Ziabari M., Mottaghitlab V., and KhodaparastHaghi A., A New Approach for Optimization of Electrospunnanofiber Formation Process, *Korean J. Chem. Eng.*, **27**, 340-354, 2010.
19. Jean-Gilles R., Soccia D., Sequeira S., Melfi M., Gadre A., Castracane J., and Larsen M., Novel Modeling Approach to Generate a Polymeric Nanofiber Scaffold for Salivary Gland Cells, *J. Nanotechnol. Eng. Med.*, **1**, 031008, 2010. DOI:10.1115/1.4001744
20. Gholipour A., Bahrami S.H., and Nouri M., Optimization of Chitosan-Polyvinylalcohol Electrospinning Process by Response Surface Methodology (RSM), *e-Polymers*, **035**, 1-9, 2010.
21. Gu S.Y., Ren J., and Vancso G.J., Process Optimization and Empirical Modeling for Electrospunpolyacrylonitrile (PAN) Nanofiber Precursor of Carbon Nanofibers, *Eur. Polym. J.*, **41**, 2559-2568, 2005.
22. Amiraliyan N., Nouri M., and Haghghat Kish M., Electrospinning of Silk Nanofibers. I. An Investigation of Nanofiber Morphology and Process Optimization Using Response Surface Methodology, *Fibers Polym.*, **10**, 167-176, 2009.

23. Nasouri K., Mousavi Shoushtari A., and Mohaddes Mojtahedi M.R., Evaluation of Effective Electrospinning Parameters Controlling Polyvinylpyrrolidone Nanofibers Surface Morphology via Response Surface Methodology, *Fibers Polym.*, **16**, 1941-1954, 2015.
24. Bae J., Kim H., Park S., Kim K.S., and Choi H., Parametrization Study of Electrospun Nanofiber Including LiCl Using Response Surface Methodology (RSM) for Water Treatment Application, *Appl. Sci.*, **10**, 7295, 2020.
25. Dadras Chomachayi M., Solouk A., and Mirzadeh H., Mathematical Modeling of Electrospinning Process of Silk Fibroin/Gelatin Nanofibrous Mat: Comparison of the Accuracy of GMDH and RSM Models, *J. Ind. Text.*, **50**, 1-20, 2020.
26. Hicks Ch.R., *Fundamental Concept in the Design of Experiments*, Copyright by Holt, Rinehart and Winston, INC., 5th ed., 1999.
27. Grabill F.A. and Iyer H.K., *Regression Analysis: Concepts and Applications*, Duxbury, 1994.
28. Khuri A.I. and Cornell J.A., *Response Surfaces (Design and Analyses)*, 2nd ed., Marcel Dekker, 1996.
29. Lu G.C., Jeng S.L., and Wang K., A Review of Statistical Methods for Quality Improvement and Control in Nanotechnology, *J. Quality Technol.*, **41**, 2009.
30. Nuran B., *The Response Surface Methodology*, MSc Thesis in Applied Mathematics and Computer Science, Department of Mathematical Science, Indiana University South Bend, 2007.