

واژه‌های کلیدی:

پلیمرهای
زیست تخریب پذیر
زیست‌سازگاری
مهندسی بافت
پلیمرهای قابل تزریق

پلیمرهای سنتزی زیست تخریب پذیر مورد استفاده در مهندسی بافت

علی مرادیان، جعفر خادم زاده یگانه*

قم، دانشگاه صنعتی قم، دانشکده فنی و مهندسی، گروه مهندسی پلیمر

چکیده ...

در این مقاله پلیمرهای مصنوعی زیست تخریب پذیر با تمرکز بر توانایی آن‌ها در برنامه‌های مهندسی بافت بررسی شده است. سنتز، خواص، زیست تخریب پذیری، سازوکارهای تخریب و محصولات آزاد شده در حین تخریب برای مهم‌ترین و پرکاربردترین این پلیمرها مطالعه شده است. اکثر پلیمرهای زیست تخریب پذیر متعلق به خانواده پلی استرها هستند. پلیمرهای شناخته شده پلی گلیکولیک اسید و پلی لاکتیک اسید از این خانواده هستند. برخی از معایب این پلیمرها برای استفاده در مهندسی بافت، ضعف زیست‌سازگاری، انتشار محصولات تجزیه اسیدی، فرایندپذیری ضعیف و افت خواص مکانیکی در اوایل فرایند تخریب است. پلیمرهای تجزیه پذیر دیگر مانند پلی ارتواستر، پلی انیدرید، پلی فسفاژن و نیز پلی یورتان مطالعه شده‌اند و به‌طور خلاصه مزایا و معایب آن‌ها مورد بحث قرار گرفته است. با پیشرفت در مهندسی بافت، توسعه پلیمرها برای رفع نیازهای بیشتر، ضروری است. اخیراً توسعه و ساخت ترکیبات پلیمری قابل تزریق بر پایه پلی پروپیلن فومارات و پلی انیدریدها برای پاسخگویی به نیازهای مهندسی بافت مرتبط با ارتوپدی توجه زیادی را به خود جلب کرده است. امروزه پلی یورتان‌ها نیز به دلیل توانایی بالا در طراحی ساختار پلیمر برای رسیدن به خواص مکانیکی و زیست تخریب پذیری برای کاربردهای خاص توسعه زیادی یافته‌اند.

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

jkh.yeganeh@gmail.com

۱ مقدمه

پلیمرهای مصنوعی (سنتزی) زیست تخریب پذیر مزیت‌های مختلفی را نسبت به مواد دیگر برای ساخت داربست در مهندسی بافت ارائه می‌دهند. از مهم‌ترین این مزایا می‌توان به قابلیت طراحی خواص مکانیکی و سینتیک تخریب در کاربردهای مختلف اشاره کرد. پلیمرهای مصنوعی را می‌توان به اشکال هندسی مختلفی با ساختاری دارای منافذ با طراحی دلخواه برای رشد بافت تهیه کرد. علاوه بر این در ساختار این پلیمرها می‌توان گروه‌های عاملی شیمیایی مناسب برای رشد بافت قرار داد. پلیمرهای مصنوعی زیست تخریب پذیر مختلفی مانند پلی‌اسید گلیکولیک، پلی‌اسید لاکتیک و کوپلیمرهای آن‌ها، پلی‌دی‌اکسانون و کوپلیمرهای تری‌متیلن کربنات و گلیکولید در تعدادی از کاربردهای بالینی استفاده شده‌اند [۱]. مهم‌ترین کاربرد آن‌ها شامل نخ‌های بخیه قابل جذب، سامانه‌های دارورسانی و ابزارهای ثابت کننده ارتوپدی (در درمان شکستگی) مانند پین‌ها، میله‌ها و پیچ‌ها هستند [۲]. در میان خانواده پلیمرهای مصنوعی، پلی‌استرها برای این کاربردها جذابیت زیادی دارند، زیرا آب‌کافت پیوند استری باعث راحت‌تر تخریب شدن آن‌ها می‌شود. محصولات تخریبی در بعضی موارد از طریق مسیرهای سوخت‌وساز بدن جذب می‌شود و این امکان وجود دارد که با تغییر ساختار، سینتیک تجزیه کنترل شود. پلی‌استرها همچنین برای کاربردهای مهندسی بافت به ویژه بافت استخوان مورد توجه قرار گرفته است [۳]. تلاش برای درمان زخم‌ها و بیماری‌های ارتوپدی از طریق مهندسی بافت، توسعه پلیمرهای جدیدی که الزامات مورد نیاز را برآورده می‌کنند ضروری کرده است. این موارد شامل توانایی داربست برای حفظ خواص مکانیکی در طی رشد بافت‌ها و تخریب تدریجی به محصولات زیست‌سازگار و توانایی دریافت سلول‌ها، فاکتورهای رشد و غیره است. همچنین بایستی بتواند محیط رسانش استخوان (خاصیتی است که استخوان پیوند شده بتواند به عنوان داربست در استخوان گیرنده جایگزین شود تا بافت استخوانی از اطراف آن نفوذ کرده، جایگزین پیوند شود) و القای استخوان‌سازی (خاصیتی است که خود استخوان پیوند شده علاوه بر این که نقش داربست را ایفا می‌کند، دارای فعالیت استخوان‌سازی باشد) را تأمین کند. علاوه بر این، توسعه ترکیباتی با قابلیت پلیمری شدن درجا

که می‌تواند به عنوان سامانه‌های بارگذاری سلول در قالب مایع یا خمیر تزریق پذیر عمل کند، توجه روز افزونی را برای کاربرد در مهندسی بافت جلب کرده است. بسیاری از پلیمرهای قابل تجزیه موجود در حال حاضر تمام این الزامات را برآورده نمی‌سازند و ممکن است ایجاد تغییرات شیمیایی قابل توجهی در ساختار آن‌ها مورد نیاز باشد [۴]. استفاده از داربست‌های ساخته شده از پلیمرهای مصنوعی و طبیعی و سرامیک‌ها به طور گسترده‌ای برای جراحی ارتوپدی مورد بررسی قرار گرفته است. این روش مزایایی مانند توانایی تولید ساختارهای منفذدار با اندازه، شکل و خواص مکانیکی متناسب با کاربردهای مختلف را دارد. با این حال، مشکل بودن ایجاد شکل‌های هندسی پیچیده در این داربست‌ها که متناسب با حفره‌ها و قسمت‌های معیوب در بدن باشد، پیوند آن‌ها به بافت‌های استخوانی و قرار دادن سلول‌ها و عوامل رشد در آن‌ها و نیاز به عمل جراحی باز از معایب اصلی این رویکرد است [۵]. در صورتی ماده‌ای می‌تواند به عنوان داربست در مهندسی بافت مورد استفاده قرار گیرد که تعدادی از الزامات را برآورده کند. این موارد شامل زیست‌سازگاری، زیست تخریب پذیری به محصولات غیرسمی در مدت زمان مورد استفاده، قابلیت فرایندپذیری به شکل‌های پیچیده با تخلخل مناسب، توانایی حمایت از رشد و تکثیر سلولی، خواص مکانیکی مناسب و همچنین حفظ مقاومت مکانیکی در اکثر مراحل روند بازسازی بافت است. توسعه ترکیب پلیمری قابل تجزیه که بتواند به صورت آرتروسکوپی (وسیله جراحی است که پزشک متخصص ارتوپدی از آن برای دیدن داخل مفصل، برای تشخیص یا درمان بیماری استفاده می‌کند) تزریق شود، دارای مزایای متعددی در مهندسی بافت نسبت به داربست‌های پیش ساخته است. مزیت اصلی استفاده از تزریق ژل به صورت آرتروسکوپی این است که باعث اجتناب از عمل جراحی در بسیاری موارد می‌شود. از دیگر مزایای این روش پر کردن حفره‌ها با شکل‌های هندسی پیچیده و ایجاد پیوند خوب به بافت است. سلول‌ها، فاکتورهای رشد و سایر اجزای مورد نیاز برای حمایت از رشد سلولی نیز می‌تواند همراه با ژل در محل مورد نظر قرار گیرد. چنین سامانه‌های پلیمری را می‌توان برای تولید ساختار متخلخل در حین پخت (Curing) با هدف تسهیل جریان مواد مغذی به

ابزارهای ثابت کننده شکست استخوان و داربست ها برای پیوند سلولی مورد استفاده قرار می گیرند [۸].

۲-۱-۱ پلی گلیکولیک اسید، پلی لاکتیک اسید و کوپلیمرهای آن ها

پلی گلیکولیک اسید (PGA) ماده گرمانرم سخت با میزان تبلور بالا است (۴۶-۵۰٪). دمای انتقال شیشه ای و ذوب PGA به ترتیب ۳۶ و ۲۲۵ درجه سانتی گراد است. به علت بلورینگی بالا، PGA در اکثر حلال های آلی به استثنای حلال های آلی به شدت فلورینه مانند هگزاfluoroisopropanol، محلول نیست. اگرچه روش های فراورش رایج مانند اکستروژن، تزریق و قالب گیری فشاری می توانند برای ساخت PGA به اشکال مختلف استفاده شوند.

به دلیل حساسیت بالای این پلیمر نسبت به تخریب به روش آب کافت، کنترل دقیق شرایط فراورش ضروری است. داربست های متخلخل و اسفنج ها نیز می توانند

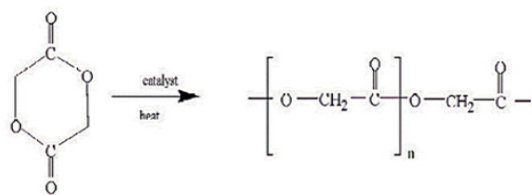
جدول ۱ پلی استرهای زیست تخریب پذیر

Polymer	Polymer repeat unit structure
Poly(glycolic acid)	$\left[\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O}) \right]_n$
Poly(lactic acid)	$\left[\text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{C}(=\text{O}) \right]_n$
Poly(glycolic-co-lactic acid)	$\left[\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{C}(=\text{O}) \right]_n$
Poly(dioxanone)	$\left[\text{O}-(\text{C}_6\text{H}_4)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O}) \right]_n$
Poly(ε-caprolactone)	$\left[\text{O}-(\text{CH}_2)_5-\text{C}(=\text{O}) \right]_n$
Poly(3-hydroxybutyrate)	$\left[\text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O}) \right]_n$
Poly(3-hydroxyvalerate)	$\left[\text{O}-\underset{\text{C}_2\text{H}_5}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O}) \right]_n$
Poly(valerolactone)	$\left[\text{O}-(\text{CH}_2)_4-\text{C}(=\text{O}) \right]_n$
Poly(tartronic acid)	$\left[\text{O}-\underset{\text{COOH}}{\text{CH}}-\text{C}(=\text{O}) \right]_n$
Poly(β-malonic acid)	$\left[\text{O}-\underset{\text{COOH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O}) \right]_n$

سلول ها در طول رشد و تکثیر فرمول بندی کرد. علاوه بر این، چنین پلیمرهایی برای تهیه داربست های از پیش ساخته شده با اشکال پیچیده با ساختار منافذ مناسب که اجزای زیستی در آن قرار گرفته اند، کاربردی هستند. با این حال، علاوه بر الزامات اصلی ذکر شده در بالا، هر ترکیب پلیمری تزریقی باید با الزامات زیر مطابقت داشته باشد که در برنامه های مهندسی بافت مفید واقع شود. در حالت ایده آل، پیش پلیمر باید حالت مایع یا خمیری داشته باشد، بدون ایجاد تغییر شیمیایی قابل سترون شدن باشد و ظرفیت لازم برای قرار گرفتن اجزای زیستی در آن وجود داشته باشد. پس از تزریق، مخلوط پلیمری باید به سطح زیستی پیوند بخورد و برای درمان به ساختاری جامد و متخلخل با خواص مکانیکی مناسب با توجه به کاربردها تبدیل شود. فرایند جامد شدن (پخت) باید با حداقل تولید حرارت باشد و واکنش های شیمیایی که در حین پخت انجام می شود نباید به سلول ها یا بافت های مجاور آسیب برساند. این پلیمر پخت شده در حالی که رشد سلول ها را در خود تسهیل می کند و تکثیر و مهاجرت سلولی را ممکن می سازد، باید به طور ایده آل به اجزای زیست سازگاری که جذب یا از بدن دفع می شود، تجزیه شود [۶ و ۷]. هدف از این مقاله، معرفی و مطالعه مهمترین پلیمرهای زیست تخریب پذیر و توانایی آن ها در توسعه سامانه های پلیمری قابل تزریق در مهندسی بافت است. این بررسی به سنتز، کاربردهای بالقوه، زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری این پلیمرها می پردازد و توانایی این پلیمرها در توسعه ترکیبات پلیمری تزریقی مطالعه شده است.

۲ مهم ترین پلیمرهای تجزیه پذیر ۲-۱ پلی استرها

اکثر پلیمرهای زیست تخریب پذیر موجود متعلق به خانواده پلی استرها است. در جدول ۱ پلیمرهای کلیدی در این خانواده فهرست شده است. در این میان پلی (اسید α-هیدروکسی) مانند پلی گلیکولیک اسید (PGA)، پلی لاکتیک اسید (PLA) و طیف وسیعی از کوپلیمرهای آن ها از دیرباز به عنوان مواد زیست تخریب پذیر در کاربردهای بالینی مورد مطالعه قرار گرفته اند. این پلیمرها به عنوان نخ بخیه، صفحات و اتصالات



شکل ۱ پلیمری شدن حلقه گشای گلیکولید

منجر به آسیب بافت شوند. گیلدین (Gilding) بیان کرد که نهایتاً اسید گلیکولیک در شرایط درون تنی به دی اکسید کربن و آب تبدیل شده و حذف آن از بدن از طریق سامانه تنفسی در نظر گرفته می شود [۱۳].

با این حال هولینگر (Hollinger) پیشنهاد کرده است که تنها لاکتیک اسید این مسیر را دنبال می کند و اسید گلیکولیک به گلیوکسیلات (توسط گلیکولات-اکسیداز) تبدیل می شود که پس از واکنش با گلیسین-ترانس آمیناز (نوعی آنزیم از دسته ی آمینوترانسفرازها) به گلیسین تبدیل می شود [۱۴].

پلی لاکتیک اسید در سه شکل ایزومری (+)I، (-)d و راسمیک (d,l) (مخلوط ۵۰/۵۰) وجود دارد و در کنار نام پلیمرها معمولاً برای نشان دادن دستوارگی (Chirality) به صورت اختصار نوشته می شود. پلی LA (l) و پلی LA (d) جامدات نیمه بلوری هستند که سرعت تخریب آب کافتی آن با PGA مشابه است. PLA نسبت به PGA آب گریزتر بوده، مقاومت بیشتری نسبت به PGA در برابر حمله آب کافتی دارد. برای اکثر کاربردها، از ایزومر (l) اسید لاکتیک استفاده می شود. زیرا این ایزومر به صورت ترجیحی در بدن در سوخت و ساز شرکت می کند [۱۳ و ۱۴]. کوپلیمرهای پلی (اسید لاکتیک-گلیکولیک) (PLGA) و PGA از معدود پلیمرهای زیست تخریب پذیری هستند که از اداره غذا و داروی آمریکا (FDA) برای استفاده های بالینی انسانی اجازه استفاده دارند. طیف گسترده ای از کوپلیمرهای اسید لاکتیک و اسید گلیکولیک بررسی شده است. دو مجموعه اصلی عبارتند از: (l)LA/GA و (dl)LA/GA. گیلدین و رید نشان داده اند که این کوپلیمرها در ترکیب درصدی در محدوده ۲۵ تا ۷۵٪ برای (l)LA/GA و ۰-۷۰٪ برای (dl)LA/GA آمورف هستند [۱۳]. کوپلیمرهای (l)LA/GA در ترکیب درصدی مختلف مقاومت بیشتری در برابر آب کافت دارند. GA/LA با ترکیب درصد ۷۰/۳۰ دارای بالاترین

از PGA ساخته شوند، اما خصوصیات و ویژگی های تخریب تحت تأثیر روش فراورش قرار می گیرند. روش ریخته گری حلال (Solvent Casting)، روش های خاص استخراج مایع-جامد (Leaching) و نیز روش قالب گیری فشاری برای ساخت کاشتنی های بر پایه PGA استفاده می شود [۹].

برای تولید PGA با وزن مولکولی بالا، پلیمری شدن حلقه گشای گلیکولید (دیمر حلقوی گلیکولیک اسید) (شکل ۱) پیشنهاد شده است و هر دو روش پلیمری شدن محلولی و مذاب می توانند استفاده شوند [۱۰]. بدین منظور کاتالیزورهای متداول مورد استفاده شامل قلع، آنتیموان یا روی است. در صورت استفاده از کاتالیزور قلع (II) اتیل هگزانوآت، دما حدود ۱۷۵ درجه سانتی گراد و مدت زمان ۲ تا ۶ ساعت برای پلیمری شدن مورد نیاز است. اگرچه این پلیمرها می توانند با کاتالیزور اسیدی و پلیمری شدن مرحله ای سنتز شوند، اما پلیمرهای حاصل معمولاً دارای وزن مولکولی کم و اغلب خواص مکانیکی ضعیف هستند [۱۱]. جذابیت PGA به عنوان پلیمر زیست تخریب پذیر در کاربردهای پزشکی این است که محصول تجزیه آن، گلیکولیک اسید است که از اجزای شرکت کننده در سوخت و ساز سلولی بوده و طبیعی است. کاربرد اصلی PGA در نخ های بخیه قابل جذب بوده و مطالعات متعدد، سازوکار تخریب ساده را از طریق تحلیل (تخریب) همگن نشان داده است. فرایند تخریب در دو مرحله اتفاق می افتد؛ اولین مرحله نفوذ آب به ناحیه آمورف ماتریس و تجزیه آب کافتی زنجیره ها از ناحیه گروه های استری است. مرحله دوم تخریب، شامل عمدتاً مناطق بلوری پلیمر است که زمانی غالب می شود که اکثر مناطق آمورف تخریب (خورده) شده اند [۱۲].

در یک مطالعه از نخ های بخیه تجاری دکسون (Dexon) در شرایط برون تنی (In Vitro) (آزمایشگاهی)، تخریب مرحله اول در ۲۱ روز اول و در ۲۸ روز بعدی تخریب مناطق بلوری غالب است. پس از ۴۹ روز، با کاهش حدود ۴۲ درصدی وزن شاهد از دست دادن کامل خواص مکانیکی خواهیم بود. از آنجا که تخریب PGA به صورت توده است، از دست دادن ناگهانی خواص مکانیکی رخ می دهد. اگر چه محصول تخریب گلیکولیک اسید در غلظت های بالا قابل جذب است، اما آن ها می توانند با افزایش غلظت موضعی اسید

قابل توجهی شوند یا ممکن است آثار نامطلوب را در روند ترمیم بافت افزایش دهند. کوپلیمرهای PLA-PGA که در کاربردهای ترمیم استخوان مورد استفاده قرار گرفته‌اند نشان می‌دهند که این کوپلیمرها زیست‌سازگار، غیرسمی و غیر التهابی هستند. از آنجا که PLA-PGA به طور موفقیت‌آمیز در کاربردهای بالینی مانند نخ بخیه مورد استفاده قرار می‌گیرد، استفاده از آن‌ها در ابزارهای تثبیت‌کننده یا کاشتنی‌ها در بافت‌های اسکلتی عضلانی ممکن است در نظر گرفته شود. نگرانی‌های مربوط به زیست‌سازگاری این مواد زمانی ایجاد شد که مشاهده شد ممکن است PLA و PGA احتمالاً به علت تخریب اسیدی باعث تولید مواد سمی شوند. این مسأله، نگرانی عمده‌ای در کاربردهای ارتوپدی است که کاشتنی‌هایی با اندازه‌های قابل توجه استفاده می‌شود که ممکن است باعث آزاد شدن محصولات تخریب شده با غلظت اسیدی موضعی بالا شود. نگرانی دیگر، انتشار ذرات کوچک هنگام تخریب است که می‌تواند التهاب ایجاد کند. نشان داده شده است هنگامی که ماده تخریب می‌شود ذرات کوچکی جدا شده که توسط ماکروفاژها و سلول‌های غول‌پیکر چند هسته در بر گرفته و هضم شده‌اند. همچنین می‌توان اشاره کرد که هیچ‌گونه واکنش زیستی نامطلوبی رخ نمی‌دهد؛ به خصوص اگر حجم مواد نسبتاً کوچک باشد. در مطالعات بالینی، جایی که PGA به عنوان تثبیت‌کننده شکست استفاده شده است، پاسخ‌های خارجی بدن (پاسخی از بافت زیستی به هر ماده خارجی در بافت) یا واکنش استئولیتیک (انحلال استخوان، به خصوص از دست دادن کلسیم از استخوان) گزارش شده است [۱۶].

۲-۱-۲ پلی‌لاکتون‌ها

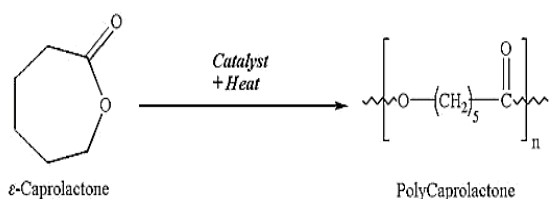
بیشترین مطالعه در این خانواده در مورد پلی‌کاپرولاکتون (PCL) صورت گرفته است. PCL پلیمری نیمه‌بلوری با دمای انتقال شیشه‌ای در حدود ۶۰- درجه سانتیگراد و دمای نقطه ذوب پایین (۵۹ تا ۶۴ درجه سانتیگراد) است. PCL با سرعت بسیار کمتر از PLA تخریب می‌شود و پلیمری پایه‌ای و مفید برای توسعه سامانه‌های رهایش دارو در بدن در طولانی مدت است.

پلی‌کاپرولاکتون توسط پلیمری شدن حلقه‌گشای مونومر حلقوی ε-کاپرولاکتون تهیه و از نوعی کاتالیزور قلع (Tin (II) 2-ethylhexanoate) برای کاتالیزوری پلیمری شدن استفاده می‌شود (شکل ۲)، هم چنین از الکل‌هایی

میزان جذب آب است. از این رو بیشترین میزان تجزیه و آب‌کافت را دارد. در مطالعات دیگری نشان داده شده که ترکیب درصد ۵۰/۵۰ ناپایدارترین کوپلیمر در مقابل آب‌کافت است. با این حال، به طور کلی پذیرفته شده است که کوپلیمرها با ترکیب درصدهای میانی بسیار ناپایدارتر از هموپلیمرها هستند. اولین استفاده تجاری از این کوپلیمرها در نخ بخیه‌ای به نام تجاری ویکریل بود که شامل ۸% LA(I) و ۹۲% GA است. استفاده اصلی از این کوپلیمرها در زمینه رهایش کنترل شده دارو است [۱۵].

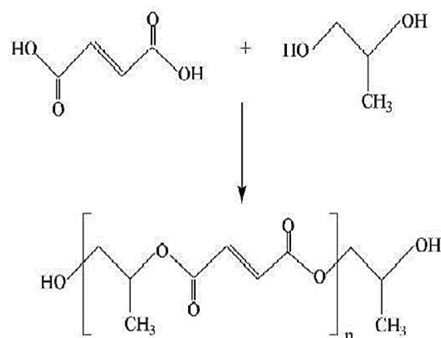
۲-۱-۱-۱ زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری پلی‌لاکتیدها

تخریب PLA، PGA و کوپلیمرهای PLA/PGA به طور کلی شامل آب‌کافت تصادفی پیوندهای استری است. PLA به اسیدلاکتیک که معمولاً در بدن موجود است، تخریب می‌شود. سپس این اسید وارد چرخه تری‌کربوکسیلیک اسید شده (چرخه تری‌کربوکسیلیک اسید شامل واکنش‌های شیمیایی توسط موجودات هوازی برای آزادسازی انرژی ذخیره شده در مواد است) و به عنوان آب و دی‌اکسید کربن دفع می‌شود. تجمع قابل توجه محصولات تخریب PLA در هیچ یک از اعضای حیاتی بدن گزارش نشده است. استفاده از PLA نشانه‌گذاری شده با کربن ۱۳ (ایزوتوپ فعال) رادیواکتیو و وجود اندک آن در مدفوع یا ادرار نشان می‌دهد که بیشتر محصولات تخریب از طریق تنفس خارج شده است [۱۴]. همچنین گزارش شده است که علاوه بر آب‌کافت PGA، تجزیه آن توسط آنزیم‌های معین، به خصوص آن‌هایی که دارای فعالیت استراز هستند (آب‌کافت استرهای خاص) تجزیه می‌شوند. اسیدگلیکولیک نیز می‌تواند با ادرار دفع شود. میزان تخریب با عواملی از قبیل پیکربندی مولکولی، نسبت کوپلیمر، بلورینگی، وزن مولکولی، ریزساختار، میزان تنش‌ها، مقدار مونومر باقی مانده، تخلخل و محل کاشت مشخص می‌شود. آزمایش‌ها در هر دو شرایط برون‌تنی و درون‌تنی (In vivo) برای تعیین زیست‌سازگاری PLA و PGA انجام شده است. بسیاری از مطالعات نشان می‌دهد که این پلیمرها به اندازه کافی زیست‌سازگار هستند. اگرچه مطالعات خاصی خلاف آن را نشان می‌دهد. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که داربست‌های متخلخل PLA-PGA ممکن است باعث واکنش‌های بدنی یا موضعی



شکل ۲ پلیمری شدن حلقه‌گشای کاپرولاکتون

بنزوئیل پراکسید به عنوان آغازگر رخ می‌دهد. چندین روش برای تولید PPF گزارش شده است که هر کدام به خواص مختلف پلیمر منجر می‌شوند. محصولات با ساختار پیچیده ناشی از واکنش‌های جانبی که شامل حالت‌های مختلف افزودن هستند، به دست می‌آیند. در روشی دی‌اتیل فومارات و پروپیلن گلیکول با کاتالیزور پاراتولون سولفونیک اسید در دمای ۲۵۰ درجه سانتی‌گراد واکنش داده می‌شود. عملکرد (بازده) این فرایند فقط ۳۵٪ است. در روش دیگر، پروپیلن گلیکول و فوماریک اسید ابتدا در دمای ۱۴۵ درجه سانتی‌گراد گرم شده، به تدریج درجه حرارت تا ۱۸۰ درجه سانتی‌گراد افزایش می‌یابد. پلی(پروپیلن فومارات) دی‌آل با وزن مولکولی در محدوده ۵۰۰ تا ۱۲۰۰ و شاخص پراکندگی ۳ تا ۴ را می‌توان به‌طور معمول با این روش تهیه کرد. روش سوم شامل تهیه تریمر بیس (هیدروکسی پروپیل) فومارات و تریمر پروپیلن بیس (هیدروژن مالئات) با واکنش به ترتیب پروپیلن گلیکول/ فوماریک اسید و مالئیک انیدرید/ پروپیلن-گلیکول است. سپس دو تریمر در دمای ۱۸۰ درجه سانتی‌گراد برای تولید PPF واکنش نشان می‌دهند. همچنین بیس (هیدروکسی پروپیل) فومارات تریمر می‌تواند با واکنش فوماریل کلرید و پروپیلن گلیکول در دمای محیط



شکل ۳ تهیه کوبلی استر PPF

با وزن مولکولی پایین به عنوان آغازگر و کنترل کننده وزن مولکولی پلیمر می‌توان استفاده کرد [۱۷].

۲-۱-۲ زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب پذیری پلی لاکتون‌ها

مدت زمان تخریب هموپلیمر PCL دو یا سه سال است. PCL با وزن مولکولی اولیه ۵۰,۰۰۰ حدود سه سال طول می‌کشد تا در شرایط کشت برونی تخریب شود. میزان آب‌کافت را می‌توان توسط کوبلیمری شدن با سایر لاکتون‌ها تغییر داد. به عنوان مثال کوبلیمر کاپرولاکتون و والرولاکتون به راحتی تجزیه می‌شود. کوبلیمرهای کاپرولاکتون با لاکتید (dl) برای تولید نمونه‌های با سرعت تخریب بیشتر سنتز شده است. خود PCL نیز ماده‌ای غیرسمی و بافت سازگار در نظر گرفته شده است. آلیاژ کردن با پلیمرهای دیگر، کوبلیمرهای بلوکی، پلی‌آل‌ها با وزن مولکولی کم و ماکرومرها بر پایه کاپرولاکتون، بعضی از راهبردهای ممکن برای مطالعه این دسته از پلیمرها برای کاربردهای مختلف است [۱۸].

۲-۱-۳ پلی(پروپیلن فومارات)ها

اخیراً پلی‌استرهای بر پایه اسیدفوماریک در توسعه پلیمرهای تجزیه پذیر مورد توجه قرار گرفته‌اند و بیشترین تحقیقات در مورد کوبلی استر PPF (شکل ۳) صورت گرفته است. تخریب این کوبلیمر منجر به تولید اسیدفوماریک شده که ماده‌ای طبیعی است و در چرخه تری کربوکسیلیک اسید و ۱،۲-پروپان دی‌آل، که رقیق کننده‌ای معمول در ترکیبات دارویی است یافت می‌شود.

این کوبلیمر همچنین دارای پیوندهای غیر اشباع در ساختار خود است که می‌تواند در واکنش‌های ایجاد اتصالات عرضی استفاده شود. ترکیبات پلیمری زیست تخریب پذیر قابل تزریق بر پایه PPF در منابع گزارش شده است.

سامانه‌های قابل تزریق توسعه یافته بر پایه PPF دارای مزیت ایجاد اتصالات عرضی به روش شیمیایی است. تعدادی از مطالعات در مورد سنتز، خواص و ویژگی‌های تخریب شرایط درون تنی (موجودات زنده) در ارتباط با پلی(پروپیلن فومارات) گزارش شده است. کوبلیمرها به پروپیلن گلیکول، پلی(اسیدآکریلیک-کو-اسیدفوماریک) و اسیدفوماریک تجزیه می‌شوند. واکنش اتصال عرضی معمولاً با متیل متاکریلات یا وینیل پیرولیدون و

را هنگامی که در زیر پوست موشها کاشته شده نشان نمی دهد. در ابتدا پاسخ التهابی خفیف مشاهده شده، طی ۱۲ هفته کپسول لیفی (کیسه بافتی محکم در عین حال انعطاف پذیر که دور تا دور مفصل را فرا می گیرد.) در اطراف کاشتنی تشکیل می شود [۲۰].

۲-۱-۴ پلی انیدریدها

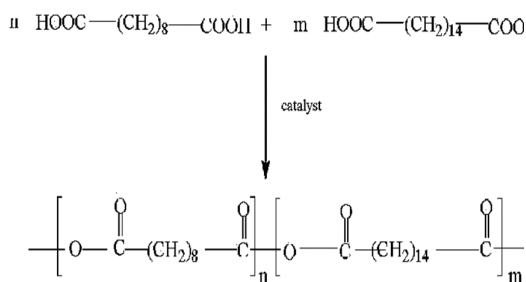
پلی انیدریدها دسته ای از پلیمرهای تجزیه پذیر و زیست سازگار با ویژگی های عالی رهایش کنترل شده هستند که به صورت گسترده مطالعه شده اند. پلی انیدریدها با فرسایش همگن سطح تخریب می شوند و کاربرد اصلی آن ها در رسانش کنترل شده دارو است. سامانه های تحویل دارو بر پایه این پلیمر از نظر بالینی نیز استفاده شده است. پلی انیدریدها به وسیله آب زدایی دی اسیدها یا مخلوطی از دی اسیدها به وسیله پلیمری شدن تراکمی مذاب سنتز می شوند (شکل ۴).

مونومرهای دی کربوکسیلیک اسید تبدیل به مخلوطی از انیدریدهای استیک اسید به وسیله بازگشت استیک انیدرید اضافی می شوند. پلیمرها با وزن مولکولی بالا با استفاده از پلیمر شدن تراکمی مذاب پیش پلیمرها در خلاء تحت نیتروژن تهیه می شوند. لانگر و همکاران [۲۱]. پلی انیدرید (I) را برای برنامه های تحویل دارو سنتز کردند. پلی انیدرید (I) (شکل ۵) برای رسانش Carmustine (نوعی داروی شیمی درمانی برای درمان سرطان اولیه مغز)، به موقعیت هایی در مغز که در آن تومور حذف شده است، استفاده می شود. محصولات تخریب غیرسمی و سازوکار تخریب فرسایش همگن سطح این امکان را می دهد تا مواد دارویی با نرخ مشخصی آزاد شود. پلی انیدریدها دارای خواص مکانیکی محدودی بوده که استفاده از آن ها را در کاربردهای

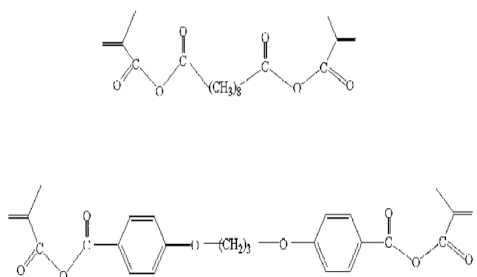
تهیه شود. تریمر خالص در دمای ۱۶۰ درجه سانتی گراد در حضور کاتالیزور فرایند استری شدن (تبادل گروه آلکیل الکی و استری) (Antimony(III) oxide) برای تولید PPF، واکنش می دهد. PPF با وزن مولکولی در محدوده ۷۵۰ تا ۱۵۰۰ می تواند توسط این روش تهیه شده و شاخص پراکنندگی آن از ۱/۷ تا ۳ متغیر است. به نظر می رسد که دست یابی به PPF با وزن مولکولی بالا به علت واکنش های جانبی، به خصوص وجود پیوند دوگانه در ساختار دشوار است. بنابراین افزودن پرکننده ها یا واکنش های بیشتر برای تشکیل اتصالات عرضی برای رسیدن به استحکام مکانیکی خوب لازم است. خواص مکانیکی به شدت به روش سنتز و نوع عامل ایجاد اتصال عرضی وابسته است. خواص مکانیکی می تواند با ترکیب مواد سرامیکی مانند تری کلسیم فسفات (TCP)، کلسیم کربنات یا کلسیم سولفات بهبود یابد. این مواد کامپوزیتی دارای مقاومت فشاری در محدوده ۲ تا ۳۰ مگاپاسکال هستند. β -TCP به ویژه برای تقویت مفید بوده و ترکیبات بدون تقویت کننده TCP خیلی زود در کاشتنی خرد می شوند. ایجاد اتصالات عرضی در PPF توسط عوامل N-وینیل پیرولیدون، بنزوئیل پراکسید، کلرید سدیم و TCP برای طیف وسیعی از فرمول بندی ها، حداکثر در دمای حدود ۳۸ تا ۴۸ درجه سانتی گراد رخ می دهد. در مقایسه با ۹۴ درجه سانتی گراد برای سیمان، پلی اتیل متاکریلات (نوعی بافت مصنوعی استخوان) بسیار کمتر است. زمان پخت بین ۱ تا ۱۲۱ دقیقه متغیر است که به کامپوزیت ها اجازه می دهد تا برای کاربردهای خاصی طراحی شوند. استحکام فشاری بین ۱ تا ۱۲ مگاپاسکال نیز متغیر است [۱۹].

۲-۱-۳-۱ زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری پلی (پروپیلن فومارات) ها

PPF به صورت حجمی (توده) تخریب می شود و زمان تخریب آن بستگی به ساختار پلیمر و سایر اجزای آن دارد. PPF توسط آب کافت به فوماریک اسید و پروپیلن گلیکول تجزیه می شود. بر اساس مطالعات شرایط برون تنی، زمان لازم برای از دست دادن ۲۰ درصد وزن از ۸۴ روز (کامپوزیت PPF/B TCP) تا بیش از ۲۰۰ روز (کامپوزیت PPF/CaSO₄) گزارش شده است. β -TCP این ترکیبها نه تنها استحکام مکانیکی را افزایش می دهد، بلکه به عنوان بافر، تغییرات pH را طی روند تخریب به حداقل می رساند. PPF، پاسخ التهابی طولانی مدت



شکل ۴ پلیمری شدن تراکمی دی اسید



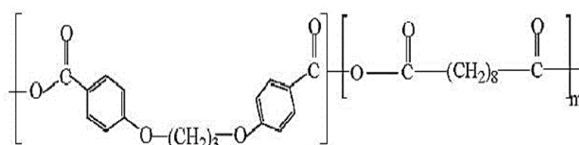
شکل ۶ ماکرومراهای دی متاکریلات

کاهش (واکنش‌های رداکس) و آغازگر نوری وسیله‌ای برای رسیدن به پخت کارآمد نمونه‌هایی با ضخامت زیاد است. بسته به مونومرهای مورد استفاده، خواص مکانیکی و همچنین زمان تخریب می‌تواند متفاوت باشد. استحکام فشاری ۳۰ تا ۴۰ مگاپاسکال و استحکام کششی ۱۵ تا ۲۷ مگاپاسکال، مشابه با استخوان‌های اسفنجی (در انتهای استخوان‌های طولانی و همچنین در استخوان‌های لگنی، دنده‌ها، جمجمه و مهره‌های ستون فقرات یافت می‌شود) گزارش شده است [۲۲].

۲-۱-۴-۱ زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری پلی‌انیدریدها

پلی‌انیدریدها زیست‌سازگار بوده و ویژگی‌های تخریب آن‌ها به خوبی مشخص شده است و از نظر بالینی در سامانه‌های دارورسانی استفاده شده است. پلی‌انیدریدها با آب کافت پیوند انیدریدی تجزیه می‌شوند. با انتخاب مناسب مونومرهای دی‌اسید، می‌توان میزان تخریب آب‌کافتی را با تغییرات ساده در ساختار زنجیر پلیمر تغییر داد.

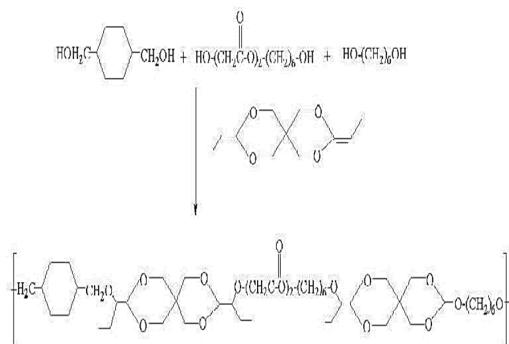
پلی (سباسیک اسید) به سرعت (حدود ۵۴ روز در سالین، محلول کلرید سدیم در آب) تجزیه می‌شود، در حالی که پلی (بیس کربوکسی فنوکسی) تجزیه بسیار آهسته‌تری (حدود ۱ سال) دارد. بر این اساس، ترکیبی از مقادیر مختلف این مونومرها باعث می‌شود پلیمر با خواص تخریب سفارشی برای کاربرد خاصی طراحی شود. حداقل پاسخ‌های التهابی به سامانه سباسیک‌اسید/بیس کربوکسی فنوکسی پروپان (SA/PPP) زمانی که در زیر پوست موش‌ها کاشته شده تا ۲۸ هفته گزارش شده است. بافت عروقی سست در طول ۲۸ هفته به داخل کاشتنی رشد کرده و شواهدی از تشکیل کپسول مفصلی مشاهده نشده است. هیچ اطلاعاتی در مورد استریل‌پذیری پلیمر و تولید گرما در طول پلیمری شدن



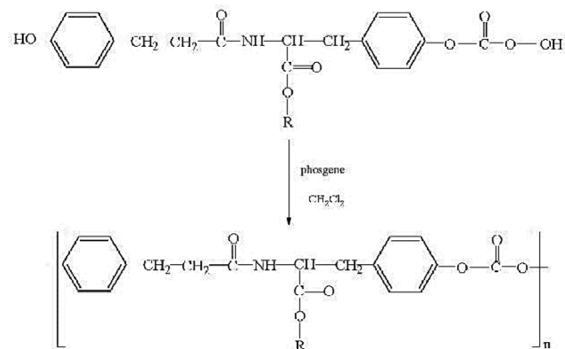
شکل ۵ پلی‌انیدرید (I)

بارگذاری (تحمل تنش و بار) مانند ارتوپدی محدود می‌کند. به عنوان مثال پلی‌بیس کربوکسی فنوکسی، مدول ۱/۳ مگاپاسکال دارد که بسیار کمتر از مدول استخوان انسان (۴۰ تا ۶۰ مگاپاسکال) است. با هدف ترکیب خواص، تخریب سطحی پلی‌انیدریدها و خواص مکانیکی مناسب پلی‌ایمیدها، کوپلیمر (انیدرید-کو-ایمید) به ویژه برای کاربردهای ارتوپدی توسعه داده شده است. به طور مثال می‌توان به کوپلیمرهای ایمیدگیلیسین یا ایمیدآلانین از این دسته نام برد. کوپلیمرهای (انیدرید-کو-ایمید) به طور قابل توجهی سبب بهبود خواص مکانیکی، به ویژه استحکام فشاری می‌شوند. موادی با استحکام فشاری در محدوده ۵۰ تا ۶۰ مگاپاسکال برای پلی (انیدریدها-کو-ایمیدها) بر پایه سوکسینیک اسید (Succinic Acid)، ایمیدگیلیسین (Trimellitylimidoglycine) و ایمیدوآلانین (Trimellitylimidoalanine) گزارش شده است. تخریب این کوپلیمرها ابتدا از طریق آب‌کافت پیوندهای انیدریدی و به دنبال آن آب‌کافت پیوندهای ایمیدی اتفاق می‌افتد. پلی‌انیدریدها با قابلیت شبکه‌ای شدن برای استفاده در برنامه‌های ارتوپدی، مخصوصاً با تمرکز بر دست‌یابی به استحکام مکانیکی بالا، توسعه یافته‌اند. سامانه‌های توسعه یافته بر پایه انیدریدهای دی‌متاکریلات است. شکل ۶ ماکرومراهای دی‌متاکریلات را بر پایه سباسیک اسید و بیس (کربوکسی فنوکسی) هگزان را نشان می‌دهد. در هر دو روش استفاده از اشعه فرابنفش (UV) و نور مرئی برای پخت این ماکرومراها مورد بررسی قرار گرفته است [۲۱].

مؤثرترین روش برای پلیمری شدن نوری (light-Activated) این ماکرومونومرها، آغازگر نوری کامفورکینون (Camphorquinone) به میزان ۱ درصد وزنی و اتیل‌دی‌متیل‌آمینوزوات به میزان ۱ درصد وزنی با انرژی 150 mW/cm^2 (Surface Power Density)، مورد نیاز است. ترکیب شروع واکنش به وسیله اکسایش و



شکل ۸ نوعی پلی اورتواستر



شکل ۷ پلی کربنات مبتنی بر تیروزین

استخوان شده است [۲۴].

۲-۱-۶ پلی اورتواسترها

پلی اورتواسترها (POE) خانواده دیگری از پلیمرهای شناخته شده به عنوان پلیمرهای قابل تجزیه مناسب برای کاربردهای ارتوپدی هستند. هلر و همکاران (Heller) [۲۵] سنتز خانواده‌ای از پلی اورتواسترها که تخریب همگن سطح دارد را گزارش کرده‌اند (شکل ۸). با اضافه کردن بخش‌های لاکتیدی به ساختار پلیمر، زمان تخریب از ۱۵ تا صدها روز را می‌توان به دست آورد. تخریب بخش‌های لاکتیدی باعث تولید کربوکسیلیک اسید شده که تخریب اورتواستر را تسهیل می‌کند. مطالعات اولیه در شرایط زیست درون تنی نشان داده است که POE در مقایسه با پلی (دی لاکتید-کو-گلیکولید) برای افزایش رشد استخوان موثرتر است [۲۵].

۲-۲ پلی یورتان‌ها

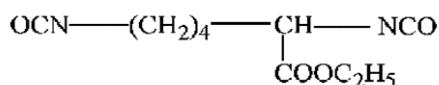
پلی یورتان‌ها (PU) دسته بزرگی از الاستومرهای سنتزی هستند که برای انواع کاشتنی‌های پزشکی به ویژه برای کاشتنی‌هایی با کارایی طولانی مدت مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. آن‌ها خواص مکانیکی عالی و زیست سازگاری خوبی دارند و در ساخت کاشتنی‌های پزشکی مانند ضربان ساز قلب و پیوند عروق استفاده می‌شوند. پیشرفت‌های اخیر در پلی یورتان‌های بر پایه سیلوکسان که دارای پایداری بیشتر در محیط زنده نسبت به پلی اتری یورتان‌های معمولی (به عنوان مثال پلی تترامیلن اکسید) (PTMO) هستند، فرصت‌هایی را برای توسعه طیف وسیع کاشتنی‌های پزشکی برای کاربردهای مزمن (دراز مدت) فراهم کرده‌اند.

گزارش نشده است. یک مطالعه ۱۲ هفته‌ای با استفاده از ضخامت ۲-۳ میلی متر در استخوان ران (قسمت فوقانی که مفصل زانو را تشکیل می‌دهد) خرگوش، تحمل خوبی از سامانه پلیمری SA/PPP و بافت استخوانی در ناحیه بیرونی برخی از کاشتنی‌ها نشان می‌دهد [۲۴].

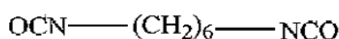
۲-۱-۵ پلی کربنات بر پایه تیروزین

پلی کربنات بر پایه تیروزین (یکی از ۲۲ آمینو اسید اصلی یاخته‌های زنده) (شکل ۷) به عنوان پلیمرهای قابل تجزیه نویددهنده کاربرد در مصارف ارتوپدی گزارش شده است.

این پلیمرها دارای سه پیوند با قابلیت آب کافت آید، کربنات و استر هستند. مطالعات نشان داده‌اند که گروه کربنات با سرعت بیشتری نسبت به گروه استر آب کافت می‌شود و پیوند آید در شرایط آزمایشگاهی پایدار است. از آنجا که آب کافت گروه‌های کربنات دو الکل و دی اکسیدکربن را تولید می‌کند، مشکل تولید اسید که در پلی استرها وجود دارد کمتر دیده می‌شود. با تنوع ساختاری گروه جانبی R، پلیمرهایی با خواص مکانیکی مختلف، سرعت تخریب و همچنین پاسخ سلولی می‌توانند آماده شوند. پلی کربنات دارای گروه جانبی اتیل استر است که داربست خوبی برای پیوند استخوان است (استخوان پیوند شده به عنوان داربست در استخوان گیرنده جایگزین می‌شود تا بافت استخوانی در آن نفوذ کرده و جایگزین پیوند شود). و خواص مکانیکی کافی برای تحمل تمرکز بار بر استخوان را نشان می‌دهد. مطالعات زیستی درون تنی نشان می‌دهد که این پلیمر، زیست سازگار بوده و باعث افزایش رشد



(II) lysine diisocyanate



(III) 1,6-hexane diisocyanate

شکل ۹ دی‌ایزوسیانات‌های غیرسمی

شبکه‌های بر پایه کاپرولاکتون تری‌آل حداکثر به مدت ۴۰ روز پایدار بودند در حالی که شبکه‌های کاپلیمری مبتنی بر میزان لاکتید بالا حداقل مقاومت را داشته و تخریب قابل توجهی در حدود ۳ روز مشاهده شده است. بروین و همکاران (Bruin) [۲۷] سنتز شبکه‌های پلی‌یورتان قابل تجزیه بر پایه پیش‌پلیمرهای ستاره‌ای پلی‌استر را گزارش کرده‌اند. پیش‌پلیمرهای ستاره‌ای از ماینوزیتول (Myoinositol)، نوعی قند کربوکسیلیک موجود در بافت پستانداران، مولکول قندی پنتاهیدروکسی) با کاپلیمری شدن حلقه‌گشای -لاکتید یا گلیسلید با کاپرولاکتون تهیه شده است. پیش‌پلیمرها با استفاده از ۲،۶-دی‌ایزوسیانات‌هاگزانوات اتصال عرضی می‌شوند. محصولات تخریب این شبکه‌های PU غیرسمی محسوب می‌شوند. پلیمرهای شبکه‌ای تولید شده، کشسان بوده (افزایش طولی حدود ۳۰۰ تا ۵۰۰٪) همچنین استحکام کششی بین ۸ تا ۴۰ مگاپاسکال داشته که وابسته به عوامل مختلفی همانند طول شاخه است. آزمایش‌های اولیه روی کوچک‌هندی (نوعی جونده پستاندار) نشان داده که پلی‌یورتان زمانی که به صورت زیرجلدی (پوستی) وارد می‌شود زیست‌تخریب پذیر است. شبکه‌های پلی‌یورتان بر پایه LDI و پلی (گلیکولید-کو-کاپرولاکتون) ماکرودی‌آل توسط بروین و همکاران [۲۷] به‌عنوان دو لایه پوست مصنوعی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. تخریب پوست درون بدن موجود زنده سریع‌تر از شرایط آزمایشگاهی است. کاشت‌تنی زیر پوستی در کوچک‌هندی نشان می‌دهد که شبکه‌های پلی‌یورتان متخلخل باعث رشد سریع سلول می‌شوند و تقریباً به‌طور کامل

پلی‌یورتان‌ها را می‌توان طوری طراحی کرد تا دارای پیوندهای شیمیایی قابل تجزیه در محیط‌های زیستی باشند. از آنجایی که پلی‌یورتان‌ها طیف وسیعی از خواص مکانیکی و زیست‌سازگاری خوبی را نشان می‌دهند، علاقه‌ای به ایجاد پلی‌یورتان‌های قابل تجزیه برای کاربردهای پزشکی مانند داربست در مهندسی بافت به وجود آمده است. با این حال، مشکل عمده، سمیت محصولات تخریب شده، به ویژه آن‌هایی است که از مولکول‌دی‌ایزوسیانات حاصل شده است. به‌عنوان مثال، محصولات تخریب پلی‌یورتان بر پایه دی‌ایزوسیانات‌ها مانند ۴،۴-متیلن‌دی‌فنیل‌دی‌ایزوسیانات (MDI) یا تولوئن‌دی‌ایزوسیانات (TDI) سمی هستند. بر این اساس، در طراحی پلی‌یورتان‌های تجزیه‌پذیر، دی‌ایزوسیانات‌هایی مانند دی‌ایزوسیانات‌لیزین (LDI) (۲،۶-دی‌ایزوسیانات‌هگزانوات) و دیگر دی‌ایزوسیانات‌های آلیفاتیک مانند هگزامتیلن‌دی‌ایزوسیانات (HDI) و ۱،۴-بوتان‌دی‌ایزوسیانات استفاده شده است [۲۶].

۲-۱-۲-۲ خواص و زیست‌تخریب‌پذیری پلی‌یورتان‌های بر پایه دی‌ایزوسیانات‌های آلیفاتیک

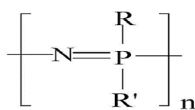
تعدادی از مطالعات در مورد سنتز و خواص برخی از پلی‌یورتان‌ها بر اساس لیزین‌دی‌ایزوسیانات (LDI) (II) شکل ۹ گزارش شده است. لیزین‌دی‌ایزوسیانات به صورت تجاری قابل دسترس نیست؛ اما می‌توان از لیزین‌هیدروکلرید (L-lysine Monohydrochloride) تهیه کرد. استوری و همکاران (Storey) [۱۷] سال ۱۹۹۴ پلی‌استریورتان شبکه‌ای را از LDI و مجموعه‌ای از پلی‌استرهای تری‌آل بر اساس -dl- (لاکتید)، کاپرولاکتون و کاپلیمرهای آن‌ها تهیه کرده‌اند. شبکه‌های بر پایه پلی (dl-lactide)، سخت و شکننده با دمای انتقال شیشه‌ای ۶۰ درجه سانتی‌گراد و دارای استحکام نهایی کششی در حدود ۴۰ تا ۷۰ مگاپاسکال است. در حالی که آن‌هایی که بر پایه کاپرولاکتون تری‌آل‌ها هستند، دارای مدول کشسانی پایین تری با استحکام کششی ۱ تا ۴ مگاپاسکال هستند. شبکه‌های کاپلیمری با خاصیت الاستومری (قابلیت ارتجاعی) بیشتر (افزایش طول تا ۶۰۰٪) استحکام فشاری بین ۳ تا ۲۵ مگاپاسکال دارند. تخریب آب‌کافتی تحت شرایط شبیه‌سازی شده فیزیولوژیکی بسته به نوع تری‌آل مورد استفاده است و شبکه‌های بر پایه Lactide-dl بیشترین پایداری را داشته و به مدت ۶۰ روز هیچ‌گونه تخریبی در آن مشاهده نشد.

بر پایه PCL نسبتاً قوی تر هستند. با این حال، هیچ نتیجه‌ای در مورد تخریب این پلی‌یورتان‌ها گزارش نشده است. پنینگ و همکاران (Pennings) [۲۷] در طراحی پوست مصنوعی متشکل از مخلوط پلی‌لاکتید/ پلی‌یورتان که PU غیرقابل تجزیه است گزارش‌هایی ارائه داده‌اند. مطالعات درون تنی کوچک‌های هندی نشان داد که پوست مصنوعی به خوبی به زخم چسبیده (پیوند خورده) است و از عفونت‌ها و از دست دادن مایع تا ۴۰ روز در اثر جایگزینی با پوست محافظت می‌کند که نشان‌دهنده توانایی این پلیمر برای استفاده به عنوان پوست مصنوعی است. اسپانس و همکاران (Spaans) [۳۲]، داربست‌های پلی‌یورتان-اوره و پلی‌یورتان-آمید با تخلخل ریز را برای تعمیر و جایگزینی منیسک مفصل زانو (صفحه هلالی لیفی- غضروفی که قسمتی از فاصله مفصلی بین استخوان درشت نی و ران را پر می‌کند) مورد ارزیابی قرار دادند. بخش‌های نرم در این پلی‌یورتان‌ها به نسبت ۵۰/۵۰ از لاکتید/PCL و گسترش‌دهنده‌های زنجیره‌ای (Chain Extender) از قبیل آدیپیک‌اسید و آب است، واکنش دومی با ۱،۴-بوتان‌دی‌ایزوسایانات، دی‌اکسیدکربن را برای تولید داربست متخلخل فراهم می‌کند. بلورهای نمک نیز برای تولید ساختار متخلخل افزوده شده و افزودن مواد فعال سطحی به همراه امواج فراصوت، ساختار متخلخل را تنظیم می‌کند. داربست‌های متخلخل با تخلخل ۷۰ تا ۸۰ درصد با استفاده از این روش به دست می‌آید. این داربست‌ها طی بخیه زدن، مشکل پارگی نشان می‌دهند که تا حدی با استفاده از سامانه بخیه‌زنی متفاوت می‌توان از این مشکل دور شد. منیسک جایگزین کارگذاشته شده که تنها شامل بافت لیف-غضروف است پس از ۱۸ هفته، تخریب غضروف مفصلی را کاهش داد.

۲-۲-۲ زیست‌سازگاری و زیست تخریب پذیر پلی‌یورتان‌های تخریب پذیر

اگر چه تعدادی از مطالعات مورد بحث در بالا نشان می‌دهد که زیست‌سازگاری پلی‌یورتان‌های قابل تجزیه بر اساس مطالعات آزمایشگاهی برون تنی و درون تنی موجود زنده رضایت بخش است و مطالعات حیوانی، رشد سریع سلول را بدون واکنش‌های جانبی (مضر) با بافت نشان می‌دهد. با این حال، اثر محصولات تخریب و چگونگی حذف این محصولات از بدن به وضوح درک نشده است [۲۷].

۴ الی ۸ هفته بعد از کاشت، تخریب شده و واکنش مضر ایجاد نمی‌کنند. ژانگ و همکاران (Zang) [۲۸] داربست پلی‌یورتانی بر پایه پتید (زنجیره‌های کوتاهی از مونومرهای اسید آمینه) را برای مهندسی بافت، توسعه داده‌اند. LDI ابتدا با گلیسرول واکنش داده تا پیش پلیمری ایجاد شود که بعد از واکنش با آب شبکه (دارای اتصالات عرضی) اسفنجی متخلخل را به علت آزاد شدن دی‌اکسید کربن تولید می‌کند. مطالعات اولیه رشد سلول‌های استرومال (سلول‌های بافت همبند هر عضو، بافت پیوندی) در مغز استخوان خرگوش نشان داده است که ماتریس پلیمر از رشد سلول حمایت می‌کند و فنوتیپ رشد (خصوصیات قابل مشاهده یا صفت هر ارگانیسم مانند خصوصیات بیوشیمیایی یا فیزیولوژیکی) شبیه به آن‌هایی است که بر روی پلی‌استایرن کشت می‌شوند. هیرت و همکاران (Hirt) [۲۹] در مورد سنتز و خواص پلی‌یورتان‌های قابل تجزیه بر اساس LDI، ۴،۲،۲-تری‌اتیل‌هگزامتیلن‌دی‌ایزوسایانات و تعدادی از پلی‌استر و کوپلی‌استر پلی‌آل مانند دیورز (Diorez) (نام تجاری)، کاپرولاکتون، کوپلیمرهای اتیلن‌گلیکول، و پلی‌هیدروکسی بوتیرات و کوپلیمرهای والرات گزارشاتی داده‌اند. پلی‌یورتان‌های کشسان با میزان طول شکست بیش از ۷۸۰٪ و استحکام کششی پایین بین ۵/۸ تا ۸/۱ مگاپاسکال متغیرند. سعد و همکاران (Saad) [۳۰] در مورد برهم کنش سلول و بافت برای چهار پلیمر تولید شده از ۴،۲،۲-تری‌متیل‌هگزامتیلن‌دی‌ایزوسایانات و ۲،۶-دی‌ایزوسایانات و متیل کاپروآت و پلی‌آل کوپلیمر ذکر شده در بالا و دو محصول تجاری دی‌آل شامل Diorez و PCL-Diorez گزارش‌هایی داده‌اند. مطالعات آزمایشگاهی نشان داد که این پلی‌استر-یورتان‌ها، ماکروفاژها (نوعی از سلول‌های سفید خون که که سامانه ایمنی بدن را تشکیل می‌دهد) را فعال نکرده و سطح چسبندگی سلولی و رشد را به خوبی نشان دادند که با نتایج درون تنی موجودات زنده نیز تأیید شد. ارتباط بین ساختار و خصوصیات با پلی‌یورتان‌های تخریب پذیر بر پایه ۲،۶-دی‌ایزوسایانات متیل کاپروآت، پلی‌کاپرولاکتان، پلی‌اتیلن‌اکسید (PEO) و اتصال‌دهنده زنجیره (Chain Extender) اسید آمینه (فنیل آلانین) توسط وودهاوس و همکاران (Woodhouse) [۳۱] مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج آن‌ها نشان داد که پلی‌اتریورتان (PEU) بر پایه PEO به طور کلی ضعیف‌تر بوده ولی مواد



شکل ۱۰ ساختار کلی پلی فسفاژن

تولید حرارت و واکنش شیمیایی که با اجزای زیستی مداخله نمی کند نیز برای توسعه چنین ترکیبات پلیمری بسیار مهم است. طیف وسیعی از پیش سازهای آلیگومری با ساختار زنجیری تجزیه پذیر که توانایی تولید چنین ترکیبات پلیمری را دارند در تحقیقات گزارش شده است. بسیاری از این ها بر پایه خانواده های مختلف پلیمرهای قابل تجزیه ای هستند که قبلاً مورد بحث قرار گرفته اند. اکثر آن ها حاوی گروه های عاملی استری در ساختار زنجیری هستند. جدول ۲ خلاصه ای از خواص پلیمرهای زیست تخریب پذیر را در بر می گیرد در حالی که جدول ۳ برخی از درشت دی آل ها و ماکرومرها با ساختار زنجیری تجزیه پذیر مناسب برای توسعه ترکیبات پلیمری تزریقی فراهم می کند. تنها چند پلیمر مصنوعی مبتنی بر تزریق در تحقیقات گزارش شده است. پلی پروپیلن فومارات و دی متاکریلات پلی انیدرید دو نوع پیش ساز هستند که به تازگی به عنوان سامانه های پلیمری شدن در محل با توان بالقوه ای برای برنامه های مهندسی بافت ارتوپدی گزارش شده اند. پلیمر تزریقی مبتنی بر پلی (ارتو استر) برای استفاده در کنترل درد و درمان پریودنتال (عفونت لثه و دیگر بافت های نگه دارنده دندان ها) گزارش شده است. شبکه ای کردن فومارات ها در محل با استفاده از آغازگر بنزوئیل پراکسید در حضور متیل متاکریلات و وینیل پیرولیدین به دست آمده است، در حالی که آغازگرهای UV و نور مرئی برای دی متاکریلات پلی انیدریدها استفاده شده است [۳۵].

۴ نتیجه گیری

اکثر پلیمرهای تجزیه پذیر متعلق به خانواده پلی استرها هستند که از این خانواده پلی گلیکولیک اسید، پلی لاکتیک اسید و کوپلیمرهای آن ها از دیرباز مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته اند. این پلیمرها در استفاده برای کاربردهای بالینی سابقه نسبتاً طولانی داشته و آن ها نقش کلیدی در برنامه های کاربردی پزشکی مختلف که پلیمرهای تجزیه پذیر مورد نیاز بوده را دارند. طراحی

۲-۳ پلی فسفاژن ها

پلی فسفاژن ها شامل چند صد پلیمر مختلف با ساختار کلی مشابه شکل ۱۰ هست. پلی فسفاژن های مختلف با استفاده از واکنش های جایگزین درشت مولکولی ساخته شده روی واسطه پلیمری فعال (واکنش پذیر)، پلی (دی کلرو فسفاژن)، $(\text{NPCl}_2)_n$ ساخته می شوند. اگرچه اکثر پلی فسفاژن ها زیست پایدار هستند، اضافه کردن گروه های عاملی (جانبی) خاص از جمله آمینو اسید استرها، گلوکوزیل، گلیسیل، لاکتات یا ایمیدازولیل ها می تواند پلی فسفاژن ها را زیست تخریب پذیر کند. آب کافت پلیمر، منجر به آزادسازی گروه های جانبی شده و فسفات و آمونیاک نیز به واسطه تخریب ساختار زنجیره اصلی آزاد می شود [۳۳].

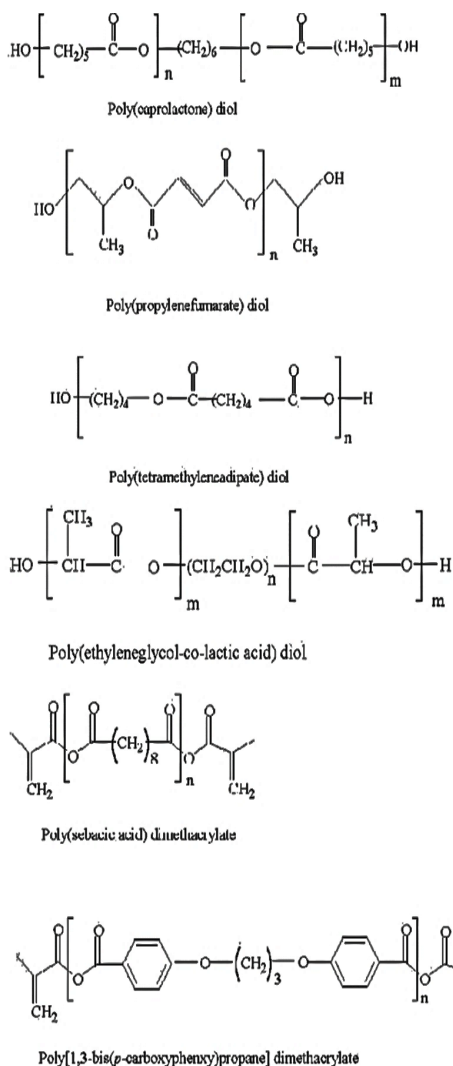
۲-۳-۱ زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری پلی فسفاژن ها

لورنسن و همکاران (Laurencin) [۳۴] متیل فنوکسی، ایمیدازولیل یا اتیل گلیسینات را به عنوان گروه جانبی روی پلی فسفاژن ها قرار داده و آن ها را در بازسازی بافت اسکلتی مورد بررسی قرار داده اند. هر دو ماده رشد که در پوشش سطحی استخوان ها و مغز استخوان قرار دارند) را پشتیبانی می کنند. افزایش گروه های جانبی ایمیدازولیل باعث کاهش اتصال سلول ها و رشد در سطح پلیمر و افزایش میزان تخریب پلیمر می شود. در مقابل، جایگزینی با گروه اتیل-گلیسینات، باعث افزایش چسبندگی و رشد سلول و همچنین افزایش میزان تخریب پلیمرها شد. در مطالعه دیگری، ماتریس متخلخل از پلی فسفاژن (اتیل گلیسینات ۵۰٪ و متیل فنوکسی ۵۰٪) با اندازه منافذ ۱۵۰ تا ۲۵۰ میکرومتر نشان داده شده که بستر خوبی برای پیوستگی و رشد سلول های استئوبلاستی (سلول پیش ساز که ماتریس را برای تولید استخوان تشکیل می دهد) است [۳۴].

۳ توسعه پلیمرهای تزریقی و زیست تخریب پذیر برای مهندسی بافت

توسعه ترکیبات پلیمری قابل تزریق برای برنامه های کاربردی مهندسی بافت نیازمند تهیه پیش ماده هایی با خواص فیزیکی مناسب و گروه های عاملی برای پخت است. انتخاب روش پخت مناسب با کمترین میزان

جدول ۳ ترکیبات پلیمری قابل تزریق



به طور گسترده مطالعه شده اند. خواص زیست سازگاری خوب و رهایش کنترل شده عالی دارند. پلی انیدرید با فرسایش حجمی تخریب می شود و کاربرد اصلی آن در رهایش کنترل شده دارو است. اخیراً پلی انیدریدهایی با قابلیت پخت نوری برای استفاده در برنامه های ارتوپدی توسعه داده شده است. پلی کربنات مشتق شده از تیروزین، پلی آرتوآسترها، پلی یورتان ها و پلی فسفاژن ها نیز به عنوان پلیمرهای زیست تخریب پذیر مورد بررسی قرار گرفته اند. بررسی مطالعات نشان می دهد که تلاش های نسبتاً کمی برای توسعه ترکیبات پلیمری

جدول ۲ خلاصه ای از خواص پلیمرهای زیست تخریب پذیر

Polymer	Thermal & Mechanical Properties			Processing Method	Approx. Degradation Time (months)	Degradation Products
	Melting Point (°C)	Glass Transition (°C)	Approximate Strength			
Polyesters						
Poly(glycolic acid)	225-230	35-40	7.0 GPa (Modulus)	E, IM, CM, SC	6 to 12	Glycolic acid
Poly(L-lactic acid)	173-178	60-65	2.7 GPa (Modulus)	E, IM, CM, SC	>24	L-lactic acid
Poly(D,L-lactic acid)	amorphous	55 to 60	1.9 GPa (Modulus)	E, IM, CM, SC	12 to 16	D,L-lactic acid
Poly(D,L-lactico-glycolic acid) (85/15)	amorphous	50 to 55	2.0 GPa (Modulus)	E, IM, CM, SC	5 to 6	D,L-lactico acid and glycolic acid
Poly(D,L-lactico-co-glycolic acid) (85/15)	amorphous	50 to 55	2.0 GPa (Modulus)	E, IM, CM, SC	4 to 5	D,L-lactico acid and glycolic acid
Poly(D,L-lactico-co-glycolic acid) (85/15)	amorphous	45 to 50	2.0 GPa (Modulus)	E, IM, CM, SC	3 to 4	D,L-lactico acid and glycolic acid
Poly(D,L-lactico-co-glycolic acid) (85/15)	amorphous	45 to 50	2.0 GPa (Modulus)	E, IM, CM, SC	1 to 2	D,L-lactico acid and glycolic acid
Poly(capolactone)	58 to 63	-65 to 60	0.4 GPa (Modulus)	E, IM, CM, SC	>24	Caproic acid
Poly(propylene fumarate)	-	-	2 to 30 MPa (compressive strength)	Injectable prepolymer cross-linked via free radical initiation	Depends on the formulation, several months based on <i>in-vitro</i> data	Fumaric acid, propylene glycol and poly(acrylic acid-co-fumaric acid)
Polyanhydrides, polycarbonates, polyurethanes, and polyphosphazenes						
Poly[1,6-bis(carboxyphenyl)hexane]	-	-	1.3 MPa (Young's modulus)	Thermoplastic	12 (<i>in-vitro</i>)	Dicarboxylic acids
Tyrosine-derived polycarbonate	-	-	Sufficient mechanical strength for load bearing bone fixation	Thermoplastic	Very slow degradation (<i>in-vitro</i>)	Tyrosine, carbon dioxide and alcohols
Polyurethane based on LDI and poly(glycolide-co-ε-caprolactone)	-	-	8 to 40 MPa tensile strength	Castable thermoset	1 to 2	Lysine, glycolic and caproic acids
Ethylglycinate polyphosphazene	-	-	-	Thermally processable	>1 (<i>in-vitro</i>)	Phosphates & ammonia from backbone and other products depending on side chain structure

پلی استرهای مختلف از طریق ترکیب مونومرهای مختلف نیازهای متناسب با کاربردهای گوناگون را در اختیار می گذارند. علاوه بر این، توسعه پیش سازه هایی نظیر پلی آل ها و ماکرومونومرهای بر پایه پلی استرها ممکن است در فرمول بندی های پلیمری قابل تزریق و قابل پخت در محل استفاده شود. پلی (پروپیلن فومارات)، نمونه ای از سامانه پلیمری تزریقی بر پایه پلی استر است. پلی انیدریدها یکی دیگر از پلیمرهایی هستند که

به طور کلی دارای زیست‌سازگاری خوب است. آن‌ها همچنین فرصت‌های قابل توجهی برای رسیدن به طیف وسیعی از خواص مکانیکی با طراحی ساختار پلیمر ارائه می‌دهند. با انتخاب پیش‌پلیمرهای ستاره‌ای، درخت‌واره یا شاخه‌ای، می‌توان تغییرات ساختاری را برای کنترل سینتیک تخریب و همچنین افزودن گروه‌های عاملی مناسب برای بهبود اتصال سلول‌ها معرفی کرد. در زمینه مهندسی بافت که به سرعت در حال پیشرفت است، پلی‌یورتان فرصت‌های زیادی برای ایجاد داربست‌های مناسب برای انواع برنامه‌های کاربردی را فراهم می‌کند [۳۰].

تزیقی برای استفاده در برنامه‌های مهندسی بافت انجام شده است. چالش‌های کلیدی در توسعه چنین ترکیباتی شامل انتخاب پیش‌سازه‌های مناسب که ترکیبات تخریب آن‌ها زیست‌سازگار و قابل جذب بوده، توانایی داخل کردن (اضافه کردن) سلول‌ها و سایر اجزا برای حمایت از تکثیر سلول‌ها، توانایی پخت در محل در محیط داخل بدن با حداقل تولید گرما و توانایی کنترل سینتیک تخریب با توجه به برنامه مورد نظر را نیز داشته باشد. پلی‌یورتان‌ها مزایای بسیاری در طراحی ترکیبات پلیمری تزیقی و زیست‌تخریب‌پذیر ارائه می‌دهند. پلی‌یورتان

مراجع

1. Shalaby W., Shalaby K., Burg J.L., *Absorbable and Biodegradable Polymers*, CRC Press, USA, Boca Raton, **2003**.
2. Maitz M.F., *Applications of Synthetic Polymers in Clinical Medicine*, *Biosurface and Biotribology*, 1, 161-176, **2015**.
3. Guo B., Peter X., *Synthetic Biodegradable Functional Polymers for Tissue Engineering: A Brief Review*, *Science China Chemistry*, 57, 490-500, **2014**.
4. Gohil S.V., Suhail S., Rose J., Vella T., *Polymers and Composites for Orthopedic Applications. Materials for Bone Disorders*, Chapter 8, USA, **2017**.
5. Kaitlyn S., Griffin Korbin M., Davis, Todd O., McKinley J.O., *Evolution of Bone Grafting: Bone Grafts and Tissue Engineering Strategies for Vascularized Bone Regeneration*, *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*, 13, 232-244, **2015**.
6. Kohn J., Langer R., *Bioresorbable and Bioerodible Materials*. In: *An Introduction to Materials in Medicine*. Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemon JE, eds. Academic Press, San Diego, 65-73, **1997**.
7. Burg K.J.L., Porter S., Kellam J.F., *Biomaterials Development for Bone Tissue Engineering*, *Biomaterials*, 21, 2347-2359, **2000**.
8. Tyler B., Gullotti D., Mangraviti A., Utsuki T., Brem H., *Poly(lactic Acid) (PLA) Controlled Delivery Carriers for Biomedical Applications*, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 107, 163-175, **2016**.
9. Mikos A.G., Temenoff J.S., *Formation of Highly-porous Biodegradable Scaffolds for Tissue Engineering*, *EJB Electron J Biotechnol*, 3, 114-119, **2000**.
10. Hollinger J.O., Jamiolkoski D.D., Shalaby S.W., *Bone Repair and a Unique Class of Biodegradable Polymers the Polyesters*, *Biomedical Applications of Synthetic Biodegradable Polymers*, Boca Raton, FL, 197-222, **1997**.
11. Agrawal C.M., Athanasiou K.A., Heckman J.D., *Biodegradable PLA/PGA Polymers for Tissue Engineering in Orthopaedics*, *Material Science Forum*, 250, 115-128, **1997**.
12. Gentile P., Chiono V., Irene Carmagnola, Paul V. Hatton, *An Overview of Poly(lactic-co-glycolic) Acid (PLGA)-Based Biomaterials for Bone Tissue Engineering*, *International Journal of Molecular Sciences*, 15, 3640-3659, **2014**.
13. Gilding D.K., Reed A.M., *Biodegradable Polymers for Use in Surgery Polyglycolic/poly(acetic acid)homo- and Copolymers*, *Polymer*, 20, 1459-1464, **1979**.
14. Hollinger J.O., *Preliminary Report on Osteogenic-potential of a Biodegradable Copolymer of Poly(lactide) (PLA) and Polyglycolide (PGA)*, *J Biomed Mater Res*, 17, 71-82, **1983**.
15. Washington M.A., Swiner D.J., Bell K.R., Morgan V., *The Impact of Monomer Sequence and Stereochemistry on the Swelling and Erosion of Biodegradable Poly(lactic-co-glycolic acid) Matrices*, *Biomaterials*, 117, 66-76, **2017**.
16. Böstman O., Päivaäranta U., Partio E., Vasenius J., Manniner M., Rokkanen P., *Degradation and Tissue-replacement of an Absorbable Polyglycolide Screw in the Fixation of Rabbit Osteomies*, *J Bone Joint Surg*, 74, 1021-1031, **1992**.
17. Storey R.F., Taylor A.E., *Effect of Stannous Octoate on the Composition, Molecular Weight, and Molecularweight Distribution of Ethyleneglycol-initiated Poly(ε-caprolactone)*, *J Macromol Sci- Pure Appl Chem A*, 35, 723-750, **1998**.
18. Asghari F., Samiei M., Adibkia K., Akbarzadeh A., Davaran S., *Biodegradable and Biocompatible Polymers for Tissue Engineering Application: A Review*, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 45, 185-192, **2017**.
19. Peter S.J., Miller M.J., Yaszemski M.J., Mikos A.G., *Poly(propylene fumarate)*. In: *Handbook of Biodegradable Polymers*. Domb AJ, Kost J, Wiseman DM eds. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, **1997**.
20. Peter S.J., Miller S.T., Zhu G., Yasko A.W., Mikos A.G., *In vivo Degradation of a Poly(Propylene Fuma-*

- rate)/ β -tricalcium Phosphate Injectable Composite Scaffold, *J Biomed Mater Res*, 41, 1-7, **1998**.
21. Domb A.J., Langer R., Polyanhydrides I: Preparation of High Molecular Weight Polyanhydrides, *J Polym Sci, Part A, Polymer Chem*, 25, 3373-3386, **1987**.
22. Anseth K.S., Svaldi D.C., Laurencin C.T., Langer R., Photopolymerisation of Novel Degradable Networks For orthopaedic Applications. In: Photopolymerization. Scranton A, Bowman C, Peiffer R, eds. ACS Symposium Series 673; American Chemical Society, Washington DC, 189-202, **1997**.
23. Laurencin C.T., Peirrie-Jacques H.M., Langer R., Toxicology and Biocompatibility Considerations in The evaluation of Polymeric Materials for Biomedical Applications, *Clin Lab Med*, 10, 549-570, **1990**.
24. Jinku Kim, Sean McBride, Amy Donovan, Aniq Darr, Tyrosine-derived polycarbonate scaffolds for bone regeneration in a rabbit radius critical-size defect model, *Biomedical Materials*, 10, 3, **2015**.
25. Ng S.Y., Vandamme T., Tayler M.S., Heller J., Synthesis and Erosion Studies of Self-catalysed poly(orthoester), *Macromolecules*, 30, 770-772, **1997**.
26. RochaBarrioni B., Carvalho S.M., Oréfice R.L., Synthesis and Characterization of Biodegradable Polyurethane Films Based on HDI with Hydrolyzable Cross-linked Bonds and a Homogeneous Structure for Biomedical Applications, *Materials Science and Engineering C*, 52, 22-30, **2015**.
27. Bruin P., Venstra G.J., Nijenhuis A.J., Pennings A.J., Design and Synthesis of Biodegradable Poly(esterurethane)elastomer Networks Composed of Non-toxic-building Blocks, *Makromol Chem Rapid Commun*, 9, 589-594, **1988**.
28. Zang J.Y., Beckman E.J., Piesco N.P., Agrawal S., A New Peptide-based Urethane Polymer: Synthesis, Biodegradation, and Potential to Support Cell Growth In-vitro, *Biomaterials*, 21, 1247-1258, **2000**.
29. Hirt T.D., Neuenschwander P., Suter U.W., Synthesis of Degradable, Biocompatible, and Tough Block copolyesterurethanes, *Macromol Chem Phys*, 197, 4253-4268, **1996**.
30. Saad B., Hirt T.D., Welti M., Uhlschmid G.K., Neuenschwander P., Suter U.W., Development of Degradable Polyesterurethanes for Medical Applications: In Vitro and in Vivo evaluation, *J Biomed Mater Res*, 36, 65-74, **1997**.
31. Skarja G.A., Woodhouse K.A., Structure-property Relationships of Degradable Polyurethane Elastomers Containing an Amino Acid-based Chain Extender, *J Appl Polymer Sci*, 75, 1522-1534, **2000**.
32. Spaans C.J., Belgraver V.W., Rienstra O., De Groot J.H., Veth R.P.H., Pennings A.J., Solvent-free Fabrication of Micro-porous Polyurethane Amide and Polyurethane-urea Scaffolds for Repair and Replacement of the Knee-joint meniscus, *Biomaterials*, 21, 2453-2460, **2000**.
33. Kenneth S., Ogueri Jorge L., Escobar Ivirico., Lakshmi S., Nair Harry R., Allcock, Biodegradable Polyphosphazene-based Blends for Regenerative Engineering, *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 3, 15-31, **2017**.
34. Laurencin C.T., El-Amin S.F., Ibim, S.E., Willoughby D.A., Attawia M., Allcock H.R., Ambrosio A.A., A highly Porous 3-dimensional Polyphosphazene Polymer-matrix for Skeletal Tissue Regeneration, *J Biomed Mater Res*, 30, 133-138, **1996**.
35. Gunatillake P.A., Adhikari R., Biodegradable Synthetic Polymers for Tissue Engineering, *European Cells and Materials*, 5, 1-16, **2003**.