

Biodegradable Aliphatic Polyesters for Application in Tissue Engineering

Amir-Reza Arvaneh and Mehdi Sadat-Shojai*

Department of Chemistry, College of Sciences, Shiraz University, Postal Code 71946-84334,
Shiraz, Iran

Received: 19 June 2021, accepted: 8 September 2021

ABSTRACT

Designing scaffolds with physical, mechanical, and biological properties like those of the extracellular matrix (ECM) of the target tissue, is the most critical challenge in tissue engineering. Ideally, proper cell proliferation can simultaneously occur with the degradation of the scaffold to finally restore and create the desired tissue within the scaffold. The use of biodegradable polymers or a combination of these polymers and ceramics, metals or carbon leads to the fabrication of scaffolds with the required properties. Thus far, different natural and synthetic polymers have been proposed for this purpose, of which aliphatic biodegradable and biocompatible polyesters as a result of their predictable and adjustable properties have been known as one of the best polymeric matrices in designing scaffolds used in tissue engineering. Due to the unique properties of these polymers, the number of research works performed on them for application in tissue engineering is increasing and therefore it is necessary to review the goals and challenges ahead. Accordingly, the present work has attempted to re-examine studies performed on widely used biodegradable aliphatic polyesters including poly(lactic acid)(PLA), poly(glycolic acid)(PGA), poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA), polycaprolactone (PCL), and the family of microbial polyesters of the polyhydroxyalkanoates (PHA), especially poly(hydroxybutyrate) (PHB) as well as poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHBV) copolymer. This article specially focuses on the synthetic techniques and structural, physical, mechanical, and biological properties of these polymers to overcome the challenging task of designing ECM-like scaffolds by evaluating the various physical and chemical modification methods reported in recent research papers. The present study also reviews and discusses the application of these polyesters in soft and hard tissue engineering, such as bone, cartilage, ligament, tendon, muscle, spleen, cornea, and skin.

Keywords:

polyester,
biodegradable,
tissue engineering,
extracellular matrix,
biocompatible

(*)To whom correspondence should be addressed.

E-mail: MS.Shojai@shirazu.ac.ir

Please cite this article using:

Arvaneh A.R. and Sadat-Shojai M., Biodegradable Aliphatic Polyesters for Application in Tissue Engineering, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **34**, 319-348, 2021.

کاربرد پلی استرهای آلیفاتیک زیست تخریب پذیر در مهندسی بافت

امیررضا اروانه، مهدی سادات شجاعی*

شیراز، دانشگاه شیراز، دانشکده علوم، بخش شیمی، کد پستی ۷۱۹۴۶-۸۴۳۳۴

دریافت: ۱۴۰۰/۳/۲۹، پذیرش: ۱۴۰۰/۶/۱۷

دسترس پذیر در نشانی: <http://jips.ippi.ac.ir>

مجله علوم و تکنولوژی پلیمر،

سال سی و چهارم، شماره ۴،

صفحه ۳۴۸-۳۱۹، ۱۴۰۰

ISSN: 1016-3255

Online ISSN: 2008-0883

DOI: 10.22063/JIPST.2021.2929.2081

چکیده

مهم ترین چالش در انواع مهندسی بافت، طراحی داربست‌ها با خواص فیزیکی، مکانیکی و زیستی مشابه با ماتریس برون سلولی (ECM) بافت هدف است. در حالت ایده آل تکثیر مناسب سلول هم‌زمان با تخریب داربست و در نهایت بازسازی و ایجاد بافت مدنظر درون داربست اتفاق می‌افتد. استفاده از پلیمرهای زیست تخریب پذیر یا ترکیبی از این پلیمرها و سرامیک، فلزات یا کربن به ایجاد داربست‌ها با خواص مدنظر منجر می‌شود. تاکنون پلیمرهای طبیعی و سنتزی مختلفی بدین منظور پیشنهاد شده‌اند که پلی استرهای آلیفاتیک زیست تخریب پذیر و زیست سازگار به دلیل داشتن خواص قابل پیش بینی و تنظیم پذیر، یکی از بهترین ماتریس‌های پلیمری در طراحی داربست‌های استفاده شده در مهندسی بافت شناخته شده‌اند. به دلیل خواص منحصر به فرد این پلیمرها، تعداد پژوهش‌های انجام شده درباره آن‌ها با هدف کاربرد در مهندسی بافت در حال افزایش است و بنابراین بررسی مروری اهداف و چالش‌های پیش رو ضروری به نظر می‌رسد. بر این اساس، هدف مقاله حاضر معرفی و بررسی پژوهش‌های انجام شده درباره پلی استرهای آلیفاتیک زیست تخریب پذیر پر کاربرد شامل پلی (لاکتیک اسید) (PLA)، پلی (گلیکولیک اسید) (PGA)، پلی (لاکتیک-CO-گلیکولیک اسید) (PLGA)، پلی کاپرولاکتون (PCL) و خانواده پلی استرهای میکروبی پلی هیدروکسی آلکانوات‌ها (PHA) به ویژه پلی هیدروکسی بوتیرات (PHB) و کوپلیمر پلی (۳-هیدروکسی بوتیرات-CO-۳-هیدروکسی والرات) (PHBV) است. در این مقاله به طور ویژه روش‌های سنتز، خواص ساختاری، فیزیکی، مکانیکی و زیستی این پلیمرها بررسی می‌شود و با ارزیابی روش‌های متنوع اصلاح فیزیکی و شیمیایی گزارش شده در مقاله‌های پژوهشی سال‌های اخیر، به چگونگی غلبه بر چالش طراحی داربست مشابه با ECM پاسخ داده می‌شود. همچنین، درباره کاربرد این پلی استرها در مهندسی انواع بافت سخت و نرم از جمله استخوان، غضروف، رباط، تاندون، ماهیچه، طحال، قرنیه و پوست بحث می‌شود.

واژه‌های کلیدی

پلی استر،
زیست تخریب پذیر،
مهندسی بافت،
ماتریس برون سلولی،
زیست سازگار

*مسئول مکاتبات، پیام‌نگار:

فهرست مطالب

۱- مقدمه	۳۲۱
۲- استفاده از پلی استرهای آلیفاتیک در مهندسی بافت طی سال‌های اخیر..	۳۲۳
۲-۱ پلی (لاکتیک اسید)	۳۲۵
۲-۲ پلی (گلیکولیک اسید) و پلی (لاکتیک-CO-گلیکولیک اسید).....	۳۲۷
۲-۳ پلی کاپرولاکتون.....	۳۳۳
۲-۴ پلی هیدروکسی آلکانوات‌ها.....	۳۳۵
۳- نتیجه گیری.....	۳۴۰
۴- علائم اختصاری.....	۳۴۱
۵- مراجع	۳۴۱

۱- مقدمه

ساخت بافت‌ها و اندام‌های زنده، رویای بشر در سرتاسر تاریخ بوده است. شواهد متعددی برای اثبات این موضوع وجود دارند که می‌توان به آن‌ها اشاره کرد، مانند داستان‌های اساطیر یونان (به‌عنوان مثال پرومیتوس)، داستان‌هایی از کتاب مقدس (اشاره به آفرینش حضرت حوا از پهلوئی چپ حضرت آدم)، نقاشی معروفی با نام شفای جاستینین (Healing of Justinian) که بازسازی عضو آسیب‌دیده سربازی مجروح را با استفاده از جورپیوندزنی (homografting) عضو به تصویر کشیده است، نقاشی اثر خلقت توسط Michelangelo نقاش مشهور ایتالیایی در سال ۱۵۱۲ میلادی یا افسانه Faust که ارتباط وثیقی با افسانه قرون وسطایی Theophilus دارد. شاید بتوان این شواهد به‌همراه مثال‌های بی‌شمار دیگری را به‌عنوان گزارش‌های اولیه از ایده ایجاد بافت یا اندام‌های پیچیده زنده از نمونه‌های ساده و کوچک‌تر زنده یا حتی غیرزنده لحاظ کرد [۱].

در طول تاریخ، زندگی طبیعی انسان بر اثر آسیب‌های وارد شده به دلیل انواع بیماری‌ها و سوانح طبیعی و غیرطبیعی مختل شده است. بنابراین به‌منظور دست‌یابی به راهکارهایی برای شتاب‌دهی در بهبود و درمان بافت‌های آسیب‌دیده و در نهایت تعویض بافت آسیب‌دیده (اگر که درمان‌پذیر نباشند) با بافتی مصنوعی که بتواند همان عملکرد بافت طبیعی را داشته باشد و نیز با رشد دانش پزشکی و علوم مهندسی مواد، رشته‌ای نسبتاً جوان با نام زیست‌مواد (biomaterials) شکل گرفته است [۲]. اهمیت این رشته به‌قدری است که در سال ۲۰۱۱ میلادی، Sharp و Langer در مقاله‌ای عنوان کردند، انقلاب سومی در علم زیست‌پزشکی در حال رخ‌دادن است [۳]. علم کاملاً بین‌رشته‌ای زیست‌مواد، نیازمند ارتباط نزدیک و کامل بین دانش‌های مختلفی همچون مهندسی مواد، مکانیک، برق، پلیمر، علوم زیستی، شیمی سطح، نانو، علوم پزشکی و پیراپزشکی بوده و پیشرفت‌های

حاصل در این رشته نیز به‌مقدار زیادی مرهون تلاش‌های انجام شده در رشته‌های علوم و مهندسی است [۴].

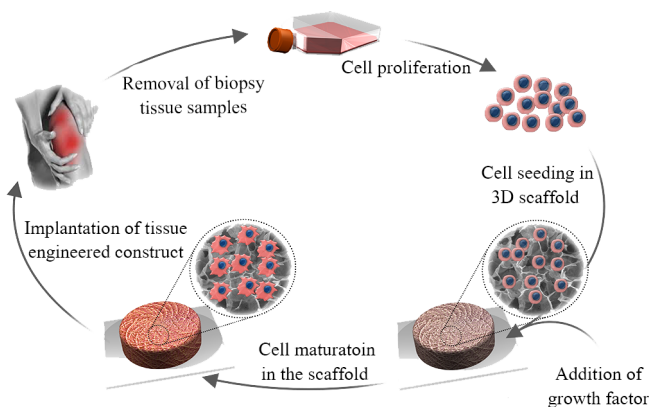
زیست‌ماده، ماده‌ای با منشأ مصنوعی یا طبیعی است که پس از فرایند شدن و تبدیل شدن به کاشتنه (implant) موقت یا دائم برای بهبود عملکرد، درمان، التیام و اصلاح ناهنجاری یا وضعیت غیرطبیعی بافت بدن، جایگزین بخشی از سامانه بدن موجود زنده شده است. البته باید توجه داشت، زیست‌مواد (ماده‌ای غیرحیاتی) با مواد زیستی (biological materials، ماده‌ای حیاتی) فرق دارند. در واقع مواد زیستی، تنها موادی هستند که توسط موجود زنده ساخته شده و از موجود زنده گرفته می‌شوند. به‌طور اساسی زیست‌مواد به دو گروه کلی جذب‌شدنی و جذب‌نشدنی دسته‌بندی می‌شوند. جذب‌شدنی به موادی می‌گویند که در محیط پیچیده فیزیولوژیکی بدن انسان، تخریب شده و مواد حاصل از آن وارد سازوکارهای بدن شده و پس از تبدیل به مواد ساده‌تر، در نهایت دفع می‌شوند. جذب‌نشدنی نیز موادی هستند که قابلیت تخریب و جذب را ندارند. همچنین، دسته‌بندی دیگری از زیست‌مواد با عنوان‌های زیست‌مواد خشتی (ماده‌ای که وقتی در تماس با بافت زیستی قرار می‌گیرد و هیچ برهم‌کنش یا واکنشی با بافت میزبان و برعکس ندارد)، زیست‌فعال (ماده‌ای که یک واکنش، پاسخ یا فعالیت زیستی ویژه را در سامانه زنده تحریک می‌کند)، زیست‌پایدار (ماده‌ای که نسبت به فعالیت مخرب سامانه‌های زنده، مقاوم است و ویژگی‌های اولیه خود را حفظ می‌کند) و زیست‌تخریب‌پذیر (ماده‌ای که به‌وسیله فعالیت زیستی در داخل بدن، مستعد تخریب و فروپاشی است) وجود دارد. مهم این است که تمام زیست‌مواد باید از ویژگی زیست‌سازگاری برخوردار باشند [۵]. طبق تعریف اتحادیه بین‌المللی شیمی محض و کاربردی (IUPAC)، ماده‌ای زیست‌سازگار است که قابلیت تماس مستقیم را با سامانه زنده بدون ایجاد اثر منفی و تحریک ایمنی داشته باشد [۶]. شکل ۱ سیر تکاملی استفاده از زیست‌مواد را به‌عنوان کاشتنه‌ای مناسب در کاربردهای ارتوپدی نشان می‌دهد. استفاده از فلزات به‌ویژه فلزات خالص در کاربردهای ارتوپدی به زمان‌های خیلی دور مربوط است. فولاد زنگ‌نزن خیلی زود به‌دلیل مقاومت در برابر خوردگی نسبت به فلز آهن خالص، ارجحیت داده شد. آلیاژ فولاد زنگ‌نزن به‌دلیل مقاومت در برابر تنش‌های تک‌بعدی، استحکام مکانیکی زیادی دارد. اما، در برابر تنش‌های گوناگون و ناهم‌محور مقاومت مناسبی ندارد و در اغلب موارد دچار ترک و شکست می‌شود. در نهایت، آلیاژهای تیتانیوم به‌دلیل وزن سبک‌تر، زیست‌سازگاری بهتر، استحکام مکانیکی مناسب‌تر و مقاومت بیشتر در برابر خوردگی نسبت به فولاد زنگ‌نزن، مورد توجه قرار گرفتند. اگرچه آلیاژهای بر پایه تیتان دستاوردهای

آن‌ها در شرایط درون‌تنی، تعریف کرد [۱،۲]. همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، مهندسی بافت از سه جزء اصلی سلول، داربست و مولکول‌های فعال‌کننده زیستی یا عامل‌های رشد (به‌منظور تولید علامت‌های (signals) مؤثر برای ایجاد اتصال‌های سلولی، تمایز سلولی و در نهایت تکثیر سلولی) تشکیل می‌شود.

بازسازی بافت به کمک داربست سه‌بعدی متخلخل، مهم‌ترین هدف در مهندسی بافت است. این داربست متخلخل باید ساختاری مشابه با ماتریس برون‌سلولی (ECM) بافت مدنظر داشته باشد. با قرارگرفتن داربست‌های متخلخل مشابه با ECM درون بدن و رشد سلول‌های بافت مدنظر درون آن، همانند آنچه که در بافت‌های زنده بدن رخ می‌دهد و سلول‌ها بر ECM رشد می‌کنند، به تدریج رگ‌ها به درون حفره‌های به هم پیوسته داربست نفوذ کرده و با تغذیه سلول‌ها از این رگ‌های خونی، در سه بعد (بر اساس شکل داربست که منطبق بر شکل بافت از دست‌رفته است) رشد می‌کنند. با افزایش درصد تخلخل و اندازه حفره‌ها، نسبت سطح به حجم داربست افزایش می‌یابد و سطح بیشتری برای چسبندگی سلول‌ها ایجاد می‌شود. همچنین، در داربست متخلخل به‌غیر از درصد تخلخل مناسب و به هم پیوسته‌بودن حفره‌ها، باید امکان چسبندگی سلول‌ها، نفوذ و مهاجرت آن‌ها در فضای سه‌بعدی داربست، زیست‌تخریب‌پذیری، سرعت تخریب برابر با سرعت رشد بافت مدنظر و سمی‌نبودن مواد آزادشده حاصل از تخریب داربست، زیست‌سازگاری مناسب، تکثیر و تمایز سلولی نیز وجود داشته باشد. داربست هم‌زمان با رشد بافت، تخریب می‌شود و پس از تکمیل رشد بافت و بازسازی بافت، به‌طور کامل از بین می‌رود تا بافت تازه تولیدشده بتواند همانند بافت از

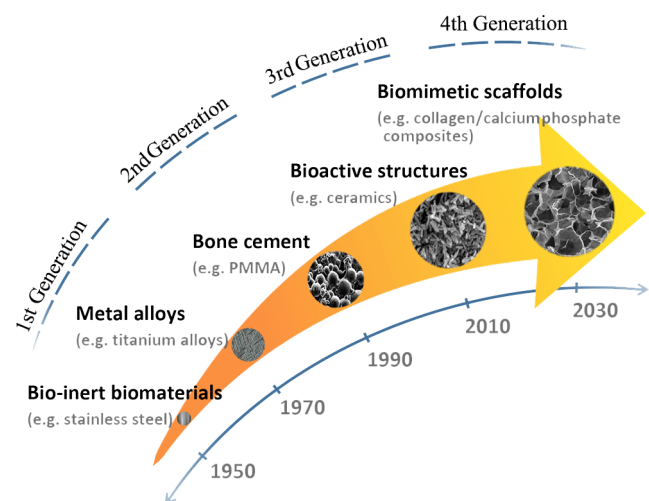
خوبی را در کاربردهای ارتوپدی به‌همراه داشتند، اما، در بلندمدت در بدن بیمار دچار مشکلاتی از جمله خوردگی می‌شدند. هرچند استفاده از سرامیک‌های زیستی به‌ویژه هیدروکسی‌آپاتیت (HAp) (مهم‌ترین عضو خانواده کلسیم فسفات‌ها) به‌عنوان زیست‌ماده در بدن انسان به‌ویژه در کاربردهای ارتوپدی، به‌دلیل ویژگی‌های مطلوبی همچون زیست‌فعالی و زیست‌سازگاری عالی، نتایج درخشانی را به‌دنبال داشت، اما به‌دلیل مشکلاتی از قبیل مقاومت خستگی بسیار کم و شکننده‌بودن، برای کاربردهای با تنش زیاد نامناسب بود. امروزه به‌دلیل شکنندگی زیاد سرامیک‌ها و انعطاف‌پذیری بسیار زیاد پلیمرها، از ترکیب این دو با عنوان کامپوزیت‌ها و نانو کامپوزیت‌ها استفاده می‌شود [۲،۷].

تلاش‌های بسیاری از پژوهشگران موجب ظهور زمینه‌های پژوهشی گسترده‌ای در علم زیست‌مواد با عنوان مهندسی بافت و پزشکی ترمیمی شده است، تا افزون بر ایجاد امیدهای زیاد برای بازیابی بخش‌های آسیب‌دیده و ترمیم‌ناپذیر همچون اعصاب و نخاع قطع‌شده بدون ایجاد عارضه و نیاز به جراحی دوباره، ایده و رویای قدیمی بشر نیز به واقعیت نزدیک‌تر شود [۸]. بدن انسان چهار بافت اصلی از جمله بافت پیوندی یا هم‌بند شامل خون، استخوان و غضروف، بافت پوششی، بافت ماهیچه‌ای یا عضلانی و بافت عصبی دارد. به‌طور کلی می‌توان مهندسی بافت را تلفیقی از اصول و روش‌های علوم مهندسی و زیستی به‌منظور حفظ، بازسازی، بهبود، اصلاح و جایگزینی بافت‌های آسیب‌دیده بدن، از منابع طبیعی و مصنوعی در شرایط آزمایشگاهی و برون‌تنی به‌منظور قرارگیری



شکل ۲- اصول اساسی در رویکرد مهندسی بافت با به‌کارگیری سلول، داربست و عامل رشد.

Fig. 2. Basic principles in tissue engineering approach using cell, scaffold and growth factor.



شکل ۱- سیر تکاملی استفاده از زیست‌مواد در کاربردهای ارتوپدی.

Fig. 1. Evolution of the use of biomaterials in orthopedic applications.

دست رفته عمل کند و به جراحی دوباره نیز نیازی نباشد [۹، ۲]. مطابق مطالب پیش گفته، امروزه کاربرد پلیمرهای زیست تخریب پذیر یا ترکیبی از این پلیمرها و سرامیک‌ها، فلزات یا کربن به عنوان کامپوزیت‌ها در مهندسی انواع بافت بدن انسان رایج شده است. مسئله مهم در مهندسی بافت، طراحی داربست با خواص مدنظر است. به تازگی پلی استرهای آلیفاتیک زیست تخریب پذیر، به دلیل اینکه می‌توانند در شرایط کنترل شده تولید شوند و تعداد بیشتری از ویژگی‌های فیزیکی و مکانیکی پیش‌بینی پذیر با تکرارپذیری زیاد را در مقایسه با سایر خانواده‌های پلیمرهای زیست تخریب پذیر نشان دهند، برای ساخت داربست‌های پلیمری و کامپوزیتی مورد توجه قرار گرفته‌اند. افزون بر آن، برتری دیگر استفاده از این پلیمرها، کنترل ناخالصی‌هاست. بنابراین، با تولید پلی استرهای با خلوص بیشتر، احتمال ایجاد سمیت، ایمنی‌زایی، التهاب و عفونت در بدن انسان و جایی که داربست قرار گرفته، به کمترین مقدار می‌رسد. همچنین، این پلی استرهای زیست‌سازگار و زیست تخریب پذیر خواص زیستی زیادی نیز نشان داده‌اند. این گروه از پلیمرهای زیست‌سازگار، به دلیل ساختار شیمیایی و گروه‌های عاملی در دسترس آن‌ها، قابلیت طراحی و اصلاح شیمیایی برای ایجاد مقدار زیست تخریبی قابل پیش‌بینی و متناسب با رشد بافت و نیز قابلیت آمیختن (blending) و کامپوزیت شدن با سایر پلیمرها و تقویت کننده‌ها برای تنظیم بیشتر خواص فیزیکی و مکانیکی مورد نیاز و متناسب با بافت از دست رفته را دارند [۱۱، ۱۰]. مقاله حاضر با در نظر گرفتن اهمیت پلی استرهای استفاده شده در زیست‌مواد، به ویژه زمینه‌های پژوهشی مهندسی بافت و پزشکی ترمیمی و با این هدف ارائه شده است. تاکنون مقاله مروری با تمرکز بر خواص فیزیکی، مکانیکی و زیستی پلی استرهای مصرفی در زیست‌مواد و نیز روش‌های متنوع اصلاح فیزیکی و شیمیایی آن‌ها در سال‌های اخیر به منظور طراحی داربست برای کاربرد در مهندسی انواع بافت منتشر نشده است.

۲- استفاده از پلی استرهای آلیفاتیک در مهندسی بافت طی سال‌های اخیر

واکنش شیمیایی گروه‌های کربوکسیلیک اسید و الکل به تشکیل پیوندهای استری منجر می‌شود. در واقع، پلی استرها درشت مولکول‌هایی هستند که از به هم پیوستن مونومرها از راه پیوند استری حاصل می‌شوند. پیوندهای استری قابلیت تخریب در مجاورت آب (آب‌کافت) و آنزیم‌های استراز و در نهایت تولید

محصولات متابولیسی طبیعی را دارند. در نتیجه، به دلیل وجود هر دو عامل گفته شده در بدن می‌توان ویژگی زیست تخریب پذیری را به این درشت مولکول‌های استری اضافه کرد. سازوکار تخریب پلی استرها می‌تواند سطحی، توده‌ای یا هر دو باشد. این گروه از پلیمرها، اغلب آب‌گریز و دارای قابلیت کنترل خواص مکانیکی و فیزیکی هستند. یکی از جنبه‌های زیست‌سازگاری، هم‌خوانی خواص مکانیکی و زیستی زیست‌مواد با بافت آسیب‌دیده است که پلی استرها به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد گفته شده، قابلیت زیادی را برای ایجاد خواص مدنظر و منطبق با بافت دارند. زیست‌سازگاری و قابلیت کنترل زیست تخریب پذیری پلی استرها با تنظیم تخریب داربست‌های ساخته شده از این مواد متناسب با رشد بافت، به همراه قابلیت کنترل سایر ویژگی‌های فیزیکی شیمیایی و قابلیت تغییر خواص یا اصلاح پذیری به دلیل واکنش پذیری زیاد گروه‌های شیمیایی در دسترس، اهمیت این گروه از پلیمرها را برای کاربردهای مهندسی بافت نشان می‌دهد [۱۲]. جدول ۱ مهم‌ترین پلی استرهای آلیفاتیک استفاده شده در مهندسی بافت همراه با مقایسه‌ای تقریبی از خواص آن‌ها را نشان می‌دهد. با به کارگیری هر یک از این پلیمرها و با ساخت انواع داربست‌ها، می‌توان داربستی با خواص منطبق بر بافت آسیب‌دیده طراحی کرد.

ماهیت داربست‌های پلی استری به کاررفته در مهندسی بافت می‌تواند طبیعی، سنتزی یا ترکیبی باشد. با توجه به خواص مورد انتظار و منطبق بر بافت مدنظر، هر یک از انواع پلی استرها می‌توانند به کار گرفته شوند. به طور کلی، عوامل زیادی در ایجاد داربست با خواص مکانیکی و زیستی مدنظر اثرگذارند. گفته می‌شود، خواص مکانیکی نقش بسزایی در انتخاب نوع پلی استر برای ساخت داربست‌های مهندسی بافت دارد. از این رو، شناخت خواص مکانیکی پلیمرها و راه‌های اصلاح و تغییر آن به سمت مختصات لازم و متناسب با محل به کارگیری داربست و نیز عملکرد مکانیکی انواع بافت‌های بدن، مهم تلقی می‌شود. اگر استحکام مکانیکی داربست با بافت هدف منطبق نباشد، اختلالی در سازوکار بازسازی طبیعی و مهندسی شده ایجاد می‌شود که یکی از مهم‌ترین مشکلات در بازسازی و ترمیم بافت آسیب‌دیده است [۱۳]. جدول ۲ خواص مکانیکی برخی از بافت‌های بدن را نشان می‌دهد. یکی دیگر از عامل‌های ضروری و مهم برای طراحی داربست‌های پلیمری، مقدار تخریب است. داربست به عنوان پشتیبان ساختاری، فیزیکی و مکانیکی، نقش مهمی را در تشکیل بافت جدید طی زمان ایفا می‌کند. به طوری که سرعت تخریب داربست باید برابر با سرعت رشد بافت جدید در حال رشد درون آن باشد. اگر این مهم اتفاق نیفتد، داربست نمی‌تواند به درستی نقش خود

جدول ۱- مقایسه تقریبی خواص مهم‌ترین پلی‌استرهای آلیفاتیک استفاده‌شده در مهندسی بافت.

Table 1. Approximate comparison of properties of the most important aliphatic polyesters used in tissue engineering.

پلیمر	ماهیت	زیست‌سازگاری	خواص مکانیکی	نوع تخریب	مقدار تخریب
PLA	سنتزی	زیاد	زیاد	توده‌ای	نسبتاً کم
PGA	سنتزی	زیاد	زیاد	توده‌ای	زیاد
PLGA	سنتزی	زیاد	نسبتاً زیاد	توده‌ای	نسبتاً زیاد
PCL	سنتزی	زیاد	متوسط	سطحی-توده‌ای	کم
PHA	نیمه‌طبیعی	زیاد	متوسط	سطحی-توده‌ای	متوسط

مشکل را حل کند. از روش‌های اصلاح شیمیایی و فیزیکی متفاوتی برای افزایش فعالیت زیستی پلی‌استرها استفاده می‌شود. برخلاف اصلاح شیمیایی که در آن ساختار مولکولی پلیمر تغییر می‌کند، در اصلاح فیزیکی ساختار مولکولی پلیمر تغییر نمی‌یابد. بنابراین، اصلاح فیزیکی شامل ترکیب کردن جزئی اضافی با پلیمر است. اصلاح شیمیایی نیز با دو روش کopolymer شدن و اصلاح زنجیر پلیمری انجام می‌شود. در واقع، اصلاح پلی‌استرها، برای بهبود خواص مکانیکی و زیستی ضروری است [۱۲].

یکی از راهکارهای اصلاح فیزیکی برای بهبود خواص زیستی و برهم‌کنش‌های سلولی، ترکیب پلیمرهای طبیعی از قبیل پروتئین‌ها، پلی‌پپتیدها و پلی‌ساکاریدها با پلی‌استر انتخاب‌شده برای ساخت داربست است. همچنین، اولین روش برای ایجاد اصلاح شیمیایی به منظور افزایش آب‌دوستی سطح پلیمر و زیست‌سازگاری داربست‌های پلی‌استری، آب‌کافت با باز (قلیا) برای ایجاد محل‌های فعال و آماده جذب آب و برهم‌کنش با پروتئین‌ها و اینتگرین‌هاست. در واقع، اینتگرین‌ها پروتئین‌های سطح سلولی هستند که در ایجاد اتصال سلول با داربست به‌عنوان ECM برای افزایش زیست‌سازگاری، نقش مهمی را ایفا می‌کنند. اتصال این گیرنده‌های سلولی با داربست موجب ارسال پیام به داخل سلول و در نهایت سبب تنظیم شکل سلول، مهاجرت، چسبندگی، تکثیر و تمایز سلولی می‌شود. با

را به‌عنوان پشتیبان داشته باشد. به‌طور کلی، سرعت تخریب تحت تأثیر عوامل زیادی است. از جمله این عوامل می‌توان به ماهیت پلیمر به‌کاررفته برای ساخت داربست، شکل‌شناسی، درصد ترکیب اجزا، وزن مولکولی، بلورینگی، ساختار و ویژگی‌های مولکولی، درجه جهت‌گیری زنجیر، ضخامت داربست، خواص سطحی داربست و در نهایت شرایط محیطی اشاره کرد. مقدار استحکام مکانیکی نیز تابعی از مقدار تخریب است. تمام این عوامل با مقدار تخریب داربست ارتباط و هم‌بستگی مستقیم یا غیرمستقیم دارند. به‌عنوان مثال، داربستی با وزن مولکولی زیاد پلیمر، به‌دلیل زنجیرهای پلیمری بلند، به تخریب آهسته‌تری منجر می‌شود. با وجود این، اثر درجه بلورینگی انواع پلی‌استرها بر مقدار تخریب داربست‌های ساخته‌شده، هنوز یکی از بحث‌برانگیزترین مباحث این حوزه است [۱۵].

داربست‌های پلی‌استری به‌جز داشتن خواص مکانیکی مطلوب و نقش پشتیبان برای بافت در حال رشد، باید خواص زیستی مناسب برای سلول‌های بارگذاری‌شده درون خود یا سلول‌هایی را نیز داشته باشند که قرار است، داخل بدن روی داربست مهاجرت کنند. به‌طور کلی، پلی‌استرها به‌دلیل خاصیت آب‌گریزی، امکان چسبندگی مناسب سلولی به داربست یا رفتار برهم‌کنش سلولی مناسب را ندارند، اما اصلاح این پلی‌استرها به‌واسطه وجود گروه‌های شیمیایی در دسترس و سایر ویژگی‌های این گروه از پلیمرها، تا حدود زیادی می‌تواند این

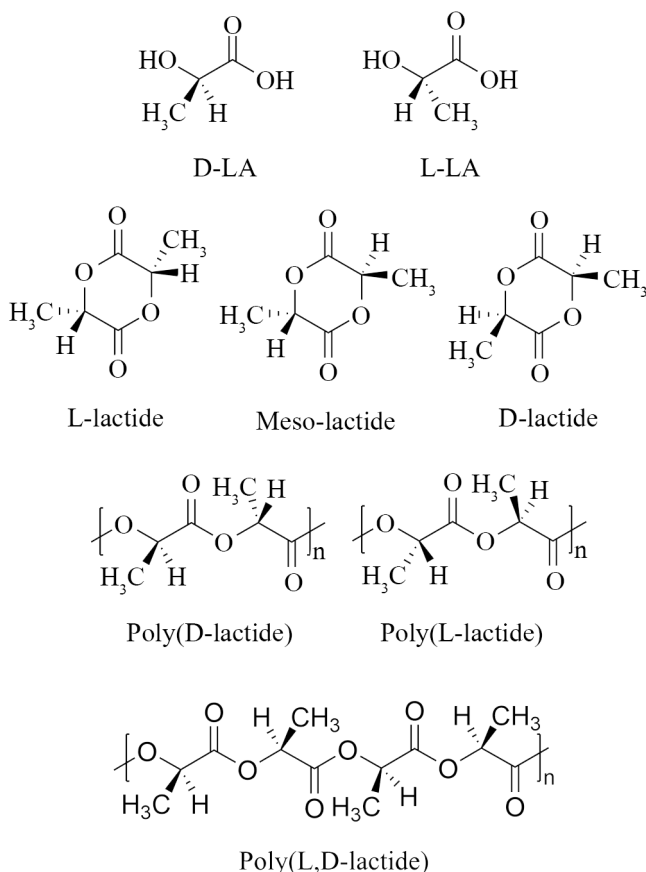
جدول ۲- خواص مکانیکی برخی از بافت‌های انسانی [۱۴].

Table 2. Mechanical properties of some human tissues [14].

کشش در نقطه شکست، ϵ_m (%)	استحکام کششی نهایی، σ_m (MPa)	مدول کششی، E (MPa)	نوع ماده
۲۵	۲	۴۸۳	استخوان اسفنجی
۱۵-۲۰	۱۰-۴۰	۱۰-۱۰۰	غضروف
۱۲۰۰	۱	۶-۲	قلبی عروقی

عمده به مخلوط راسمیک غیرفعال نوری یا شکل مزو (meso) منجر می شود. گفتنی است، خلوص نوری می تواند بر برخی خواص از جمله درجه بلورینگی و زیست تخریب پذیری اثرگذار باشد. همچنین، بلورش PLA می تواند به سه شکل α ، β و γ به ترتیب با دماهای ذوب ۱۸۵، ۱۷۵ و 235°C باشد [۱۷-۱۹]. شکل ۳ ساختارهای فضایی PLA و مونومرهای مربوط را نشان می دهد.

روش های متنوعی برای سنتز PLA از LA وجود دارد، اما هیچ یک از این روش ها ساده و راحت نیستند. در برخی از این روش ها به استفاده از کاتالیزگر در شرایط کنترل شده دما، فشار، pH و زمان پلیمر شدن طولانی نیاز است که مصرف انرژی زیادی دارد. مهم ترین روش تهیه PLA، پلیمر شدن حلقه گشای مونومرهای حلقوی دی لاکتید به همراه کاتالیزگر فلزی است (شکل ۴) [۱۸، ۲۰]. برای انتخاب پلی استر برای ساخت داربست های مهندسی بافت، انطباق استحکام مکانیکی داربست با بافت هدف ضروری است. جدول ۳ خواص مکانیکی PLA برای مقایسه با بافت های معرفی شده



شکل ۳- ساختارهای فضایی لاکتیک اسید (LA) و پلی (لاکتیک اسید) (PLA) [۱۸].

Fig. 3. Stereo-structures of poly(lactic acid) (PLA) and lactic acid (LA) [18].

قرار دادن موتیف (motif) آرژینین-گلیسین-آسپارتیک اسید (RGD) روی ماتریس پلی استر انتخاب شده، اتصال و ارتباط داربست پلیمری با اینتگرین بیشتر می شود و داربست قابلیت تقلید از ECM طبیعی را پیدا می کند [۱۶]. اگرچه روش اصلاح شیمیایی با آب کافت پلی استر برای ایجاد محل های فعال، شامل برتری هایی می شود، اما احتمال انجام واکنش های جانبی نظیر گسستگی و کوتاه شدن زنجیرهای پلیمری و راسمیک شدن پلیمرهای فعال نوری وجود دارد. بنابراین، عامل دار کردن پلیمرها پس از پلیمر شدن به عنوان روشی عملی برای اصلاح شیمیایی پلی استر برای ایجاد ساختارهای سه بعدی پیشنهاد نمی شود. امروزه استفاده از روش های اصلاح شیمیایی پیشرفته مانند کوپلیمر شدن که موجب تنظیم و بهبود ویژگی های فیزیکی و زیستی ساختارهای سه بعدی داربست های پلی استری می شود، برای گستره وسیعی از کاربردهای پزشکی رایج شده است [۱۶].

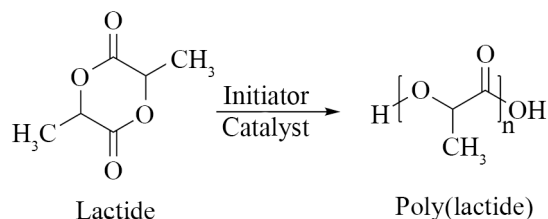
۲-۱ پلی (لاکتیک اسید)

پلی (لاکتیک اسید) یا پلی لاکتید (PLA) نوعی پلی استر آلیفاتیک آب گریز بر پایه اسیدهای هیدروکسی آلکانوئیک است که جزء پلی استرهای گرم انرم طبقه بندی می شود. از آنجا که پلی استر PLA به همراه پلی کاپرولاکتون (PCL) و پلی گلیکولید (PGA) به عنوان زیست مواد زیست سازگار سنتزی مهم شناخته می شوند، تأییدیه سازمان جهانی دارو و غذای آمریکا (FDA) را نیز برای استفاده بالینی دارند. اکثر پلی استرها از مونومرهای حاصل از منابع کربوهیدراتی نفتی به دست می آیند. با وجود این، در دهه های اخیر تلاش بسیاری برای استفاده از منابع تجدید پذیر و پایدار برای ساخت پلی استرها از قبیل PLA انجام شده است. PLA سه ایزومر فضایی دارد که دو ایزومر آن با نام های پلی (-S-)-L-لاکتید (PLLA) چپ بر نور قطبیده و پلی (+-)-D-لاکتید (PDLA) راست بر نور قطبیده، هر دو فعال نوری بوده و مخلوط راسمیک PDLLA غیرفعال نوری است. PLA از مونومرهای لاکتیک اسید (LA) حاصل می شود. از نظر ماهیت اسیدی آلی با نام ۲-هیدروکسی پروپیونیک اسید و فرمول شیمیایی $\text{CH}_3\text{CHOHCOOH}$ است. Scheele Carl در سال ۱۹۷۰، LA را از شیر ترش کشف کرد. روش سنتی تهیه LA، تخمیر قندهای به دست آمده از منابع تجدید پذیر از قبیل شکر، نشاسته ذرت و نیل شکر است. بدین دلیل از PLA به عنوان یکی از پلیمرهای دوست دار محیط زیست نیز نام برده می شود. همچنین، LA با سنتز شیمیایی از منابع تجدیدناپذیر نفتی نیز قابل تهیه است. تهیه PLA از LA به دست آمده از تخمیر میکروبی به طور عمده به ایزومرهای فعال نوری L-LA و D-LA و نیز LA حاصل از سنتز شیمیایی به طور

مقدار و سازوکار تخریب و نیز رفتار تخریبی پلیمر و محصولات حاصل از تخریب داربست‌های پلیمری نیز همانند آنچه که پیش‌تر گفته شده است، از مهم‌ترین عوامل در طراحی داربستی با مقدار تخریب متناسب با بافت هدف است. مطالعات بی‌شماری برای کنترل سرعت تخریب PLA در شرایط درون‌تنی انجام شده است. این مطالعات به مقدارهای تخریب متفاوت برای مثال ۵۰٪ طی ۱-۲ سال یا ۹۸٪ طی ۱۲ ماه دست یافتند. همچنین، قدرت اسیدی محصولات حاصل از تخریب PLA، ۳/۸۵ و ۳/۰۸ گزارش شده است [۱۴].

ویژگی‌های منحصر به فرد PLLA باعث شده تا کاربردهای متنوعی برای این پلی‌استر زیست‌تخریب‌پذیر گرمانرم و فعال نوری در زمینه‌های پزشکی در نظر گرفته شود. اگرچه PLLA به دلیل سختی و استحکام زیاد برای کاربردهای همراه با تحمل بار مانند صفحه‌ها و پیچ‌های ارتوپدی ترجیح داده می‌شود، با وجود این، مشکلاتی برای استفاده از این پلی‌استر در سایر کاربردهای پزشکی و بحث‌شده وجود دارد. سرعت تخریب آهسته، درجه بلورینگی زیاد و آب‌گریزی از جمله این مشکلات هستند. برای برطرف کردن این مشکلات می‌توان از ترکیب مونومرهای فعال نوری L,D-لاکتیک اسید برای سنتز PLA به منظور افزایش سرعت تخریب استفاده کرد. در واقع، پژوهشگران برای تهیه PLA با توجه به خواص لازم برای کاربردهای مختلف، روش‌های متنوعی را بررسی کردند [۲۲]. بنابراین، نبود کنترل آسان سرعت تخریب، آب‌دوستی ضعیف، سختی زیاد و نبود انعطاف‌پذیری در برخی موارد و نیز تنظیم‌نشدن آسان بلورینگی و وزن‌های مولکولی دلخواه و موارد بسیار دیگری، سبب شده است تا پژوهش‌های بسیاری از پژوهشگران در سراسر دنیا بر این موضوع متمرکز شود. با اضافه کردن نانوپرکننده‌ها، آمیخته‌سازی با سایر پلیمرها و روش‌های متعدد دیگری می‌توان این مشکلات را برطرف کرد. البته این مسئله تا حدودی به همه پلیمرها مربوط است که PLA نیز از این قاعده مستثنا نیست.

برای ایجاد خواص مکانیکی و زیستی مناسب در پلیمر PLA، می‌توان از روش‌های اصلاح فیزیکی و شیمیایی متنوعی استفاده کرد. PLA افزون بر داشتن ساختار بلوری، پیکربندی کایرال، ماهیت



شکل ۴- سنتز PLA با پلیمر شدن حلقه‌گشا.

Fig. 4. Synthesis of PLA by ring-opening polymerization.

در جدول ۲ را نشان می‌دهد. مطابق با نکات گفته‌شده، شناخت خواص مکانیکی، راهکارهای اصلاح و تغییر پلی‌استرها و نیز عملکرد مکانیکی انواع بافت‌های بدن، مهم و ضروری است [۱۳]. تاریخچه گرمایی و بحث شیمی فضایی در فرایند سنتز PLA نقش مهمی در درجه بلورینگی این پلی‌استر سنتزی ایفا می‌کند. از آنجا که درجه بلورینگی نیز به‌طور کلی بر سایر خواص پلیمر اثرگذار است، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت، دو موضوع بیان‌شده می‌تواند افزون بر درجه بلورینگی، بر سایر خواص نیز اثرگذار باشد و با توجه به کنترل آن، PLA با خواص لازم در کاربرد مدنظر تهیه کرد. پلی‌لاکتید با خلوص بیش از ۹۰٪ از PLLA، بلوری است. با کاهش درصد PLLA در پلی‌لاکتید، کاهش در دمای ذوب (T_m) و دمای انتقال شیشه‌ای (T_g) دیده می‌شود. PLLA پلیمری نیمه‌بلوری با دمای ذوب حدود $170-180^\circ\text{C}$ است. اگر این پلیمر چپ‌گردان نور قطبیده با ایزومر آینه‌ای (enantiomer) راست‌گردان یعنی PDLA ترکیب شود، PDLA حاصل می‌شود که با افزایش مقاومت گرمایی همراه است. T_g نیز بر خواص فیزیکی از قبیل چگالی، ظرفیت گرمایی و خواص مکانیکی و رئولوژیکی PLA اثر می‌گذارد. از آنجا که در دمای یکسان یا بیش از دمای T_g ، تغییرات چشمگیری در تحرک زنجیر پلیمری دیده می‌شود، می‌توان نتیجه گرفت، در پلیمر بی‌شکل PLA، این دمای یکی از مهم‌ترین پارامترهای این نوع پلیمر است. در پلیمر نیمه‌بلوری PLA، هر دو دمای T_m و T_g از مهم‌ترین عامل‌های فیزیکی برای پیش‌بینی رفتار پلیمر و در نهایت طراحی پلیمر با خواص لازم است [۱۸].

جدول ۳- خواص مکانیکی PLA [۱۹،۲۱].

Table 3. Mechanical properties of PLA [19,21].

ازدیاد طول در نقطه شکست، ϵ_m (%)	استحکام کششی، σ_m (MPa)	مدول، E (MPa)	دمای ذوب ($^\circ\text{C}$)	دمای انتقال شیشه‌ای ($^\circ\text{C}$)	ماده
۶	۲۸-۵۰	۱۲۰۰-۲۷۰۰	۱۶۰-۱۸۰	۵۵-۸۰	PLLA
۶	۲۹-۳۵	۱۹۰۰-۲۴۰۰	بی‌شکل	۴۳-۵۳	PDLA

سدیم گلیسروفسفات (GF) و L-لاکتیک اسید یاف متخلخل و آب‌دوست برای کاربردهای مهندسی بافت حاصل شد. در این مطالعه مشخص شد، با تغییر درصد کومونومر GF در کوپلیمر مربوطه، می‌توان زبری سطح، توزیع و درصد تخلخل و در نهایت آب‌دوستی یاف را بهبود بخشید [۳۲].

همچنین در بسیاری از مطالعات در حوزه شیمی سبز، تلاش برای حذف حلال‌های آلی و تولید شکل‌های مختلف محلول در آب از PLA با پیوندزنی این پلی‌استر با مولکول‌های مختلف انجام شد. در این راستا، با اتصال PLA به زنجیر اصلی کیتوسان (PLA پیوندشده با کیتوسان) می‌توان به ترکیب پلیمری حلال‌پذیر در محلول‌های آبی با pH اسیدی، برای موارد تزریقی دست یافت [۴۲]. در واقع، با اصلاح شیمیایی PLA، افزون بر تنظیم خواص مکانیکی و زیستی متناسب با کاربردهای مختلف پزشکی، می‌توان هیدروژل‌های تزریقی‌پذیر تولید کرد. در یکی از این پژوهش‌ها، با تمرکز بر روش پلیمر شدن حلقه‌گشا، کوپلیمر PLA با هیدروکسی‌اتیل متاکریلات (HEMA) تهیه شد. سپس، با اصلاح شیمیایی بیشتر، این کوپلیمر به انواع پلیمرهای محلول در آب، حساس به دما و واکنش‌دهنده با پروتئین تبدیل شد [۱۴]. در مطالعات بعدی، از این پلیمرها برای کاربردهای بازسازی استخوان و غضروف استفاده شد [۱۴، ۴۳]. PLA برای بازسازی بسیاری از بافت‌ها، از جمله عصب، استخوان، قلب و عروق نیز به کار گرفته شده است [۴۴-۴۷].

۲-۲- پلی (گلیکولیک اسید) و پلی (لاکتیک-CO-گلیکولیک اسید)
پلی (گلیکولیک اسید) (PGA) نوعی پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر گرم‌انرم است که ساده‌ترین ساختار پلی‌استری آلیفاتیک خطی را دارد. به دلیل اینکه PGA جزو پلیمرهای سنتزی به‌شمار می‌آید، قابلیت طراحی و تنظیم دقیق از نظر اندازه و مقدار تخلخل، سرعت تخریب و سایر خواص فیزیکی و شیمیایی را دارد و تولید انبوه آن از تکرارپذیری زیادی در خواص تنظیم‌شده برخوردار است. همچنین، این پلیمر سنتزی دارای قابلیت شکل‌پذیری راحت مطابق با بافت هدف بوده و برخلاف پلیمرهای طبیعی، احتمال انتقال بیماری در آن بسیار کم است. یکی از ابزارهای بسیار کارآمد برای تنظیم خواص مکانیکی و فیزیکی داربست تهیه‌شده برای بافت هدف، استفاده از روش‌های مختلف سنتز است. به بیانی بهتر، ساختار مولکولی، وزن مولکولی و موارد دیگر که به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم بر خواص پلیمر تهیه‌شده اثرگذار است، به‌آسانی در فرایند سنتز تنظیم می‌شوند. روش‌های پلیمر شدن تراکمی و حلقه‌گشا دو روش رایج برای سنتز این پلیمر از مونومر گلیکولیک اسید (GA) تلقی می‌شوند. به‌طور کلی، روش تراکمی به پلیمر با وزن مولکولی کمتر و روش حلقه‌گشا برای مونومر

آب‌گریز و پاسخ‌کشیدگی نهایی کم (حدود ۱۰٪)، به دلیل تخریب در شرایط درون‌تنی و آزادکردن محصولات حاصل از تخریب اسیدی، با کاهش شایان توجه pH بافت‌های اطراف همراه است و باعث ایجاد التهاب و عوارض بالینی بافت‌مردگی (necrosis) و تأخیر در التیام می‌شود. همچنین، این پلی‌استر همانند سایر پلی‌استرها، بدون محل‌های موتیف سلولی درون ساختار است که این موارد لزوم اصلاح پلی‌استرها و PLA را نشان می‌دهد. بنابراین، اصلاح PLA به دلیل افزایش آب‌دوستی، افزایش پاسخ‌کشش نهایی، بهبود زیست‌فعالی، افزایش تعداد محل‌های موتیف سلولی درون ساختار پلیمر و مواردی از این نوع ضروری است [۲۳، ۲۴]. جدول ۴ خلاصه‌ای از روش‌های اصلاح شیمیایی و فیزیکی PLA را نشان می‌دهد.

ترکیب پلیمرهای طبیعی از قبیل پروتئین‌ها، پلی‌پپتیدها و پلی‌ساکاریدها با PLA، یکی از راهکارهای اصلاح فیزیکی است. در سال ۲۰۱۴ میلادی، Tanase و همکاران [۲۹] با اصلاح فیزیکی PLA به کمک ترکیب کردن با کیتوسان و کراتین، خواص مکانیکی و زیستی آن را بهبود بخشیدند که موجب افزایش تکثیر و زنده‌مانی سلول‌های مربوط به رده سلولی *استئوسارکوما* (Osteosarcoma) انسانی روی کامپوزیت مزبور شد. در همان سال Serra و همکاران [۲۷] دریافتند، اگرچه افزودن PEG به PLA، موجب کاهش عملکرد مکانیکی پلی‌استر اصلاح‌شده می‌شود، اما افزایش آب‌دوستی سطح داربست پلی‌استری و در نتیجه رفتار زیستی داربست در شرایط برون‌تنی را به‌دنبال دارد. بنابراین، اصلاح سطحی PLA از راه ترکیب با پلیمرهای طبیعی، با وجود اثر منفی بر خواص مکانیکی، اثرهای مثبتی بر بهبود خواص زیستی و تمایز سلولی در داربست مربوط دارد. برای حل این مشکل و افزایش خواص مکانیکی، زیست‌فعالی و تحریک رشد استخوانی در کاربردهای بافت استخوان، می‌توان سرمایه‌های زیست‌فعال را به‌عنوان تقویت‌کننده در فاز ماتریس PLA اضافه کرد. با توجه به روش سنتزی انتخاب‌شده برای سرمایه‌های زیست‌فعال از قبیل HAP و β -تری‌کلسیم فسفات (β -TCP) می‌توان شکل‌شناسی [۳۹] و در پی آن خواص مکانیکی، فیزیکی و زیستی کامپوزیت نهایی دارای این ذرات را تقویت کرد [۴۰]. برخی از مطالعات نیز اثر این سرمایه‌های زیست‌فعال بر خنثی کردن محیط اسیدی ناشی از تخریب پلی‌استر و افزایش زیست‌فعالی این دسته از پلیمرها را بررسی کرده‌اند [۴۱]. این موضوع نیز اثبات شده است که تخریب ذرات سرمایه‌های می‌تواند محیط اسیدی حاصل از تخریب پلی‌استرها را خنثی کند.

کوپلیمر شدن نیز از راهکارهای کارآمد و مؤثر اصلاح شیمیایی برای تنظیم و بهبود ویژگی‌های فیزیکی و زیستی PLA متناسب با بافت هدف است. در پژوهشی در سال ۲۰۱۸ گزارش شد، با کوپلیمر شدن

جدول ۴- اصلاح PLA و بهبود خواص مکانیکی و زیستی.

Table 4. Modification of PLA and improvement of mechanical and biological properties.

مرجع	نتایج	کاربرد	اصلاح کننده
۲۵	(+) تنظیم خواص مکانیکی، زبری سطح، تکثیر و مهاجرت سلولی با تغییر درصد ترکیبات	مهندسی بافت	پلی یورتان ^(ب)
۲۶	(+) بهبود شکنندگی، ازدیاد طول و تنظیم خواص مکانیکی (-) منافذ سطح	بافت استخوان	پلی کاپرولاکتون ^(ب)
۲۷	(+) خواص مکانیکی، بازآرایی زنجیرهای پلیمری، آب‌دوستی، مدول کشسانی، سرعت تخریب و راحتی فرایندپذیری	مهندسی بافت	پلی (اتیلن گلیکول) ^(ب) شیشه زیست فعال ^(الف)
۲۸	(+) خواص مکانیکی، خواص ضد باکتریایی، زیست فعالی، آب‌دوستی، مقدار تخریب و چسبندگی سلولی (-) درجه بلورینگی	بافت استخوان	تری کلوسان ^(الف)
۲۹	(+) مدول یانگ، سختی، چسبندگی، زنده‌مانی و تکثیر سلولی (-) استحکام کششی	مهندسی بافت	کیتوسان ^(ب) و کراتین ^(ب)
۳۰	(+) زیست فعالی، تنظیم آب‌دوستی سطح و خنثی سازی محصولات تخریبی اسیدی	بافت استخوان	شیشه زیست فعال ^(الف)
۳۱	(+) زیست فعالی و خنثی سازی محصولات تخریبی اسیدی	بافت استخوان	نانوبلور آپاتیت کربناتی ^(الف)
۳۲	(+) آب‌دوستی، زبری سطح، توزیع و درصد تخلخل	مهندسی بافت	گلیسروفسفات ^(ج)
۳۳	(+) خواص مکانیکی، زیست فعالی و خنثی سازی محصولات تخریبی اسیدی	بافت استخوان	کیتوسان ^(ب) هیدروکسی آپاتیت میله‌ای شکل ^(الف)
۳۴	(+) زیست فعالی و خنثی سازی محصولات تخریبی اسیدی	مهندسی بافت	کلسیم فسفات ^(الف)
۳۵	(+) خواص زیستی و کنترل سرعت تخریب	بافت استخوان	پلی گلیکولید ^(ج)
۳۶	(+) زیست فعالی و خنثی سازی محصولات تخریبی اسیدی	مهندسی بافت	نانولوله هالوسیت ^(الف)
۳۷	(+) رسانندگی الکتریکی، گرانروی، خواص زیستی، چسبندگی و تکثیر سلولی و آب‌دوستی (-) قطر الیاف تولیدشده	بافت استخوان	ژلاتین ^(ب) گرافن ^(الف)
۳۸	(+) آب‌دوستی سطح، زنده‌مانی و چسبندگی سلولی	بافت طحال	پلاسمای اکسیژن سرد ^(د)

(الف) کامپوزیت، (ب) مخلوط، (ج) کوپلیمر، (د) اصلاح سطحی، (+) افزایش و (-) کاهش.

انتقال شیشه‌ای حدود $35-40^{\circ}\text{C}$ است. کاهش وزن مولکولی به کاهش چشمگیر خواص پلی‌استر به‌ویژه کاهش خواص مکانیکی منجر می‌شود. گفته شده است، این پلیمر تأییدشده در سازمان FDA، قابلیت رسیدن با دستگاه الکترورسی را دارد. الیاف پلیمری به‌دلیل جهت‌گیری مولکولی، استحکام مکانیکی بیشتری نشان می‌دهند. جرم مولی این پلیمر نیز در فرایند سنتز با اعمال متفاوت دما، زمان پلیمر شدن، غلظت کاتالیزگر و غلظت هر یک از عوامل انتقال زنجیر پلیمری، تنظیم‌پذیر است [۱۹،۴۸،۴۹].

گلیکولید نیز به پلیمر با وزن مولکولی زیادتر منجر می‌شود. شکل ۵ روش تهیه PGA با دو روش مزبور را به‌صورت طرح‌وار نشان می‌دهد [۴۸].

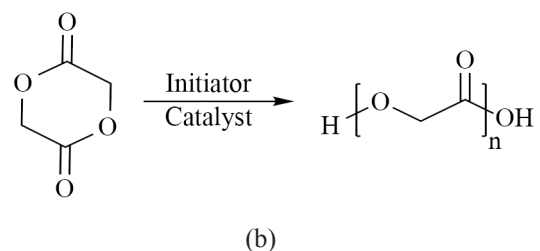
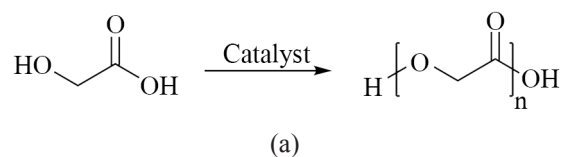
PGA با وزن مولکولی زیاد، به‌دلیل ساختار شیمیایی آن، پلیمری با درجه بلورینگی زیاد (حدود ۴۵-۵۵٪)، سختی حدود ۷ GPa، استحکام کششی زیاد (حدود ۷۰ MPa)، مدول کششی حدود ۶۹۰۰-۸۴۰۰ MPa، کشش در نقطه شکست حدود ۳٪، دمای ذوب حدود $230-220^{\circ}\text{C}$ ، دمای تخریب گرمایی حدود 255°C و دمای

بسیاری می شود. با توجه به قابلیت تنظیم خواص پلیمرهای سنتزی، از این پلیمر در انواع بافت های سخت و نرم استفاده شده است. همچنین این پلیمر با روش های مختلف تولید، به اشکال متنوعی با خواص تقویت شده نیز ساخته شده است. یکی از شکل های فیزیکی رایج برای داربست های بر پایه PGA، الیاف بافته نشده این پلی استر است که اولین بار در گروه پژوهشی Langer و Vacanti در سال ۱۹۹۰ گزارش شد [۶۱،۶۲]. با توجه به گزارش های علمی در این زمینه، از الیاف بافته نشده PGA به طور گسترده در کاربردهای مختلف مهندسی انواع بافت های نرم از قبیل پوست، تاندون، غضروف، قرنیه، رگ های خونی و اعصاب محیطی استفاده شده است. خواص داربست با توجه به بافت هدف تنظیم می شود تا بتواند عملکرد منطبق بر بافت آسیب دیده را برای سلول های مربوط داشته باشد.

کوپلیمر شدن مهم ترین و کارآمدترین روش برای اصلاح شیمیایی و تنظیم خواص در پلیمرهاست. پلی (لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید) (PLGA) یکی از مهم ترین و پرکاربردترین کوپلیمرهای این دسته از پلی استرهاست. PLGA کوپلیمری خطی است که از نسبت های متفاوت مونومرهای LA و GA تهیه می شود. در مطالب پیشین مطرح شد، هوموپلیمر PLA از مونومرهای LA و هوموپلیمر PGA از مونومرهای GA تهیه می شوند. هر یک از این پلیمرها مزایا و معایبی برای کاربردهای مختلف دارند. کوپلیمر شدن یکی از روش های کارآمد برای اصلاح شیمیایی، به منظور برطرف کردن معایب و تنظیم خواص این دو پلیمر متناسب با بافت هدف است. دلایل زیادی برای تهیه کوپلیمر PLGA وجود دارد. مهم ترین دلیل، زیست سازگاری این پلی استرهاست که البته این دو پلیمر و کوپلیمرهای تأیید شده آنها در FDA برای استفاده های بالینی انسانی نیز هستند. با اصلاح این پلی استرهای زیست تخریب پذیر و تهیه PLGA، قابلیت تنظیم سرعت تخریب و خواص مکانیکی با تغییر نسبت های دو کومونومر، افزایش می یابد. تنظیم آب دوستی این کوپلیمر نسبت به هوموپلیمرهای PLA و PGA در نتیجه برهم کنش های داربست با سلول و در نهایت قابلیت بیشتر برای تنظیم خواص زیستی نیز امکان پذیر است. شکل ۶ ساختار شیمیایی PLGA و سنتز آن را نشان می دهد [۴۸].

مشابه با دو پلیمر معرفی شده، انتخاب روش سنتز و اعمال شرایط مختلف حین فرایند سنتز می تواند بر خواص فیزیکی و شیمیایی PLGA اثرگذار باشد. دو روش رایج برای تهیه PLGA از مونومرهای LA و GA شامل پلیمر شدن تراکمی [۶۳،۶۴] و پلیمر شدن حلقه گشا [۶۵،۶۶] از مونومرهای لاکتید و گلیکولید است. به طور کلی، روش اول به پلیمری با وزن مولکولی کمتر و روش دوم نیز به کوپلیمری با وزن مولکولی بیشتر منجر می شود. روش دیگری

PGA که همانند PLA جزو خانواده پلی (آلفا-هیدروکسی اسیدها) طبقه بندی می شود، از آب کافت پیوندهای استری در محیط آبی و نیز با فعالیت آنزیمی، تخریب و محصولات اسیدی حاصل از تخریب در داخل بدن به آب و کربن دی اکسید متابولیسیم شده و در نهایت از بدن انسان دفع می شود [۵۰]. گزارش شده است، PLA بسیار آب گریزتر از PGA با درجه بلورینگی زیاد است. این ویژگی سبب شده است تا سرعت تخریب PLA بسیار آهسته تر از PGA باشد. زمان تخریب این پلیمر در حالت معمولی، در برخی منابع حدود ۳-۱/۵ ماه و در برخی دیگر ۱۲-۶ ماه گزارش شده است [۱۴،۵۱]. سازوکار تخریب PGA همانند سایر پلی استرهای هم رده، توده ای است. این رفتار تخریبی باعث می شود تا در طول تخریب، کاهش وزن مولکولی بدون تغییر در جرم پلی استر دیده شود. عوامل زیادی بر سرعت تخریب اثرگذارند، همان طور که پیش تر نیز گفته شد. برای تنظیم سرعت تخریب PGA، همچون سایر پلی استرهای سنتزی، می توان طی فرایند سنتز این پلی استر یا با اصلاح فیزیکی و شیمیایی پیش از فرایند سنتز یا حین و پس از آن و نیز سایر روش های کارآمد اصلاح شیمیایی یعنی همان کوپلیمر شدن، به این مهم دست یافت [۵۰]. اصلاح فیزیکی و شیمیایی برای طراحی داربستی متناسب با خواص مکانیکی، زیستی و مقدار تخریب مناسب، مورد توجه بسیاری از پژوهشگران سرتاسر دنیاست. انتشار مقاله های پژوهشی در این زمینه نیز درباره پلی استرهای بر پایه PGA طی سال های اخیر رو به افزایش بوده است. در جدول ۵ به برخی از این پژوهش ها طی سال های اخیر برای دست یابی به خواص مدنظر در کاربردهای مختلف مهندسی بافت اشاره شده است. در زمینه مهندسی بافت، از PGA استفاده های



شکل ۵- روش های تهیه PGA با (a) پلیمر شدن تراکمی و (b) پلیمر شدن حلقه گشا.

Fig. 5. Synthesis techniques of PGA by (a) condensation and (b) ring opening polymerizations.

جدول ۵- اصلاح و تنظیم خواص داربست‌های بر پایه PGA با توجه به کاربردهای پیشنهادی.

Table 5. Modification and adjustment of properties of PGA-based scaffolds according to the introduced applications.

مرجع	نتایج	کاربرد	اصلاح کننده
۵۲	(+) زیست سازگاری، چسبندگی سلولی و کیفیت بافت مهندسی شده (-) قدرت اسیدی محصولات حاصل از تخریب و پاسخ التهابی	بافت غضروف	هیالورونیک اسید ^(د)
۵۳	(+) اثر شایان توجه در التیام زخم و تشکیل بافت	بهبود نقص بافت استخوان جمجمه	کلاژن ^(ب)
۵۴	(+) خواص مکانیکی، جذب آب و سرعت تخریب، تنظیم پذیری خواص نهایی داربست، اثر بر تنظیم زمان‌های انجماد حین تهیه داربست برای ایجاد داربستی با تعداد و اندازه منافذ مناسب و به هم پیوسته	مهندسی بافت	پلی کاپرولاکتون ^(ب) پلی (اتیلن اکسید) ^(ب)
۵۵	(+) چسبندگی و تکثیر سلولی، حجم استخوان بازسازی شده پس از ۸ هفته	بافت استخوان	نانوالیاف فیروین ابریشم ^(ب)
۵۶	(+) تشکیل بافت عصب و میانگین تعداد آکسون‌های میلین دار، شاخص فعالیت عصب و سرعت هدایت عصب حرکت	بافت عصب (پیوندعصب)	مجرای کلاژنی ^(ب) عامل رشد ^(الف)
۵۷	(+) خواص شیمیایی و مکانیکی، تنظیم زیست تخریب پذیری، زیست سازگاری، چسبندگی و تکثیر سلولی در مقایسه با اصلاح کننده مجرای کلاژنی و PGA به تنهایی	بافت عصب	کلاژن و نانوشیشه زیست فعال ^(ب)
۵۸	(+) عملکرد فیزیکی، شیمیایی و زیستی داربست، چسبندگی و تکثیر سلولی و زیست سازگاری	اصلاح سطحی داربست‌های مهندسی بافت	پلازما ^(د) و پوشش دهی با پلی لیزین ^(د)
۵۹	(+) مقدار زیست تخریبی، آب دوستی، زنده ماندن و نشاط سلولی، پایداری گرمایی، سفتی، سختی و مقاومت، زیست سازگاری و خواص زیستی و مکانیکی (-) قطر الیاف و سمیت سلولی	بافت استخوان	پلی پروپیلن فومارات ^(ج) گرافن اکسید ^(الف) HAP ^(الف)
۶۰	(+) زیست سازگاری، چسبندگی، زنده ماندن، تکثیر و تمایز سلول‌های استخوانی	بافت استخوان	کلاژن ^(ب) با و بدون پرتودهی فرابنفش ^(د)

(الف) کامپوزیت، (ب) مخلوط، (ج) کوپلیمر، (د) اصلاح سطحی، (+) افزایش و (-) کاهش.

کپسول دار شده با اندازه‌های متفاوت را دارد. این قابلیت نیز بر خواص نهایی پلیمر اثر گذار است.

به دلیل این ویژگی‌ها، PLGA از قابلیت تنظیم خواص بیشتری نسبت به دو پلیمر PLA و PGA برخوردار است. PLGA دارای دمای انتقال شیشه‌ای ۴۵-۵۵°C، استحکام کششی ۴۱/۴-۵۵/۲ MPa، ازدیاد طول ۱۰٪-۳ و مدول ۲/۸-۱/۴ GPa برای نسبت ۵۰:۵۰ است [۵۱]. البته این خواص قابل تغییر و تنظیم متناسب با بافت هدف در شرایط مطرح شده در مطالب قبلی است. یکی دیگر از خواص تنظیم پذیر که اهمیت زیادی دارد، سرعت تخریب پذیری است. این کوپلیمر با آب کافت به وسیله آنزیم‌های استراز تخریب می‌شود. البته در برخی از مطالعات، آب کافت در محیط آبی با سازوکار توده‌ای نیز برای این

نیز برای تهیه کوپلیمر کمتر آلوده شده به وسیله مواد و کاتالیزگرهای شیمیایی، با بهره‌گیری از آنزیم‌ها برای کاربرهای پزشکی وجود دارد که به طور کلی به کوپلیمری با وزن مولکولی کمتر منجر می‌شود [۶۷]. افزون بر اثر انتخاب روش سنتز و شرایط مختلف سنتزی اعمال شده شامل کاتالیزگر و دمای پلیمر شدن بر خواص پلیمر حاصل شده، نسبت‌های متفاوت کومونومرهای LA و GA نیز بر خواص نهایی PLGA اثر گذار است. برخلاف PLA و PGA خالص که حل پذیری کمی دارند، PLGA قابلیت حل شدن در طیف گسترده‌ای از حلال‌های کلردار، تتراهیدروفوران (THF)، استون و اتیل استات (EAC) را دارد [۶۸]. همچنین این کوپلیمر از لحاظ شکل شناسی بی شکل است و قابلیت ایجاد شکل‌ها و اندازه‌های مختلف و حتی به صورت مولکول‌های

به کوپلیمری نیمه بلوری، سخت و شکننده با مقدار نفوذ آب کمتر و در نتیجه سرعت تخریب بسیار آهسته منجر می شود.

۳- توالی قرارگیری کومونومرها در کوپلیمر نهایی: ترتیب توالی کومونومرها ممکن است، به دو حالت ترتیبی یا پشت سرهم و تصادفی انجام شود. در توالی تصادفی برخلاف ترتیبی، کوپلیمری با سرعت تخریب سریع تر به دست می آید.

۴- ماهیت گروه های انتهایی روی زنجیر پلیمری کوپلیمر: گروه های انتهایی ممکن است، گروه استری یا اسیدی باشند. گروه های اسیدی به دلیل جذب آب بیشتر و اثر خودکاتالیزی، موجب افزایش مقدار تخریب در مقایسه با گروه استری می شوند.

۵- شکل، اندازه و محیط اطراف داربست: شکل و اندازه داربست ساخته شده از PLGA به شدت بر سرعت تخریب آن اثر گذارند. هر چقدر نفوذ آب به داخل پلیمر بیشتر و راحت تر باشد، مقدار تخریب افزایش می یابد. محیط اسیدی اطراف پلیمر نیز به دلیل اثر خودکاتالیزی موجب شتاب فرایند تخریب و افزایش آن می شود.

۶- وزن مولکولی پلیمر نهایی: اگرچه با افزایش وزن مولکولی PLGA، T_g افزایش و خواص ترمودینامیکی پلیمر بهبود می یابد، اما افزایش وزن مولکولی، افزایش زمان تخریب پلیمر و کاهش مقدار تخریب را به همراه دارد [۵۱،۷۰].

محصولات اسیدی حاصل از تخریب PLGA، ممکن است، موجب التهاب و پاسخ ایمنی در بدن شوند. برای حل این مشکل و برای تنظیم خواص مکانیکی، زیستی و عملکرد داربست متناسب با کاربرد مدنظر و نیز تنظیم سطح آب دوستی پلیمر برای برهم کنش بهتر با سلول ها و شبیه سازی بهتر ECM، از روش های اصلاح فیزیکی و شیمیایی استفاده می شود. جدول ۶ خلاصه ای از روش های اصلاح شیمیایی و فیزیکی PLGA را معرفی می کند.

یکی از راهکارهایی که برای بهبود و تنظیم خواص مکانیکی PLGA گزارش شده است، اختلاط این پلیمر با پلی (۳-هیدروکسی بوتیرات-CO-۳-هیدروکسی والرات) (PHBV) است. اگرچه PHBV پلیمری شکننده است، اما استحکام مکانیکی زیادی دارد. اختلاط این دو کوپلیمر، برای افزایش مدول فشاری و کششی انجام می شود [۷]. در بسیاری از مطالعات، اختلاط PLGA با پلیمرهای طبیعی نظیر پلی ساکاریدها، پلی پپتیدها و پروتئین ها نیز گزارش شده اند. در یکی از این بررسی ها، برای اصلاح و افزایش برهم کنش با سلول، اختلاط این دسته از پلی استرها با کیتوسان و کراتین مطالعه شده است [۲۹]. برهم کنش داربست با سلول، اهمیت فراوانی دارد. در بررسی دیگری درباره افزایش برهم کنش داربست با سلول و تنظیم سایر خواص، شبکه های بافته شده PLGA با کلاژن نوع ۱ برای کاربردهای بازسازی

کوپلیمر گزارش شده است. محصولات اسیدی حاصل از تخریب نیز شامل LA و GA است. تخریب در محیط آبی شامل چهار مرحله است [۶۹]:

۱- آبیوشی: نفوذ آب به داخل نواحی بی شکل و از بین بردن نیروهای وان دروالسی و پیوندهای هیدروژنی که به کاهش T_g منجر می شود.

۲- تخریب مقدماتی: گسستگی پیوندهای کووالانسی که کاهش در وزن مولکولی پلیمر را به دنبال دارد.

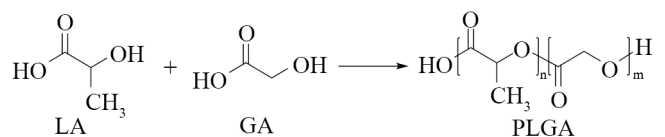
۳- ادامه تخریب: گروه های انتهایی اسیدی کربوکسیلیک با اثر خودکاتالیزی، فرایند تخریب را سرعت می بخشند و در ادامه با گسستگی های بزرگ تر در زنجیر اصلی پلی استر و چندپاره کردن زنجیرهای پلیمری موجب کاهش جرم پلیمر می شوند.

۴- حل پذیری: اولیگومرهای حاصل از مرحله قبلی دچار گسستگی پیوندهای کووالانسی بیشتر شده و به قطعات و مونومرهای حل پذیر در محیط آبی تبدیل می شوند.

عوامل زیادی بر سرعت تخریب این کوپلیمر اثر می گذارند که در ادامه به آن ها اشاره می شود [۵۱،۷۰].

۱- نسبت کومونومرهای GA:LA: از یک سو با افزایش نسبت LA به دلیل ساختار شیمیایی و داشتن استخلاف متیل، آب گریزی کوپلیمر تقویت شده و با جذب آب کمتر، تخریب نیز آهسته تر و زمان تخریب طولانی تر می شود. از سوی دیگر با افزایش GA با وجود تقویت آب دوستی کوپلیمر، به دلیل افزایش بلورینگی و در نتیجه کم شدن نواحی بی شکل، جذب آب و تخریب کمتر می شود. همچنین، با کاهش نسبت کومونومر LA در کوپلیمر نهایی، T_g نیز کاهش می یابد. مطالعاتی که در این زمینه انجام شد، کوتاه ترین زمان تخریب را برای PLGA با نسبت ۵۰:۵۰ ثبت کرده است.

۲- استفاده از کومونومرهای فعال نوری LA: استفاده از مخلوط راسمیک و غیرفعال نوری کومونومر D,L-لاکتیک اسید به کوپلیمری بی شکل منجر می شود و مقدار تخریب نیز افزایش می یابد. در مقابل، استفاده از کومونومر فعال نوری و چپ بر نور قطبیده L-لاکتیک اسید



شکل ۶- طرح وار سنتز PLGA از دو کومونومر گلیکولیک اسید و لاکتیک اسید.

Fig. 6. Schematic of PLGA synthesis by two comonomers of glycolic acid and lactic acid.

جدول ۶- اصلاح و تنظیم خواص داربست‌های بر پایه PLGA با توجه به کاربردهای پیشنهادی.

Table 6. Modification and adjustment of properties of PLGA-based scaffolds according to the proposed applications.

مرجع	نتایج	کاربرد	اصلاح‌کننده
۷۱	(+) مقاومت فشاری، ناهمواری سطح، چسبندگی سلولی و حمایت از رشد سلول، آبدوستی، زنده‌مانی و چسبندگی سلولی	بافت استخوان	میکروکره‌های PHBV ^(الف)
۷۲	(-) میانگین قطر الیاف الکتروریسی‌شده، مقدار درصد تخلخل و خواص مکانیکی	بافت استخوان	ژلاتین ^(ب)
۷۳	(+) زیست‌فعالی، مدول فشاری، چسبندگی، تکثیر، تمایز و زنده‌مانی سلول و افزایش فعالیت آلكالین فسفاتاز (-) درجه بلورینگی	بافت استخوان	نانو HAp ^(الف)
۷۴	(+) خواص مکانیکی شامل استحکام کششی و مدول یانگ، آبدوستی، چسبندگی و تکثیر سلولی (-) میانگین قطر الیاف الکتروریسی‌شده، ازدیاد طول در نقطه شکست و زاویه تماس	بافت عصب	نانوذرات سیلیکا ^(الف) ژلاتین ^(ب)
۷۵، ۷۶	(+) آبدوستی و ترشدگی، گروه‌های کربن-اکسیژن، گروه‌های اسیدی، مقدار گروه‌های قطبی، زبری سطح، چسبندگی و تکثیر سلولی (-) کاهش مقدار گروه‌های قطبی روی سطح و کاهش چسبندگی و وابستگی سلولی با افزایش بیش از حد زمان عمل‌آوری با پلاسما	اصلاح سطحی داربست‌های مهندسی بافت	پلاسمای اکسیژن یا هوا ^(د)
۷۷	(+) تشکیل آپاتیت شبه‌استخوانی روی سطح، استحکام مکانیکی، چسبندگی و تکثیر سلولی و توزیع آپاتیت تشکیل‌شده با گذشت زمان در مجاورت SBF	اصلاح سطحی داربست‌های مهندسی بافت	پلاسمای اکسیژن و SBF ^(د)
۷۸	(+) برهم‌کنش سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان با داربست الکتروریسی‌شده، چسبندگی، توزیع، تکثیر و تمایز سلولی، فعالیت آلكالین فسفاتاز و شبیه‌سازی ECM	بافت استخوان	کلاژن و HAp ^(د)
۷۹	(+) زیست‌سازگاری، زنده‌مانی، تکثیر و تمایز سلولی و خواص مکانیکی (-) واکنش التهابی	بافت استخوان	HAp ^(الف)
۸۰	(+) بهبود شکل‌شناسی داربست و چسبندگی سلولی، تکثیر و تمایز سلولی، زیست‌سازگاری، زیست‌تخریبی، اندازه تخلخل و حساسیت به گرما	مهندسی بافت دندان	پلی‌نیپام PNIPAAM ^(ج)
۸۱	(+) تنظیم زیست‌تخریب‌پذیری و تنظیم خواص مکانیکی	مهندسی بافت	PCL ^(ج)
۸۲	(+) زیست‌سازگاری، زنده‌مانی و چسبندگی سلولی و خواص مکانیکی	بافت وریدی	گرافن ^(الف) ژلاتین ^(ب)
۸۳	(+) زیست‌سازگاری، زیست‌فعالی و رشد سلولی	بافت دندانی	سیلیکا و β -تری‌کلسیم فسفات ^(الف)

(الف) کامپوزیت، (ب) مخلوط، (ج) کوپلیمر، (د) اصلاح سطحی، (+) افزایش و (-) کاهش.

استخوان، کمک شایانی به ترمیم و بازسازی این بافت می‌کند. اگرچه کلاژن نوع ۱ به اصلاح و افزایش خواص زیستی منجر شد، اما داربست مطالعه‌شده، خواص مکانیکی مطلوبی برای بازسازی بافت

بافت استخوان و غضروف مطالعه شدند. چسبندگی، رشد و تکثیر مناسب سلول‌های غضروفی روی داربست‌های سه‌بعدی زیست‌تخریب‌پذیر PLGA، با خواص مکانیکی و عملکرد زیستی منطبق بر بافت غضروف و

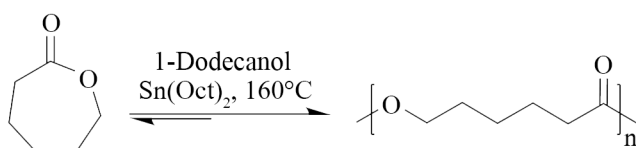
حلال‌های آلی نظیر کلروفرم، دی‌کلرومتان (DCM)، کربن تتراکلرید، بنزن، تولوئن، سیکلوهاگزانون و ۲-نیتروپروپان و دمای 25°C ، حل می‌شود. همچنین، این پلی‌استر حل‌پذیری کمی در استون، ۲-بوتانول، EAC، دی‌متیل‌فرامید (DMF) و استونیتریل (ACN) دارد و در الکل، پترولیوم اتر و دی‌اتیل اتر نیز نامحلول است [۸۹]. شکل ۷ روش صنعتی تهیه PCL از کاپرولاکتون (CL) را برای دست‌یابی به وزن‌های مولکولی زیاد نشان می‌دهد [۸۹].

PCL که پلی‌استری آب‌گریز به‌شمار می‌آید، دارای ماهیتی نیمه‌بلوری است که تا حدی با افزایش وزن مولکولی، درجه بلورینگی آن نیز کاهش می‌یابد. برای وزن مولکولی حدود 44000 g/mol از این پلی‌استر انعطاف‌پذیر، دمای ذوب 57°C و دمای انتقال شیشه‌ای 62°C گزارش شده است. به دلیل کم‌بودن T_g PCL در دمای آزمایشگاه به‌صورت لاستیکی است. از سایر ویژگی‌های PCL، می‌توان به پایداری گرمایی زیاد این پلیمر اشاره کرد. با وجود اینکه پلی‌استرهای آلیفاتیک در دمای 235°C تا 255°C تجزیه می‌شوند، اما این دما برای PCL حدود 250°C است. همچنین، با افزایش وزن مولکولی این پلی‌استر، خواص مکانیکی نیز تا حدی افزایش می‌یابد. گزارش شده است، اگر مقایسه‌ای از لحاظ قدرت خواص مکانیکی میان PCL و PLA در وزن مولکولی مشخص مانند 50000 g/mol انجام شود، PCL خواص مکانیکی ضعیف‌تری را نشان می‌دهد که یکی از دلایل کم‌بودن T_g PCL است. اگرچه PCL درجه بلورینگی بیشتری نسبت به PLLA دارد، اما خواص مکانیکی به عوامل زیادی بستگی دارد. همچنین گزارش شده است، تهیه فیلم‌های پلیمری روش‌های معمول مانند روش قالب‌گیری حلال، برای این پلی‌استر نیمه‌بلوری امکان‌پذیر نیست. زیرا با تبخیر حلال، لایه پلیمری به تکه‌های کوچکی شکسته می‌شود. دلیل این موضوع احتمالاً زیادبودن درجه بلورینگی این هوموپلیمر است [۹۰]. PCL دارای استحکام کششی 16 MPa ، مدول یانگ 400 MPa و ازدیاد طول 120% تا 800% است. درجه بلورینگی این پلیمر نیز از 45% تا 67% گزارش شده است. از عوامل اثرگذار بر خواص مکانیکی داربست‌های تهیه‌شده برای مهندسی بافت می‌توان به وزن مولکولی،

مزبور نداشت. در مطالعه دیگری، از شبکه‌های لایه‌لایه‌شده PLGA-کلاژن برای بازسازی سطح مشترک استخوان-غضروف استفاده شد. در ایجاد ECM مشابه با غضروف استخوان، برای پوشش کامل سطوح شبکه‌های بافته‌شده PLGA، کلاژن با بخار اشباع از گلوآرآلدئید 25% ، پیوندزده شد [۸۴]. در یکی از مطالعاتی که برای بازسازی بافت عصب انجام شد، سطح PLGA با پلی (L-لیزین) به روش امولسیون آب-روغن-آب یا تبخیر حلال، اصلاح شد [۸۵]. اگرچه این اصلاح، خواص مکانیکی را کاهش داد، اما موجب افزایش تمایز سلولی شد. ژلاتین یکی دیگر از مواد طبیعی است که برای اصلاح خواص زیستی پلی‌استرهای سنتزی استفاده می‌شود. از ژلاتین برای افزایش آب‌دوستی PLGA و در نتیجه افزایش برهم‌کنش سلولی داربست استفاده شد [۷۲]. استفاده از پلاسما نیز به منظور اصلاح سطح داربست و افزایش آب‌دوستی، خواص زیستی، مقدار تخریب، در برخی موارد افزایش خواص مکانیکی و ایجاد گروه‌های عاملی برای اتصال کووالانسی و جذب سطحی داربست با انواع پروتئین‌ها، پپتیدها و عامل‌های رشد برای افزایش زیست‌سازگاری، مورد توجه بسیاری از پژوهشگران قرار گرفته است. در یکی از مطالعات به‌منظور تنظیم خواص داربست برای بازسازی تاندون، از پلاسما استفاده شد [۸۶]. در این مطالعه، اصلاح داربست با پلاسما موجب افزایش گروه‌های قطبی اکسیژن‌دار موجود روی سطح، آب‌دوستی، چسبندگی و نفوذ بهتر سلول‌ها شد. بنابراین، به دلیل قابلیت بیشتر تنظیم خواص PLGA نسبت به پلیمرهای PLA و PGA، برای این کوپلیمر کاربردهای زیادی در زمینه‌های مختلف پزشکی، به‌ویژه مهندسی انواع بافت گزارش شده است.

۳-۲ پلی‌کاپرولاکتون

پلی‌کاپرولاکتون (PCL) که جزو خانواده پلی‌استرهای آلیفاتیک دسته‌بندی می‌شود، اخیراً مورد توجه بسیاری از پژوهشگران در جهان واقع شده است. این پلی‌استر زیست‌تخریب‌پذیر، غیرسمی، زیست‌سازگار و تأییدشده توسط FDA برای کاربردهای بالینی انسانی، موضوع بسیاری از مطالعات پژوهشی سال‌های اخیر است. PCL با پلیمر شدن حلقه‌گشا از کاپرولاکتون مربوط با سازوکارهای آنیونی، کاتیونی و رادیکالی و به‌کمک کاتالیزگر تهیه می‌شود [۸۷]. استفاده از روش‌ها یا سازوکارهای مختلف برای تهیه این هوموپلیمر بر وزن مولکولی، توزیع وزن مولکولی و ساختار شیمیایی گروه‌های انتهایی اثرگذار است [۸۷]. وزن‌های مولکولی متفاوتی برای PCL گزارش شده است. معمول‌ترین وزن‌های مولکولی گزارش‌شده، از 3000 g/mol تا 80000 g/mol است که هر یک از این وزن‌های مولکولی به نوع ویژه‌ای تعلق می‌گیرد [۸۸]. PCL در بسیاری از



شکل ۷- روش صنعتی سنتز PCL از کاپرولاکتون.

Fig. 7. Industrial synthesis techniques of PCL from caprolactone.

کرده‌اند [۱۴،۹۲]. همچنین، برخی مطالعات دیگر، مسیر دومرحله‌ای برای تخریب و جذب و دفع این پلیمر را با وجود آب و نبود آنزیم، پیشنهاد داده‌اند. بر این اساس، مرحله اول شامل گسست تصادفی پیوندهای استری و کاهش وزن مولکولی به کمتر از 3000 g/mol با سینتیک مرتبه اول همراه با افزایش بلورینگی و مرحله دوم نیز شامل تخریب داخل سلولی و جذب قطعه‌های کوچک‌تر پلیمر به‌وسیله درشت‌خوارها (macrophage) و سلول‌های بزرگ‌تر و در نهایت جذب و دفع آن است [۹۳-۹۱].

PCL کاربردهای زیادی در مصارف پزشکی دارد. از مهم‌ترین کاربردهای PCL رهایش هوشمند دارو در بدن است. با پیشرفت دانش در زمینه مهندسی بافت و اصلاح پلیمرها برای بهبود و تنظیم خواص برای کاربردهای مختلف، این پلیمر زیست‌سازگار با خواص تنظیم‌پذیر، به‌سرعت به‌عنوان پلی‌استری مناسب برای ساخت داربست‌های مهندسی بافت معرفی شد. قابلیت رسیدن به روش‌های الکتروریسی، تولید آسان و راحت، ارزان و در دسترس بودن PCL موجب شد تا این پلیمر به‌شکل نانوالیاف رسیده‌شده کاربردهای فراوانی در مهندسی بافت داشته باشد. نانوالیاف رسیده‌شده PCL، بلورینگی کمتری نیز دارند. جدول ۷ خلاصه‌ای از روش‌های اصلاح شیمیایی و فیزیکی PCL را معرفی می‌کند.

از آنجا که پلیمرهای طبیعی مانند کلاژن موجب افزایش خواص زیستی می‌شوند [۱۰۷]، این تقویت‌کننده‌های بر پایه مواد طبیعی برای بهبود برهم‌کنش سلولی و آب‌دوستی داربست از نوع PCL به‌کار می‌روند. در یکی از گزارش‌های پژوهشی، اصلاح PCL به‌کمک مخلوط‌شدن با ژلاتین (به‌دست‌آمده از کلاژن درون پوست و استخوان جانوران) و کیتوسان، برای بهبود خواص مکانیکی و زیستی شامل چسبندگی و تکثیر سلولی، برای کاربرد در مهندسی بافت پوست، انجام شده است [۱۰۲]. توجه به پژوهش‌هایی با محوریت تهیه هیدروژل‌های تزریق‌پذیر تشکیل‌شونده درجا با کاربردهای پزشکی و بازسازی بافت به‌دلیل نبود سمیت و وجود حداقل جراحی و درد هنگام جراحی در بیمار، رو به فزونی است. در این راستا، استفاده از PEG به‌عنوان بخش آب‌دوست و پلی‌استرهای زیست‌تخریب‌پذیر به‌عنوان بخش آب‌گریز برای ایجاد قطعه‌های کopolyمیری مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. در دمای محیط این قطعه‌های کopolyمیری به‌دلیل وجود مولکول‌های آب اطراف بخش آب‌دوست، به‌صورت محلول آبی هستند. با تزریق به داخل بدن و محل آسیب‌دیده، به‌دلیل دمای زیاد بدن و حذف آب و نیز ایجاد برهم‌کنش‌های بیشتر بخش‌های پلی‌استری آب‌گریز با یکدیگر، این قطعه‌های کopolyمیری به‌صورت ژل در محل آسیب‌دیده درمی‌آیند. پلی‌استرهایی که بدین منظور استفاده شده‌اند، شامل

درجه بلورینگی و درصد و مقدار تخلخل اشاره کرد [۷۰]. با وجود اینکه PCL محدودیت‌هایی نسبت به سایر پلی‌استرهای آلیفاتیک دارد، اما به دلایل زیادی از قبیل خواص عالی گرانش‌سنجی و رئولوژیکی، زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، ارزانی و در دسترس بودن، فرآوری و تولید آسان در دمای کم و نیز قابلیت بیشتر تنظیم خواص از راه اصلاح فیزیکی و شیمیایی، مورد توجه پژوهشگران و صنایع مختلف قرار گرفته است. به‌عنوان مثال PCL قابلیت اختلاط با پلیمرهای زیادی را برای بهبود خواص مکانیکی و زیستی دارد. همچنین این پلیمر قابلیت زیادی برای کopolyمیرشدن با مونومرهای مختلف به‌منظور نشان‌دادن گستره‌ای از خواص متناسب با کاربرد مدنظر دارد. از جمله پلیمرهای مختلف برای اختلاط می‌توان به سلولوز پروپیونات، سلولوز استات بوتیرات، PLA، PGA و PLGA و از جمله ساختارهای مختلف برای ایجاد انواع کopolyمیر نیز می‌توان به اتیلن اکسید، پلی‌(وینیل کلرید) (PVC)، کلروپرن، اتیلن گلیکول، استیرن، یورتان‌ها و دی‌ایزوسیانات‌ها، تتراهیدروفوران (THF)، دی‌گلیکولید، دی‌لاکتید، والرلاکتون، کاپرولاکتون‌های استخلاف‌دار، ۴-وینیل آنیزول، متیل متاکریلات، پلی‌استیرن (PS) و وینیل استات اشاره کرد [۹۰،۹۱].

PCL پلیمری با سرعت تخریب بسیار آهسته‌تر از PLA، PGA و PLGA است. زمان تخریب PCL به‌قدری طولانی است که گاهی تا چند سال طول می‌کشد تا به‌طور کامل تخریب شود. بدین دلیل PCL پلیمر مناسبی برای کاربردهایی با نیاز به زمان تخریب بلندمدت است. PCL در داخل و نیز خارج از بدن قابلیت تخریب شدن دارد. این پلی‌استر در خارج از بدن مانند محیط‌هایی با وجود قارچ‌ها، کمپوست، لجن فعال، خاک، در مجاورت آنزیم‌ها به‌ویژه آنزیم‌های لیپاز و میکروارگانسیم‌ها، به‌سرعت تخریب می‌شود [۹۱]. به‌طور کلی، سازوکار تخریب در داخل بدن با آب‌کافت و گسست تصادفی پیوند استری این پلیمر است. تخریب در شرایط فیزیولوژیکی بدن و با وجود آب از نوع توده‌ای و با کاهش محسوس وزن مولکولی PCL همراه است. در حالی‌که این تخریب در محیط خارج از بدن و با وجود آنزیم لیپاز، به‌طور عمده از نوع سطحی و با کاهش محسوس وزن پلیمر همراه است. محصولات اسیدی حاصل از تخریب کاپروئیک اسید با قدرت اسیدی حدود $4/88$ است. به‌دلیل تخریب توده‌ای این پلی‌استر در محیط بدن و آزادشدن یکباره این محصولات اسیدی، امکان ایجاد التهاب و پاسخ ایمنی بدن وجود دارد. این محصولات اسیدی، در نهایت با سلول‌ها و چرخه طبیعی بدن، جذب و دفع می‌شوند. برخی از مطالعات، تخریب 60% طی ۴ سال و 1% طی ۶ ماه این پلی‌استر را در شرایط فیزیولوژیکی بدن گزارش

داربستی زیست سازگار با خواص فیزیکی و مکانیکی تنظیم پذیر را برای کاربرد در مهندسی انواع بافت نظیر غضروف، قلب، ماهیچه، تاندون و عصب معرفی کرده اند [۱۴، ۱۰۳].

۲-۴ پلی هیدروکسی آلکانوات ها

پلی هیدروکسی آلکانوات ها (PHA) که جزو خانواده پلی استرهای میکروبی طبقه بندی می شوند، در اوایل دهه ۱۹۲۰ میلادی کشف و تاکنون بیش از ۱۰۰ عضو از این استرهای هیدروکسی آلکانوات ها

PCL و کوپلیمرهای آن با PLA و پلی (تری متیلن کرینات) (PTMC) هستند [۱۰۸]. کوپلیمر شدن PCL با سایر مونومرهای عامل دار نیز به عنوان روشی کارآمد و مؤثر برای اصلاح شیمیایی و تنظیم خواص PCL پیشنهاد شده است. به عنوان مثال، کوپلیمرسازی با مونومرهای لاکتید [۱۰۳]، اتیلن گلیکول [۱۰۹]، اتیلن اکسید، کلروپرن، THF، استیرن، متیل متاکریلات، وینیل استات [۹۰]، مونومتواکسی پلی (اتیلن گلیکول) [۱۱۰]، آکریلوکسی [۱۱۱] و پروپیلن فومارات [۱۰۵] گزارش شده است. Liu و همکاران، با کوپلیمر کردن PCL و PLLA

جدول ۷- اصلاح و تنظیم خواص داربست های بر پایه PCL با توجه به کاربردهای پیشنهادی.

Table 7. Modification and adjustment of properties of PCL-based scaffold according to the proposed applications.

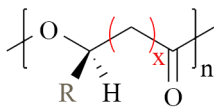
مرجع	نتایج	کاربرد	اصلاح کننده
۹۴	(+) آب دوستی، فعالیت های سلولی به ویژه چسبندگی، مهاجرت و تکثیر سلولی	بافت نرم و سخت	کلاژن (ب)
۹۵	(+) خواص مکانیکی، زیست فعالی، زیست تخریب پذیری و خودترمیمی فیزیکی	بافت استخوان	HAp (الف) UPy (ج)
۹۶	(+) خواص مکانیکی، تکثیر و تمایز سلولی (در صورت استفاده کم از اصلاح کننده)	بافت استخوان	نانولوله کربن چنددیواره (الف)
۹۷	(+) خواص مکانیکی، تنظیم رفتار تخریب با تغییر مقدار اصلاح کننده و زیست فعالی	بافت استخوان	NBG (الف)
۹۸	(+) پیوندهای شبکه ای کراتین داخل پلی استر موجب افزایش خواص مکانیکی و آب گریزی، نامحلولی و نیز برهم کنش سلولی و درصدهای مختلف پوشش دهی با کلسیم فسفات موجب افزایش قابلیت تنظیم رفتار تخریبی و زیست فعالی	بافت استخوان	کراتین (ب) کلسیم فسفات (د)
۹۹	(+) قطر الیاف، زبری سطح، آب دوستی و هدایت استخوانی (نانوهیدروکسی آپاتیت)، خواص ضدباکتریایی (داروی تتراسیکلین)	بافت استخوان	نانو HAp (الف) داروی تتراسیکلین (الف)
۱۰۰	(+) آب دوستی و عملکرد زیستی به ویژه چسبندگی سلولی	بافت قلبی عروقی	ژلاتین (د)
۱۰۱	(+) آب دوستی، چسبندگی و زندهمانی سلولی	بافت عصب	پلاسمای اکسیژن (د)
۱۰۲	(+) آب دوستی، خواص فیزیکی و مکانیکی، چسبندگی و تکثیر سلولی	بافت پوست	کیتوسان و ژلاتین (ب)
۱۰۳	(+) حداکثر تنش کشسان، ازدیاد طول در نقطه شکست، چسبندگی سلولی، زیست سازگاری، تنظیم قابلیت ساخت داربست با چاپگر سه بعدی، تنظیم خاصیت کشسانی و سفتی داربست (-) مدول یانگ، T_g و T_m	بافت نرم	PLLA (ج)
۱۰۴	(+) آب دوستی، مقدار تخریب و تکثیر سلولی	بافت پوست	آلئوئورا (ب)
۱۰۵	(+) تنظیم زیست تخریب پذیری، خواص فیزیکی، T_g و بلورینگی	بافت استخوان، غضروف و عصب	PPF (ج)
۱۰۶	(+) تنظیم خواص مکانیکی و سرعت تخریب، زیست فعالی و زندهمانی سلول	تاندون و رباط	پلی گلیسرول سبکیت (ب) BG (الف)

(الف) کامپوزیت، (ب) مخلوط، (ج) کوپلیمر، (د) اصلاح سطحی، (+) افزایش و (-) کاهش.

نشان می‌دهد [۱۱۵، ۱۱۶].

PHAها خطی و گرمانرم هستند. این پلی‌استرهای متنوع از لحاظ ساختاری، آب‌گریز، غیرسمی، خنثی، پایدار در هوا، پیزوالکتریک، زیست‌تخریب‌پذیر، زیست‌سازگار، فعال نوری و اصلاح‌پذیر به‌وسیله سایر پلیمرها هستند [۱۱۷]. با توجه به نوع میکروارگانیزم‌های سنتزکننده PHA، ماهیت و غلظت منابع کربنی و تغییر شرایط محیطی شامل وجود یا کمبود برخی عناصر و نیز زمان و دمای متفاوت محیط کشت، می‌توان در سنتز این پلی‌استر به‌وسیله سلول‌های زنده دستکاری کرد و موجب سنتز پلی‌هیدروکسی‌آلکانواتی با ساختار و خواص فیزیکی شیمیایی، مکانیکی و زیستی مدنظر شد. ضمن اینکه برخی میکروارگانیزم‌ها قابلیت سنتز مونومرهای مختلف مربوط به این پلی‌استرها را نیز دارند که با استفاده از این مونومرها می‌توان استرهای هیدروکسی‌آلکانوات سنتزی با خواص لازم را تهیه کرد. بدین دلیل به PHA، پلی‌استرهای نیمه‌طبیعی نیز گفته می‌شود. این قابلیت به‌همراه ویژگی‌های گفته‌شده، موجب شده است تا این پلی‌استر برای کاربردهای پزشکی مورد توجه واقع شود. از طرفی، از آنجا که سنتز استرهای هیدروکسی‌آلکانوات‌ها در حیطه علم زیست‌فناوری قرار دارد، به‌دلیل دردسترس بودن موجودات، سلول‌ها و گیاهان سنتزکننده این پلی‌استر و قابلیت تهیه در حجم زیاد با صرفه اقتصادی، توجه بسیاری از صنایع به این زیست‌پلیمرهای نیمه‌طبیعی برای مصارف تجاری جلب شده است [۱۱۲، ۱۱۳].

پلی‌هیدروکسی‌بوتیرات (PHB) اولین عضو خانواده PHA بوده که برای اولین بار در مؤسسه پاستور توسط پژوهشگر فرانسوی با نام Lemon کشف و فرمول کلی آن به‌صورت $(C_4H_6O_2)_n$ توصیف شد.



$x=1$	{	R=Hydrogen	Poly(3-hydroxypropionate)
		R=Methyl	Poly(3-hydroxybutyrate)
		R=Ethyl	Poly(3-hydroxyvalerate)
		R=Propyl	Poly(3-hydroxyhexanoate)
		R=Pentyl	Poly(3-hydroxyoctanoate)
$x=2$	{	R=Nonyl	Poly(3-hydroxydodecanoate)
		R=Hydrogen	Poly(4-hydroxybutyrate)
$x=3$	{	R=Hydrogen	Poly(5-hydroxyvalerate)

شکل ۸- ساختار کلی پلی‌هیدروکسی‌آلکانوات‌ها.

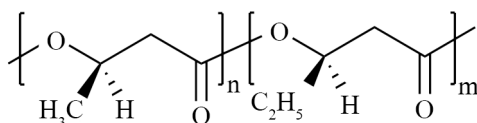
Fig. 8. The general structures of polyhydroxyalkanoates.

شناسایی شده‌اند. این پلی‌استرها دارای منشأ طبیعی و زیستی هستند و به‌وسیله تعداد زیادی از میکروارگانیزم‌ها به‌شکل گرانول‌های ذخیره‌کننده انرژی و کربن، درون سلول سنتز می‌شوند و در سیتوپلاسم سلول‌ها تجمع می‌یابند. هر یک از این گرانول‌ها می‌توانند دارای چند هزار مولکول از پلیمرهای مزبور باشند. با تغییر شرایط محیطی و منبع تغذیه کربنی موجودات ریزمیکروسکوپی مسئول سنتز این زیست‌پلیمرهای پلی‌استری، می‌توان استرهای مختلف با ترکیب و در پی آن خواص فیزیکی شیمیایی متفاوت از هیدروکسی‌آلکانوات‌ها تهیه کرد [۱۱۲]. همچنین، وزن مولکولی و سایر خواص مکانیکی و زیستی این پلی‌استرها، برحسب نوع میکروارگانیزم و شرایط رشد، می‌تواند تغییر کند. شرایط محیطی که به سنتز این پلی‌استرهای زیستی به‌وسیله باکتری‌ها و قارچ‌ها منجر می‌شود، شامل محیطی با کمبود اکسیژن، فسفر، منیزیم و نیتروژن و با مقدار نسبتاً اضافی از منابع متعدد کربنی می‌شود. منابع کربنی استفاده‌شده برای سنتز PHA نیز گستره‌ای از مواد اولیه همچون منابع تجدیدپذیر (ساکاروز، نشاسته و سلولوز)، منابع فسیلی (متان، نفت‌خام و لیگنیت)، محصولات فرعی (ملاس، آب‌پنیر و گلیسرول)، اسیدهای آلی (استیک اسید، پروپیونیک اسید و بوتیریک اسید) و کربن دی‌اکسید را شامل می‌شود [۱۱۵-۱۱۲]. بیش از ۱۵۰ مونومر برای خانواده بزرگ پلی‌استرهای زیستی هیدروکسی‌آلکانوات، در نظر گرفته می‌شود که برحسب نوع مونومر (واحدهای تکرارشونده) می‌توان این پلی‌استرها را به سه دسته تقسیم‌بندی کرد. دسته اول دارای واحدهای تکرارشونده با زنجیر کوتاه هستند که ۳ تا ۵ اتم کربن دارند و به پلیمری با ویژگی ترد و شکننده منجر می‌شوند. دسته دوم، دارای واحدهای تکرارشونده با زنجیر متوسط و ۶ تا ۱۴ اتم کربن هستند و خاصیت کشسانی به پلیمر می‌بخشند و دسته سوم پلیمری دارای واحدهای تکرارشونده با زنجیر بلند و بیش از ۱۴ اتم کربن هستند. در طبقه‌بندی دیگری که در این باره انجام شده است، PHA به دو گروه معمول و غیرمعمول دسته‌بندی شدند.

دسته معمول با گستره‌ای از باکتری‌ها و میکروارگانیزم‌ها و دسته غیرمعمول نیز فقط با تعداد کم و مشخصی از گونه‌های میکروبی قابل سنتز هستند. دسته معمول شامل پلی‌هیدروکسی‌آلکانوات‌هایی با ۳ اتم کربن در زنجیر اصلی واحدهای تکرارشونده، و دسته غیرمعمول نیز شامل استرهایی با ۴، ۵، ۶ یا بیشتر از اتم کربن در زنجیر اصلی واحدهای تکرارشونده هستند. اخیراً مشخص شده است، افزون بر میکروارگانیزم‌ها، برخی گیاهان نیز در شرایطی قابلیت سنتز این گونه از پلی‌استرها را دارند. شکل ۸ ساختار کلی PHA و تعدادی از اعضای بیشتر شناخته‌شده از این خانواده بیش از ۱۰۰ عضوی را

خواص مکانیکی شامل مدول یانگ، استحکام کششی و ازدیاد طول در نقطه شکست برای پلی (۳-هیدروکسی بوتیرات) به ترتیب ۳۵۰۰ MPa، ۴۰ MPa و ۵٪ و برای کوپلیمر مربوط با ۲۰٪ والرات نیز به ترتیب ۸۰۰ MPa، ۲۰ MPa و ۵۰٪ گزارش شده است. این در حالی است که این مقادیر برای پلی (۴-هیدروکسی بوتیرات) به ترتیب ۷۰ MPa، ۵۰ MPa و ۱۰۰٪ گزارش شده است [۱۱۲، ۱۱۶]. شکل ۹ ساختار کوپلیمر PHBV را نشان می دهد. زیست تخریب پذیری یکی دیگر از ویژگی های مهم پلی استرهای نیمه طبیعی PHA است. هر یک از پلی استرهای این خانواده بیش از ۱۰۰ عضوی، دارای سرعت تخریب متفاوت هستند. بنابراین، این دسته از پلیمرها می توانند گستره ای از زمان های تخریب را با توجه به کاربرد مدنظر نشان دهند. افزون بر این، از آنجا که عوامل زیادی نظیر خواص فیزیکی، شیمیایی، مکانیکی و زیستی، وزن مولکولی، شرایط محیطی و شکل پلیمر به کاررفته در کاربرد مربوط بر مقدار تخریب پلی استرها اثرگذار است، می توان با تغییر ماهیت میکروارگانیسم، شرایط محیط کشت سلول های زنده سازنده پلیمر و منابع متعدد کربنی، پلیمری با مقدار تخریب دلخواه ایجاد کرد. یکی از کاربردهای مهم و مورد توجه پژوهشگران برای استفاده از استرهای هیدروکسی آلکانوات، مهندسی بافت است.

همان طور که پیش تر نیز عنوان شد، یکی از الزامات اولیه برای طراحی داربست های مهندسی بافت، شناخت رفتار تخریبی پلیمر به کاررفته است. به طور کلی پلی استرهای زیست تخریب پذیر نیز در شرایط برون تنی و درون تنی، قابلیت تخریب شدن دارند. PHA نیز در شرایط خارج از بدن و در طبیعت به وسیله باکتری ها، قارچ ها به دو روش هوازی و بی هوازی قابلیت تخریب را دارد. محصولات حاصل از تخریب در شرایط هوازی CO_2 و آب و در شرایط بی هوازی متانول است. ذرات ریز میکروسکوپی یا همان میکروارگانیسم ها ابتدا با ترشح آنزیم های ویژه، این پلیمرهای جامد نامحلول در آب را به قطعه ها و مونومرهای محلول در آب تبدیل می کنند و سپس در شرایط درون سلولی باعث تخریب آن ها می شوند. سازوکار تخریب استرهای هیدروکسی آلکانوات گرمایی، آنزیمی و آب کافتی است. pH و دمای



شکل ۹- ساختار شیمیایی کوپلیمر PHBV.

Fig. 9. Chemical structure of PHBV copolymer.

PHB پلیمر خطی از ۳-هیدروکسی بوتیرات (3-HB) است. یکی از راه های تهیه این پلیمر، استفاده از میکروارگانیسم *Bacillus megaterium* به همراه یکی از منابع کربنی نظیر سیتریک اسید، گلوکوز، گلیسرول، سوکسینیک اسید یا اکتانوئیک اسید است [۱۱۲]. PHB جامد به عنوان پلی استر گرمانرم زیست تخریب پذیر بدین دلیل مورد توجه قرار گرفته است که خواصی شبیه به خواص تعداد زیادی از پلاستیک های سنتزی معمولی دارد. در واقع، PHB خواص فیزیکی و شیمیایی شبیه به پلی اتیلن و پلی پروپیلن دارد و مانند پلاستیک های معمولی در زمینه های متعددی قابل استفاده است.

زیست تخریب پذیری و زیست سازگاری این پلیمر سبب استفاده از آن به عنوان مواد کاشتنی برای کاربردهای درمانی و پزشکی شده است. این پلیمر دارای سرعت زیست تخریب پذیری و دماهای ذوب و بلورن زیاد بوده و نیز از استحکام مکانیکی و مدول خوبی برخوردار است [۱۱۸، ۱۱۹].

کوپلیمرهای پلی هیدروکسی آلکانوات می توانند متشکل از هیدروکسی بوتیرات به همراه درصدی هیدروکسی والرات (HV)، هیدروکسی هگزانات (HH) یا ۴-هیدروکسی بوتیرات (4-HB) باشند. برای تولید کوپلیمر، استفاده از دو منبع کربن ضروری به نظر می رسد که یکی به عنوان منبع اصلی و دیگری به عنوان پیش ماده عمل می کند. همان طور که پیش تر نیز عنوان شد، تنوع گسترده مونومرها در PHA، گستره ای از پلیمرها با خواص فیزیکی متفاوت ایجاد کرده است.

PHB به دلیل برخی خواص فیزیکی نظیر زیادبودن T_m و ترد و شکننده بودن، کارایی محدودی دارد. تولید کوپلیمر یکی از راهکارهای بهبود خواص پلیمر است. PHBV، یکی از پرکاربردترین انواع کوپلیمرهای تولید شده به وسیله میکروارگانیسم هاست. به عنوان مثال، یکی از راه های تهیه این کوپلیمر، استفاده از میکروارگانیسم *Rhodococcus* و نیز استفاده از منابع کربنی نظیر استات، فروکتوز، گلوکوز، لاکتات و سوکسینات است که با تغییر شرایط محیطی و غلظت منبع کربنی می توان ترکیب درصدهای این کوپلیمر را نیز تغییر داد [۱۱۹]. T_g و T_m کوپلیمر PHBV با افزایش تعداد مول های والرات کاهش می یابد. کاهش T_g و T_m به ترتیب موجب فرایند پذیری بدون تخریب و استفاده از پلی استر در دماهای کمتر بدون احتمال شکنندگی می شود. همچنین، استرهای هیدروکسی آلکانوات ها با زنجیر متوسط خاصیت کشسانی داشته و موادی سخت به شمار می آیند. به عنوان مثال، در یکی از مطالعات، T_g و T_m برای پلی (۳-هیدروکسی بوتیرات)، به ترتیب ۴ و ۱۸۰°C بوده و در حالی که این دماها برای پلی (۳-هیدروکسی بوتیرات-۳-co-والرات) با ۲۰٪ مولی از والرات، به ترتیب ۱- و ۱۴۵°C گزارش شده است [۱۱۲]. همچنین،

پلیمرهای این خانواده نیز، طی فرایند تخریب، ابتدا به مونومرهای مربوط تبدیل می‌شوند. افزون بر شرایط محیطی، همان‌طور که پیش‌تر نیز عنوان شد، عوامل زیادی بر سرعت و کیفیت تخریب اثر می‌گذارند. برخی از این عوامل شامل خواص فیزیکی شیمیایی پلیمر (T_g و T_m)، مساحت سطح پلیمر در معرض تخریب، نظم فضایی پلیمر، درصد بلورینگی، جرم مولکولی، پیچیدگی‌های ترکیب، ترکیب درصد مونومرها در پلیمر و بود یا نبود آنزیم هستند. مطالعات متعددی بر عوامل اثرگذار بر مقدار تخریب PHA متمرکز شده‌اند. در یکی از این مطالعات، اثر ساختار شیمیایی از قبیل وجود گروه‌های عاملی در زنجیر پلیمری، آب‌دوستی و آب‌گریزی پلیمر، وجود نظم ساختاری مانند بلورینگی، جهت‌گیری و شکل‌شناسی این پلیمرها بر مقدار زیست‌تخریب‌پذیری آن‌ها بررسی شده است [۱۲۳، ۱۲۴]. در این پژوهش مشخص شد، با افزایش نظم

محیطی که در آن تخریب انجام می‌شود، بر روند این فرایند اثرگذار است. در سامانه‌های زیستی، تخریب با آب‌کافت تصادفی پیوندهای استری به‌صورت غیرآنزیمی یا آنزیمی و میکروبی، امکان‌پذیر است. محصولات حاصل از تخریب پلیمر PHB، ۳-هیدروکسی‌بوتیریک اسید با قدرت اسیدی ۴/۴۱ یا ۴/۷ و این محصولات برای کوپلیمر PHBV، ۳-هیدروکسی‌بوتیریک اسید و ۳-هیدروکسی‌والریک اسید با قدرت اسیدی ۴/۷۲ است. قدرت اسیدی این محصولات کمتر از قدرت اسیدی لاکتیک و گلیکولیک اسید است [۱۲۱، ۱۲۰]. بنابراین، احتمال التهاب کمتری نسبت به دو پلیمر PLA و PGA و کوپلیمر آن‌ها دارند. افزون بر آن، این محصولات به‌خودی‌خود، کاربردهای دارویی و پزشکی دارند و باعث کاهش مرگ سلولی (apoptosis) نیز می‌شوند که احتمال ایجاد واکنش سامانه ایمنی بدن را بسیار کمتر می‌کنند [۱۲۲]. سایر

جدول ۸- اصلاح و تنظیم خواص داربست‌های بر پایه PHB با توجه به کاربردهای پیشنهادی.

Table 8. Modification and adjustment of properties of PHB-based scaffolds according to the proposed applications.

مرجع	نتایج	کاربرد	اصلاح‌کننده
۱۳۱، ۱۳۲	(+) زیست‌فعال، آب‌دوستی سطح و درجه بلورینگی (-) دمای شروع تجزیه گرمایی	بافت استخوان	HAp ^(الف)
۱۳۳	(+) آب‌دوستی و ترشوندگی، زیست‌تخریبی، زنده‌مانی سلولی، چسبندگی و تکثیر سلولی، قطر الیاف، پایداری گرمایی، تخلخل و قابلیت تنظیم شکل‌شناسی داربست (-) درجه بلورینگی، سختی، ازدیاد طول در نقطه شکست و مدول کشسانی	مهندسی بافت	کلاژن ^(ب)
۱۳۴	(+) زیست‌فعال (+) زنده‌مانی سلولی، چسبندگی و تکثیر سلولی، شکل‌شناسی مناسب و مقدار تخلخل،	بافت استخوان	زیرکونیم دی‌اکسید ^(الف) هرافیل ^(الف)
۱۳۵	زیست‌سازگاری، آب‌دوستی و جذب آب، تنظیم خواص فیزیکی و مکانیکی و قابلیت ساخت با چاپگر سه‌بعدی	مهندسی بافت	PLA ^(ب) نشاسته گرمانرم ^(ب)
۱۳۶	(+) زیست‌فعال خواص مکانیکی، نگهداری و زنده‌مانی سلولی، نفوذ و تکثیر سلولی، زیست‌فعال،	بافت استخوان	NBG ^(الف) HAp ^(الف)
۱۳۷، ۱۳۸	استخوان‌سازی و زیست‌سازگاری	بافت استخوان	ژلاتین ^(د)
۱۳۹	(+) زیست‌سازگاری، آب‌دوستی، تکثیر سلولی پروتئین و جذب سطحی BSA (-) زاویه تماس با آب	بافت نرم	PEG ^(ج)
۱۴۰	(+) آب‌دوستی، حفظ پاسخ پیروالکتریکی داربست، چسبندگی و توزیع مناسب سلول‌های استخوان‌ساز (+) آب‌دوستی، ازدیاد طول در نقطه شکست، زیست‌سازگاری، چسبندگی و زنده‌مانی سلولی، رشد و تکثیر سلولی	بافت استخوان	گروه‌های دی‌آزونیوم ^(د)
۱۴۱	(-) قطر الیاف الکترورسی شده، زاویه تماس آب، درجه بلورینگی و مدول یانگ	بافت شبکه چشم	پکتین ^(ج)
۱۴۲	(+) آب‌دوستی سطح، سازگاری پلی‌استر با نانوذرات، چسبندگی و رشد سلولی	بافت عصب	پلازما و پلی‌آنیلین ^(د)

(الف) کامپوزیت، (ب) مخلوط، (ج) کوپلیمر، (د) اصلاح سطحی، (+) افزایش و (-) کاهش.

مطالعات دیگر، اثر کاهشی بر مقدار تخریب آبکافت این کوپلیمر را با افزایش کومونومر 3-HV در محدوده ۷۱-۴۵ مولی، گزارش دادند. نتایج بررسی‌های بسیاری در این باره نشان داد، افزایش کومونومر 3-HV در کوپلیمر PHBV در محدوده ۲۰-۱۰ مولی، موجب افزایش ۱۰-۵ برابری مقدار تخریب این کوپلیمر در مقایسه با PHB خالص می‌شود، در حالی که افزایش این کومونومر بیش از این محدوده، کاهش در مقدار تخریب را به دنبال دارد. بنابراین، پلی استرهای خانواده هیدروکسی آلکانوات، قابلیت تنظیم و دستکاری برای دستیابی به سرعت تخریب دلخواه با توجه به رفتار تخریبی، شکل داربست و سرعت رشد بافت را روی داربست‌های مهندسی بافت دارند [۱۳۰-۱۲۲].

ساختاری مانند بلورینگی، سرعت تخریب کاهش می‌یابد. از آنجا که با افزایش بلورینگی و نظم ساختاری، T_m افزایش می‌یابد، افزایش T_m نیز به کاهش مقدار تخریب منجر می‌شود. بنابراین، تخریب پلی هیدروکسی آلکانوات‌های با زنجیر متوسط، به دلیل داشتن T_m و بلورینگی کمتر، با سرعت بیشتری نسبت به استرهای آلکانوات با زنجیر کوتاه، به دلیل داشتن T_m و بلورینگی بیشتر اتفاق می‌افتد [۱۲۵]. در مطالعاتی دیگری اثر درصد ترکیب مونومر 3-HV در کوپلیمر بر مقدار تخریب این پلیمر بررسی شد [۱۲۶]. تناقض‌های زیادی درباره این موضوع دیده شد. به عنوان مثال، در برخی از این بررسی‌ها مشخص شد، مقدار کم کومونومر 3-HV در این کوپلیمر و در محدوده ۱۲٪ مولی، مقدار تخریب مناسبی را ایجاد کرده است. برخی

جدول ۹- اصلاح و تنظیم خواص داربست‌های بر پایه PHBV با توجه به کاربردهای پیشنهادی.

Table 9. Modification and adjustment of properties of PHBV-based scaffolds according to the proposed applications.

مرجع	نتایج	کاربرد	اصلاح کننده
۱۴۳	(+) خواص مکانیکی، آبدوستی، چسبندگی و زنده‌مانی سلولی، تکثیر و تمایز سلولی	مهندسی بافت	نانوبلور کیتین (الف)
۱۴۴	(+) زیست‌فعالی، خواص مکانیکی، معدنی‌زایی، خواص سلولی و چسبندگی سلولی	بافت استخوان	نانو HAp (الف) ابریشم (ب)
۱۴۵	(+) زیست‌فعالی، چسبندگی و نفوذ سلول به داربست	بافت غضروف	کلسیم سیلیکات (الف)
۱۴۶	(+) زیست‌فعالی، خواص مکانیکی، تکثیر سلولی و فعالیت آلکالین فسفاتاز	بافت استخوان	HAp (الف)
۱۴۷	(+) رسانندگی الکتریکی، فعالیت ضد میکروبی و باکتریایی، زنده‌مانی سلولی، مهاجرت و تکثیر سلولی، فعالیت ضد التهابی و جذب سطحی پروتئین (-) اندازه منافذ، درصد تخلخل	مهندسی بافت	کیتوسان (ب) پلی آنیلین حامل کورکومین (ج) (د)
۱۴۸	(+) زیست‌سازگاری، آبدوستی، معدنی‌زایی و زنده‌مانی و تکثیر سلولی	بافت استخوان	پلازما و فیروئن ابریشم (د)
۱۴۹	(+) خواص مکانیکی (-) قطر الیاف الکتروریسی شده، گرانی و درجه بلورینگی	بافت استخوان	HAp (الف)
۱۵۰	(+) چسبندگی و زنده‌مانی سلولی، رشد و تکثیر سلولی و زیست‌سازگاری (+) زاویه تماس آب	بافت غضروف	HA (د)
۱۵۱	(+) چسبندگی و زنده‌مانی سلول‌های اندوتلیال، رشد و تکثیر سلولی	بافت عروقی	PCL (ب) RGD (د)
۱۵۲	(+) چسبندگی، تکثیر، نفوذ و زنده‌مانی سلول	بافت سطح چشم	ژلاتین (ب)
۱۵۳	(+) آبدوستی و نفوذ آب به درون فیلم و ترشدگی (-) درجه بلورینگی	مهندسی بافت	پلی آکریل آمید (PAM) (ج)
۱۵۴	(+) زیست‌فعالی، خواص مکانیکی، توزیع و پراکندگی یکنواخت و پایدار نانوذرات در کامپوزیت، چسبندگی و تکثیر سلولی	بافت استخوان	بریدجیت اصلاح شده با ترکیبات سیلان دار (الف)

(الف) کامپوزیت، (ب) مخلوط، (ج) کوپلیمر، (د) اصلاح سطحی، (+) افزایش و (-) کاهش.

نانوذرات HAp [۱۳۷، ۱۳۸، ۱۴۴، ۱۴۶، ۱۴۹]، زیرکونیوم دی‌اکسید و هرافیل [۱۳۴]، NBG [۱۳۶] و کلسیم سیلیکات [۱۴۵] به PHB و PHBV موجب بهبود خواص مکانیکی، زیست‌فعالی و برهم‌کنش‌های بهتر داربست با سلول‌ها می‌شود. به‌عنوان مثال، افزودن ۲۰٪ وزنی کلسیم سیلیکات موجب افزایش چسبندگی، توزیع و تکثیر سلولی و زیست‌فعالی کامپوزیت مربوط می‌شود. افزودن بر این، تخریب کامپوزیت دارای افزودنی‌های سرامیکی موجب افزایش pH طی فرایند تخریب می‌شود [۱۴۵، ۱۰، ۱۴].

۳- نتیجه‌گیری

فلزات و آلیاژها، سرامیک‌های زیستی، کربن، پلیمرها و کامپوزیت‌ها به‌عنوان زیست‌مواد، کاربردهای متنوعی را برای استفاده در بدن دارند. از این میان، کامپوزیت‌های پلیمری به‌دلیل قابلیت تنظیم خواص آن‌ها برای مصارف پزشکی، از اهمیت شایان توجهی برخوردارند. طراحی داربستی زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر با خواص فیزیکی، مکانیکی و زیستی مطابق با بافت آسیب‌دیده، مهم‌ترین موضوع در مهندسی انواع بافت است. استفاده از پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر یا ترکیبی از این پلیمرها و سرامیک، فلزات یا کربن، به‌همراه روش‌های متنوع ساخت داربست، به ایجاد داربستی با ویژگی‌های لازم منجر می‌شود. امروزه استفاده از پلی‌استرهای آلیفاتیک زیست‌تخریب‌پذیر با منشأ طبیعی و سنتزی، به‌دلیل خواص و ویژگی‌های منحصربه‌فرد، برای طراحی و ساخت داربست‌های پشتیبان برای مهندسی انواع بافت بدن انسان رایج شده است. از این رو شناخت خواص ساختاری، فیزیکی، مکانیکی و زیستی پلی‌استرهای آلیفاتیک زیست‌تخریب‌پذیر و راه‌های اصلاح و تغییر آن‌ها، برای ایجاد داربستی با مختصات و ویژگی‌های لازم و متناسب با محل به‌کارگیری داربست و نیز عملکرد مکانیکی انواع بافت‌های بدن، مهم تلقی می‌شود. در سال‌های اخیر، برخی از این پلی‌استرها بیشتر مورد توجه پژوهشگران سراسر دنیا برای کاربردهای مهندسی انواع بافت واقع شده است. در این مطالعه ویژگی‌های ساختاری، فیزیکی، مکانیکی و زیستی و کاربردهای مهم‌ترین پلی‌استرهای آلیفاتیک استفاده‌شده برای انواع بافت شامل PLA، PGA، PLGA، PCL و PHAها و برخی از راهکارهای عملی برای ایجاد خواص مدنظر در ساخت داربستی با خواص منطبق بر بافت آسیب‌دیده معرفی شده است. موضوع مهم دیگری که در این مقاله بررسی شد، شناخت رفتار تخریبی این پلی‌استرها و راهکارهای فیزیکی و شیمیایی برای تغییر و تنظیم سرعت تخریب است که برای

سلول‌های هوسته‌ای (eukaryote) و پیش‌هسته‌ای (prokaryote) افزودن بر قابلیت سنتز پلیمرهای مختلف خانواده PHA، مونومرهای هر یک از این پلیمرها را نیز می‌توانند سنتز کنند. با تهیه مونومرهای مربوط از منابع تجدیدپذیر و زیستی، امکان سنتز آزمایشگاهی و صنعتی این پلیمرها فراهم می‌شود. بنابراین، پلیمرهای نام‌برده نه تنها برتری‌های پلیمرهای طبیعی و عملکرد زیستی خوب، بلکه امکان تنظیم خواص با توجه به شرایط سنتز شیمیایی را نیز دارند. پیش‌تر نیز عنوان شد، در فرایند سنتز این پلیمرها به‌وسیله میکروارگانیسم‌ها و گیاهان، با تغییر نوع میکروارگانیسم، شرایط محیط کشت، ماهیت و غلظت منابع کربن تغذیه‌ای امکان تنظیم و سنتز پلیمری با خواص مدنظر است [۱۱۲]. یکی دیگر از راه‌های تنظیم خواص مکانیکی، زیستی و زیست‌تخریب‌پذیری این دسته از پلی‌استرهای نیمه‌طبیعی، متناسب با بافت هدف، اصلاح فیزیکی و شیمیایی آن‌هاست. مطالعات گسترده‌ای درباره اصلاح فیزیکی و شیمیایی این پلی‌استرها انجام شده است. جدول‌های ۸ و ۹ اصلاح PHB و کاپلیمر مربوط با والرات که از پلیمرهای معروف و پرکاربرد خانواده PHA هستند، برای ایجاد خواص متناسب با بافت هدف را در کاربرد مهندسی بافت نشان می‌دهند.

طی سال‌های اخیر، استفاده از PHA برای ساخت داربست‌های مهندسی انواع بافت مورد توجه قرار گرفته است. شکل‌های مختلف این پلی‌استرها برای بازسازی و ترمیم کبد، استخوان، غضروف، بافت‌های قلبی عروقی، عصب، چشم، تاندون، بافت قلب و دریچه‌قلب به‌کار گرفته شدند [۱۱۶، ۱۵۵]. با توجه به محدوده وسیع خواص و اصلاح این پلی‌استرها، می‌توان خواص لازم را به‌دست آورد. برای افزایش خواص مکانیکی و زیستی استرهای هیدروکسی آلکانوات، می‌توان از کلاژن [۱۳۳]، PLA و نشاسته گرمانرم [۱۳۵]، کیتین [۱۴۳] و کیتوسان [۱۴۶] استفاده کرد. به‌عنوان مثال، با افزودن ۱۰٪ وزنی نانوبلورهای کیتین به این پلی‌استرها، افزایش ۲۸٪ در مدول فشاری حاصل شد [۱۴۳، ۱۴].

پلی‌هیدروکسی‌آلکانوات‌ها با انواع پلیمرهای سنتزی و طبیعی قابلیت مخلوط‌شدن برای ایجاد خواص لازم در کاربرد مدنظر را دارند. اختلاط این پلیمرها با پلیمرهای سنتزی، موجب بهبود خواص مکانیکی (از قبیل سختی، چقرمگی، کشسانی و ازدیاد طول در نقطه شکست)، پایداری گرمایی، خواص رئولوژیکی و زیست‌سازگاری می‌شود. اختلاط استرهای هیدروکسی‌آلکانوات با پلیمرهای طبیعی نیز به‌طور کلی به خواص مکانیکی (از قبیل انعطاف‌پذیری، شکنندگی و استحکام کششی)، گرمایی، فیزیکی شیمیایی و زیستی (از قبیل بهبود مقدار زیست‌تخریب‌پذیری، چسبندگی و تکثیر سلولی و زیست‌سازگاری) منجر می‌شود [۱۵۵]. افزودن ترکیبات معدنی مانند

استفاده شده برای ساخت داربست نیز مهم و ضروری است. بنابراین بررسی این موضوع برای مطالعات بعدی، پیشنهاد می شود.

طراحی داربست های کامپوزیتی باید مورد توجه پژوهشگران قرار گیرد. افزون بر موارد بحث شده در این مطالعه، نوع فناوری به کاررفته برای ساخت داربست نیز بر خواص نهایی داربست اثرگذار است. برای طراحی داربست های مهندسی بافت، شناخت انواع فناوری های

۴- علائم اختصاری

ACN	Acetonitrile	PDLLA	Poly[D,L-lactide]
BG	Bioglass	PEG	Poly(ethylene glycol)
BSA	Bovine serum albumin	PEO	Poly(ethylene oxide)
CL	Caprolactone	PGA	Poly(glycolic acid)
DCM	Dichloromethane	PGS	Poly(glycerol sebacate)
D-LA	D-(+)-R-Lactide	PHA	Polyhydroxyalkanoates
DMF	Dimethylformamide	PHB	Polyhydroxybutyrate
EAC	Ethyl acetate	PHBV	Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)
ECM	Extracellular matrix	PLA	Poly(lactic acid)
FDA	The United States Food and Drug Administration	PLGA	Poly(lactide-co-glycolide)
GA	Glycolic acid	PLLA	Poly[L-(-)-S-lactide]
GO	Graphene oxide	PNIPAAM	Poly(N-isopropylacrylamide)
GP	Glycerophosphate	PPF	Poly(propylene fumarate)
HA	Hyaluronic acid	PS	Polystyrene
HAp	Hydroxyapatite	PTMC	Poly(trimethylene carbonate)
HB	Hydroxybutyrate	PU	Polyurethane
HEMA	Hydroxyethylmethacrylate	PVC	Poly(vinyl chloride)
HH	Hydroxyhexanoate	RGD	Tripeptide arginyl-glycyl-aspartic acid
HNT	Halloysite nanotube	ROP	Ring-opening polymerization
HV	Hydroxyvalerate	SBF	Simulated body fluid
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry	T _g	Glass transition temperature
LA	Lactic acid	THF	Tetrahydrofuran
L-LA	L-(-)-S-Lactide	T _m	Crystalline melting temperature
NBG	Nanobioglass	UPy	Ureidopyrimidinone
PAM	Polyacrylamide	β-TCP	Beta-tricalcium phosphate
PCL	Polycaprolactone		
PDLA	Poly[D-(+)-R-lactide]		

۵- مراجع

- Meyer U., Meyer T., Handschel J., and Wiesmann H.P. (Eds.), *Fundamentals of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, Springer Science and Business Media, Berlin, 1, 5-12, 2009.
- Sadat-Shojai M., *Hydroxyapatite: Inorganic Nanoparticles of Bone (Properties, Applications, and Preparation Methodologies) (Persian)*, Iranian Student Book Agency, Tehran, 2010.
- Sharp P.A. and Langer R., Promoting Convergence in Biomedical Science, *Science*, **333**, 527-527, 2011.
- Ratner B.D., *Biomaterials: Been There, Done That, and Evolving into the Future*, *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, **21**, 171-191, 2019.
- Los M.J., Hudecki A., and Wiechec E., *Stem Cells and Biomaterials for Regenerative Medicine*, Academic, 85-98, 2018.
- Vert M., Doi Y., Hellwich K.H., Hess M., Hodge P., Kubisa P., Rinaudo M., and Schué F., Terminology for Biorelated Polymers and Applications (IUPAC Recommendations 2012), *Pure Appl. Chem.*, **84**, 377-410, 2012.
- Dutta R.C., Dutta A.K., and Basu B., Engineering Implants for Fractured Bones, Metals to Tissue Constructs, *J. Mater. Eng.*

- Appl.*, **1**, 9-13, 2017.
8. Skalak R. and Fox C.F., *Tissue Engineering*, Alan R. Liss, New York, 211-216, 1988.
 9. Florea D.A., Andronescu E., and Grumezescu A.M., Innovative Biomaterials in Bone Tissue Engineering, *Mater. Int.*, **1**, 2-12, 2019.
 10. Sadat-Shojai M., Khorasani M.T., Jamshidi A., and Irani S., Nano-hydroxyapatite Reinforced Polyhydroxybutyrate Composites: A Comprehensive Study on the Structural and In Vitro Biological Properties, *Mater. Sci. Eng. C*, **33**, 2776-2787, 2013.
 11. Sadat-Shojai M., Calcium Phosphate Reinforced Polyester Nanocomposites for Bone Regeneration Applications, Depan D. (Ed.), *Biodegradable Polymeric Nanocomposites: Advances in Biomedical Applications*, Taylor and Francis (CRC), USA, 1-34, 2015.
 12. Chen Q., Liang S., and Thouas G.A., Elastomeric Biomaterials for Tissue Engineering, *Prog. Polym. Sci.*, **38**, 584-671, 2013.
 13. Saini M., Singh Y., Arora P., Arora V., and Jain K., Implant Biomaterials: A Comprehensive Review, *World J. Clin. Cases*, **3**, 52, 2015.
 14. Manavitehrani I., Fathi A., Badr H., Daly S., Shirazi A.N., and Dehghani F., Biomedical Applications of Biodegradable Polyesters, *Polymers*, **8**, 2016. DOI: 10.3390/Polym8010020
 15. Alexis F., Factors Affecting the Degradation and Drug Release Mechanism of Poly(lactic acid) and Poly[(lactic acid)-co-(glycolic acid)], *Polym. Int.*, **54**, 36-46, 2005.
 16. Jiang S., Wang M., and He J., A Review of Biomimetic Scaffolds for Bone Regeneration: Towards a Cell-Free Strategy, *Bioeng. Transl. Med.*, **6**, e10206, 2020.
 17. John R.P., Nampoothiri K.M., and Pandey A., Fermentative Production of Lactic Acid from Biomass: An Overview on Process Developments and Future Perspectives, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **74**, 524-534, 2007.
 18. Jiménez A., Peltzer M.A., and Ruseckaite R.R. (Eds.), *Poly(lactic acid) Science and Technology: Processing, Properties, Additives and Applications*, Royal Society of Chemistry, UK, 3-66, 2015.
 19. Martin D.P. and Williams S.F., Medical Applications of Poly-4-Hydroxybutyrate: A Strong Flexible Absorbable Biomaterial, *Biochem. Eng. J.*, **16**, 97-105, 2003.
 20. Ebnesajjad S., *Handbook of Biopolymers and Biodegradable Plastics: Properties, Processing and Applications*, William Andrew, New York, 2012.
 21. Farahini T.D., Entezami A.A., Mobedi H., Abtahi M., and Palashi M., Ring-Opening Bulk-Melt Polymerization of Poly(L-lactide), *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **4**, 241-248, 2003.
 22. Fukushima K. and Kimura Y., An Efficient Solid-State Polycondensation Method for Synthesizing Stereocomplexed Poly(lactic acid)s with High Molecular Weight, *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.*, **46**, 3714-3722, 2008.
 23. Martin O. and Avérous L., Poly(lactic acid): Plasticization and Properties of Biodegradable Multiphase Systems, *Polymer*, **42**, 6209-6219, 2001.
 24. Wang Q., Bao Y., Ahire J., and Chao Y., Co-encapsulation of Biodegradable Nanoparticles with Silicon Quantum Dots and Quercetin for Monitored Delivery, *Adv. Healthc. Mater.*, **2**, 459-466, 2013.
 25. Mi H.Y., Salick M.R., Jing X., Jacques B.R., Crone W.C., Peng X.F., and Turng L.S., Characterization of Thermoplastic Polyurethane/Poly(lactic acid) (TPU/PLA) Tissue Engineering Scaffolds Fabricated by Microcellular Injection Molding, *Mater. Sci. Eng. C*, **33**, 4767-4776, 2013.
 26. Kouya T., Tada S.I., Minbu H., Nakajima Y., Horimizu M., Kawase T., Lloyd D.R., and Tanaka T., Microporous Membranes of PLLA/PCL Blends for Periosteal Tissue Scaffold, *Mater. Lett.*, **95**, 103-106, 2013.
 27. Serra T., Ortiz-Hernandez M., Engel E., Planell J.A., and Navarro M., Relevance of PEG in PLA-Based Blends for Tissue Engineering 3D-Printed Scaffolds, *Mater. Sci. Eng. C*, **38**, 55-62, 2014.
 28. Davachi S.M., Kaffashi B., Zamanian A., Torabinejad B., and Ziaeirad Z., Investigating Composite Systems Based on Poly(lactide) and Poly(lactide)/Triclosan Nanoparticles for Tissue Engineering and Medical Applications, *Mater. Sci. Eng. C*, **58**, 294-309, 2016.
 29. Tanase C.E. and Spiridon I., PLA/Chitosan/Keratin Composites for Biomedical Applications, *Mater. Sci. Eng. C*, **40**, 242-247, 2014.
 30. Han X., Wang D., Chen X., Lin H., and Qu F., One-Pot Synthesis of Macro-Mesoporous Bioactive Glasses/Poly(lactic acid) for Bone Tissue Engineering, *Mater. Sci. Eng. C*, **43**, 367-374, 2014.
 31. Bolay N.L., Santran V., Dechambre G., Combes C., Drouet C., Lamure A., and Rey C., Production, by Co-grinding in a

- Media Mill, of Porous Biodegradable Poly(lactic Acid)-Apatite Composite Materials for Bone Tissue Engineering, *Powder Technol.*, **190**, 89-94, 2009.
32. Shen W., Zhang G., Li Y., and Fan G., Effects of the Glycerophosphate-Poly(lactic) Copolymer Formation on Electrospun Fibers, *Appl. Surf. Sci.*, **443**, 236-243, 2018.
 33. Cai X., Tong H., Shen X., Chen W., Yan J., and Hu J., Preparation and Characterization of Homogeneous Chitosan-Poly(lactic Acid)/Hydroxyapatite Nanocomposite for Bone Tissue Engineering and Evaluation of Its Mechanical Properties, *Acta Biomater.*, **5**, 2693-2703, 2009.
 34. Charles-Harris M., Valle S.D., Hentges E., Bleuet P., Lacroix D., and Planell J.A., Mechanical and Structural Characterisation of Completely Degradable Poly(lactic Acid)/Calcium Phosphate Glass Scaffolds, *Biomaterials*, **28**, 4429-4438, 2007.
 35. Lanao R.P.F., Jonker A.M., Wolke J.G., Jansen J.A., Hest J.C.V., and Leeuwenburgh S.C., Physicochemical Properties and Applications of Poly(lactic-co-glycolic acid) for Use in Bone Regeneration, *Tissue Eng. Part B: Rev.*, **19**, 380-390, 2013.
 36. Dong Y., Marshall J., Haroosh H.J., Mohammadzadehmoghadam S., Liu D., Qi X., and Lau K.T., Poly(lactic Acid) (PLA)/Halloysite Nanotube (HNT) Composite Mats: Influence of HNT Content and Modification, *Compos. Part A: Appl. S.*, **76**, 28-36, 2015.
 37. Ranjbar-Mohammadi M., Shaki H., and Kargozar S., Fabrication of Nanofibrous Hybrid Scaffolds from Poly(lactic Acid)-Graphene and Gelatin for Application in Bone Tissue Engineering, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **6**, 565-576, 2019.
 38. Fu S. and Zhang P., Surface Modification of Poly(lactic Acid) (PLA) and Poly(glycolic Acid) (PGA) Monofilaments via the Cold Plasma Method for Acupoint Catgut-Embedding Therapy Applications, *Text. Res. J.*, **89**, 3839-3849, 2019.
 39. Sadat-Shojai M., Khorasani M.T., Dinpanah-Khoshdargi E., and Jamshidi A., Synthesis Methods for Nanosized Hydroxyapatite with Diverse Structures, *Acta Biomater.*, **9**, 7591-7621, 2013.
 40. Sadat-Shojai M. and Moghaddas H., How Geometry, Size, and Surface Properties of Tailor-Made Particles Control the Efficiency of Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)/Hydroxyapatite Nanocomposites, *J. Appl. Polym. Sci.*, **137**, 49810, 2020.
 41. Persson M., Lorite G.S., Kokkonen H.E., Cho S.W., Lehenkari P.P., Skrifvars M., and Tuukkanen J., Effect of Bioactive Extruded PLA/HA Composite Films on Focal Adhesion Formation of Preosteoblastic Cells, *Colloid Surface B*, **121**, 409-416, 2014.
 42. Hu Y., Liu Y., Qi X., Liu P., Fan Z., and Li S., Novel Bioresorbable Hydrogels Prepared from Chitosan-graft-Poly(lactide) Copolymers, *Polym. Int.*, **61**, 74-81, 2012.
 43. Dehghani F., Fathi A., Mithieux S.M., and Weiss A.S., Formation of Bone, *US Patent Application US16/932,625 (WO/2017/035595A1, 2017.)*, 2020.
 44. Yang F., Murugan R., Wang S., and Ramakrishna S., Electrospinning of Nano/Micro Scale Poly(L-lactic acid) Aligned Fibers and Their Potential in Neural Tissue Engineering, *Biomaterials*, **26**, 2603-2610, 2005.
 45. Woo K.M., Jun J.H., Chen V.J., Seo J., Baek J.H., Ryoo H.M., Kim G.S., Somerman M.J., and Ma P.X., Nano-Fibrous Scaffolding Promotes Osteoblast Differentiation and Biomineralization, *Biomaterials*, **28**, 335-343, 2007.
 46. Zong X., Bien H., Chung C.Y., Yin L., Fang D., Hsiao B.S., Chu B., and Entcheva E., Electrospun Fine-Textured Scaffolds for Heart Tissue Constructs, *Biomaterials*, **26**, 5330-5338, 2005.
 47. Vaz C.M., Tuijl S.V., Bouten C.V.C., and Baaijens F.P.T., Design of Scaffolds for Blood Vessel Tissue Engineering Using a Multi-layering Electrospinning Technique, *Acta Biomater.*, **1**, 575-582, 2005.
 48. Jem K.J. and Tan B., The Development and Challenges of Poly(lactic acid) and Poly(glycolic acid), *Adv. Ind. Eng. Polym. Res.*, **3**, 60-70, 2020.
 49. Jamshidian M., Tehrani E.A., Imran M., Jacquot M., and Desobry S., Poly(lactic acid): Production, Applications, Nanocomposites, and Release Studies, *Compr. Rev. Food Sci. F*, **9**, 552-571, 2010.
 50. *Biomaterials, Artificial Organs and Tissue Engineering*, Hench L.L. and Jones J.R. (Eds.), Woodhead, UK, **1**, 37-58, 97-106, and 201-215, 2005.
 51. Gentile P., Chiono V., Carmagnola I., and Hatton P.V., An Overview of Poly(lactic-co-glycolic) Acid (PLGA)-based Biomaterials for Bone Tissue Engineering, *Int. J. Mol. Sci.*, **15**, 3640-3659, 2014.
 52. Lin X., Wang W., Zhang W., Zhang Z., Zhou G., Cao Y., and Liu W., Hyaluronic Acid Coating Enhances Biocompatibility of Nonwoven PGA Scaffold and Cartilage Formation, *Tissue Eng. Part C: Methods*, **23**, 86-97, 2017.
 53. Toosi S., Naderi-Meshkin H., Kalalinia F., HosseinKhani H.,

- Heirani-Tabasi A., Havakhah S., Nekooei S., Jafarian A.H., Rezaie F., Peivandi M.T., and Mesgarani H., Bone Defect Healing Is Induced by Collagen Sponge/Polyglycolic Acid, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **30**, 1-10, 2019.
54. Allaf R.M., Rivero I.V., and Ivanov I.N., Fabrication of Co-continuous Poly(ϵ -caprolactone)/Polyglycolide Blend Scaffolds for Tissue Engineering, *J. Appl. Polym. Sci.*, **132**, 2015.
55. Kim B.N., Ko Y.G., Yeo T., Kim E.J., Kwon O.K., and Kwon O.H., Guided Regeneration of Rabbit Calvarial Defects Using Silk Fibroin Nanofiber-Poly(glycolic acid) Hybrid Scaffolds, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **5**, 5266-5272, 2019.
56. Fujimaki H., Uchida K., Inoue G., Matsushita O., Nemoto N., Miyagi M., Inage K., Takano S., Orita S., Ohtori S., and Tanaka K., Polyglycolic Acid-Collagen Tube Combined with Collagen-Binding Basic Fibroblast Growth Factor Accelerates Gait Recovery in a Rat Sciatic Nerve Critical-Size Defect Model, *J. Biomed. Mater. Res. B: Appl. Biomater.*, **108**, 326-332, 2020.
57. Dehnavi N., Parivar K., Goodarzi V., Salimi A., and Nourani M.R., Systematically Engineered Electrospun Conduit Based on PGA/Collagen/Bioglass Nanocomposites: The Evaluation of Morphological, Mechanical, and Bio-properties, *Polym. Adv. Technol.*, **30**, 2192-2206, 2019.
58. Song Y., Ren M., Wu Y., Li S., Song C., Wang F., and Huang Y., The Effect of Different Surface Treatment Methods on the Physical, Chemical and Biological Performances of a PGA Scaffold, *RSC Adv.*, **9**, 20174-20184, 2019.
59. Diez-Pascual A.M. and Diez-Vicente A.L., Multifunctional Poly(glycolic acid-co-propylene fumarate) Electrospun Fibers Reinforced with Graphene Oxide and Hydroxyapatite Nanorods, *J. Mater. Chem. B*, **5**, 4084-4096, 2017.
60. Fujita M., Kinoshita Y., Sato E., Maeda H., Ozono S., Negishi H., Kawase T., Hiraoka Y., Takamoto T., Tabata Y., and Kameyama Y., Proliferation and Differentiation of Rat Bone Marrow Stromal Cells on Poly(glycolic acid)-Collagen Sponge, *Tissue Eng.*, **11**, 1346-1355, 2005.
61. Mikos A.G., Bao Y., Cima L.G., Ingber D.E., Vacanti J.P., and Langer R., Preparation of Poly(glycolic acid) Bonded Fiber Structures for Cell Attachment and Transplantation, *J. Biomed. Mater. Res.*, **27**, 183-189, 1993.
62. Cima L.G., Ingber D.E., Vacanti J.P., and Langer R., Hepatocyte Culture on Biodegradable Polymeric Substrates, *Biotechnol. Bioeng.*, **38**, 145-158, 1991.
63. Moon S.I., Lee C.W., Taniguchi I., Miyamoto M., and Kimura Y., Melt/Solid Polycondensation of L-Lactic Acid: An Alternative Route to Poly(L-lactic acid) with High Molecular Weight, *Polymer*, **42**, 5059-5062, 2001.
64. Takahashi K., Taniguchi I., Miyamoto M., and Kimura Y., Melt/Solid Polycondensation of Glycolic Acid to Obtain High-Molecular-Weight Poly(glycolic acid), *Polymer*, **41**, 8725-8728, 2000.
65. Kricheldorf H.R., Boettcher C., and Tönnies K.U., Polylactones: 23. Polymerization of Racemic and Mesod, L-lactide with Various Organotin Catalysts-Stereochemical Aspects, *Polymer*, **33**, 2817-2824, 1992.
66. Kowalski A., Duda A., and Penczek S., Mechanism of Cyclic Ester Polymerization Initiated with Tin (II) Octoate. 2. Macromolecules Fitted with Tin (II) Alkoxide Species Observed Directly in MALDI-TOF Spectra, *Macromolecules*, **33**, 689-695, 2000.
67. Duval C., Nouvel C., and Six J.L., Is Bismuth Subsalicylate an Effective Nontoxic Catalyst for PLGA Synthesis?, *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.*, **52**, 1130-1138, 2014.
68. Makadia H.K. and Siegel S.J., Poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier, *Polymers*, **3**, 1377-1397, 2011.
69. Engineer C., Parikh J., and Raval A., Review on Hydrolytic Degradation Behavior of Biodegradable Polymers from Controlled Drug Delivery System, *Trends Biomater Artif Organs*, **25**, 2011.
70. Samantaray P.K., Little A., Haddleton D.M., McNally T., Tan B., Sun Z., Huang W., Ji Y., and Wan C., Poly(glycolic acid) (PGA): A Versatile Building Block Expanding High Performance and Sustainable Bioplastic Applications, *Green Chem.*, **22**, 4055-4081, 2020.
71. Huang W., Shi X., Ren L., Du C., and Wang Y., PHBV Microspheres-PLGA Matrix Composite Scaffold for Bone Tissue Engineering, *Biomaterials*, **31**, 4278-4285, 2010.
72. 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. C*, **30**, 1204-1210, 2010.
73. Qian J., Xu W., Yong X., Jin X., and Zhang W., Fabrication and In Vitro Biocompatibility of Biomimetic PLGA/nHA Composite Scaffolds for Bone Tissue Engineering, *Mater. Sci. Eng. C*, **36**, 95-101, 2014.
74. Mehrasa M., Asadollahi M.A., Ghaedi K., Salehi H., and

- Arpanaei A., Electrospun Aligned PLGA and PLGA/Gelatin Nanofibers Embedded with Silica Nanoparticles for Tissue Engineering, *Int. J. Biol. Macromol.*, **79**, 687-695, 2015.
75. Wan Y., Qu X., Lu J., Zhu C., Wan L., Yang J., Bei J., and Wang S., Characterization of Surface Property of Poly(lactide-co-glycolide) After Oxygen Plasma Treatment, *Biomaterials*, **25**, 4777-4783, 2004.
76. Liu P., Sun L., Liu P., Yu W., Zhang Q., Zhang W., Ma J., Liu P., and Shen J., Surface Modification of Porous PLGA Scaffolds with Plasma for Preventing Dimensional Shrinkage and Promoting Scaffold-Cell/Tissue Interactions, *J. Mater. Chem. B*, **6**, 7605-7613, 2018.
77. Qu X., Cui W., Yang F., Min C., Shen H., Bei J., and Wang S., The Effect of Oxygen Plasma Pretreatment and Incubation in Modified Simulated Body Fluids on the Formation of Bone-like Apatite on Poly(lactide-co-glycolide)(70/30), *Biomaterials*, **28**, 9-18, 2007.
78. Yang X., Li Y., He W., Huang Q., Zhang R., and Feng Q., Hydroxyapatite/Collagen Coating on PLGA Electrospun Fibers for Osteogenic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, *J. Biomed. Mater. Res. A*, **106**, 2863-2870, 2018.
79. Babilotte J., Martin B., Guduric V., Bareille R., Agniel R., Roques S., Héroguez V., Dussauze M., Gaudon M., Nihouannen D.L., and Catros S., Development and Characterization of a PLGA-HA Composite Material to Fabricate 3D-Printed Scaffolds for Bone Tissue Engineering, *Mater. Sci. Eng. C*, **118**, 111334, 2021.
80. Salehi R., Aghazadeh M., Rashidi M.R., Samadi N., Salehi S., Davaran S., and Samiei M., Bioengineering of Dental Pulp Stem Cells in a Microporous PNIPAAm-PLGA Scaffold, *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.*, **63**, 767-776, 2014.
81. Choi S.H. and Park T.G., Synthesis and Characterization of Elastic PLGA/PCL/PLGA Tri-Block Copolymers, *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.*, **13**, 1163-1173, 2002.
82. Hajzamani D., Shokrollahi P., Najmoddin N., and Shokrollahi F., Effect of Engineered PLGA-Gelatin-Chitosan/PLGA-Gelatin/PLGA-Gelatin-Graphene Three-Layer Scaffold on Adhesion/Proliferation of HUVECs, *Polym. Adv. Technol*, **31**, 1896-1910, 2020.
83. Qian K., Li B., Zhu W., Zhao J., and Liu Y., Preliminary Evaluates of Silica/ β -TCP/PLGA Microspheres for Dentin Regeneration In Vivo, *Adv. Appl. Ceram.*, **119**, 357-363, 2020.
84. Dai W., Kawazoe N., Lin X., Dong J., and Chen G., The Influence of Structural Design of PLGA/Collagen Hybrid Scaffolds in Cartilage Tissue Engineering, *Biomaterials*, **31**, 2141-2152, 2010.
85. Nojehdehian H., Moztaaradeh F., Baharvand H., Nazarian H., and Tahriri M., Preparation and Surface Characterization of Poly-L-Lysine-Coated PLGA Microsphere Scaffolds Containing Retinoic Acid for Nerve Tissue Engineering: In Vitro Study, *Colloid Surface B*, **73**, 23-29, 2009.
86. Khatib M.E., Mauro A., Wyrwa R., Mattia M.D., Turriani M., Giacinto O.D., Kretzschmar B., Seemann T., Valbonetti L., Berardinelli P., and Schnabelrauch M., Fabrication and Plasma Surface Activation of Aligned Electrospun PLGA Fiber Fleeces with Improved Adhesion and Infiltration of Amniotic Epithelial Stem Cells Maintaining Their Teno-Inductive Potential, *Molecules*, **25**, 3176, 2020.
87. Nair L.S. and Laurencin C.T., Biodegradable Polymers as Biomaterials, *Prog. Polym. Sci.*, **32**, 762-798, 2007.
88. Hayashi T., Biodegradable Polymers for Biomedical Uses, *Prog. Polym. Sci.*, **19**, 663-702, 1994.
89. Coulembier O., Degée P., Hedrick J.L., and Dubois P., From Controlled Ring-Opening Polymerization to Biodegradable Aliphatic Polyester: Especially Poly(β -malic acid) Derivatives, *Prog. Polym. Sci.*, **31**, 723-747, 2006.
90. Engelberg I. and Kohn J., Physico-mechanical Properties of Degradable Polymers Used in Medical Applications: A Comparative Study, *Biomaterials*, **12**, 292-304, 1991.
91. Woodruff M.A. and Hutmacher D.W., The Return of A Forgotten Polymer-Polycaprolactone in the 21st Century, *Prog. Polym. Sci.*, **35**, 1217-1256, 2010.
92. Diaz E., Sandonis I., and Valle M.B., In Vitro Degradation of Poly(caprolactone)/nHA Composites. *J. Nanomater.*, **2014**, 1-8, 2014.
93. Gan Z., Liang Q., Zhang J., and Jing X., Enzymatic Degradation of Poly(ϵ -caprolactone) Film in Phosphate Buffer Solution Containing Lipases, *Polym. Degrad. Stab*, **56**, 209-213, 1997.
94. Kim M. and Kim G.H., Electrohydrodynamic Direct Printing of PCL/Collagen Fibrous Scaffolds with a Core/Shell Structure for Tissue Engineering Applications, *Chem. Eng. J.*, **279**, 317-326, 2015.
95. Sadat-Shojai M. and Ghadiri-Ghalenazeri S., A Modular Strategy for Fabrication of Responsive Nanocomposites Using Functionalized Oligocaprolactones and Hydroxyapatite Nanoparticles, *New J. Chem.*, **44**, 20155-20166, 2020.

96. Pan L., Pei X., He R., Wan Q., and Wang J., Multiwall Carbon Nanotubes/Polycaprolactone Composites for Bone Tissue Engineering Application, *Colloid. Surf. B*, **93**, 226-234, 2012.
97. Dziadek M., Menaszek E., Zagrajczuk B., Pawlik J., and Cholewa-Kowalska K., New Generation Poly(ϵ -caprolactone)/Gel-Derived Bioactive Glass Composites for Bone Tissue Engineering: Part I. Material Properties, *Mater. Sci. Eng. C*, **56**, 9-21, 2015.
98. Zhao X., Lui Y.S., Choo C.K.C., Sow W.T., Huang C.L., Ng K.W., Tan L.P., and Loo J.S.C., Calcium Phosphate Coated Keratin-PCL Scaffolds for Potential Bone Tissue Regeneration, *Mater. Sci. Eng. C*, **49**, 746-753, 2015.
99. Hassan M.I. and Sultana N., Characterization, Drug Loading and Antibacterial Activity of Nanohydroxyapatite/Polycaprolactone (nHA/PCL) Electrospun Membrane, *3 Biotech*, **7**, 249, 2017.
100. Coimbra P., Santos P., Alves P., Miguel S.P., Carvalho M.P., Sá K.D.D., Correia I.J., and Ferreira P., Coaxial Electrospun PCL/Gelatin-MA Fibers as Scaffolds for Vascular Tissue Engineering, *Colloid. Surf. B*, **159**, 7-15, 2017.
101. Min S.K., Jung S.M., Kim S.H., Kim C.R., and Shin H.S., Implications of the Oxygenated Electrospun Poly(ϵ -caprolactone) Nanofiber for the Astrocytes Activities, *J. Biomed. Mater. Res. B: Appl. Biomater.*, **101**, 1267-1274, 2013.
102. Gomes S., Rodrigues G., Martins G., Henriques C., and Silva J.C., Evaluation of Nanofibrous Scaffolds Obtained from Blends of Chitosan, Gelatin and Polycaprolactone for Skin Tissue Engineering, *Int. J. Biol. Macromol.*, **102**, 1174-1185, 2017.
103. Liu W., Feng Z., Ou-Yang W., Pan X., Wang X., Huang P., Zhang C., Kong D., and Wang W., 3D Printing of Implantable Elastic PLCL Copolymer Scaffolds, *Soft Matter*, **16**, 2141-2148, 2020.
104. Mary S.A. and Dev V.R.G., Electrospun Herbal Nanofibrous Wound Dressings for Skin Tissue Engineering, *J. Text. Inst.*, **106**, 886-895, 2015.
105. Wang S., Lu L., Gruetzmacher J.A., Currier B.L., and Yaszemski M.J., A Biodegradable and Cross-Linkable Multiblock Copolymer Consisting of Poly(propylene fumarate) and Poly(ϵ -caprolactone): Synthesis, Characterization, and Physical Properties, *Macromolecules*, **38**, 7358-7370, 2005.
106. Touré A.B., Mele E., and Christie J.K., Multi-layer Scaffolds of Poly(caprolactone), Poly(glycerol sebacate) and Bioactive Glasses Manufactured by Combined 3D Printing and Electrospinning, *Nanomaterials*, **10**, 626, 2020.
107. Hooshmand-Ardakani A., Talaei-Khozani T., Sadat-Shojai M., Bahmanpour S., and Zarei-fard N., In Vitro Characterization of Multilamellar Fibers with Uniaxially Oriented Electrospun Type I Collagen Scaffolds, *Adv. Mater. Sci. Eng.*, **2020**, 1-13, 2020.
108. Khang G., *Handbook of Intelligent Scaffolds for Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, Taylor and Francis Group, Boca Raton, **13**, 135-136, 2012.
109. Fu S., Ni P., Wang B., Chu B., Zheng L., Luo F., Luo J., and Qian Z., Injectable and Thermo-Sensitive PEG-PCL-PEG Copolymer/Collagen/n-HA Hydrogel Composite for Guided Bone Regeneration, *Biomaterials*, **33**, 4801-4809, 2012.
110. Li Z. and Tan B.H., Towards the Development of Polycaprolactone Based Amphiphilic Block Copolymers: Molecular Design, Self-Assembly and Biomedical Applications, *Mater. Sci. Eng. C*, **45**, 620-634, 2014.
111. Ranjha N.M., Mudassir J., and Majeed S., Synthesis and Characterization of Polycaprolactone/Acrylic Acid (PCL/AA) Hydrogel for Controlled Drug Delivery, *Bull. Mater. Sci.*, **34**, 1537-1547, 2011.
112. Sudesh K., Abe H., and Doi Y., Synthesis, Structure and Properties of Polyhydroxyalkanoates: Biological Polyesters, *Prog. Polym. Sci.*, **25**, 1503-1555, 2000.
113. Bassas M., Rodríguez E., Llorens J., and Manresa A., Poly(3-hydroxyalkanoate) Produced from *Pseudomonas Aeruginosa* 42A2(NCBIM 40045): Effect of Fatty Acid Nature as Nutrient, *J. Non. Cryst. Solids*, **352**, 2259-2263, 2006.
114. Dai Y., Lambert L., Yuan Z., and Keller J., Characterisation of Polyhydroxyalkanoate Copolymers with Controllable Four-Monomer Composition, *J. Biotechnol.*, **134**, 137-145, 2008.
115. Kaur L., Khajuria R., Parihar L., and Singh G.D., Polyhydroxyalkanoates: Biosynthesis to Commercial Production-A Review, *J. Microbiol. Biotechnol. Food. Sci.*, **2019**, 1098-1106, 2019.
116. Rodriguez-Contreras A., Recent Advances in the Use of Polyhydroxyalkanoates in Biomedicine, *Bioengineering*, **6**, 82, 2019.
117. Kouhi M., Fathi M., Prabhakaran M.P., Shamanian M., and Ramakrishna S., Enhanced Proliferation and Mineralization of Human Fetal Osteoblast Cells on PHBV-Bredigite Nanofibrous Scaffolds, *Mater. Today Proc.*, **5**, 15702-15709, 2018.
118. Dong Y., Liao S., Ngiam M., Chan C.K., and Ramakrishna S.,

- Degradation Behaviors of Electrospun Resorbable Polyester Nanofibers, *Tissue Eng. Part B: Rev.*, **15**, 333-351, 2009.
119. Butt F.I., Muhammad N., Hamid A., Moniruzzaman M., and Sharif F., Recent Progress in the Utilization of Biosynthesized Polyhydroxyalkanoates for Biomedical Applications-Review, *Int. J. Biol. Macromol.*, **120**, 1294-1305, 2018.
120. He J., Chen S., and Yu Z., Determination of Poly- β -Hydroxybutyric Acid in *Bacillus Thuringiensis* by Capillary Zone Electrophoresis with Indirect Ultraviolet Absorbance Detection, *J. Chromatogr. A*, **973**, 197-202, 2020.
121. Dahl S.R., Olsen K.M., and Strand D.H., Determination of Gamma-Hydroxybutyrate (GHB), Beta-Hydroxybutyrate (BHB), Pregabalin, 1, 4-Butane-Diol (1, 4BD) and Gamma-Butyrolactone (GBL) in Whole Blood and Urine Samples by UPLC-MSMS, *J. Chromatogr. B*, **885**, 37-42, 2012.
122. Xiao X.Q., Zhao Y., and Chen G.Q., The Effect of 3-Hydroxybutyrate and Its Derivatives on the Growth of Glial Cells, *Biomaterials*, **28**, 3608-3616, 2007.
123. Mochizuki M. and Hirami M., Structural Effects on the Biodegradation of Aliphatic Polyesters, *Polym. Adv. Technol.*, **8**, 203-209, 1997.
124. Tokiwa Y. and Calabria B.P., Review Degradation of Microbial Polyesters, *Biotechnol. Lett.*, **26**, 1181-1189, 2004.
125. Wang Y.W., Wu Q., and Chen G.Q., Gelatin Blending Improves the Performance of Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate) Films for Biomedical Application, *Biomacromolecules*, **6**, 566-571, 2005.
126. Liu H., Pancholi M., Iii J.S., and Raghavan D., Influence of Hydroxyvalerate Composition of Polyhydroxy Butyrate Valerate (PHBV) Copolymer on Bone Cell Viability and In Vitro Degradation, *J. Appl. Polym. Sci.*, **116**, 3225-3231, 2010.
127. Doi Y., Kanesawa Y., Kunioka M., and Saito T., Biodegradation of Microbial Copolyesters: Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) and Poly(3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate), *Macromolecules*, **23**, 26-31, 1990.
128. Eldsäter C., Karlsson S., and Albertsson A.C., Effect of Abiotic Factors on the Degradation of Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) in Simulated and Natural Composting Environments, *Polym. Degrad. Stab.*, **64**, 177-183, 1999.
129. Abe H., Doi Y., Aoki H., and Akehata T., Solid-State Structures and Enzymatic Degradabilities for Melt-Crystallized Films of Copolymers of (R)-3-Hydroxybutyric Acid with Different Hydroxyalkanoic Acids, *Macromolecules*, **31**, 1791-1797, 1998.
130. Abe H. and Doi Y., Side-Chain Effect of Second Monomer Units on Crystalline Morphology, Thermal Properties, and Enzymatic Degradability for Random Copolyesters of (R)-3-Hydroxybutyric Acid with (R)-3-Hydroxyalkanoic Acids, *Biomacromolecules*, **3**, 133-138, 2002.
131. Shishatskaya E.I., Khlusov I.A., and Volova T.G., A Hybrid PHB-Hydroxyapatite Composite for Biomedical Application: Production, In Vitro and In Vivo Investigation, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **17**, 481-498, 2006.
132. Sadat-Shojai M., Electrospun Polyhydroxybutyrate/Hydroxyapatite Nanohybrids: Microstructure and Bone Cell Response, *J. Mater. Sci. Technol.*, **32**, 1013-1020, 2016.
133. Salvatore L., Carofiglio V.E., Stufano P., Bonfrate V., Calò E., Scarlino S., Nitti P., Centrone D., Cascione M., Leporatti S., and Sannino A., Potential of Electrospun Poly(3-hydroxybutyrate)/Collagen Blends for Tissue Engineering Applications, *J. Healthcare Eng.*, **2018**, 1-13, 2018.
134. Meischel M., Eichler J., Martinelli E., Karr U., Weigel J., Schmöller G., Tschegg E.K., Fischerauer S., Weinberg A.M., and Stanzl-Tschegg S.E., Adhesive Strength of Bone-Implant Interfaces and In-Vivo Degradation of PHB Composites for Load-Bearing Applications, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, **53**, 104-118, 2016.
135. Culenova M., Birova I., Alexy P., Galfyova P., Nicodemou A., Moncmanova B., Plavec R., Tomanova K., Mencik P., Ziaran S., and Danisovic L., In Vitro Characterization of Poly(lactic acid)/Poly(hydroxybutyrate)/Thermoplastic Starch Blends for Tissue Engineering Application, *Cell Transplant.*, **30**, 1-12, 2021.
136. Misra S.K., Ansari T.I., Valappil S.P., Mohn D., Philip S.E., Stark W.J., Roy I., Knowles J.C., Salih V., and Boccaccini A.R., Poly(3-hydroxybutyrate) Multifunctional Composite Scaffolds for Tissue Engineering Applications, *Biomaterials*, **31**, 2806-2815, 2010.
137. Sadat-Shojai M., Khorasani M.T., and Jamshidi A., A New Strategy for Fabrication of Bone Scaffolds Using Electrospun Nano-HAp/PHB Fibers and Protein Hydrogels, *Chem. Eng. J.*, **289**, 38-47, 2016.
138. Sadat-Shojai M., Controlled Pattern of Cell Growth in Modulated Protein Nanocomplexes: Regulating Cells Spreading in Three Dimensions, *Mater. Today*, **21**, 686-688, 2018.
139. Bonartsev A.P., Voinova V.V., Kuznetsova E.S., Zharkova I.I., Makhina T.K., Myshkina V.L., Chesnokova D.V., Kudryashova

- K.S., Feofanov A.V., Shaitan K.V., and Bonartseva G.A., BSA Adsorption on Porous Scaffolds Prepared from Bio-PEGylated Poly(3-hydroxybutyrate), *Appl. Biochem. Microbiol.*, **54**, 379-386, 2018.
140. Chernozem R.V., Guselnikova O., Surmeneva M.A., Postnikov P.S., Abalymov A.A., Parakhonskiy B.V., Roo N.D., Depla D., Skirtach A.G., and Surmenev R.A., Diazonium Chemistry Surface Treatment of Piezoelectric Polyhydroxybutyrate Scaffolds for Enhanced Osteoblastic Cell Growth, *Appl. Mater. Today*, **20**, 100758, 2020.
141. Chan S.Y., Chan B.Q.Y., Liu Z., Parikh B.H., Zhang K., Lin Q., Su X., Kai D., Choo W.S., Young D.J., and Loh X.J., Electrospun Pectin-Polyhydroxybutyrate Nanofibers for Retinal Tissue Engineering, *ACS Omega*, **2**, 8959-8968, 2017.
142. Zamanifard M., Khorasani M.T., Daliri M., and Parvazinia M., Preparation and Modeling of Electrospun Polyhydroxybutyrate/Polyaniline Composite Scaffold Modified by Plasma and Printed by an Inkjet Method and Its Cellular Study, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **31**, 1515-1537, 2020.
143. Li H.Y., Li H., Wang B.J., Gu Q., Jiang Z.Q., and Wu X.D., Synthesis and Properties of Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)/Chitin Nanocrystals Composite Scaffolds for Tissue Engineering, *Chin. Chem. Lett.*, **25**, 1635-1638, 2014.
144. Paşcu E.I., Stokes J., and McGuinness G.B., Electrospun Composites of PHBV, Silk Fibroin and Nano-Hydroxyapatite for Bone Tissue Engineering, *Mater. Sci. Eng. C*, **33**, 4905-4916, 2013.
145. Wu J., Sun J., and Liu J., Evaluation of PHBV/Calcium Silicate Composite Scaffolds for Cartilage Tissue Engineering, *Appl. Surf. Sci.*, **317**, 278-283, 2014.
146. Zhang S., Prabhakaran M.P., Qin X., and Ramakrishna S., Biocomposite Scaffolds for Bone Regeneration: Role of Chitosan and Hydroxyapatite within Poly-3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate on Mechanical Properties and In Vitro Evaluation, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, **51**, 88-98, 2015.
147. Pramanik N., Dutta K., Basu R.K., and Kundu P.P., Aromatic Π -Conjugated Curcumin on Surface Modified Polyaniline/Polyhydroxyalkanoate Based 3D Porous Scaffolds for Tissue Engineering Applications, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **2**, 2365-2377, 2016.
148. Unalan I., Colpankan O., Albayrak A.Z., Gorgun C., and Urkmez A.S., Biocompatibility of Plasma-Treated Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) Nanofiber Mats Modified by Silk Fibroin for Bone Tissue Regeneration, *Mater. Sci. Eng. C*, **68**, 842-850, 2016.
149. Sadat-Shojai M. and Moghaddas H., Modulated Composite Nanofibers with Enhanced Structural Stability for Promotion of Hard Tissue Healing, *Iran J. Sci. Technol. Trans. A: Sci.*, **45**, 529-537, 2021.
150. Liu H., Huang J., Zhou Z., Hu Y., Li Y., Zou P., and Dai Y., Surface Modification of PHBV Tissue Engineering Nanofibrous Scaffolds with Hyaluronic Acid, *J. Hunan Univ. Nat. Sci.*, **44**, 87-95, 2017.
151. Antonova L.V., Silnikov V.N., Khanova M.Y., Koroleva L.S., Serpokrilova I.Y., Velikanova E.A., Matveeva V.G., Senokosova E.A., Mironov A.V., Krivkina E.O., and Kudryavtseva Y.A., Adhesion, Proliferation and Viability of Human Umbilical Vein Endothelial Cells Cultured on the Surface of Biodegradable Non-woven Matrices Modified with RGD Peptides, *Vestn. Transplantol. Iskusstv. Organov.*, **21**, 142-152, 2019.
152. Baradaran-Rafii A., Biazar E., and Heidari-Keshel S., Cellular Response of Limbal Stem Cells on PHBV/Gelatin Nanofibrous Scaffold for Ocular Epithelial Regeneration, *Int. J. Polym. Mater.*, **64**, 879-887, 2015.
153. Wang Y., Ke Y., Ren L., Wu G., and Chen X., Photografting Polymerization of Polyacrylamide on Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) Films. II. Wettability and Crystallization Behaviors of Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-Hydroxyvalerate)-graft-Polyacrylamide Films, *J. Appl. Polym. Sci.*, **107**, 3765-3772, 2008.
154. Kouhi M., Reddy V.J., and Ramakrishna S., GPTMS-Modified Bredigite/PHBV Nanofibrous Bone Scaffolds with Enhanced Mechanical and Biological Properties, *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **188**, 357-368, 2019.
155. Mukheem A., Hossain M., Shahabuddin S., Muthoosamy K., Manickam S., Sudesh K., Saidur R., Sridewi N., and Campus N.M., Bioplastic Polyhydroxyalkanoate (PHA): Recent Advances in Modification and Medical Applications, *Prepr. Org.*, 1-37, 2018.