

مروری بر الاستومرهای زیست تخریب پذیر: سنتر، پیشرفت‌ها و کاربردهای زیست پزشکی

محمدحسین احمدی، جعفر خادمزاده یگانه*
قم، دانشگاه صنعتی قم، دانشکده فنی و مهندسی، گروه مهندسی پلیمر

چکیده ...

الاستومرهای زیست تخریب پذیر مصنوعی، مانند پلی استرها و پلی یورتان‌ها، راهبردها و ابزارهای درمانی زیست پزشکی را متحول کرده‌اند. با کمک نوآوری در سنتر و فناوری‌های فراورش، الاستومرهایی زیست تخریب پذیر با خواص قابل کنترل و کاربردهای مختلف توسعه یافته‌اند. الاستومرهای زیست تخریب پذیر به دلیل قابلیت کشسانی بالا و استحکام ضربه عالی می‌توانند تغییر شکل‌های مکرر را در دمای اتاق یا دمای بدن انسان تحمل و بازیابی کنند. بافت انعطاف پذیر و خاصیت ارتجاعی الاستومرهای زیست تخریب پذیر آن‌ها را قادر می‌سازد تا خواص مکانیکی بافت‌های نرم بومی در بدن را تقلید کنند و خواص مکانیکی مناسب برای ساختارهای مهندسی بافت ایجاد کنند. در این بررسی، پیشرفت‌های اخیر در سنتر، فناوری‌های فرایند و کاربردهای زیست پزشکی الاستومرهای زیست تخریب پذیر که به طور عمده بر پایه پلی استر و پلی یورتان هستند، خلاصه شده است. برای برآوردن نیازهای متنوع کاربردهای زیست پزشکی، الاستومرهای زیست تخریب پذیر چندمنظوره با تنظیم روابط مکانیکی مناسب و رفتارهای زیست تخریب پذیر، بهبود زیست سازگاری و زیست فعالی و همچنین ساخت عملکردهای هوشمند در حال توسعه هستند. در ادامه، کاربرد الاستومرهای زیست تخریب پذیر در زمینه مهندسی قلب و عروق، عصب و بافت استخوان، چسب زیستی مرور می‌شود. با وجود پیشرفت قابل توجه، هنوز بین مواد مورد نظر بالینی و الاستومرهای زیست تخریب پذیر گزارش شده از نظر خواص مکانیکی پیچیده و عملکردهای متنوع فاصله وجود دارد.

واژه‌های کلیدی:

الاستومر،
زیست تخریب پذیر،
پلی استر،
پلی یورتان،
زیست پزشکی

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

khademzadeh@qut.ac.ir

۱ مقدمه

طی چند دهه اخیر، با توسعه انفجاری علوم و مهندسی زیست‌پزشکی، تمایل زیادی به استفاده از مواد زیست‌تخریب‌پذیر (تجزیه‌پذیر آبکافتی و آنزیمی) برای کاربردهای زیست‌پزشکی و سازگار با محیط زیست وجود دارد [۱-۲]. مواد زیست‌تخریب‌پذیر مختلفی بر پایه سرامیک، فلز و پلیمرها با خواص مکانیکی و زیستی متمایز توسعه یافته و رشد سریعی را تجربه کرده‌اند [۳]. در مقایسه با مواد فلزی و سرامیکی، مواد پلیمری با ساختارهای شیمیایی گوناگون وجود دارد که به دلیل وجود منابع گسترده‌ای از مواد خام و اولیه، سنتز انعطاف‌پذیر و فراوری ساده‌تر آن‌ها را برای ساخت مواد با خواص مشخص، به‌عنوان مثال خواص مکانیکی، تجزیه‌پذیری زیستی، زیست‌فعالی، چسبندگی، خودترمیمی و غیره مناسب‌تر می‌کند [۴-۵]. پلیمرهای طبیعی مانند پروتئین‌ها، پلی‌ساکاریدها و پلی‌نوکلئوتیدها به دلیل تجزیه‌پذیری آنزیمی ذاتی و همچنین زیست‌سازگاری به‌عنوان مواد زیستی مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۶]. با این حال، معمولاً برای کاربردهای زیست‌پزشکی این زیست‌پلیمرها برای جلوگیری از پاسخ ایمنی بدن به روش‌های پیچیده سلول‌زدایی و حذف آنتی‌ژن نیاز است [۴]. علاوه بر این، عدم تکرارپذیری در خواص، خطر انتقال بیماری و دشواری نسبی فراورش به‌طور قابل توجهی مانع از کاربرد بیشتر آن‌ها می‌شود.

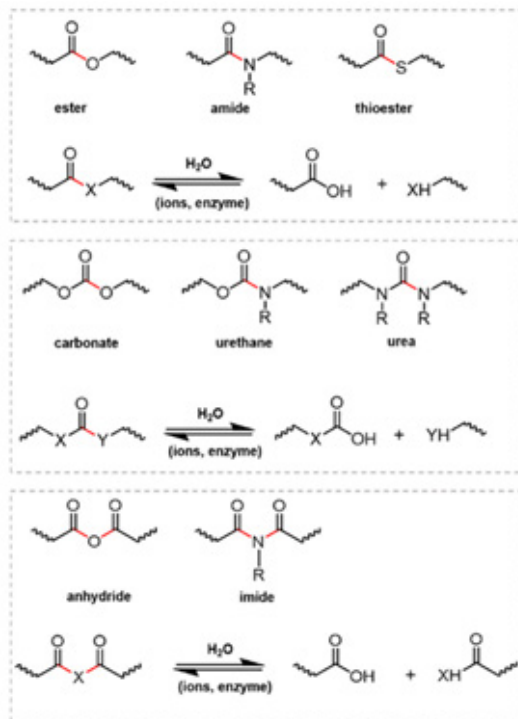
در مقابل، پلیمرهای مصنوعی تهیه‌شده از طریق طرح‌های مولکولی پیچیده و فناوری‌های جدید در پلیمری‌شدن، دارای خواص فیزیکی و زیستی کنترل‌شده، تکرارپذیر و گسترده هستند که اغلب مهندسی‌شده و در کاربردهای زیست‌پزشکی استفاده می‌شوند [۷]. در میان پلیمرهای مصنوعی، پلیمرهای الاستومری زیست‌تخریب‌پذیر به دلیل ویژگی‌های مکانیکی زیست‌الهام (طراحی با الهام از طبیعت) به‌عنوان یکی از امیدوارکننده‌ترین زیست‌مواد ظهور کرده‌اند. الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر دسته‌ای از پلیمرهای حاوی اتصالات عرضی شیمیایی یا فیزیکی هستند که دمای انتقال شیشه‌ای (T_g) آن‌ها کمتر از دمای اتاق است. آن‌ها از مولکول‌ها با زنجیره‌های نسبتاً بلند و انعطاف‌پذیری تشکیل شده‌اند که به‌طور تصادفی گره خورده و تجمع می‌یابند. شبکه اتصالات عرضی سه‌بعدی آن‌ها مشابه شبکه‌های موجود در الاستین‌های طبیعی بوده که پروتئینی ضروری در شبکه برون‌سلولی (ECM) است که خاصیت ارتجاعی و انعطاف‌پذیری را به اندام‌ها و بافت‌ها می‌دهد. الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر به دلیل قابلیت کشسانی بالا و استحکام ضربه عالی می‌توانند تغییر شکل‌های مکرر را در دمای

اتاق یا دمای بدن انسان تحمل و بازیابی کنند. بافت انعطاف‌پذیر و خاصیت ارتجاعی الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر آن‌ها را قادر می‌سازد تا خواص مکانیکی بافت‌های نرم بومی را تقلید کنند و خواص مکانیکی مناسب برای ساختارهای مهندسی بافت ایجاد کنند. علاوه بر این، ویژگی زیست‌تخریب‌پذیر آن‌ها را از الاستومرهای زیست‌پایدار سنتی مانند لاستیک‌های سیلیکون، پلی‌ایزوبوتیلن و بوتیل به دلیل عدم نیاز به جراحی ثانویه برای بازیابی کاشتنه‌های زیست‌پزشکی موقت و کاهش احتمال عفونت متمایز می‌کند. بنابراین، ترکیب کشسانی و تجزیه‌پذیری، الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر را برای کاربردهای نوظهور زیست‌پزشکی توصیه می‌کند.

این مقاله به مطالعه الاستومرهایی می‌پردازد که ویژگی‌های مطلوب زیست‌تخریب‌پذیر، زیست‌سازگاری، کشسانی و کارایی را دارد و کاربردهای متنوع آن‌ها در زمینه زیست‌پزشکی در دهه گذشته بررسی شده است. توسعه اخیر الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر که به‌طور عمده بر پایه پلی‌استر و پلی‌یورتان است، بررسی شده است. در ادامه کاربرد الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر در زمینه مهندسی قلب و عروق، عصب، بافت استخوان و چسب زیستی مرور می‌شود. تلاش‌های زیادی برای توسعه الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر برای کاربردهای زیست‌پزشکی انجام شده است. برای برآوردن نیازهای متنوع کاربردهای زیست‌پزشکی، الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر چندمنظوره با تنظیم روابط مکانیکی مناسب و رفتارهای زیست‌تخریب‌پذیر، بهبود زیست‌سازگاری و زیست‌فعالی و همچنین ساخت عملکردهای هوشمند در حال توسعه هستند.

۲ اصل زیست‌تخریب‌پذیری

تجزیه زیستی مواد به‌صورت تجزیه شیمیایی یک ماده توسط هر جزئی از محیط فیزیولوژیکی (مانند آب، یون‌ها، پروتئین‌ها، سلول‌ها، باکتری‌ها) به اجزای کوچک‌تر یا محصولات با وزن مولکولی پایین تعریف شده است که مواد حاصل سپس توسط بدن پردازش، جذب یا پاکسازی می‌شوند. در داخل بدن، الاستومرها با مایع بدن در محیط زیستی در تماس قرار می‌گیرند و توسط آنزیم‌ها تجزیه می‌شوند. رایج‌ترین و مستقیم‌ترین روش‌ها برای توصیف رفتار تخریب‌پذیری الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر، ردیابی تغییرات در جرم (یا وزن)، وزن مولکولی، شکل و مورفولوژی، هم در شرایط آزمایشگاهی و هم در داخل بدن است. به‌طور کلی، از دو رفتار تخریب سطحی و تخریب توده‌ای برای توصیف فرایند تخریب الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر استفاده می‌شود [۸]. تخریب سطحی از



شکل ۱ گروه‌های قابل آب‌کافت و شیمی تخریب آن‌ها (پیوندهای قابل آب‌کافت با رنگ قرمز نشان داده شده‌اند) [۲].

اسیدها یا بازها تحت آب‌کافت قرار گیرند. ساخت الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر با استفاده از گروه‌های هیدرولیتیک، رایج‌ترین رویکرد است. با توجه به عوامل مختلفی که بر تخریب تأثیر می‌گذارند، زمان تخریب مواد زیست‌تخریب‌پذیر را می‌توان برای برآوردن نیازهای کاربردی خاص، از چند روز تا چند سال تنظیم کرد. برای الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر تنظیم خواص تخریب عامل حیاتی در طراحی ساختارهای مولکولی است. عامل اصلی که سرعت تجزیه آب‌کافت را تعیین می‌کند، تعداد گروه‌های قابل آب‌کافت در الاستومر است. الاستومرهای حاوی تعداد زیادی گروه قابل آب‌کافت دارای سرعت تخریب بالاتری هستند. علاوه بر این، خواص و ساختارهای ذاتی الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر، مانند آب دوستی، ساختارهای آمورف و مساحت سطح بالا (مانند داربست‌های متخلخل یا الاستومرهای با سطح ناهموار)، با افزایش جذب آب یا افزایش سطح تماس بین الاستومر و محیط اطراف، می‌توانند به‌طور قابل توجهی باعث افزایش سرعت تخریب هیدرولیتیک شوند [۱۰]. یون‌هایی مانند K^+ ، $H_2PO_4^{2-}$ ، Ca^{2+} ، Na^+ ، Cl^- ، OH^- ، H^+ ، Mg^{2+} ، SO_4^{2-} ، HCO_3^- به‌طور گسترده در سیالات زیستی وجود دارند با توجه به آب‌گریزی یا آب‌دوستی الاستومرها می‌توانند تجزیه هیدرولیتیک آن‌ها را تحت تأثیر قرار دهد.

سطح خارجی آغاز می‌شود و معمولاً در الاستومرهایی با نرخ تخریب بالاتر از سرعت نفوذ آب در آن‌ها رخ می‌دهد. در طول تخریب، نمونه‌ها شکل اولیه خود را حفظ می‌کنند که منجر به نرخ تخریب و تغییر ویژگی‌ها به‌صورت تقریباً خطی می‌شود که به‌ویژه برای تحویل کنترل‌شده دارو و دستگاه‌های قابل کاشت مطلوب است. در مقایسه با تخریب سطحی، کاهش وزن در تخریب توده‌ای برای الاستومرها در یک فرایند غیرخطی اتفاق می‌افتد و به حجم ماده بستگی دارد. در طول مراحل اولیه تخریب، تغییر قابل توجهی در وزن یا وزن مولکولی وجود ندارد. با افزایش درجه آب‌دارشدن، کاهش شدید وزن و تغییر مورفولوژی مشاهده می‌شود. الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر با تجزیه توده‌ای برای کاربردهایی که نیاز به رهاسازی انفجاری دارو دارند مناسب هستند. توجه به این نکته ضروری است که بسیاری از الاستومرها تحت ترکیبی از تخریب سطحی و توده‌ای قرار می‌گیرند. با توجه به رفتار تخریب، ماهیت شیمیایی تجزیه زیستی را می‌توان به‌صورت تخریب آب‌کافت و تخریب اکسایشی در نظر گرفت.

۲-۱ تخریب هیدرولیتیک

آب‌کافت واکنش یک ماده شیمیایی آلی با آب را مشخص می‌کند. معمولاً به این معنی است که افزودن آب باعث شکستن پیوندهای شیمیایی می‌شود [۹]. سرعت تجزیه هیدرولیتیک الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر تحت تأثیر ساختارهای شیمیایی آن‌ها (تعداد گروه‌های قابل آب‌کافت) و محیط زیستی که در آن قرار دارند، است و می‌تواند توسط اسیدها، بازها یا آنزیم‌ها کاتالیز شود. به‌طور کلی، پلیمرهای هتروژن‌زنجیره‌ای (اگر در زنجیر، اتمی غیر از اتم‌های اصلی (H, C) وجود دارد، مثل Si، اینگونه پلیمرها را هتروپلیمر زنجیری گویند)، به‌ویژه آن‌هایی که حاوی اتم‌های اکسیژن و/یا نیتروژن در زنجیره اصلی هستند، مستعد آب‌کافت هستند و به‌عنوان پلیمرهای تجزیه‌پذیر هیدرولیتیک شناخته می‌شوند [۲]. همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، استرها، تیواسترها، کربنات‌ها، یورتان‌ها، ایندریدها، آمیدها و غیره گروه‌های قابل آب‌کافت هستند. گروه‌های قابل آب‌کافت در الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر اغلب حاوی پیوندهای C=O هستند که به هترواتم‌هایی مانند اکسیژن، نیتروژن یا گوگرد متصل هستند. این گروه‌ها محل‌های مستعدی را روی زنجیره اصلی الاستومر برای آب‌کافت و شکست ایجاد می‌کنند که منجر به تجزیه زیستی می‌شود [۲]. علاوه بر این، سایر گروه‌های عاملی مانند اترها، سولفونات‌ها، پلی‌فسفونات‌ها و سیانواکریلات‌ها نیز می‌توانند در حضور

۲-۲ تخریب اکسایشی

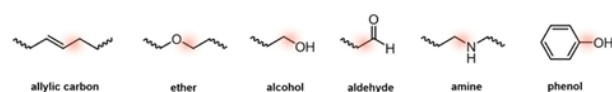
تخریب اکسایشی فرایندی زیستی است که مستقیماً موجب تخریب پلیمرها از طریق رادیکال‌های آزاد تولیدشده توسط فعالیت‌های شیمیایی و آنزیمی می‌شود [۱۱]. مکان‌های ارجح برای تخریب اکسایشی پیوندهایی هستند که امکان خروج یک اتم و تشکیل رادیکال پایدار را فراهم می‌کنند. همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، تخریب اکسایشی می‌تواند پیوندهایی مانند اترها، فنل‌ها، الکل‌ها، آلدئیدها و آمین‌ها را هدف قرار دهد. شکست پیوندهای کووالانسی توسط تخریب اکسایشی منجر به تبدیل پلیمر به اجزای کوچک‌تر می‌شود. الاستومرهای کاشته‌شده همیشه توسط پاسخ ایمنی بدن دچار تخریب اکسایشی می‌شوند. الاستومرهای کاشته‌شده واکنش ایمنی به‌عنوان ماده خارجی ایجاد می‌کنند و متعاقباً گونه‌های اکسیژن فعال را در اطراف کاشتینه آزاد می‌کنند که طی فرایندهایی منجر به شکستن پیوندها می‌شود.

۳ پلی‌استر

پلی‌استرها دسته‌ای از پلیمرها هستند که از پلیمری شدن تراکمی استری شدن کربوکسیلیک‌اسیدهای حداقل دو عاملی (HOOC-) (R1-COOH) و پلی‌ال‌ها (الکل‌های حداقل دو عاملی) (HO-OH) (R2-OH) تولید می‌شود. ترکیبات استری (به‌عنوان مثال اسفنگومیلین و تری‌گلیسرول) مواد مهمی برای حفظ فعالیت‌های فیزیولوژیکی طبیعی بدن انسان هستند؛ بنابراین به‌طور طبیعی زیست‌سازگار هستند. پیوندهای استری نسبت به آب‌کافت حساس بوده، منجر به تجزیه‌پذیری زیستی ذاتی پلی‌استرها می‌شود. در این بخش الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر بر پایه پلی‌استر بررسی می‌شود.

۳-۱ پلی (پلیال سبکات)

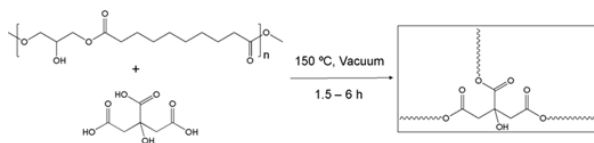
پلی (پلی‌ال سبکات)ها الاستومرهای پلی‌استر زیست‌تخریب‌پذیری هستند که از طریق پلیمری شدن تراکمی پلی‌ال و اسیدسباسیک (اسیددی‌کربوکسیلیک) سنتز می‌شوند [۲]. این خانواده از پلی‌استرها از پلی‌ال‌هایی از جمله گلیسرول (3-OH)، پنتا اریتریتول (4-OH) زایلیتول (5-OH)، مانیتول (6-OH) تولید می‌شوند. گروه‌های هیدروکسیل متعدد پلی‌ال‌ها به‌عنوان مکان‌های فعال برای اصلاح مولکول‌های دارو، لیگاند‌های اتصال



شکل ۲ پیوندهای مستعد تخریب اکسایشی (رنگ قرمز) [۲].

سلولی یا سایر گیرنده‌های سطحی عمل می‌کنند. در این خانواده پلی (گلیسرول سبکات) (PGS) یکی از پرکاربردترین الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر است که اولین بار توسط وانگ و همکاران در سال ۲۰۰۲ به‌عنوان الاستومر پلی‌استر دارای اتصالات عرضی با خواص تنظیم‌پذیر گزارش شد. PGS معمولاً از طریق پلیمری شدن تراکمی مذاب گلیسرول و اسیدسباسیک، که هر دو درون‌زاد (منشأشان از درون اندام، بافت یا سلول آن موجود است) برای بدن انسان هستند و در فرایند متابولیسم انسان یافت می‌شوند، سنتز می‌شوند [۱۳]. PGS زیست‌سازگاری قابل توجهی از جمله سازگاری سلولی، عدم تحریک سامانه ایمنی و حداقل پاسخ التهابی و تشکیل محدود کپسول‌های لیفی در داخل بدن را نشان می‌دهد. الاستومرهای PGS رفتار تخریب سطحی را نشان می‌دهند، که در آن استحکام مکانیکی آن‌ها به تدریج متناسب با از دست دادن جرم کاهش می‌یابد [۲]. تحت غوطه‌ور شدن در محلول سالیین بافر فسفات (PBS) در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، صفحات PGS خالص پس از ۶۰ روز ۱۷/۶ درصد تجزیه می‌شوند. محلول PBS محلول بافزی است که معمولاً در تحقیقات زیستی استفاده می‌شود. این یک محلول نمکی بر پایه آب است که حاوی سدیم‌هیدروژن‌فسفات، کلریدسدیم و برخی فرمول‌بندی‌ها، کلریدپتاسیم و دی‌هیدروژن‌فسفاتپتاسیم است. PBS به‌علت هم‌غلظت و هم‌نوع بودن با مواد زیستی بدن و نیز غیر سمی بودن آن برای سلول، کاربردهای بسیاری دارد. از موارد استفاده آن می‌توان به رقیق کردن مواد و شستن ظروف محیط کشت اشاره کرد.

حضور آنزیم‌ها می‌تواند به‌دلیل اثر کاتالیزوری بر واکنش آب‌کافت سرعت تخریب الاستومرهای PGS را در داخل بدن تسریع کند. نمونه‌ها در صورت کاشت زیرجلدی در موش‌ها می‌توانند به‌طور کامل تخریب شوند [۱۲]. خواص مکانیکی الاستومرهای PGS نشان‌دهنده مزیت دیگری است. مدول یانگ الاستومرهای PGS از ۰/۰۵۶ تا ۱/۲ مگاپاسکال متغیر است که با بافت‌های نرم مختلف مانند عصب محیطی (۰/۴۵ مگاپاسکال) و عضله قلب در ابتدای دیاستول (۱۰-۲۰ کیلو پاسکال) یا پایان دیاستول (۲۰۰-۵۰۰ کیلو پاسکال) مطابقت دارد [۲ و ۱۲]. علاوه‌براین، الاستومرهای PGS استحکام کششی نهایی (UTS) بالاتر از ۰/۵ مگاپاسکال و ازدیاد طول را در شکست‌های بالاتر از ۲۶۷ درصد نشان می‌دهند [۱۲]. خواص فیزیکی PGS مانند زیست‌تخریب‌پذیری، خواص مکانیکی و آب‌دوستی را می‌توان به‌راحتی با تنظیم نسبت مولی گلیسرول و اسیدسباسیک، دمای واکنش و زمان واکنش تنظیم کرد [۲]. با توجه به ویژگی‌های مفید و اصلاح آسان، PGS به‌طور گسترده



شکل ۵ فرایند پخت الاستومر PGS با کمک اسید سیتریک (PGSC) [۱۵].

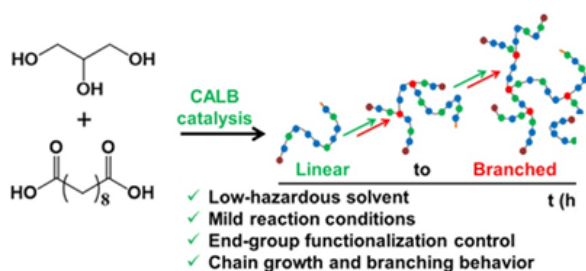
مقایسه با روش سنتی به‌طور چشمگیری کاهش یافته است [۱۵]. الاستومر حاصل پلی (گلیسرول سبکات سیترات) (PGSC) نامیده می‌شود (شکل ۵).

پیرین و همکاران و نینگ و همکاران از آنزیم B Can- (CALB) گلیسرول و اسیدسباسیک استفاده کردند [۱۶]. آنزیم CALB سنتز PGS در استون را در دمای بین ۳۰ تا ۵۰ درجه سانتی‌گراد با وزن‌های مولکولی مختلف و درجات انشعاب را امکان‌پذیر می‌سازد.

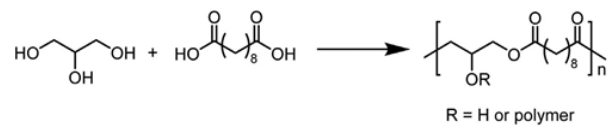
نیجست و همکاران روش نورپلیمری شدن پیش‌پلیمر PGS اصلاح‌شده حاوی بخش‌های آکریلات را تهیه کردند که پلی (گلیسرول سبکات) آکریلات (PGSA) نامیده می‌شوند [۱۷]. در شکل ۷ واکنش تهیه PGSA نشان داده شده است. پیوندهای وینیل در زنجیره‌های جانبی می‌توانند متعاقباً از طریق پلیمری شدن رادیکال آزاد تحت پرتو فرابنفش (UV) در حضور آغازگر نوری به هم متصل شوند، که در آن پیوندهای کربن-کربن به‌جای پیوندهای استری به‌عنوان پیوندهای عرضی عمل می‌کنند. فرایند پخت PGSA در دمای محیط در عرض چند دقیقه اتفاق می‌افتد، که برای پلیمری‌شدن درجا و ترکیب عوامل زیست‌فعال مانند پروتئین و مولکول‌های دارویی مفید است.

۳-۱-۲ اصلاح PGS

با توجه به کاربردهای گسترده الاستومرهای PGS، اصلاح خواص آن برای کاربردهای مختلف ضروری است که عمدتاً با تنظیم چگالی و نوع پیوندهای عرضی، تغییر ترکیب پلیمری و افزودن نانوپرکننده‌ها به‌دست می‌آید. برای تنظیم خواص



شکل ۶ سنتز پلیمر PGS با کمک آنزیم CALB به‌عنوان کاتالیزور [۱۶].



شکل ۳ سنتز پلیمر PGS [۱۲].

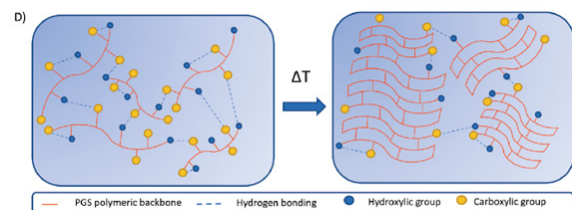
برای کاربردهای زیست‌پزشکی متعدد، از جمله مهندسی بافت قلب و دستگاه‌های پزشکی قابل کاشت، مورد بررسی قرار گرفته است. با این حال، استحکام و چقرمگی ضعیف و همچنین زمان‌بر بودن فرایند ایجاد اتصالات عرضی مانع از کاربرد بیشتر آن‌ها می‌شود. رفع این ایرادات از کانون‌های تحقیقاتی در این زمینه است.

۳-۱-۱ سنتز PGS

PGS از طریق پلیمری‌شدن تراکمی مذاب بدون استفاده از کاتالیزورها یا حلال‌ها از گلیسرول و اسیدسباسیک سنتز می‌شوند (شکل ۳) این فرایند یک شبکه سه‌بعدی با اتصال عرضی کووالانسی را تشکیل می‌دهد [۱۲].

برای به‌دست‌آوردن پیش‌پلیمرهای PGS از طریق پلی‌تراکم سنتی، گلیسرول و اسیدسباسیک در دمای ۱۲۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۴ ساعت تحت جو آرگون یا نیتروژن پلیمری شدند. سپس، فرایندهای پخت (ایجاد اتصالات عرضی) با شرایط سخت مانند دمای بالا (>۸۰ °C)، فشار کم (<40 mtorr)، و زمان واکنش طولانی (>۲۴ ساعت) برای تشکیل الاستومرهای PGS پخت‌شده مورد نیاز بود [۲،۱۲]. در حین ایجاد اتصالات عرضی گروه‌های هیدروکسیل و کربوکسیل واکنش داده و گروه‌های استری جدید شکل می‌گیرد و اتصالات عرضی درون و برون مولکولی رخ می‌دهد. طرح‌واره واکنش پخت در شکل ۴ نشان داده شده است.

از زمان ظهور الاستومرهای PGS، کارهای زیادی سنتز و پخت آن در شرایط ملایم یا کوتاه مدت انجام شده است. ریزلی و همکاران از اسیدسیتریک به‌عنوان عامل اتصال عرضی استفاده کردند که می‌تواند شبکه‌های اتصالات عرضی را بین ۱/۵ تا ۶ ساعت در دمای ۱۵۰ درجه سانتی‌گراد تشکیل دهد که در

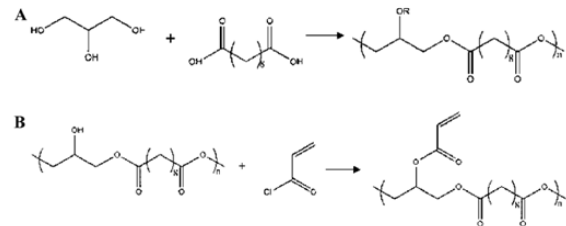


شکل ۴ فرایند پخت الاستومر PGS [۱۴].

در حضور سینامویل کلرید منجر به تهیه پلی استر عامل دار شده با گروه‌های سینامات به‌عنوان گروه‌های عاملی می‌شود، که پلی (گلیسرول-کو-سبکات)-سینامات (PGS-CinA) نامیده می‌شود (شکل ۹). الاستومرهای PGS-CinA محدوده مدول یانگ ۵/۵-۱۵۲/۱ کیلو پاسکال، با کشیدگی در شکست بین ۸۰٪-۱۴۰٪ و نیمه‌عمر تخریب در شرایط آزمایشگاهی مورد انتظار ۹۰-۱۴۰ روز را نشان دادند. فیروبلاست‌ها به دلیل خواص ذاتی چسبنده سلولی خود، به سرعت روی الاستومرهای PGS-CinA تکثیر یافتند.

به جز پیوندهای عرضی کووالانسی، برهم‌کنش‌های فیزیکی نیز به‌عنوان اتصال‌دهنده‌های عرضی برای اصلاح خواص مکانیکی الاستومرهای PGS استفاده می‌شود. برهم‌کنش‌های فیزیکی به دلیل گستره وسیعی از استحکام پیوند، دامنه وسیع‌تری از خواص مکانیکی قابل تنظیم را در مقایسه با اتصال عرضی کووالانسی دائمی ارائه می‌دهند.

دینگ و همکاران تهیه الاستومر PGS عامل‌دار شده با گروه تیرامین (TA) را گزارش کرد (PGS-TA) که توسط برهم‌کنش‌های $\pi-\pi$ و پیوند هیدروژنی منشأگرفته از گروه فنیل TA شبکه‌ای شدند [۲۰]. ازدیاد طول الاستومر PGS-TA بسته به محتوای عامل TA از ۹ الی ۱۶ برابر افزایش یافت. در همین حال، الاستومرهای PGS-TA خواص مکانیکی پایداری از خود نشان دادند. زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری الاستومر PGS-TA هم در شرایط برون‌تنی و درون‌تنی تأیید شده که نشان دهنده مناسب بودن آن برای کاربردهای مهندسی بافت است. به جز TA، اسیدگلوتامیک نیز به‌عنوان اصلاح‌کننده استفاده شد که باعث ایجاد برهم‌کنش‌های $\pi-\pi$ بین زنجیرهای الاستومر می‌شود. الاستومر حاصل سختی کم‌تری داشته و در زمان شکست، ازدیاد طول بیشتری از خود نشان می‌دهد. علاوه بر این، استفاده از پیش پلیمر PGS به‌عنوان اسکلت برای ترکیب با سایر مونومرهای پلیمری به روش کوپلیمری شدن برای

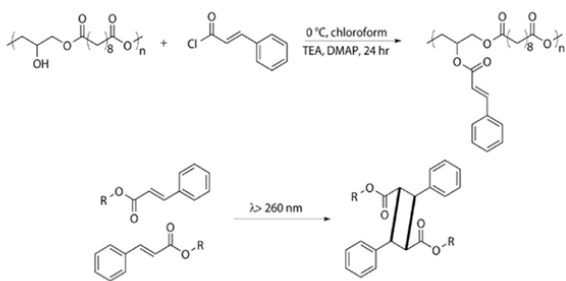


شکل ۷ سنتز پلیمر PGS حاوی گروه اکریلات (PGSA) [۱۷].

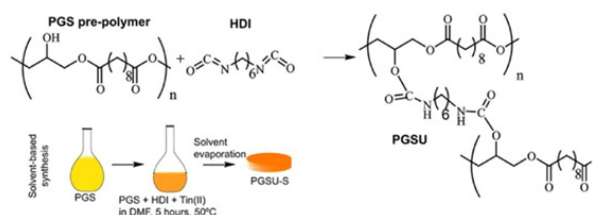
مکانیکی تنظیم پارامترهای واکنش و تغییر نوع اتصالات عرضی استفاده می‌شود. طولانی شدن زمان واکنش یا افزایش دمای پخت PGS منجر به افزایش چگالی اتصالات عرضی می‌شود. چن و همکاران دریافتند که خواص مکانیکی الاستومر PGS را می‌توان با تغییر دمای واکنش ایجاد اتصالات عرضی برای مطابقت با بافت بدن تنظیم کرد [۲]. مدول الاستومر PGS با افزایش دمای ایجاد اتصالات عرضی افزایش می‌یابد (در 110°C می‌شود MPa ۰/۵۶، در 120°C می‌شود MPa ۰/۲۲، در 130°C می‌شود MPa ۰/۱۲).

محققان از عوامل اتصال عرضی برای تنظیم دقیق خواص مکانیکی الاستومرهای PGS استفاده کرده‌اند. به‌عنوان مثال، پیرا و همکاران از هگزامتیلن دی‌ایزوسیانات (HDI) به‌عنوان عامل اتصال عرضی برای تهیه الاستومر جدید مشتق‌شده از PGS به نام پلی (گلیسرول سبکات یورتان) (PGSU) برای اهداف مهندسی بافت استفاده کرد (شکل ۸) [۱۸]. واکنش‌پذیری بالای گروه ایزوسیانات و گروه هیدروکسیل می‌تواند آماده‌سازی اتصالات عرضی مواد را در شرایط ملایم تحقق بخشد. گروه‌های کاربامات متعدد موجود در PGSU امکان تشکیل پیوندهای هیدروژنی را فراهم می‌کند و طیف وسیعی از خواص مکانیکی قابل تنظیم را برای الاستومرهای PGSU فراهم می‌کند، از جمله حداکثر کشیدگی ۹۷٪ تا ۵۲۶٪، استحکام کششی MPa ۱/۳۵ تا MPa ۱/۱۲ و مدول MPa ۰/۷۱ تا MPa ۱۹/۷.

زو و همکاران رویکرد جدیدی برای توسعه الاستومرهای PGS قابل پخت با نور ارائه کردند [۱۹]. در این روش سنتز PGS



شکل ۹ عامل‌دار کردن PGS با گروه‌های سینامات (PGS-CinA) و پخت آن توسط نور [۱۹].



شکل ۸ سنتز پلیمر PGSU [۱۸].

گهاروار و همکاران از نانولوله‌های کربنی (CNTs) برای تقویت الاستومرهای PGS استفاده کردند [۲۴]. الاستومرهای PGS قادر به افزایش ۵ برابری مدول کششی و افزایش ۶ برابری مدول فشاری با افزودن تنها ۱ درصد وزنی نانولوله‌های کربنی و در عین حال حفظ خواص ارتجاعی خود بودند. کامپوزیت‌های PGS/CNT قابلیت استفاده در کاربردهای مهندسی بافت اسکلتی عضلانی را دارند. علاوه بر نانولوله‌های کربنی، نانومواد کاربردی دیگری مانند نانوذرات هیدروکسی‌آپاتیت (nHA)، شیشه زیست‌فعال، بتاتریکلسیم فسفات (β -TCP)، گرافن، نانوالیاف سلولزی، به کار گرفته شده است.

۳-۲ پلی (دیول سترات) (PDC)

پلی (دیول سترات) یکی دیگر از الاستومرهای پلی استر است که از طریق پلیمری شدن تراکمی اسیدسیتریک (3-COOH) با آمیزه حاوی دو گروه هیدروکسیل (دیول‌ها یا گلیکول‌ها) سرچشمه می‌گیرد (شکل ۱۰) [۲۵]. مشابه اسیدسباسیک، اسیدسیتریک یک واسطه از چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک است که برای متابولیسیم، کیلاتیون کلسیم (فرایند کیلاتیون یا کیلشن (-chela tion) فرایندی شیمیایی است که در آن یک یا چند لیگاند به یون فلزی متصل شده و کمپلکس فلزی حلقه‌ای پایدار را تشکیل می‌دهند) و تنظیم ساختار آپاتیت استخوان بسیار مهم است معمولاً از چهار نوع دیول با زنجیره‌های آلکیل متفاوت برای سنتز PDC استفاده می‌شود: ۱،۶-هگزان دیول، ۱،۸-اکتانادیول، ۱،۱۰-دکانادیول، و ۱،۱۲-دودکانادیول. بر خلاف PGS، فرایند پخت PDC می‌تواند در دماهای نسبتاً پایین (تا ۳۷ درجه سانتی‌گراد) تحت فشار اتمسفر، بدون نیاز به کاتالیزورهای سمی مضر یا عوامل اتصال عرضی رخ دهد. شرایط ملایم ایجاد اتصالات عرضی، پروتئین‌ها و سایر مولکول‌های درمانی حساس به دما را قادر می‌سازد تا در این مواد بارگذاری شوند. در میان الاستومرهای زیست‌پزشکی مبتنی بر سترات، بیشترین مطالعات در مورد الاستومرهای پلی (اکتامیلن سترات) (POC) بر پایه ۱،۸-اکتانادیول، انجام شده است [۲۶].

سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) پیچ‌هایی که از ترکیب الاستومرهای POC و HA تهیه شده، را برای ثابت کردن تاندون مورد تأیید قرار داده است. این پیچ‌ها نه تنها بافت‌های آسیب‌دیده را مجدداً می‌چسباند بلکه همان‌طور که جذب بدن می‌شود موجبات بهبودی آسیب را نیز فراهم می‌کند [۲۷]. تأیید POC به‌طور قابل‌توجهی توسعه آن را ارتقا می‌دهد.

تنظیم خواص مکانیکی نیز روشی رایج است. پلی (گلیسرول-کو-سباسیک اسید-کو-آل-لاکتیک اسید-کو-پلی اتیلن گلیکول) (PGSLP) توسط هی و همکاران با پلیمری شدن اسیدلاکتیک و زنجیره‌های PEG درون ساختار PGS تهیه شد [۲۱]. مشخص شد که خواص مکانیکی PGSLP نسبت به PGS برتر است. به‌طور خاص، PGSLP افزایش بیش از دو برابری در استحکام کششی و ازدیاد طول در مقایسه با PGS نشان داد. افزودن غلظت‌های بالاتر اسیدلاکتیک منجر به روند افزایشی در مدول، استحکام کششی و ازدیاد طول PGSLP شد، در حالی که افزودن PEG روند مخالف را نشان داد.

در مطالعه‌ای متفاوت، پاتل و همکاران کوپلیمر بلوکی، پلی (گلیسرول سبکات)-کوپلی (اتیلن گلیکول) (PGS-co-PEG) را با کوپلیمری شدن زنجیره‌های PEG با PGS سنتز کرد [۲۲]. با تنظیم محتوای بخش زنجیره PEG، نه تنها جذب آب الاستومر PGS-co-PEG قابل‌تنظیم است، بلکه خواص مکانیکی آن نیز به راحتی قابل تنظیم است. مدول PGS-co-PEG را می‌توان از ۱۳ kPa تا ۲/۲ MPa تنظیم کرد.

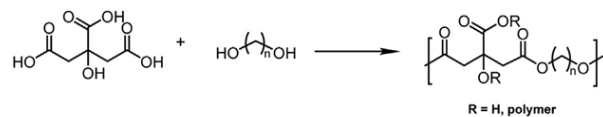
در مقایسه با اصلاح شیمیایی، اختلاط با نانوپرکننده‌ها به‌عنوان روشی آسان برای افزایش مدول و استحکام الاستومرهای PGS برای کاربردهای ویژه مانند مهندسی بافت استخوان نشان داده شده است. ژو و همکاران نانوبلورهای سلولز (CNCs) را به ماتریس PGS برای تشکیل کامپوزیت‌های PGS/CNC با روش ریخته‌گری محلول اضافه کردند [۲۳]. نتایج نشان داد که افزودن CNC منجر به افزایش قابل‌توجهی در استحکام کششی، مدول، چگالی اتصال عرضی و آب‌دوستی می‌شود. در غلظت ۴ درصد وزنی CNC، الاستومرهای PGS/CNC به ترتیب استحکام کششی و مدول با مقادیر ۱/۵ MPa و ۱/۹ MPa نشان داد که در مقایسه با PGS خالص افزایش قابل‌توجهی داشته است که بیانگر افزایش ۲۰۴٪ و ۱۵۸٪ در استحکام کششی و مدول است. همچنین مشخص شد که ترکیب با CNC سرعت تخریب الاستومرهای PGS را تسریع می‌کند. به‌طور خاص، آزمایش‌های تخریب نشان داد که PGS با ۲ درصد وزنی CNC بالاترین نرخ تخریب را نشان می‌دهد. این تخریب سریع را می‌توان به افزایش آب‌دوستی با افزودن CNC نسبت داد که منجر به جذب سریع آب و تخریب ماتریس PGS می‌شود. ترکیب با نانوسیلیکات‌ها در ماتریس PGS می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی سفتی مکانیکی آن را بدون تأثیر بر خواص الاستومری آن بهبود بخشد. افزودن ۱۰ درصد نانوسیلیکات به PGS مدول را تا ۴/۵ برابر افزایش داد [۲]. نانومواد مبتنی بر کربن نیز برای اصلاح PGS استفاده شده‌اند.

دمای اتاق یا ۳۷ درجه را سانتی گراد تسهیل می کنند. ترکیب با مونومر غیراشباع شامل اسیدمالئیک، انیدریدمالئیک و اسیدایتاکونیک برای اصلاح خواص مکانیکی POC استفاده شده است. گیوالی و همکاران پلی (اکتاماتیلن ماله آت سترات) قابل پخت با نور (POMC) تهیه کرد که در آن اسیدمالئیک اتصال عرضی ایجاد می کنند که در این صورت گروه های عاملی هیدروکسیل و کربوکسیلیک حفظ شده (برای ایجاد اتصالات عرضی مصرف نمی شوند) برای ترکیب با مولکول های فعال زیستی استفاده می شود [۲۸]. بر اساس پخت ترکیبی به صورت حرارتی و نوری، الاستومر POMC خواص مکانیکی قابل کنترلی را با مدول اولیه ۰/۰۷ تا ۱/۳ مگاپاسکال و ازدیاد طول بین ۳۸ تا ۳۸۲ درصد نشان می دهد. پس از تثبیت سطحی کلاژن، الاستومرهای POMC می توانند تکثیر و چسبندگی سلولی را افزایش دهند و واکنش التهابی قوی را در داخل بدن ایجاد نمی کنند.

از ترکیبات معدنی نیز برای بهبود خواص مکانیکی POC استفاده شده است. دو و همکاران کامپوزیت الاستومرهای POC پیوند شده با سیلسسکوئوکسان الیگومری چندوجهی (POSS) را از طریق پلیمری شدن درجا توسعه داد (POC-POSS) [۲۹]. الاستومرهای حاصل استحکام کششی ۵/۹۸ مگاپاسکال و کشیدگی ۳۲۶ درصد را نشان دادند که به ترتیب تقریباً ۲ و ۱/۳ برابر بیشتر از الاستومر POC بود. الاستومرهای POC-POSS خواص مکانیکی و زیست تخریب پذیر بسیار قابل تنظیمی نشان دادند و به طور قابل توجهی قابلیت استخوان سازی را بهبود می بخشد. برای افزایش خواص مکانیکی POC از سیلیس نیز استفاده شده است که از طریق تشکیل برهم کنش های شیمیایی با ماتریس POC و فاز معدنی صورت می گیرد [۳۰].

از ترکیب با پلیمرهای دیگر به عنوان روشی آسان برای اصلاح می توان استفاده کرد. دی و همکاران الاستومر POC را با پلی یورتان آلیاژ کردند (CUPE) که مزایای شبکه های پلی استر زیست تخریب پذیر را با پلی یورتان های مکانیکی قوی ترکیب می کند [۲]. فاز PU و فاز POC در حضور HDI و اعمال حرارت با یکدیگر پیوند زده می شوند. الاستومرهای نهایی استحکام کششی حدود ۴۱/۰۷ مگاپاسکال و میزان کشیدگی حدود ۲۲۲/۶۶٪ را نشان دادند. بررسی های درون تنی و برون تنی نشان می دهد که الاستومرهای CUPE زیست سازگاری خوبی دارند و چسبندگی پلاکت را به طور موثر مهار می کنند.

علاوه بر این، دی و همکاران به طور سیستمی الاستومرهای CUPE را با تغییر جزء دیول مورد مطالعه قرار دادند. الاستومر با دیول های مختلف تفاوت قابل توجهی در خواص فیزیکی- شیمیایی داشتند، اما همه دارای زیست سازگاری طولانی مدت



شکل ۱۰ واکنش سنتز PDC [۲۵].

۳-۲-۱ سنتز پیش پلیمرهای POC

در ابتدا POC از طریق پلیمری شدن تراکمی اسیدسیتریک با ۱،۸-اکتانادیول در دمای ۱۴۰ درجه سانتی گراد سنتز شد، سپس پلیمری شدن تکمیلی در دمای ۱۲۰ °C، ۸۰ °C، ۶۰ °C یا حتی ۳۷ °C تحت خلأ یا فشار معین برای زمان های مختلف از ۱ روز تا ۲ هفته انجام شد [۲۶]. الاستومرهای POC استحکام کششی ۶/۱ MPa، مدول یانگ ۱۴/۴-۰/۹۶ MPa و حداکثر کشیدگی ۱۱۷٪-۲۶۵٪ را نشان دادند که با رباطها، شریانها (سرخرگ) و وریدهای (سیاهرگ) گاو قابل مقایسه است. الاستومرهای POC می توانند در مدت شش ماه به طور کامل در PBS تجزیه شوند و در داخل بدن با حضور آنزیمها سرعت تجزیه سریع تری را تجربه کنند. خواص مکانیکی و تخریب الاستومرهای POC را نیز می توان با تغییر پارامترهای سنتز مانند نسبت مولی مونومرهای اولیه، دمای ایجاد اتصالات عرضی و مدت آن تنظیم کرد. ارزیابی برون تنی آئورت انسانی نشان داد که POC می تواند از رشد و زنده ماندن سلولها پشتیبانی کند که قابل مقایسه با پلی لاکتیک اسید است [۲]. در ارزیابی درون تنی به صورت کاشت زیرجلدی در موشها، ضخامت کپسول لیفی ناشی از کاشت POC قابل مقایسه با زمانی است که از PGS استفاده شد [۲۶]. با این حال، استفاده از الاستومرهای POC اصلاح نشده به دلایل محدوده باریک از خواص مکانیکی، فعالیت های زیستی و عملکردها محدودیت دارد. برای افزایش کاربرد آنها در زیست پزشکی، اصلاح POC ضروری است.

۳-۲-۲ اصلاح POC

مانند PGS، اصلاح POC عمدتاً بر فرایند سنتز، آلیاژسازی و استفاده از نانوپرکنندهها متمرکز است. گو و همکاران برای افزایش هم زمان استحکام مکانیکی و القای گروه های عاملی مناسب برای فعالیت های زیستی روی سطح نمونه ها، پلیمرهای POC عامل دار با آزید و آلکین را از طریق پلیمری شدن توسعه دادند که واکنش این گروه های آلی می تواند شبکه های اتصال عرضی ایجاد کنند [۲]. استحکام کششی الاستومرهای POC حاصله تا ۴۰ MPa بهبود یافته است. گروه های آزید اضافی در POC حاصله همچنین ترکیب مستقیم مولکول های زیستی حساس به حرارت مانند پپتیدها یا پروتئینها در محیط آبی در

به طور کلی، ساختار پلی یورتان‌ها شامل واحدهای آلیفاتیک یا آروماتیک مرتبط با گروه‌های یورتان قطبی (-NHCOO-) است که عمدتاً از سه جزء سنتز می‌شوند: دی‌ایزوسیانات، پلیمر دیول و گسترش‌دهنده زنجیره دیول یا دی‌آمین. واکنش شیمیایی اصلی دخیل در سنتز پلی یورتان‌ها واکنش تشکیل یورتان بین ایزوسیانات و گروه هیدروکسیل در کوپلیمری شدن مرحله رشد دی‌ایزوسیانات‌ها و پلی‌ال‌ها است. دی‌ایزوسیانات و توسعه‌دهنده زنجیره شامل بخش سخت می‌شود در حالی که دیول بخش نرم را تشکیل می‌دهد.

ترکیب پیوندهای قابل آب‌کافت (به‌عنوان مثال، استر، آمید، انیدرید، و کربنات) در بخش‌های نرم روش رایج برای ساخت پلی یورتان‌های زیست تخریب پذیر است. بخش سخت به‌عنوان اتصالات عرضی فیزیکی عمل می‌کند و به طور قابل توجهی بر T_m ، مدول و استحکام پلی یورتان‌ها تأثیر می‌گذارد. بخش نرم با زنجیره‌های بلند و انعطاف پذیر بیشتر به T_g و نرمی پلی یورتان‌ها کمک می‌کند. تغییر سه بلوک و نسبت آن‌ها در ستون فقرات پلی یورتان‌ها می‌تواند مشخصات حرارتی، مکانیکی و تخریب آن را کنترل کند.

ایزوسیانات‌ها می‌توانند تحت واکنش با گروه‌های عاملی هیدروکسیل یا آمین قرار گیرند تا پیوندهای یورتان یا اوره ایجاد کنند. ایزوسیانات‌های رایج عمدتاً به دو دسته تقسیم می‌شوند: گروه‌های آروماتیک و آلیفاتیک [۲]. ایزوسیانات‌های آروماتیک مانند ۴،۴-متیلن‌بیس (فنیل‌ایزوسیانات) (MDI) و تولون-۲،۴-دی‌ایزوسیانات (TDI)، به دلیل داشتن واکنش پذیری زیاد و خواص مکانیکی مطلوب، قبلاً برای پلی یورتان‌ها استفاده می‌شد. با این حال، تحقیقات نشان داد که محصولات تخریب بالقوه (دی‌آمین‌های آروماتیک) سمی و سرطان‌زا هستند که استفاده از آن‌ها را در پلی یورتان‌های زیست تخریب پذیر محدود می‌کند. پلی یورتان‌های زیست تخریب پذیر جدید به طور کلی بر پایه دی‌ایزوسیانات‌های آلیفاتیک مانند دی‌ایزوسیانات ۱،۴-بوتان (BDI)، هگزامتیلن دی‌ایزوسیانات (HDI)، دی‌ایزوسیانات مبتنی بر لیزین (LDI)، دی‌ایزوسیانات ایزوفرون (IPDI) و ۴،۴-متیلن‌بیس (سیکلو‌هگزیل ایزوسیانات) (HMDI) هستند. در این میان، BDI، HDI و LDI دی‌ایزوسیانات‌های آلیفاتیکی هستند به دلیل محصولات تجزیه زیستی غیرسمی (۱،۴-بوتاندی‌آمین، ۱،۶-هگزان دی‌آمین، و لیزین) بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرند.

پلی‌ال به‌عنوان بخش نرم عمل می‌کند و عمدتاً در تجزیه پذیری زیستی پلی یورتان‌ها غالب است. پلی‌استرها به دلیل تجزیه هیدرولیتیکی و آنزیمی خود، پرستفاده‌ترین پلی‌ال‌ها

در داخل بدن بودند. بنابراین، الاستومرهای CUPE ممکن است به‌عنوان مواد قابل کاشت زنده برای مهندسی بافت در داخل بدن عمل کنند.

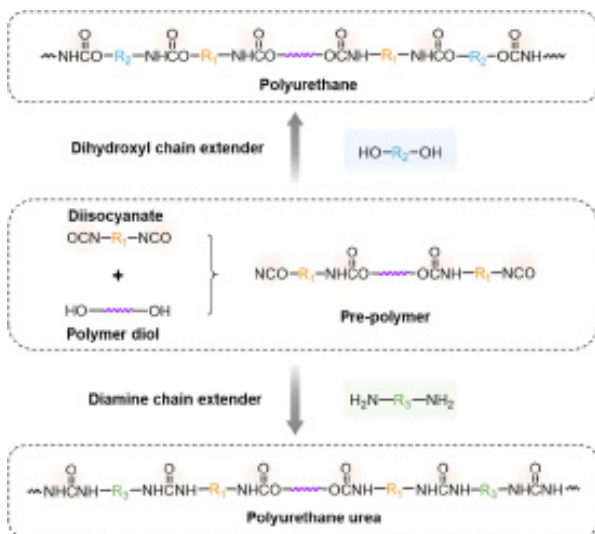
ترکیب با نانوپرکننده‌ها روشی پرکاربرد برای اصلاح الاستومرهای زیست تخریب پذیر است. کیو و همکاران تهیه کامپوزیت سرامیک زیستی الاستومری متشکل از POC و HA برای مهندسی بافت استخوان گزارش کرد که دارای خواص مکانیکی مشابه با بافت‌های استخوانی بومی بود [۲۷]. خواص مکانیکی و سرعت تخریب را می‌توان با غلظت HA تنظیم کرد. کامپوزیت POC/HA حاوی ۶۵ درصد HA کم‌ترین سرعت تخریب را نشان داد و برای ساخت پیچ‌های استخوانی مناسب است.

قولوب و همکاران به طور منظم خواص فیزیکی و زیستی مجموعه‌ای از کامپوزیت‌های POC/HA با محتوای HA مختلف (۶۲٪، ۶۵٪، ۶۸٪ و ۷۱٪) را ارزیابی کرد [۳۱]. استحکام کامپوزیت POC/HA با ۶۲ درصد HA برابر با ۸۸۵/۵۷ مگاپاسکال بود که با استخوان طبیعی (۱۵۰ تا ۶۶۴ مگاپاسکال) قابل مقایسه است. کامپوزیت POC/HA رفتار تجزیه زیستی پایدار در مایع بدن شبیه‌سازی شده، با نرخ تخریب ۳/۴۲ درصد را به مدت ۴ هفته و زمان تخریب کل طی ۲۷ ماه از خود نشان داد. سرعت تخریب را می‌توان به خوبی با زمان مورد نیاز برای پیوند استخوان شکستگی و زمان بهبودی (۳ تا ۲۱ ماه) مطابقت داد.

علاوه بر این، با مخلوط کردن الاستومرهای POC با نانوذرات HA (۲۰۰ نانومتر) نانوکامپوزیت الاستیک POC/nHA توسعه داده شده است [۳۲]. نانوکامپوزیت POC/nHA خواص فیزیکی اصلاح شده با مدول الاستیک ۱/۲۱ مگاپاسکال و حداکثر بار ۱۳/۱۷ نیوتن و نرخ تخریب کاهش یافته را در مقایسه با الاستومرهای POC اصلاح نشده نشان داد. برخلاف کامپوزیت‌های POC/HA نانوکامپوزیت POC/nHA قابلیت استخوان‌سازی مجموعه و صورت را نشان داد.

۴ پلی یورتان‌ها

پلی یورتان‌ها دسته دیگری از پلیمرهای الاستومری مصنوعی با طیف وسیعی از کاربردهای بالقوه در زمینه زیست پزشکی هستند [۲]. با توسعه مهندسی بافت، پلی یورتان‌های زیست تخریب پذیر از دهه ۱۹۹۰ به طور گسترده به دلیل قابلیت آن‌ها به تجزیه زیستی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. با توجه به انعطاف پذیری در سنتز ساختارهای مختلف، انواع پلی یورتان‌های زیست تخریب پذیر برای برآوردن نیازهای خاص در کاربردهای مختلف توسعه یافته‌اند؛ اما کاربرد آن‌ها در مواد زیست تخریب پذیر هنوز محدود است، که توسعه راهبردهای سنتز جدید را ضروری می‌کند.



شکل ۱۱ سنتز دو مرحله‌ای PU [۲].

می‌توانند پیوندهای اوره ایجاد کنند که منجر به استحکام و مدول بالاتر در مقایسه با گسترش‌دهنده‌های زنجیره‌ای دیول می‌شود که پیوندهای یورتان را تشکیل می‌دهند. گروه‌های اوره در مقایسه با گروه‌های یورتان مکان‌های برهم‌کنش هیدروژنی بیشتری دارند. تخریب بخش‌های سخت نیز می‌تواند توسط توسعه‌دهنده‌های زنجیره‌ای که دارای پیوندهای قابل‌آب‌کافت مانند استر و استرسفات هستند، تسریع شود. به‌عنوان مثال می‌توان از گسترش‌دهنده‌های زنجیره‌ای مبتنی بر پتید حساس به آنزیم الاستاز برای بهبود تخریب با واسطه آنزیم استفاده کرد [۶]. اجزا و وزن مولکولی دی‌ال‌ها نیز به‌طور قابل‌توجهی بر خواص مکانیکی و رفتارهای تخریب تأثیر می‌گذارد. ما و همکاران تأثیر بخش‌های نرم (دی‌ال) از جمله PCL، PTMC و PVCL را بر روی خواص پلی‌یورتان‌های شامل BDO و BDA بررسی کرد [۳۴]. پلی‌یورتان‌های متشکل از PCL بلوری در کرنش‌های کم (زیر ۵۰ درصد) خاصیت ارتجاعی و انعطاف‌پذیری عالی از خود نشان دادند. با این حال، تحت کرنش‌های بالا، پلی‌یورتان‌ها انعطاف‌پذیری ضعیفی را به‌دلیل تبلور ناشی از تنش بخش‌های PCL نشان دادند. پلی‌یورتان‌ها با PVCL غیربلوری (VL/CL=۵۰/۵۰) خاصیت ارتجاعی و انعطاف‌پذیری بهبودیافته‌ای را نشان می‌دهند.

افزایش وزن مولکولی (VL/CL=۵۰/۵۰) PVCL diol از ۲۰۰۰ به ۶۰۰۰ منجر به کاهش قابل‌توجه مدول اولیه و استحکام کششی پلی‌یورتان می‌شود. ازدیاد طول زنجیره‌ها بین نقاط اتصال متقاطع فیزیکی به‌دلیل افزایش طول نسبت داده شد [۶]. خواص تجزیه‌زیستی را می‌توان با تغییر بخش نرم پلی‌یورتان‌های

برای پلی‌یورتان‌های زیست‌تخریب‌پذیر هستند. به‌عنوان مثال، دی‌ال‌های پلی‌استر مانند پلی‌کاپرولاکتون (PCL)، اسیدپلی‌گلیکولیک (PLA)، (PGA، پلی‌δ) والرولاکتون-کو-ε کاپرولاکتون (PVCL)، (پلی‌ε-هگزا متیلن کربنات) (PHC)، (پلی‌۱،۶-هگزا متیلن کربنات) (PHB) و پلی‌تری متیلن کربنات (PTMC) به‌طور گسترده در سنتز پلی‌یورتان‌های زیست‌تخریب‌پذیر استفاده می‌شوند. در این میان، PCL به‌دلیل نیمه‌بلوری بودن و T_g پایین (-۵۵ درجه سانتیگراد) بیشترین مورد بررسی را دارد.

گسترش‌دهنده‌های زنجیره‌ای با ایزوسیانات‌ها واکنش می‌دهد که منجر به گسترش زنجیره‌های پلیمری و افزایش وزن مولکولی می‌شود. دی‌ال‌ها یا دی‌آمین‌های مولکولی کوچک معمولاً به‌عنوان گسترش‌دهنده زنجیره استفاده می‌شوند، مانند ۱،۴- بوتان‌دی‌ال (BDO)، اتیلن‌گلیکول (EG)، اتیلن‌دی‌آمین (ED)، ۱،۴- بوتان‌دی‌آمین (BDA).

۴-۱ سنتز PU

به‌طور کلی، پلی‌یورتان‌ها را می‌توان از طریق سنتز یک یا دو مرحله‌ای تهیه کرد [۳۳]. برای سنتز یک‌مرحله‌ای، تمام اجزای واکنش مخلوط شده و در یک راکتور واکنش می‌دهند که روش ساده‌ای است؛ اما کنترل ساختار و خواص آن مشکل است. در پلیمری‌شدن دو مرحله‌ای، ابتدا پیش‌پلیمر با دو گروه انتهایی ایزوسیانات از واکنش پلی‌دی‌ال با مقداری دی‌ایزوسیانات ایجاد می‌شود که متعاقباً توسط گسترش‌دهنده زنجیره طویل می‌شود تا زنجیره‌های مولکولی طولانی‌تری تشکیل شود (شکل ۱۱). روش دو مرحله‌ای در مقایسه با روش یک‌مرحله‌ای که بیشتر در سنتز پلی‌یورتان استفاده می‌شود، وزن مولکولی بالاتر و ساختار قابل‌کنترل‌تری دارد.

ایزوسیانات‌ها بسته به ساختار خطی یا سیکلوآلیفاتیک آن‌ها فاکتورهای کلیدی برای پلی‌یورتان‌ها هستند. بخش‌های سخت به‌عنوان ذرات پرکننده و محل اتصال عرضی فیزیکی عمل می‌کنند و در نتیجه استحکام مکانیکی را افزایش می‌دهند. دی‌ایزوسیانات‌های آلیفاتیک HDI و BDI ساختارهای شیمیایی خطی و متقارن دارند و از طریق پیوندهای هیدروژنی قسمت‌های سخت منظمی را تشکیل می‌دهند که منجر به استحکام و کشسانی فوق‌العاده می‌شود [۲]. در مورد دی‌ایزوسیانات‌های سیکلوآلیفاتیک (به‌عنوان مثال، IPDI و HMDI)، حلقه‌های سیکلوهگزان آن‌ها مانع از حرکت زنجیره‌های مولکولی می‌شود که منجر به مدول بالایی در مقایسه با دی‌ایزوسیانات‌های خطی آلیفاتیک می‌شود. گسترش‌دهنده‌های زنجیره‌ای دی‌آمین

شد. دیگر الاستومرهای زیست تخریب پذیر مانند POMaC، پلی (گلیسرول-کو-سبکات) آکریلات-اتیلن گلیکول (PG- SA-gEG)، PGS-co-aniline نیز در مهندسی بافت قلب نیز استفاده شده است.

۵-۲ مهندسی بافت عروق

ساختار لوله‌ای بافت عروقی از سلول‌ها، پروتئین‌ها و ECM مختلف تشکیل شده است که سامانه لایه‌ای کششی و کشسان را تشکیل می‌دهد. گرافت‌های عروقی (عروق مصنوعی) مهندسی بافت (TEVGs) برای دهه‌ها مورد بررسی قرار گرفته‌اند که عمدتاً از خواص و عملکرد بافت‌های عروقی تقلید می‌کنند. گرافت‌های لوله‌ای PGS/PCL با قطر کوچک با قطر داخلی ۲ میلی‌متر به روش الکتروریسی تهیه شدند [۲]. پلی‌یورتان‌های زیست تخریب‌پذیر با استحکام بالا می‌توانند به‌طور موثری از خطر پارگی جلوگیری کنند. آیلنبرگ و همکاران TEVG‌های الکتروریسی تک‌لایه با قطر داخلی ۱/۸ میلی‌متر از یک پلی‌یورتان بر پایه HMDI، PHC و کربنات بیس (۳-هیدروکسی پروپیل) به‌عنوان توسعه‌دهنده زنجیره تهیه کرده‌اند [۳۷].

۵-۳ بازسازی عصب و نخاع

بازسازی عصبی عمدتاً بر روی سامانه عصبی مرکزی (CNS) و سامانه عصبی محیطی (PNS) متمرکز است [۲]. داربست‌های لیفی ساخته‌شده توسط الکتروریسی برای کشت سلول‌های عصبی رایج هستند. یان و همکاران داربست لیفی PGS- PLLA الکتروریسی شده با ساختار هسته-پوسته که در آن PGS آب‌دوست بر روی سطح الیاف PLLA آب‌گریز قرار داده شد تهیه کردند [۳۸]. علاوه بر این، ترکیب عوامل زیست‌فعال با الاستومرهای زیست تخریب‌پذیر روشی آسان برای ترویج بازسازی بافت عصبی است. ونگ و همکاران الاستومر زیست‌فعال بر پایه الاستومر PGS با پیوند انتقال‌دهنده عصبی استیل‌کولین (ACh) به زنجیره اصلی پلیمر تهیه کردند که به‌طور قابل توجهی منجر به رشد طولانی‌تر نوریت (زائده سلول عصبی) شد [۳۹].

روش نوینی برای ساخت الاستومرهای زیست‌فعال مبتنی بر یون فلزی ارائه شده است. در این کار با واکنش بین گروه‌های مالئیک‌انیدرید و هیدروکسیل، گروه‌های کربوکسیل بر روی زنجیره PGS ایجاد شد (PGSM) که واحدهای ماله به‌عنوان محل اتصال برای بی‌حرکت کردن یون فلزی مانند Mg^{2+} ، Cu^{2+} و Ca^{2+} عمل می‌کنند [۲]. الاستومرهای PGSM حاوی یون می‌توانند به‌طور قابل توجهی تولید فاکتور رشد عصبی (NGF) و نوروتروفین-۳ (NTF3) را افزایش دهند. علاوه بر این، PGSM

زیست تخریب‌پذیر نیز تنظیم کرد. به‌عنوان مثال، پلی‌یورتان‌های مبتنی بر پلی‌استر سریع‌تر از پلی‌یورتان‌های مبتنی بر پلی‌کربنات تجزیه می‌شوند، به این دلیل که گروه‌های کربنات نسبت به گروه‌های استری از نظر هیدرولیتیکی حساسیت کمتری دارند [۲]. نرخ تخریب پلی‌یورتان‌ها نیز ممکن است تحت تأثیر سطح بلورینگی در بخش نرم باشد. دی‌ال‌های پلی‌استر بلوری در مقایسه با پلی‌کربنات‌های آمورف منجر به تجزیه طولانی‌مدت می‌شود. ترکیب قطعات آب‌دوست به‌عنوان مثال، (PEG) در بخش نرم در پلی‌یورتان می‌تواند سرعت تخریب را افزایش دهد. گوان و همکاران پلی‌یورتان زیست تخریب‌پذیری بر اساس کوپلیمرهای سه بلوکی پلی (اتر استر) ایجاد کردند. افزایش نسبت مولی PEG در PCL-PEG-PCL قابلیت افزایش جذب آب و سرعت تجزیه زیستی آن‌ها را دارد.

۵ کاربرد های زیست پزشکی الاستومر های زیست تخریب پذیر در مهندسی بافت قلب

قلب شامل انواع سلول‌ها، از جمله ماهیچه‌های قلب (میوکارد)، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال و اجزای ECM مانند فیبرین، کلاژن و الاستین است. بافت میوکارد دارای معماری پیچیده‌ای است که نقش مهمی در حفظ خواص مکانیکی الاستومری قلب و فعالیت‌های فیزیولوژیکی دارد. خواص مکانیکی بسیار کشسان از ویژگی‌های بافت میوکارد انسان است، به‌طوری‌که مدول یانگ انتهای دیاستولیک ۰/۲-۰/۵ مگاپاسکال و استحکام کششی آن در محدوده ۳ تا ۱۵ کیلو پاسکال است [۲].

استفاده از پیچ‌های قلبی (برچسب)، به‌منظور بهبود عملکرد مکانیکی و زیستی بافت آسیب دیده قلب است. در این روش درمانی، پیچ‌های ده در ده سانتی‌متری و با ضخامت چهار میلی‌متر، در عمل جراحی کم‌تهاجمی، بر روی قلب تپنده جای می‌گیرند. هاشیزومه و همکاران، تأثیر پیچ پلی‌یورتان کشسان و متخلخل را برای سامانه قلبی خوک ارزیابی کرد [۳۵]. پس از کاشت ۸ هفته‌ای، ناحیه انتهای دیاستولیک کوچک‌تر و دیواره بطنی ضخیم‌تر مشاهده شد که نشان می‌دهد کاشت پیچ پلی‌یورتان از بازسازی نامطلوب بطن چپ و از دست دادن عملکرد قلب جلوگیری می‌کند. راولچاندرا و همکاران داربستی از جنس الیاف فیبرینوزن/PGS با ساختار هسته/پوسته برای مهندسی بافت قلب تهیه کردند [۳۶]. مدول یانگ الیاف تقریباً $1/7 \pm 3/28$ مگاپاسکال بود که مشابه میوکارد بومی است. کشت کاردیومیوسیت‌های نوزادی روی این داربست‌ها منجر به ایجاد طبیعی پروتئین‌های نشانگر خاص قلب، مانند α -اکتینین

کامپوزیت‌های بر پایه HA/POC توسط FDA تایید شده است، تحقیقات در مورد آن‌ها همچنان ادامه دارد. ترن و همکاران کامپوزیت‌های بر پایه HA/POC برای کاربردهای تحت فشار بالا تهیه کردند که استحکام فشاری بالایی ۱۱۶/۲۳ مگاپاسکال با ۶۵ درصد وزنی HA نشان دادند که با مقاومت فشاری استخوان قشر انسان (۱۰۰ تا ۲۳۰ مگاپاسکال) قابل مقایسه است. (لایه بیرونی استخوان قشر نامیده می‌شود و بیشترین پشتیبانی را برای اسکلت بدن را فراهم می‌کند) [۴۲].

۵-۵ چسب

استفاده از چسب‌های زیست‌تخریب‌پذیر رویکردی جدید برای مدیریت زخم ارائه می‌دهد، زیرا می‌توان آن‌ها را به سرعت و بدون دردسر و بدون نیاز به حذف بعدی اجزای باقی‌مانده که اغلب در استفاده از بخیه‌ها یا دیگر چسب‌ها مورد نیاز است، اعمال کرد. یکی از نمونه‌های برجسته، چسب جراحی با نام تجاری TissuGlu است که پیش‌پلیمر بیش از حد منشعب‌شده‌ای با ایزوسیانات است که از لیزین-دی ایزوسیانات و لیزین-تری ایزوسیانات سرچشمه می‌گیرد. ایزوسیانات‌های آزاد در پیش‌پلیمر با یکدیگر یا آمین‌های روی بافت با حضور بازهای ضعیف (مثلاً آب) واکنش می‌دهند و پیوندهای عرضی پیوندهای اوره را تشکیل می‌دهند که منجر به چسبندگی قوی با بافت‌ها در هنگام استفاده می‌شود [۲].

بالچی اوغلو و همکاران چسب‌های پلی‌یورتان مبتنی بر زایلوز (NPU-PEG-X) از طریق واکنش بین ۴،۴-متیلن بیس (سیکلو هگزیل ایزوسیانات (MCI)، زایلوز و PEG تهیه کردند.

چسب حاصل چسبندگی به بافت عضلانی دارد [۴۳].

لی و همکاران چسب آبی بسیار قوی و زیست‌تخریب‌پذیر بر پایه پلی‌یورتان (WBPU) برای مصارف جراحی تهیه کرد [۴۴]. دو نانوتعلیقی WBPU تزریقی، متشکل از اندازه ذرات و یون‌های مخالف ناهماهنگ، برای تشکیل چسب ترکیب شدند. هنگامی که در محیط فیزیولوژیکی ترکیب شد، چسب به‌دست‌آمده به‌طور قابل توجهی قوی‌تر از DuraSeal بود (سامانه درزگیر غشای سخت شامه دوراسیل برای ترمیم غشای سخت شامه در هنگام جراحی جمجمه بخیه زده می‌شود تا در برابر نشت مایعات فضای داخلی را مسدود کند). اثربخشی چسب برای جلوگیری از نشت و ترمیم سخت‌شامه (دورا) (غشا و لایه‌ای ضخیم، محکم، غیرارتجاعی، فیبروزه، خاکستری رنگ و نزدیک به جمجمه است و مغز و طناب نخاعی را می‌پوشاند) از طریق ارزیابی‌های درون‌تنی در موش‌ها و خوک‌ها تأیید شد. برای پلی‌استرها مانند PGS و POC، گروه‌های عاملی امکان

بستری را برای ترکیب یون‌های فعال زیستی فراهم می‌کند که به رشد سلول‌های عصبی کمک می‌کند.

الاستومرهای رسانا در مهندسی بافت عصبی توجه زیادی را جلب کرده‌اند. بافت‌های عصبی از نظر الکتریکی فعال هستند و از قطب‌زدایی غشاهای پلازما به‌دست می‌آیند. داربست‌های رسانا ممکن است این فرایند را پشتیبانی کنند. به‌عنوان مثال الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر رسانای جدیدی از پلیمر PGS-co-aniline Pentamer (PGSAP) توسعه داده شده است. الاستومرهای PGSAP به‌طور موثر بیان ژن میلیون سلول‌های شوان و ترشح نوروتروفین مربوط را برای بازسازی اعصاب محیطی بهبود می‌بخشند [۲].

۴-۵ مهندسی بافت استخوان

بافت استخوان طبیعی کامپوزیتی با ساختار سلسله‌مراتبی متشکل از بلورهای هیدروکسی‌آپاتیت معدنی، الیاف کلاژن آلی و سلول‌های متعدد (استئوبلاست‌ها، استئوکلاست‌ها، سلول‌های بنیادی و غیره) است. کامپوزیت‌های الاستومر-سرامیک در ترکیب با مواد استخوان ساز مانند HA، شیشه فعال زیستی، فسفات کلسیم و β -TCP به‌طور گسترده برای تقویت خواص مکانیکی و استخوان‌سازی استفاده می‌شوند [۲]. کراتیوتیانان و همکاران داربست متخلخل بر پایه نانوسیلیکات/PGS تهیه کردند [۴۰]. ترکیب نانوسیلیکات‌ها سفتی مکانیکی ماده را افزایش داده و در عین حال خواص الاستومری آن را حفظ می‌کند. اهمیت این موضوع به این دلیل است که انعطاف‌پذیری در مراحل اولیه ترمیم شکستگی که شامل تشکیل غضروف قبل از کلسینه‌شدن استخوان است، نیاز خواهد بود کلسینه‌شدن (Calcification) به تشکیل بلورها و نمک‌های پایه کلسیمی در داخل بافت گفته می‌شود. این فرایند همراه و در طی استخوان‌سازی یا کلسینه‌شدن رخ می‌دهد. داربست‌های تهیه‌شده از چسبندگی سلولی، گسترش و تکثیر آن پشتیبانی می‌کنند و استخوان‌زایی را تقویت می‌کنند. دو و همکاران تهیه الاستومرهای هیبریدی POC پیوندشده با سیلیس را از طریق پلیمری‌شدن مذاب گزارش کرد [۴۱]. الاستومرها خواص مکانیکی استخوان ماندنی با مدول تقریباً ۹۷۶ مگاپاسکال و کشیدگی تقریباً ۳۰۹ درصد از خود نشان دادند. علاوه بر این، الاستومرها به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای تکثیر، فعالیت متابولیکی و تولید استخوان توسط استئوبلاست‌های تمایز یافته را با افزایش فعالیت آنزیم ALP و رسوبات کلسیم و همچنین بیان ژن‌های (فرایندی است که طی آن اطلاعات رمزگذاری شده ژن به ساختارهای موجود و فعال در سلول تبدیل می‌شود) استئوبلاست بهبود بخشیدند. اگرچه

۶ نتیجه‌گیری

پیشرفت‌های اخیر در طراحی مولکولی، سنتز، اصلاح، پردازش و کاربردهای زیست‌پزشکی الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر، از جمله پلی‌استرها و پلی‌یورتان‌ها بررسی شد. تلاش زیادی برای توسعه الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر برای کاربردهای زیست‌پزشکی انجام شده است. برای برآوردن نیازهای متنوع کاربردهای زیست‌پزشکی، الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر چندمنظوره با تنظیم روابط مکانیکی مناسب و رفتارهای زیست‌تخریب‌پذیر، بهبود زیست‌سازگاری و زیست‌فعالی و همچنین ساخت عملکردهای هوشمند در حال توسعه هستند. الاستومرهای زیست‌تخریب‌پذیر در زمینه مهندسی قلب و عروق، عصبی و بافت استخوان، چسب زیستی با موفقیت به کار گرفته شده‌اند.

اصلاح آسان برای چسبندگی را فراهم می‌کنند. چسب PGSA هم قوی و هم قابل پخت با نور است و می‌تواند با تغییر شکل‌های مکانیکی سازگار شود و در عین حال انعطاف‌پذیری را حفظ کرده و به بافت بچسبد. محصول SETALIUM™ Vascular Sealant تولیدشده توسط TISSIUM برای بازسازی عروق ایمن و موثر بوده و مورد تأیید FDA است. برای افزایش چسبندگی PGSA، مهدوی و همکاران، سطح مواد PGSA را با قالب‌گیری شیاردار کرد [۴۵]. در مرحله بعد، لایه نازکی از دکستران اکسید شده حاوی گروه‌های آلدهیدی از طریق واکنش بین گروه‌های آلدهیدی دکستران و گروه‌های هیدروکسیل آزاد PGSA روی سطح اعمال شد. در طول استفاده، گروه‌های آلدهیدی باقی‌مانده در مواد چسبنده با گروه‌های آمین موجود در بافت دچار پیوند متقابل شدند و در نتیجه بین چسب و بافت چسبندگی ایجاد شد.

مراجع

1. Mitragotri S., Lahann J., Physical Approaches to Biomaterial Design, *Nature Materials* , 8,15–23, **2009**.
2. Chen S., Wang Y., Yang L., Chu C., Cao S., Wang Z., Xue J., You Z., Biodegradable Elastomers for Biomedical Applications, *Progress in Polymer Science* , 147, 101763, **2023**.
3. Pashuck E., Stevens M., Designing Regenerative Biomaterial Therapies for the Clinic, *Science Translational Medicine* , 8, 160-164, **2012**.
4. Lakshmi S., Cato T., Biodegradable Polymers as Biomaterials, *Progress in Polymer Science* , 32, 762-798, **2007**.
5. Nair L., Laurencin C., Polymers as Biomaterials for Tissue Engineering and Controlled Drug Delivery, *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology* , 102, 47-90, **2006**.
6. Ullah S., Chen X., Fabrication, Applications and Challenges of Natural Biomaterials in Tissue Engineering, *Applied Materials Today*, 20, 100656, **2020**.
7. Lutolf M., Hubbell J., Synthetic Biomaterials as Instructive Extracellular Microenvironments for Morphogenesis in Tissue Engineering, *Nature Biotechnology* , 23, 47-55, **2005**.
8. Bat E., Zhang Z., Feijen J., Grijpma D., Poot A., Biodegradable Elastomers for Biomedical Applications and Regenerative Medicine, *Regenerative Medicine*, 9, 385-398, **2014**.
9. Woodard L., Grunlan M., Hydrolytic Degradation And Erosion of Polyester Biomaterials, *ACS Macro Letters* , 7, 976-982, **2018**.
10. Buchanan F. J., Degradation rate of bioresorbable materials, Woodhead Publishing Ltd, Cambridge, UK, **2008**.
11. Ali S., Doherty P., Williams D., The Mechanisms of Oxidative Degradation of Biomedical Polymers by Free Radicals, *Journal of Applied Polymer Science* , 51, 1389-1398, **1994**.
12. Wang Y., Ameer G., Sheppard B., Langer R., A Tough Biodegradable Elastomer, *Nature Biotechnology* , 20, 602-606, **2020**.
13. Liu G., Hinch B., Beavis A., Mechanisms for the Transport of A, Ω -Dicarboxylates Through the Mitochondrial Inner Membrane, *Journal of Biological Chemistry* , 271, 25338-25344, **1996**.
14. Piszko P., Kryszak B., Szustakiewicz, K., Influence of Cross-Linking Time on Physico-Chemical and Mechanical Properties of Bulk Poly (Glycerol Sebacate). *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, 24(4), 85-93, **2022**.
15. Risleby B., Ding X., Chen Y., Miller P., Wang Y., Citrate Crosslinked Poly(Glycerol Sebacate) with Tunable Elastomeric Properties, *Macromolecular Bioscience* , 21, 2000301 , **2021**.
16. Perin G., Felisberti M., Enzymatic Synthesis Of Poly(Glycerol Sebacate): Kinetics, Chain Growth, and Branching Behavior, *Macromolecules* , 53, 7925-7935 , **2020**.
17. Nijst C., Bruggeman J., Karp J., Ferreira L., Zumbuehl A., Bettinger C., Langer R., Synthesis And Characterization of Photocurable Elastomers from Poly(Glycerol-Co-Sebacate), *Biomacromolecules* , 8, 3067-3073, **2007**.
18. Pereira M., Ouyang B., Sundback C., Lang N., Friehs I., Mureli S., Pomerant-seva I., McFadden J., Mochel M., Mwirerwa O., Nido P., Sarkar D., Masiakos P., Langer R., Ferreira L., Karp J., A Highly Tunable Biocompatible and Multifunctional Biodegradable Elastomer, *Advanced Materials* , 25, 1209-1215, **2013**.
19. Zhu C., Kustra S., Bettinger C., Photocrosslinkable Biodegradable Elastomers Based on Cinnamate-Functionalized Polyesters, *Acta Biomaterialia* , 9, 7362-7370, **2013**.
20. Ding X, Wu Y., Gao J., Wells A., Lee K., Wang Y., Tyramine Functionalization of Poly(Glycerol Sebacate) Increases the Elasticity of The Polymer, *Journal of Materials Chemistry B* , 5, 6097-6109, **2017**.
21. Jia Y., Wang W., Zhou X., Nie W., Chen L., He C., Synthesis and Characterization of Poly(Glycerol Sebacate)-Based Elastomeric Copolyesters for Tissue Engineering Applications, *Polymer Chemistry* , 7, 2553-2564, **2016**.
22. Patel A., Gaharwar A., Iviglia G., Zhang H., Mukundan S., Mihaila S., Demarchi D., Khademhosseini A., Highly Elastomeric Poly(Glycerol Sebacate)-Co-Poly(Ethylene Glycol) Amphiphilic Block Copolymers, *Biomaterials*, 34, 3970-3983, **2013**.
23. Zhou L., He H., Jiang C., He S., Preparation and Characterization of Poly(Glycerol Sebacate)/Cellulose Nanocrystals Elastomeric Composites, *Journal of Applied Polymer Science*, 132, 42196, **2015**.
24. Gaharwar A., Patel A., Dolatshahi-Pirouz A., Zhang H., Rangarajan K., Iviglia G., Shin SR., Hussaine M., Khademhosseini A., Elastomeric Nanocomposite Scaffolds Made from Poly(Glycerol Sebacate) Chemically Crosslinked with Carbon Nanotubes, *Biomaterials Science* , 3, 46-58, **2015**.
25. Liu Q., Jiang L., Shi R., Zhang L., Synthesis, Preparation, in Vitro Degradation and Application of Novel Degradable Bioelastomers: A Review, *Progress in Polymer Science* , 37, 715-765, **2012**.
26. Yang J., Webb A., Ameer G., Novel Citric Acid-Based Biodegradable Elastomers for Tissue Engineering, *Advanced Materials* , 16, 511-516, **2004**.
27. Qiu H., Yang J., Kodali P., Koh J., Ameer G., A Citric Acid-Based Hydroxyapatite Composite for Orthopedic Implants, *Biomaterials*, 27, 5845-5854, **2006**.
28. Gyawali D., Tran R., Guleserian K., Tang L., Yang J., Cit-

- ric-Acid-Derived Photo-Cross-Linked Biodegradable Elastomers, *Journal of Biomaterials Science Polymer Edition* ,21, 1761-1782, **2010**.
29. Du Y., Yu M., Chen X., Ma P., Lei B., Development Of Biodegradable Poly(Citrate)-Polyhedral Oligomeric Silsesquioxanes Hybrid Elastomers with High Mechanical Properties and Osteogenic Differentiation Activity, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 8, 3079-3091, **2016**.
30. Du Y., Ge J., Shao Y., Ma P., Chen X., Lei B., Development of Silica Grafted Poly(1,8-Octanediol-Co-Citrates) Hybrid Elastomers with Highly Tunable Mechanical Properties and Biocompatibility, *Journal of Materials Chemistry B* , 3, 2986-3000, **2015**.
31. Qulub F., Widiyanti P., Ady J., Synthesis and Characterization of Composite Poly(1.8 Octanediol-Co-Citrate) (POC)/Nano-Hydroxyapatite as Candidate Biodegradable Bone Screw, *Journal of Biomimetics, Biomaterials and Biomedical Engineering* , 27, 36-43, **2016**.
32. Levi-Polyachenko N., Rosenbalm T., Kuthirummal N., Shelton J., Hardin W., Teruel M., Development and Characterization of Elastic Nanocomposites for Craniofacial Contraction Osteogenesis, *Journal of Biomedical Materials Research Part B*, 103, 407-416, **2015**.
33. Felton G., *Biodegradable Polymers: Processing, Degradation and Applications*, Nova Science Publisher, New York, USA, **2011**.
34. Ma Z., Hong Y., Nelson D., Pichamuthu J., Leeson C., Wagner W., Biodegradable Polyurethane Ureas With Variable Polyester or Polycarbonate Soft Segments: Effects of Crystallinity, Molecular Weight, and Composition on Mechanical Properties, *Biomacromolecules*, 12, 3265-3274, **2011**.
35. Hashizume R., Fujimoto K., Hong Y., Guan J., Toma C., Tobita K., Wagner W., Biodegradable Elastic Patch Plasty Ameliorates Left Ventricular Ad-Verse Remodeling After Ischemia-Reperfusion Injury: A Preclinical Study of a Porous Polyurethane Material in a Porcine Model, *Cardiothoracic Surgery*, 146, 391, **2013**.
36. Ravichandran R., Venugopal J., Sundarrajan S., Mukherjee S., Sridhar R., Ramakrishna S., Expression of Cardiac Proteins in Neonatal Cardiomyocytes on PGS/Fibrinogen Core/Shell Substrate for Cardiac Tissue Engineering, *International Journal of Cardiology* ,167, 1461-1468, **2013**.
37. Eilenberg M., Enayati M., Ehebruster D., Grasl C., Walter I., Messner B., Baudis S., Potzmann P., Kaun C., Podesser B., Wojta J., Bergmeister H., Long Term Evaluation of Nanofibrous, Bioabsorbable Polycarbonate Urethane Grafts for Small Diameter Vessel Replacement in Rodents, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* ,59, 643-652, **2020**.
38. Yan Y., Sencadas V., Jin T., Huang X., Chen J., Wei D., Jiang Z., Tailoring the Wettability and Mechanical Properties of Electrospun Poly(L-Lactic Acid)-Poly(Glycerol Sebacate) Core-Shell Membranes for Biomedical Applications, *Journal of Colloid and Interface Science* , 508, 87-94, **2017**.
39. Wang S., Jeffries E., Gao J., Sun L., You Z., Wang Y., Polyester with Pendent Acetyl-Choline-Mimicking Functionalities Promotes Neurite Growth, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 8, 9590-9599, **2016**.
40. Kerativitayanan P., Tatullo M., Khariton M., Joshi P., Perniconi B., Gaharwar A., Nanoengineered Osteoinductive and Elastomeric Scaffolds for Bone Tissue Engineering, *ACS Biomaterials Science & Engineering* , 3, 590-600, **2017**.
41. Du Y., Yu M., Ge J., Ma P., Chen X., Lei B., Development of a Multifunctional Platform Based on Strong, Intrinsically Photoluminescent and Antimicrobial Silica-Poly(Citrates)-Based Hybrid Biodegradable Elastomers for Bone Regeneration, *Advanced Functional Materials* , 25, 5016-5029, **2015**.
42. Tran R., Wang L., Zhang C., Huang M., Tang W., Zhang C., Zhang Z., Jin D., Banik B., Brown J., Xie Z., Bai X., Yang J., Synthesis and Characterization of Biomimetic Citrate-Based Biodegradable Composites, *Journal of Biomedical Materials Research Part A* , 102, 2521-2532, **2014**.
43. Balcioglu S., Parlakpinar H., Vardi N., Denkbaz E., Karaaslan M., Gulgen S., Taslidere E., Koytepe S., Ates B., Design of Xylose-Based Semisynthetic Polyurethane Tissue Adhesives with Enhanced Bioactivity Properties, *ACS Applied Materials & Interfaces* , 8, 4456-4466, **2016**.
44. Li Q., Song W, Li J., Ma C., Zhao X., Jiao J., Mrowczynski O., Webb B., Rizk E., Lu D., Liu C., Bioinspired Super-Strong Aqueous Synthetic Tissue Adhesives, *Matter* , 5, 933-956, **2022**.
45. Mahdavi A., Ferreira L., Sundback C., Nichol J., Chan E., Carter D., Bettinger C., Patanavanich S., Chignozha L., Ben-Joseph E., Galakatos A., Pryor H., Pomerantseva I., Masiakos P., Faquin W., Zumbuehl A., Hong S., Borenstein J., Vacanti J., Langer R., Karp J., A Biodegradable and Biocompatible Gecko-In-Spired Tissue Adhesive, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105, 2307-2312, **2008**.

