بسم الله الرحمن الرحيم

دانشگاه صنعتی اصفهان
دانشکده مهندسی مواد

طراحی، ساخت و مشخصه یابی داربست نانوکامپوزیتی لیفی پلی‌کاپرولاکتون-فورستریت برای کاربردهای مهندسی بافت استخوان

رساله دکتری مهندسی مواد

مهشید خرازیهای اصفهانی

اساتید راهنما

دکتر محمد حسین فتحی

دکتر حسین ادریس

تابستان ۹۲

دانشگاه صنعتی اصفهان
دانشکده مهندسی مواد

رساله دکتری رشته مهندسی مواد خانم مهشید خرازیهای اصفهانی

تحت عنوان

طراحی، ساخت و مشخصه یابی داربست نانوکامپوزیتی لیفی پلی کاپرولاکتون-فورستریت برای کاربردهای مهندسی بافت استخوان

در تاریخ توسط کمیته تخصصی زیر مورد بررسی و تصویب نهایی قرار گرفت.

۱- استاد راهنمای رساله	دکتر محمد حسین فتحی
۲-استاد راهنمای رساله	دکتر حسین ادریس
۳- استاد داور	دکتر سعید نوری خراسانی
۴- استاد داور	دکتر شقایق حق جو جوانمرد
۵-استاد داور	دکتر مهدی احمدیان
۶- سرپرست تحصیلات تکمیلی دانشکده	دکتر کیوان رئیسی

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
چکیده	۱
فصل اول: مقدمه	۲
فصل دوم: مروری بر منابع	۶
۲-۱-مهندسی بافت	۶
۲-۲-داربست‌های مهندسی بافت	۷
۲-۲-۱-مواد مورد استفاده در داربست های مهندسی بافت	۹
۲-۲-۲-بیومواد پلیمری	۱۰
۲-۲-۳-بیوسرامیک‌ها	۱۵
۲-۲-۳-۱-فورستریت	۱۷
۲-۲-۴- فرایندهای ساخت داربست‌های مهندسی بافت	۱۹
۲-۲-۵-داربست‌های نانوالیاف برای مهندسی بافت	۲۱
۲-۳- فرایند الکتروریسی	۲۲
۲-۳-۱-پارامترهای فرایند الکتروریسی	۲۴
۲-۳-۲-ساختارهای بدست آمده از فرایند الکتروریسی	۲۵
۲-۴- هدایت سلول با استفاده از داربست‌های مهندسی بافت	۲۶
۲-۵- اصلاحات انجام شده برای بهبود خواص داربست‌های مهندسی بافت	۲۸
۲-۶-بافت استخوان و خواص آن	۲۹
۲-۷-ترمیم طبیعی بافت استخوان	۳۲
۲-۸-مهندسی بافت استخوان	۳۲
۲-۸-۱-بازسازی هدایت شده استخوان	۳۳
۲-۹-داربست‌های مورد استفاده برای بازسازی هدایت شده استخوان	۳۴
۲-۱۰-داربست‌های نانوکامپوزیتی در مهندسی بافت استخوان	۳۷
۲-۱۰-۱-کاربرد داربست‌های نانولیفی کامپوزیتی پلیمر-سرامیک به منظور بازسازی هدایت شده استخوان	۳۸
۲-۱۱- اصلاح داربست‌های لیفی کامپوزیتی	۴۰
۲-۱۱-۱-اصلاح سازی سطحی نانوذرات	۴۰
۲-۱۱-۲-افزایش اندازه حفرات	۴۰
۲-۱۲-رهایش دارو با استفاده از داربست‌های لیفی مهندسی بافت	۴۲
۲-۱۲-۱-مکانیزم‌های رهایش دارو	۴۴
۲-۱۲-۲-سینتیک رهایش دارو	۴۵
۲-۱۳- رهایش دگزامتازون با استفاده از داربست‌های لیفی مهندسی بافت	۴۸
فصل سوم: مواد و روش‌ها	۵۲

۳-۱- مواد مصرفی جهت ساخت داربست‌های لیفی ۵۳
۳-۲-تجهیزات مورد نیاز جهت ساخت داربست‌های الکتروریسی ۵۳
۳-۳- نرم افزارهای مورد نیاز ۵۳
۳-۴-تعیین پارامترهای بهینه جهت ساخت داربست‌های کامپوزیتی با استفاده از مدل تاگوچی ۵۶
۳-۵- مراحل آزمایش ۵۷
۳-۵-۱-اصلاح سازی سطحی نانوذرات فورستریت ۵۷
۳-۵-۲- فرایندهای ساخت داربست‌های لیفی پلی‌کاپرولاکتون-فورستریت ۵۸
۳-۵-۲-۱-ساخت داربست‌های لیفی پلی‌کاپرولاکتون-فورستریت..... ۵۸
۳-۵-۲-۲-ساخت داربست پلی‌کاپرولاکتون-فورستریت اصلاح سطحی شده..... ۵۸
۳-۵-۲-۳-ساخت داربست لیفی لایه-لایه پلی‌کاپرولاکتون-فورستریت/ژلاتین ۵۹
۳-۵-۲-۴-ساخت داربست‌های لیفی پلی‌کاپرولاکتون-فورستریت/دگزامتازون ۶۰
۳-۵-۳-فرایند اصلاح هیدرولیزی نانوذرات فورستریت و داربست‌های پلی‌کاپرولاکتون-فورستریت ۶۰
۳-۵-۴-فرایند کراس لینک کردن ژلاتین ۶۰
۳-۶-ارزیابی خواص فیزیکی-شیمیایی داربست‌های لیفی ۶۱
۳-۶-۱-اندازه گیری گرانروی محلول های کامپوزیتی ۶۱
۳-۶-۲-تعیین گروه‌های عاملی موجود در داربست‌های لیفی ۶۱
۳-۶-۳- تعیین زاویه تماس با آب ۶۱
۳-۶-۴-بررسی مورفولوژی و تعیین اندازه قطر الیاف و حفرات داربست‌های لیفی. ۶۱
۳-۶-۵-اندازه گیری درصد تخلخل داربست‌های لیفی ۶۲
۳-۶-۶-بررسی نحوه توزیع فورستریت نانومتری در زمینه پلی‌کاپرولاکتون..... ۶۲
۳-۶-۷-آزمون آنالیز حرارتی ۶۲
۳-۶-۸-تعیین ترکیب فازی داربست‌ه‌ای لیفی ۶۳
۳-۶-۹-بررسی خواص مکانیکی داربست‌های لیفی ۶۳
۳-۶-۱۰- ارزیابی مدل ریاضی منطبق بر ضریب کشسانی داربست های لیفی کامپوزیتی ۶۳
۳-۶-۱۱-تایید اصلاح سازی سطحی نانوذرات فورستریت با استفاده از آزمون رسوب گذاری ۶۵
۳-۶-۱۲-بررسی زیست تخریب پذیری داربست‌های لیفی ۶۶
۳-۶-۱۳-بررسی زیست فعالی داربست‌های لیفی ۶۶
۳-۷-رهایش دارو ۶۷
۳-۷-۱-تعیین منحنی استاندارد دگزامتازون در محلول بافر فسفات و محلول کلروفرم:اتانول ۶۷
۳-۷-۲-تعیین میزان کارایی بارگیری دارو در داربست‌های لیفی ۶۸
۳-۷-۳-محاسبه نرخ رهایش دارو در محلول بافر فسفات (PBS) ۶۸
۳-۷-۴-محاسبه میزان داروی آزاد شده با توجه به نمودار استاندارد ۶۹
۳-۷-۵-بررسی سینتیک رهایش دارو از داربست‌های لیفی ۶۹
۳-۸-کشت سلول ۷۰

۳-۸-۱-آماده سازی داربست‌ها جهت آزمون‌های کشت سلول. ۷۲
۳-۸-۲-کشت سلول‌های پیش‌ساز استخوانی ۷۲
۳-۸-۳-کشت سلول‌های SHED ۷۳
۳-۸-۴-ارزیابی چسبندگی سلولی ۷۳
۳-۸-۵-ارزیابی فعالیت‌های متابولیکی سلولی ۷۴
۳-۸-۶-ارزیابی مورفولوژی سلولی ۷۵
۳-۸-۷-ارزیابی قابلیت مینراله شدن بافت استخوانی ۷۵
۳-۹-آنالیز آماری ۷۶
فصل چهارم: نتایج و بحث ۷۷
۴-۱-ساخت داربست لیفی پلی‌کاپرولاکتون-فورستریت ۷۷
۴-۱-۱-تعیین پارامترهای فرایند الکتروریسی برای ساخت داربست‌های لیفی پلی‌کاپرولاکتون ۷۷
۴-۱-۲-تعیین درصدهای وزنی بهینه نانوذرات فورستریت با مدل تاگوچی... ..... ۸۲
۴-۱-۳-ارزیابی خواص فیزیکی-شیمیایی ۸۴
۴-۱-۴-ارزیابی خواص مکانیکی ۸۹
۴-۱-۵- ارزیابی معادلات حاکم بر رفتار ضریب کشسانی داربست ها بر اساس درصد وزنی فورستریت..... ۹۳
۴-۱-۶-ارزیابی خواص زیستی ۹۴
۴-۱-۷-ارزیابی رفتار سلول‌های استخوان ساز ۹۹
۴-۲-ساخت داربست‌های لیفی پلی کاپرولاکتون-فورستریت اصلاح سطحی شده..... ۱۰۱
۴-۲-۱-اصلاح سازی نانوذرات فورستریت ۱۰۱
۴-۲-۲-ارزیابی خواص فیزیکی ۱۰۲
۴-۲-۳-ارزیابی خواص مکانیکی ۱۰۵
۴-۲-۴-ارزیابی رفتار سلول‌های استخوان‌ساز ۱۰۷
۴-۳-ساخت داربست‌های لیفی لایه-لایه پلی‌کاپرولاکتون-فورستریت/ژلاتین ۱۰۸
۴-۳-۱-ارزیابی خواص فیزیکی-شیمیایی ، قبل از کراس لینک شدن ژلاتین..... ۱۰۸
۴-۳-۲-ارزیابی خواص فیزیکی-شیمیایی داربست‌ها، بعد از کراس لینک شدن ژلاتین..... ۱۱۱
۴-۳-۳- ارزیابی رفتار سلول‌های SHED..... ۱۱۷
۴-۴-ساخت داربست‌های لیفی پلی‌کاپرولاکتون-فورستریت/ دگزامتازون ۱۱۹
۴-۴-۱- ارزیابی خواص فیزیکی-شیمیایی ۱۲۰
۴-۴-۲- ارزیابی سینتیک رهایش دگزامتازون ۱۲۲
۴-۴-۳-ارزیابی ارزیابی اثر رهایش دگزامتازون بر رفتار سلول‌های SHED ۱۲۹
فصل پنجم: نتیجه گیری و راه آینده ۱۳۴
۵-۱-نتیجه گیری ۱۳۴
۵-۲-راه آینده ۱۳۶

فصل ششم:مراجع ۱۳۷

چکیده

تلاش‌های زیادی به منظور بکارگیری مهندسی بافت در جهت ترمیم و بازسازی اعضای مختلف بدن انجام شده است. در این میان، استفاده از مهندسی بافت برای بازسازی عیوب و نواقص استخوانی به منظور تقلید از مکانیزم طبیعی بدن در ترمیم بافت، از اهمیت زیادی برخوردار است. با توجه به ساختار لیفی نانوکامپوزیتی زمینه استخوان، ساخت داربست نانوکامپوزیتی زمینه پلیمری با پرکننده نانومتری می‌تواند در جهت بهبود و التیام سریعتر عضو بیمار موثر باشد. امروزه، فرایند الکتروریسی یکی از روش های موثر برای ساخت داربست های نانولیفی است. بر ا ین اساس ، هدف از پژوهش حاضر طراحی، ساخت و مشخصه یابی داربست های لیفی نانوکامپوزیتی پلی‌کاپرولاکتون-فورستریت با استفاده از فرایند الکتروریسی است . در این پژوهش، ابتدا با ساخت داربست خالص پلی کاپرولاکتون، پارامترهای مختلف فرایند الکتروریسی و محلول پلی کاپرولاکتون در جهت ایجاد ساختاری با کمترین قطر الیاف و مورفولوژی بهینه انجام شد . در ادامه، محدوده بهینه غلظت فورستریت نانومتری در زمینه پلی کاپرولاکتون با استفاده از فرایند طراحی آزمون تاگوچی، تعیین و بر اساس آن داربست پلی‌کاپرولاکتون-فورستریت با درصدهای مختلف فورستریت نانومتری به منظور تعیین داربست بهینه از نظر خواص مکانیکی، نرخ تخریب زیستی، زیست فعالی و زیست سازگاری، بررسی شدند. همچنین، اثرات فورستریت نانومتری بر ضریب کشسانی داربست‌های لیفی با استفاده از مدل‌های ریاضی پیش بینی شد. در ادامه به منظور بهبود توزیع یکنواخت نانوذرات فورستریت در زمینه پلی‌کاپرولاکتون، نانوذرات فورستریت با استفاده از فرایند شیمیایی، اصلاح سازی سطحی شده و اثرات این اصلاح سازی بر خواص فیزیکی، مکانیکی، ساختاری و بیولوژیکی داربست نهایی بررسی شد . از آنجایی که یکی از مهمترین محدودیت های پلیمره ای مصنوعی، آبدوستی ضعیف آن‌ها است، داربست لیفی لایه-لایه از پلی‌کاپرولاکتون-فورستریت و ژلاتین با استفاده از فرایند الکتروریسی ساخته و اثرات این ساختار بر قابلیت چسبندگی و رشد سلولی، خواص مکانیکی، فیزیکی و تغییرات مورفولوژی داربست ها بررسی شد . با توجه به اثرات مفید فاکتورهای تمایز در تسریع التیام و استخوان سازی، داروی دگزامتازون در حین فرایند ساخت داربست‌های خالص پلی‌کاپرولاکتون و کامپوزیت پلی‌کاپرولاکتون-فورستریت، به آن‌ها اضافه شد و نقش نانوذرات فورستریت و نوع آرایش الیاف در داربست ساخته شده بر نرخ رهایش دارو و سینتیک آن ارزیابی شد . نتایج تحقیقات نشان داد که حضور نانوذرات فورستریت در الیاف پلی کاپرولاکتون سبب کاهش قطر الیاف و افزایش قابل توجه خواص مکانیکی داربست ها در مقایسه با پلی کاپرولاکتون خالص شد. داربست‌های لیفی با الیاف جهت‌دار خواص مکانیکی غیریکنواخ تی را در دو جهت موازی و عمود بر اعمال بار از خود نشان می داد، ضمن آنکه خواص مکانیکی افزایش قابل توجهی نسبت به داربست‌های با الیاف تصادفی داشت. نتایج انطباق نتایج آزمایشگاهی با معادلات مرتبط نشان داد که در بین ۴ مدل مورد بررسی برای پیش بینی رفتار مکانیکی، مدل نارکیس بیشترین انطباق را با خواص مکانیکی بدست آمده دارد. حضور نانوذرات فورستریت در زمینه پلی‌کاپرولاکتون نه تنها سبب افزایش نرخ تخریب و جذب آب در مقایسه با پلی کاپرولاکتون خالص شد، بلکه سبب القای زیست فعالی به سیستم شد. حضور نانوذرات فورستریت سبب بهبود چشمگیر قابلیت چسبندگی سلول های پیش ساز استخوانی و قابلیت مینراله شدن بافت استخوانی شد. فرایند استری کردن سطحی نانوذرات سبب بهبود سازگاری پلی‌کاپرولاکتون با نانوذرات شده که نتیجه آن توزیع یکنواخت نانوذرات در زمینه بود که سبب بهبود چشمگیر خواص مکانیکی داربست‌ها شد. توسعه داربست لیفی لایه-لایه پلی‌کاپرولاکتون-فورستریت/ژلاتین سبب شد که ضمن افزایش اندازه حفرات در حدود ۴۰ میکرومتر، زاویه تماس با آب به طور قابل توجهی کاهش پیدا کند . همچنین حضور ژلاتین سبب بهبود قابل توجه چسبندگی، رشد و تکثیر سلول های بنیادی پالپ دندان شیری (SHED) شد. علاوه بر این، افزایش اندازه حفرات سبب شد امکان رشد سلول در لایه های پایین تر از سطح داربست نیز فراهم آید . در ادامه نتایج نشان می‌دهد که نرخ رهایش و مکانیزم رهایش دگزامتازون بارگذاری شده در داربست های لیفی پلی‌کاپرولاکتون-فورستریت تابع نحوه آرایش الیاف و حضور نانوذرات فورستریت بود. به طور کلی حضور نانوذرات فورستریت سبب افزایش قابل توجه حجم داروی رهایش یافته از داربست ها شد، ضمن آن که مکانیزم رهایش آن ها از انتشار به ترکیبی از انتشار و تخریب داربست تغییر کرد. همچنین با ارزیابی معادلات تجربی گوناگون حاکم بر سیستم های رهایش دارو، مشاهده شد که در حالی که رهایش دگزامتازون از داربست لیفی پلی‌کاپرولاکتون خالص با معادله هیگوچی تطابق خوبی دارد، حضور نانوذرات فورستریت سبب می‌شود که معادله اصلی حاکم بر سیستم رهایش داروی دگزامتازون بر مبنای معادله درجه اول باشد . در نهایت، نتایج نشان داد که ترکیبی از ترکیب شیمیایی داربست، نحوه آرایش الیاف و رهایش دگزامتازون از سیستم سبب القای قابلیت تمایز به سلول‌های SHED شد. بر این اساس، داربست لیفی پایه پلی - کاپرولاکتون-فورستریت با خواص مکانیکی، فیزیکی و زیستی قابل کنترل می‌تواند داربست مناسبی جهت ترمیم عیوب استخوانی باشد.

کلمات کلیدی: مهندسی بافت استخوان، الکتروریسی، فورستریت، رهایش دارو

فصل اول

مقدمه

با پیشرفت تکنولوژی و افزایش عمر بشر، نیاز به بازسازی و ترمیم بافت های بدن بیشتر احساس می شود. در این میان، بازسازی عیوب و نواقص استخوانی مانند آنچه بعد از خارج سازی غده های سرطانی ایجاد می شود و یا شکست‌های استخوانی که سبب از دست دادن اسکلت مورد نیاز برای بازسازی هم‌آهنگ و موزون می شود، است[۱]. توانایی طبیعی استخوان به بازسازی، به معنای بهبود عیوب استخوانی بدون نیاز به واسطه، با افزایش عمر بشر کمتر می‌شود. در این حالت، متداول‌ترین شیوه های درمان، روش پیوند است که خود با مشکلات عدیده ای از جمله کمبود عضو اهدایی، هزینه بالا و اثرات جانبی حاصل از پیوند بافت بیگانه مواجه است که سبب توسعه فرایندهایی برای تشویق بدن به بازسازی بافت شده است[۲].

بر این اساس، تلاش های زیادی به منظور بکارگیری مهندسی بافت برای ارائه درمان‌های جدید در آسیب‌های استخوانی انجام شده است. از جمله این فرایندها می توان به بازسازی هدایت شده بافت استخوانی [1] اشاره کرد. اصول بازسازی هدایت شده استخوان شامل جلوگیری از تشکیل و هجوم بافت غیرعملکردی لیفی [2] در منطقه عیب و هدایت فرایند ترمیم استخوان از طریق استفاده از غشاها [3] و یا داربست های [4] تخریب‌پذیر یا تخریب ناپذیر است. دلایل اولیه استفاده از این دسته ترکیبات بر این اساس بود که انواع مختلف سلول ها دارای نرخ مهاجرت متفاوتی به ناحیه عیب در زمان ترمیم هستند و ممانعت کننده های مکانیکی از هجوم سلول های فیبروبلاست که سبب تشکیل بافت لیفی در مکان زخم می شوند، جلوگیری می کند. به دلیل تشابه داربست های نانولیفی از نظر ساختار فیزیکی و خصوصیات ابعادی به اجزای ماتریکس خارج سلولی، کاربرد آن‌ها می‌تواند بستر مناسبی جهت تقویت پاسخ‌های مناسب سلولی و

---

[1] Gudided Bone Regeneration

[2] Scar

[3] Membrane

[4] Scaffold

تشکیل بافت جدید باشد[۳]. در این زمینه، فرایند الکتروریسی [۵] یک روش ساده برای ساخت داربست‌های با تخلخل بالای ۸۰ درصد است. داربست‌های ایجاد شده در این روش دارای ریزساختار لیفی شکل با قطر الیاف در حدود نانومتر و تخلخل‌های بی در رو می‌باشند[۳].

گروه وسیعی از مواد شامل پلیمرها و بیوسرامیک ها برای ساخت داربست‌های مورد استفاده در بازسازی هدایت شده استخوان معرفی شده اند[۳]. باوجود توانایی کاربردی زیاد پلیمرهای تخریب ناپذیر در این زمین ه، به دلیل عدم تخریب و عدم توانایی در همبندی با استخوان، داربست های تخریب پذیر توسعه یافت . با وجود این که استفاده از پلیمرهای تخریب پذیر سبب حذف جراحی ثانویه گردید، ساخت و استفاده از داربست های پلیمری خالص در کاربردهای مهندسی بافت استخوانی به دلایلی مانند ایجاد محصولات تخریب نامطلوب ناشی از بعضی از پلیمرهای سنتز شده، عدم توانایی در هدایت استخوانی در مکان های عیب بزرگ و پایداری مکانیکی کم در برابر نیروهای اعمالی ناشی از تثبیت آن ها به مکان عیب، محدود شده است. از آنجایی که بیش از ۶۰ درصد بافت استخوان طبیعی از هیدروکسی کربنات آپاتیت تشکیل شده که در داخل بافت آلی لیفی شکل قرار گرفته است، استفاده از داربست-های لیفی زمینه پلیمری با پرکننده سرامیکی بهترین گزینه برای ترمیم عیوب استخوانی است [۳]. بررسی‌های اخیر نشان می‌دهد که فورستریت [۶] بلترکیب شیمیایی Mg_2SiO_4 خاصیت زیست فعالی داشته و خواص مکانیکی بالاتری در مقایسه بلسایر بیوسرامیک های زیست فعال دارا است [۴، ۵]. بر این اساس کامپوزیت زمینه پلیمری لیفی با نانو ذرات فورستریت می‌تواند خواص مکانیکی و بیولوژیکی مناسبی را از خود نشان دهد.

با وجود ویژگی های قابل توجه داربست های لیفی کامپوزیتی، ساخت و طراحی این داربست ها با توجه به خواص شیمیایی متفاوت پلیمرها و سرامیک ها، با چالش های زیادی همراه است . از مهمترین مشکلات موجود در این ساختارها، عدم توزیع یکنواخت فاز پر کننده و کلوخه ای شدن آن‌ها به دلیل ابعاد کوچک نانوذرات، انرژی سطحی بالا و قطبیت ناسازگار نانوذرات سرامیکی با زمینه پلیمری است [۶، ۷]. کلوخه شدن نانوذرات می تواند سبب افت قابل توجه خواص مکانیکی، تخریب غیریکنواخت و در نهایت رفتار سلولی نامناسب شود . اصلاح سازی سطحی ذرات سرامیکی از طریق ایجاد گروه های عاملی ویژه در سطح نانوذرات با استفاده از عوامل شیمیایی، یکی از بهترین راهکارها برای بهبود توزیع نانوذرات سرامیکی در زمینه پلیمری است . یکی از روش‌های اصلاح سازی متداول برای نانوذرات سرامیکی، فرایند استری کردن با استفاده از ترکیبات الکلی مانند دودسیل الکل است . این روش برای گروه وسیعی از نانوذرات سرامیکی مانند سیلیکات ها، شیشه‌های زیستی و هیدروکسی آپاتیت موثر گزارش شده است [۸-۱۰].

همچنین، با وجود خواص مکانیکی مناسب پلیمرهای سنتز شده مانند پلی کاپرولاکتون، به دلیل برهم کنش ضعیف آن‌ها با سلول ها در مقایسه با پلیمرهای طبیعی، کاربرد ترکیبی از این دو می تواند سبب بهبود رفتار سلولی گردد . فرایند الکتروریسی لایه- لایه، یکی از روش های پیشرفته در الکتروریسی است که اولین بار به منظور ساخت داربست‌های لایه-لایه از الیاف پلی یورتان، ژلاتین و کلاژن برای استفاده در رگ های خونی مصنوعی استفاده شد[۱۱]. نتایج نشان می دهد که ساخت و توسعه داربست های لایه-لایه حاوی ترکیبی از لایه های مختلف از پلیمرهای طبیعی و سنتز شده می تواند ضمن بهبود برهم کنش های سلولی، سبب ایجاد ساختارهایی با اندازه تخلخل

---

[5] Electrospinning

[6] Forsterite

مناسب برای کاربردهای مختلف در مهندسی بافت گردد [۱۲-۱۴]. از آنجایی که ژلاتین یکی از پلیمرهای طبیعی و ارزان قیمت است که شباهت زیادی به بخش آلی بافت استخوان دارد، ساخت داربست لایه-لایه حاوی لایه‌های لیفی از پلی‌کاپرولاکتون-فورستریت و ژلاتین می‌تواند ساختاری با خواص مطلوب ایجاد کند.

اگر چه استخوان توانایی خودسازی و مشاب ه سازی دارد، ولی این فرایند نسبتاً کند است . همچنین، استفاده از بیوسرامیک زیست فعال به تنهایی نمی تواند سبب شکل گیری استخوان در شرایط محیط بدن گردد . نتایج نشان می - دهد که فرایند پیچیده و آرام التیام و بازسازی استخوان، به وسیله اجزای القا کننده رشد استخوان مانند فاکتورهای رشد، پروتئین‌ها و دیگر داروی های استخوان‌زا آغاز و کنترل می شود. بر این اساس، راهکار مهندسی بافت استخوان برای اصلاح عیوب استخوانی شامل استفاده از داربست با قابلیت همبندی با بافت استخوان به همراه سلول استخوان زا، دارو، فاکتور رشد و یا سیتوکین های با قابلیت القای رشد استخوان است که می تواند یک پیوند استخوان مناسب را ایجاد کند[۱۵]. دگزامتازون با فرمول شیمیایی $C_{22}H_{29}FO_5$ یک گلوکوکورتیکوییدِ[7] است که نقش مهمی در تمایز سلول‌های بنیادی به استخوان ساز و مینراله شدن بافت استخوانی دارد [۱۶]. این دارو همراه با بتاگلیسرول فسفات و آسکوربیک اسید به طور مستقیم در محیط کشت به عنوان عوامل استخوان زا برای تمایز سلولهای بنیادی به استخوان - ساز استفاده می شود [۱۷]. با توجه به نقش مثبت دگزامتازون در قابلیت تمایز سلول های بنیادی، رهایش آن از داربست‌های لیفی مختلف پلیمری بررسی شده است[۱۸-۲۰]. برای اولین بار در سال ۲۰۱۰، مارتینز و همکارانش از داربست خالص پلی کاپرولاکتون برای رهایش دگزامتازون استفاده کردند [۱۹]. مشکل اصلی در رهایس دارو، نرخ آرام رهایش و مقدار داروی رهایش یافته در زمان مشخص بود [۱۹]. مهمترین چالش در سیستم های رهایش دارو، سینتیک رهایش آن‌ها است. در صورتی که در دوره درمان مورد نیاز، غلظت دارو از بیشینه مقدار توصیه شده تجاوز کند، می تواند خطر مسمومیت داشته باشد و در صورت رهایش داروی کمتر ازحداقل مقدار موثر، دارو تاثیری نخواهد داشت. به این منظور، سیستم رهایش دارو با ید به گونه‌ای طراحی شود که مقدار بهینه دارو در محدوده زمان درمان رهایش یابد [۲۱]. بیشتر مکانیزم های رهایش دارو از داربست های پلیمری می تواند به صورت انتقال انتشاری دارو در میان ماتریکس پلیمری و یا رهایش سریع دارو به دلیل تخریب ماتریکس انجام گیرد . بیشتر گزارشات، مکانیزم انتقال انتشاری دارو در میان ماتریکس پلیمری و تخریب پلیمر را پیش بینی کرده اند[۲۱]. از آنجایی که مکانیزم رهایش به شدت تابع ترکیب شیمیایی داربست، آرایش الیاف و خصوصیات ساختاری آن ها است، بر این اساس معادلات مختلفی معرفی شده که می‌تواند در سیستم‌های مختلف منطبق باشد.

هدف از پژوهش حاضر طراحی داربست نانوکامپوزیتی لیفی پلی‌کاپرولاکتون-فورستریت با استفاده از فرایند الکتروریسی به منظور کاربرد در بازسازی هدایت شده بافت استخوان است. در این راستا، بعد از ساخت داربست‌های لیفی نانوکامپوزیتی پلی کاپرولاکتون-فورستریت(با درصدهای مختلف فورستریت نانومتری) با الیاف موازی و تصادفی، اثرات پارامترهای مختلفی مانند درصد نانوذرات فورستریت و نحوه آرایش الیاف بر خواص فیزیکی، مکانیکی، شیمیایی و برهم کنش‌های سلولی ارزیابی می شود. در ادامه، به منظور بهبود توزیع نانوذرات فـورستریت، اصلاح سازی سطحی انجام گرفته و اثرات آن بر خواص مکانیکی، ساختاری و برهم کنش های سلولی ارزیابی می - شود. همچنین به منظور بهبود قابلیت ترشوندگی داربست های لیفی، بهبود رفتار سلولی و افزایش اندازه حفرات داربست، ساختار لایه- لایه پلی کاپرولاکتون-فورستریت/ژلاتین ساخته می شود. در نهایت، به منظور تسریع فرایند

[7] Glucocorticoids

بازسازی بافت، از دگزامتازون به عنوان فاکتور تمایز سلول های بنیادی در داخل داربست استفاده می شود و اثرات پارامترهای مختلف شیمیایی و ساختاری را بر قابلیت رهایش آن بررسی می‌شود.

در رساله پیش رو، فصل دوم به مروری بر پژوهش های انجام شده در راستای داربست های لیفی کامپوزیتی برای مهندسی بافت استخوان اختصاص داده شده است. در فصل سوم روش‌های ساخت و مشخصه‌یابی داربست‌های مورد تحقیق در این پژوهش مورد ارزیابی قرار می گیرد. در فصل پنجم نتایج بدست آمده از مشخصه یابی داربست‌های ساخته شده ارائه می گردد و در نهایت در فصل پنجم جمعبندی پژوهش مورد انجام قرار گرفته و پیشنهاداتی جهت ادامه این تحقیق ارائه می گردد.

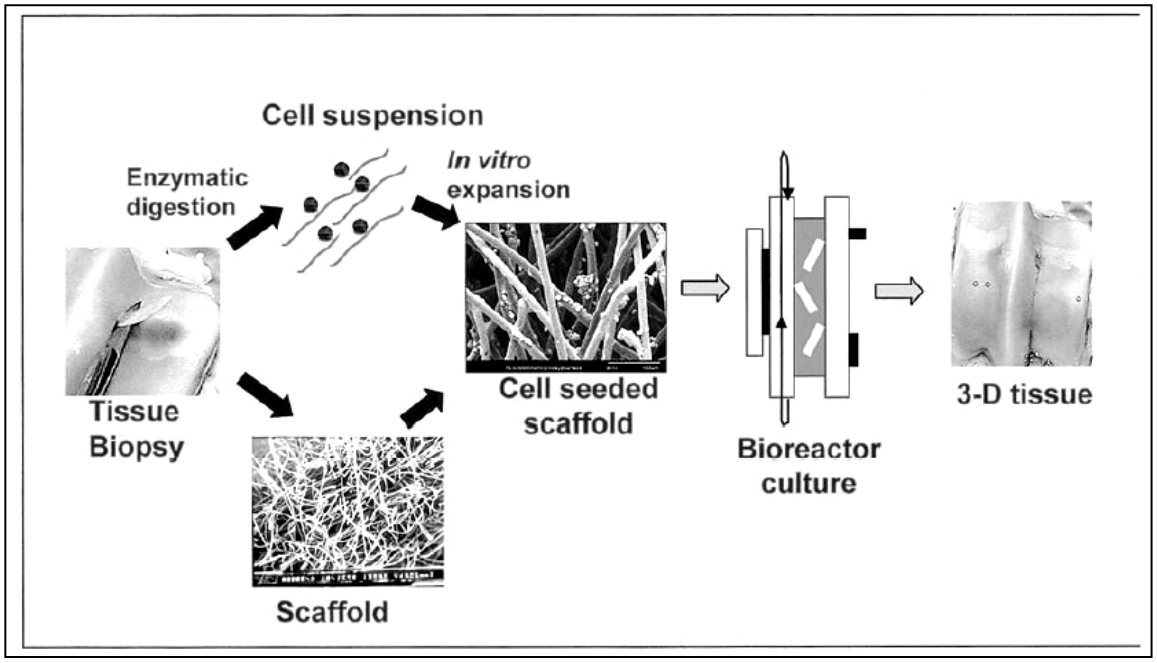
فصل دوم

مبانی علمی و مروری بر پژوهش‌ها

۲-۱-مهندسی بافت:

براساس تعریف لانگر و همکارانش، مهندسی بافت یک زمینه بین رشته‌ای است که از اصول مهندسی و علوم زیستی برای توسعه مواد بیولوژیکی که سبب بهبود، جایگزینی و یا بازیابی عملکرد بافت می‌شود، استفاده می‌کند. در مقایسه با روش‌های کلاسیک استفاده از بیومواد، این علم بر پایه شناخت از نحوه شکل گیری و بازسازی بافت است و بجای استفاده از کاشتنی های اضافی منجر به القای ترمیم، تشکیل و بازسازی بافت جدید می شود[۱]. راه حل موفق در مهندسی بافت، پیروی از روش پیوند از خود شخص بیمار از طریق جدایش سلول از بیمار، کاشت سلول و رشد آزمایشگاهی بافت جدید بر روی یک داربست سه بعدی قابل کاشت است که از نظر عملکردی مشابه با بافت خود شخص بیمار عمل خواهد کرد (شکل ۲-۱)[۲]. مهندسی بافت شامل کاشت دائمی یک ساختار مهندسی شده در داخل بدن است که نیاز به جراحی ثانویه نداشته و با بازشکل گیری ماتریکس خارج سلول طبیعی، تحت تاثیر فعالیت اجزای طبیعی، تخریب و یا متابولیزه می‌شود[۲].

هر بافت زنده شامل سلول و ماتریکس است که در آن ماتریکس به عنوان یک داربست سه بعدی برای سلول ها در بافت عمل کرده و شرایط محیطی و ویژگی‌های لازم را برای سلول فراهم می‌آورد، در علم مهندسی بافت، از ترکیب از سلول، داربست‌های تخریب پذیر و مولکول‌های زیست فعال در کنار هم به منظور فعال‌سازی مکانیزم‌های بازسازی بافت و تحریک بدن به خود ترمیمی و خود اصلاحی و تسریع جایگزینی د اربست با بافت بازسازی شده جدید استفاده می‌شود[۳].

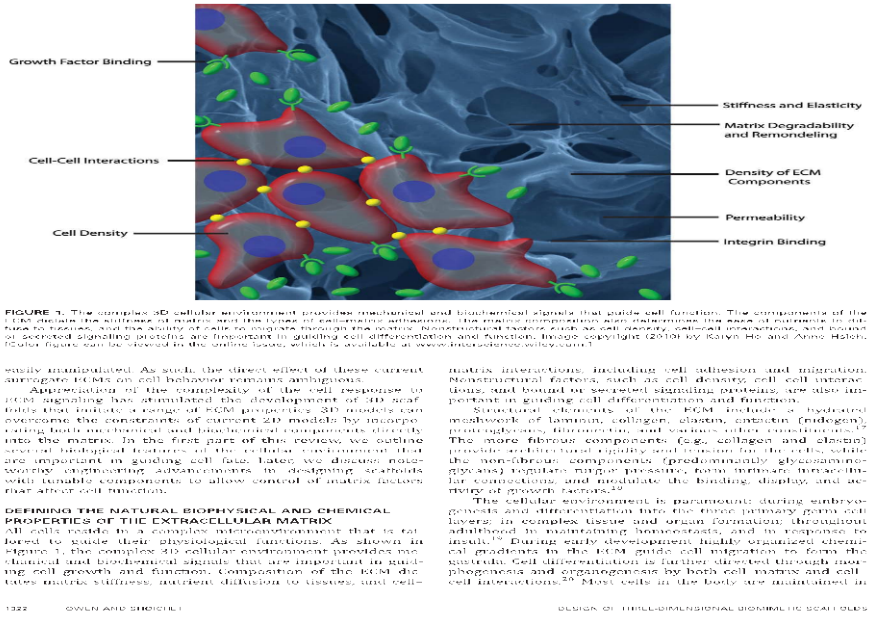


شکل ۲-۱: رویکرد مهندسی بافت با استفاده از سلول‌های فرد بیمار[۲].

۲-۲-داربست‌های مهندسی بافت:

تمامی سلول ها تحت شرایط محیطی پیچیده ای حضور دارند که با توجه به عملکردهای فیزیکی قابل تغییر است . همان‌گونه که در شکل ۲-۲ مشاهده می‌شود، این محیط سه بعدی پیچیده سیگنال های مکانیکی و شیمیایی مورد نیاز برای هدایت و رشد سلول ها فراهم می آورد. ترکیب شیمیایی ماتریکس خارج سلولی می تواند سفتی، نفوذ مواد معدنی به بافت و برهم کنش‌های سلول-ماتریکس که شامل چسبندگی سلولی و مهاجرت سلولی است را کنترل کند در حالی که پارامترهای غیرساختاری مانند چگالی سلولی، برهم کنش های سلول-سلول و پروتئین‌های سیگنال‌دهنده هم برای هدایت تمایز و عملکردهای دیگر سلولی مهم هستند [۳].

مرحله کلیدی در مهندسی بافت، ساخت و توسعه داربست‌های متخلخل سه بعدی با تقلید از ماتریکس خارج سلولی و با عملکرد مشابه آن است به گونه ای که به سازمان دهی سلول‌ها کمک کرده و سیگنال های مناسب برای هدایت بیان ژنی، تنظیم عملکردهای سلولی و حمایت مکانیکی لازم تا زمان تشکیل ماتریکس خارج سلولی طبیعی را فراهم آورد[۱۳]. بعضی از پژوهشگران این مواد را به عنوان بیومواد نسل سوم می دانند چرا که آن‌ها سبب تحریک پاسخ-های ویژه‌ای از طرف سلول‌ها می‌شوند. آن‌ها با گیرنده‌های ویژه‌ای برهم کنش پیدا می‌کنند، تمایز سلولی را تحریک و ژن‌های ویژه‌ای را فعال می‌کنند[۱۴].



شکل ۲-۲: محیط سه بعدی پیچیده سلولی طبیعی به منظور فراهم آوردن سیگنال‌های مکانیکی و شیمیایی مناسب برای هدایت عملکرد سلولی[۳] .

بر طبق استاندارد ASTM F2150 داربست‌های مهندسی بافت استخوان صرف نظر از نوع بافت کاربردی، باید دارای ویژگی‌ها و الزامات اولیه باشند که عبارتند از:

۱. داربست مهندسی بافت بایستی تخریب پذیر باشد تا نیاز به عمل جراحی ثانویه به منظور خروج آن بعد از بهبود نباشد. داربست ایده‌آل باید قابلیت تخریب و یا جذب با نرخ کنترل شده و متناسب با نرخ بازسازی بافت جدید داشته باشد تا بافت طبیعی جایگزین آن شود. در ضمن محصولات ناشی از تخریب غیرسمی بوده و موجب هیچ گونه پاسخ التهاب‌زای موضعی و سیستماتیک نگردد. مکانیزم تخریب تابع ساختمان شیمیایی، قابلیت جذب آب، مورفولوژی، درجه بلورینگی و وزن مولکولی اولیه پلیمر، کاتالیست‌ها و محصولات جانبی ناشی از تخریب است[۱۵].

۲. داربست‌ها بایستی قابلیت تنظیم ر فتار سلولی که شامل چسبندگی، رشد و تمایز سلولی است را به منظور توسعه بافت جدید داشته باشند.

۳. داربست مورد استفاده بایستی خواص مکانیکی خوبی برای نگهداری بافت داشته باشد . همچنین بایستی در برابر نیروهای مکانیکی داخل و خارج بدن تا زمان تشکیل بافت جدید مقاومت کند. به این منظور باید پیوندهای فیزیکی و شیمیایی ساختار آن به اندازه کافی قوی باشد.

۴. داربست‌ها بایستی سیتوکین، فاکتور رشد، آب و مواد معدنی لازم برای رشد سلول را در اختیار آن قرار دهند. بنابراین، از داربست نه فقط به عنوان یک چارچوب برای رشد سلول در داخل آن استفاده می‌شود بلکه به عنوان یک مکانی برای خون‌رسانی به بافت جدید نیز عمل می کند[۱۶]. به این منظور داربست‌ها باید دارای تخلخل کافی باشند. این تخلخل ها باید به مقدار مشخص، با توزیع اندازه مناسب بوده و بی در رو باشند، به گونه ای که داربستی با نسبت سطح به حجم بالا فراهم گردد. این ساختار سبب رشد سلول و توسعه آن در داخل بافت می شود و می تواند خون

رسانی را از بافت های اطراف در داخل داربست فراهم آورد. همچنین درصد تخلخل، اندازه حفرات و هندسه آن‌ها نقش مهمی در نفوذ آب و انواع گازها به داخل داربست و خروج مواد زائد و تلفات متابولیکی ناشی از فعالیت سلول‌ها از داخل داربست به سطح بیرون آن دار ند. با وجود این، به دلیل اثرات این تخلخل ها بر خواص مکانیکی داربست، میزان این تخلخل ها باید یک مقدار بهینه باشد[۱۷، ۱۸]. اندازه حفرات نیز یکی از پارامترهای اساسی است. اگر اندازه حفرات کوچکتر از اندازه سلول بوده مانع از نفوذ سلول، تشکیل ماتریکس خارج سلولی و خون رسانی به داخل داربست می شود. برای داربست های مهندسی بافت استخوان، اندازه حفرات پذیرفته شده بین ۱۰۰-۵۰۰ میکرومتر است[۱۸].

۵. خواص شیمیایی و توپوگرافی سطح سلولی نقش مهمی در چسبندگی، رشد و تکثیر سلولی دارد. خواص شیمیایی با توانایی سلول در اتصال به سطح و بر هم کنش پروتئین با آن ارتباط دارد. خواص توپوگرافی زمانی که خواص همبندی با استخوان مطرح باشد اهمیت دارد . بر اساس تعریف، همبندی با استخوان فرایندی است که در آن سلول ها به سطح داربست از طریق ایجاد یک لایه فیبرین مهاجرت می کند. این مساله دقیقاً بعد از کاشته شدن ماده در داخل حفره استخوانی مشاهده می شود. بنابراین، بسیار مهم است که لایه فیبرینی به خوبی به سطح داربست در زمان مهاجرت سلول به سطح بچسبد . بر اساس نتایج هر چه سطح زبرتر باشد، ا مکان چسبیدن لایه فیبرینی به سطح بیشتر بوده که نتیجه آن مهاجرت بهتر سلول‌ها به سطح است[۱۹].

۲-۲-۱-مواد مورد استفاده در داربست‌های مهندسی بافت:

در دو دهه اخیر چهار روش اصلی برای ساخت داربست های مهندسی بافت پیشنهاد شده است . شکل ۲-۳ شمایی از راهبردهای پیشنهادی را نشان می‌دهد[۲۰]. این روش‌ها شامل :

۱. استفاده از ماتریکس سلول استخراج شده از حیوانات یا انسان‌های دیگر بعد از حذف سلول‌های آن:

این روش منجر به ساخت داربست‌هایی با بیشترین شباهت به بافت طبیعی می گردد و کاربرد وسیعی در مهندسی بافت لیگامنت، تاندوم، اعصاب و دریچه قلب دارد . در این روش به منظور ایمن سازی، تمام آنتی ژن های سلولی حذف می‌شود. با وجود مزایایی مانند خواص بیولوژیکی و مکانیکی مشابه با بافت طبیعی و زیست سازگاری مناسب، به دلیل توزیع غیریکنواخت سلول و حذف ناقص اجزای سلولی که منجر به واکنش ایمنی بدن بع د از کاشت می شوند، این روش تاکنون توسعه کمتری یافته است [۲۰].

۲. لایه سلولی با ماتریکس خارج سلولی خود ساخته:

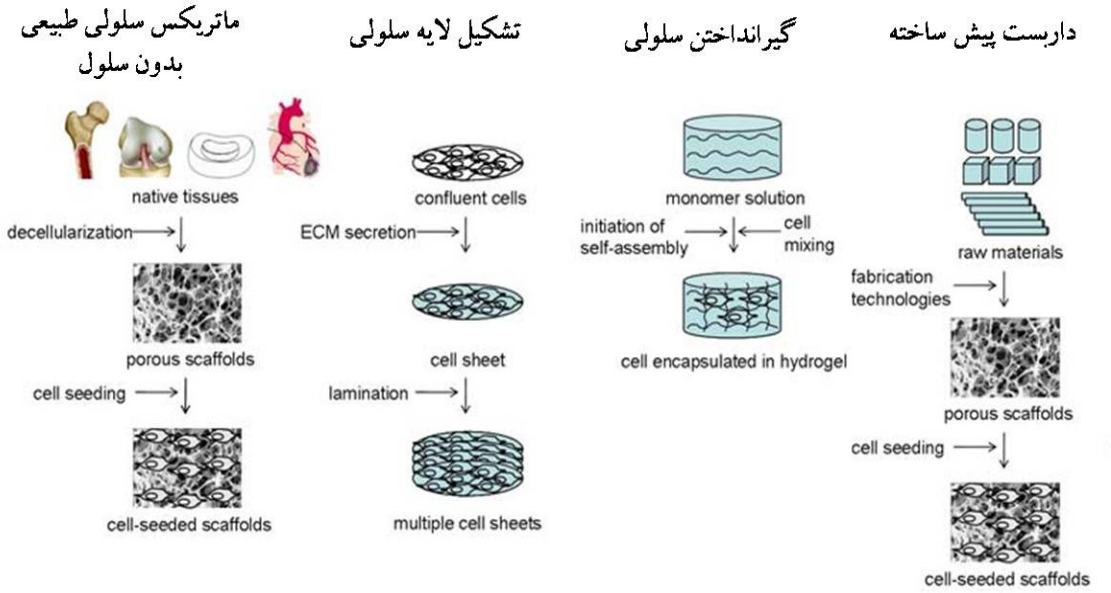
در این روش، سلول‌های استخراج شده از ماتریکس خارج سلولی بر روی یک پلیمر حساس به حرارت مانند بشقاب کشت سلول پوشش داده شده با پلی ایزوپروپیل اکریل آمید کاشته می شود. لایه پر شده از سلول با استفاده از تنظیم - های حرارتی که بر روی پوشش فوق اثر گذاشته و بدون استفاده از آنزیم از سطح جدا می شود. در حال حاضر، این روش برای توسعه لایه سلولی برای مهندسی بافت قرنیه و کارديا‌ک قلب کاربرد کلینیکی دارد . از جمله مهمترین معایب این روش، مشکل بودن ساخت لایه ضخیمی از سلول، ساختار ورقه ای و محدودیت کاربرد در تعداد محدودی بافت است [۲۰].

۳. گیر انداختن سلول در داخل ماتریکس‌های هیدروژل:

گیر انداختن سلول ها فرایندی برای غشاهای نیمه نفوذپذیر و یا جرم جامد یکنواخت است . موادی که برا ی گیر انداختن سلول ها استفاده می شود معمولاً هیدروژل هایی هستند که با استفاده کراس لینک کردن یونی و کوالانسی پلیمرهای قابل حل در آب حاصل می شوند. در این زمینه گروه وسیعی از مواد طبیعی و مصنوعی قابلیت کاربرد دارند. با توجه به شکل قابل تزریق این داربست ها، اغلب آن‌ها به عنوان مهندسی بافت درجا و داربست تزریق پذیر نامگذاری می‌شوند. با وجود این، به دلیل خواص مکانیکی ضعیف، این روش بیشتر برای بافت نرم و برای مکان های بارگذاری کم مورد استفاده قرار می گیرد [۲۰].

۴. کاشت سلول در سطح داربست‌های پیش ساخته:

از شروع توسعه مهندسی بافت، کاشت سلول در سطح داربست های پیش ساخته شده از مواد تخریب پذیر رایج ترین روش در زمینه ساخت داربست است. در این زمینه مهمترین چالش انتخاب مواد مناسب برای ساخت داربست‌ها است. از آنجایی که ماتریکس خارج سلولی سبب تهییج چسبندگی، مهاجرت، رشد و تمایز بوده، قابلیت تغییر فعالیت فاکتورهای رشد و سیتوکین ها را دارد و به طور مستقیم در فعال سازی سیگنال‌های بین سلولی اثر می گذارد، طراحی و انتخاب بیوماده نقش مهمی در بافت های مهندسی شده دارد [۲۰]. انواع مختلف داربست‌های مورد کاربرد در مهندسی بافت از پلیمرهای تخریب پذیر وسرامیک‌های زیست فعال تشکیل شده است.



شکل ۲-۳: شمایی از فرایندهای ساخت داربست برای مهندسی بافت[۲۰].

۲-۲-۲- بیومواد پلیمری:

پلیمرها وسیع‌ترین گروه بیومواد به دلیل وسعت تغییرات در ترکیب، شکل (تکه‌ای، الیاف، لایه های نازک، ژل ها و ...) و ساختار هستند. آن‌ها اغلب دارای مزایایی مانند قابلیت تخریب پذیری مناسب و فرایند پذیری آسان نسبت به بیومواد فلزی و سرامیکی هستند. پلیمرهای طبیعی و مصنوعی برای کاربردهای پزشکی استفاده می شود. . جدول ۲-۱ لیستی از پلیمرهای زیست سازگار و پرمصرف را به همراه ویژگی های آن‌ها نشان می‌دهد[۲۲]. پلیمرهای طبیعی مانند پروتئین‌ها و پلی ساکلریدها جهت کاربرد در مهندسی بافت کاربرد وسیعی دارند . پلیمرهای طبیعی می‌توانند از موجودات زنده متفاوتی استخراج شوند. به عنوان نمونه پلیمرهایی مانند سلولز، آلیجنات ، کایتوسان و نشاسته منشاء گیاهی داشته و پلیمرهایی مانند کلاژن ، ژلاتین و هیالونیک اسید از حیوانات تهیه می شوند. پلیمرهای طبیعی دارای

مزایایی زیادی مانند زیست تخریب پذیری مناسب، زیست سازگاری و قابلیت برهم کنش سلولی ذاتی هستند. ساختار طبیعی این پلیمرها سبب کاهش مشکلاتی مانند چسبیدن پلاکت ها و جذب کلیه پروتئین ها می‌شود. همین امر سبب جذابیت پلیمرهای طبیعی برای مهندسی بافت به خصوص در بخش عروق شده است . با وجود این، به دلیل عدم ساختار فیزیکی و مکانیکی یکنواخت و قابل تکرار و نرخ تخریب بالا، آن ها اغلب نیازمند اصلاحات فیزیکی و شیمیایی به منظور بهبود خو اص مکانیکی، افزایش مقاومت آنزیمی و تخریب شیمیایی و کاهش اثرات تحریک کنندگی سیستم ایمنی بدن هستند . این اصلاحات می تواند دارای اثرات سمی بوده و بر روی رشد سلولی اثر منفی بگذارد. علاوه بر این، پلیمرهای طبیعی ممکن است دارای ناخالصی های بیماری زا باشند [۲۱]. همچنین تشکیل محصولات اسیدی ناشی از تخریب می تواند بر رشد و تکثیر سلولی اثرات منفی بگذارد. از دیگر محدودیت‌های آن-ها، پایداری مکانیکی کم در مکان های تحت بار است که سبب کاربرد آن ها به صورت ترکیبات کامپوزیتی شده است.

ژلاتین ازجمله پرکاربردترین پلیمرهای طبیعی در کاربردهای پزشکی و داروسازی است. این پلیمر از ۵۰-۱۰۰۰ نوع اسید آمینه تشکیل شده است که اغلبت آن ها پرولین[8]، هیدروکسی پرولین[9] و گلیسین[10] هستند. این پلیمر از طریق هیدرولیز کنترل شده کلاژن بدست می آید. کلاژن مورد استفاده از پوست و استخوان حیوانات استخراج می شود. از جمله ویژگی‌های مهم این پلیمر، زیست سازگاری، تخریب پذیری آن در محیط های بیولوژیک و قیمت نسبتاً پایین آن است[۲۲]. به طور کلی دو نوع ژلاتین وجود دارد : نوع A و B که نوع آن تابع شرایط هیدرولیز مورد استفاده برای جداسازی آن از کلاژن است . به عنوان نمونه استفا ده از فرایند اصلاح بازی یکی از تفاوت های بین این دو ترکیب است. تحقیقات نشان می دهد که وجود ژلاتین در ساختار داربست های مهندسی بافت، باعث افزایش رشد و چسبندگی بر سطح داربست می‌شود[۲۳].

پلیمرهای سنتز شده می توانند تحت شرایط کنترل شده ساخته شوند و بنابراین خو اص فیزیکی و مکانیکی پیش بینی شده‌ای را از خود نشان دهند . از مزایای دیگر آن‌ها، کنترل ناخالصی مواد است . در این حالت امکان خطراتی مانند اثرات سمیت، آماس و التهاب کمتر وجود دارد

پلی‌کاپرولاکتون یکی از اولین پلیمرهای سنتز شده است که در سال ۱۹۳۰ ابداع شد. این پلیمر می تواند از طریق فرایند مستقیم حلقه باز از کاپرولاکتون در حضور آنیون، کاتیون و کاتالیست های مختلف ایجاد شود و یا از طریق پلیمرازسیون حلقه باز بدون رادیکال ساخته شود . پلی‌کاپرولاکتون یک پلیمر آبگریز و نیمه کریستالی است . با افزایش وزن مولکولی پلیمر، در جه بلورینگی آن کاهش می یابد. انحلال خوب پلی‌کاپرولاکتون، نقطه ذوب پایین و قابلیت آمیزه‌کاری با انواع مختلف پلیمر سبب توسعه استفاده از این پلیمر در کاربردهای پزشکی شده است. این پلیمر زیست سازگار است و از آن برای گیر انداختن و رهایش موثر داروها به منظور افزا یش رشد و بازسازی در فرایند اصلاح عیوب استخوانی استفاده می شود. از جمله مزایای برتر این پلیمر در مقایسه با سایر پلیمرهای زیستی، سینتیک تخریب قابل تغییر، خواص مکانیکی و راحتی در شکل گیری است که سبب ایجاد ساختاری با تخلخل های با ابعاد

[8] Proline

[9] Hydroxyproline

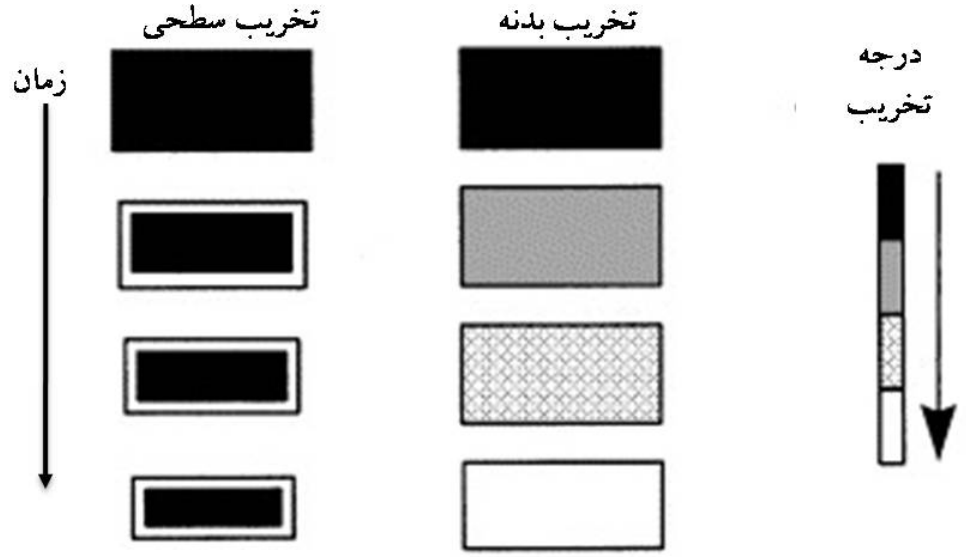
[10] Glycine

مناسب برای رشد سلول می شود. همچنین در این پلیمر با استفاده از گروه های عملگر، قابلیت آبدوستی، چسبندگی سلولی و یا زیست سازگاری آن را که می‌توان بهبود داد [۲۴].

جدول ۲- ۱:خواص فیزیکی پلیمرهای تخریب پذیر و زیست سازگار [۲۱].

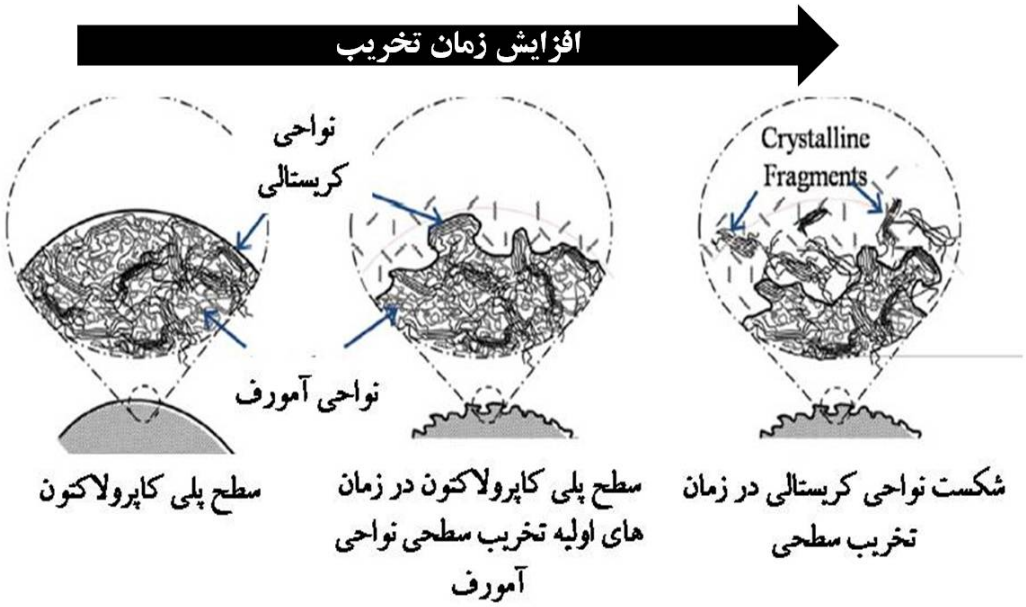
پلیمر	نقطه ذوب (درجه سانتی‌گراد)	دمای شیشه ای شدن (درجه سانتی گراد)	زمان تخریب (ماه)	استحکام فشاری و یا کششی (MPa)	ضریب کشسانی (GPa)
۱-پلیمرهای با تخریب بالک					
PDLLA	آمورف	۶۰-۵۵	۱۶-۱۲	پلیت: ۳۵-۱۵۰ فیلم: ۲۹-۳۵	دیسک یا فیلم : ۲٫۴-۱٫۹
PLLA	۱۷۸-۱۷۳	۶۵-۶۰	۲۴<	پلیت: ۴۰-۱۲۰ پلیت یا دیسک: ۲۸-۵۰ الیاف: ۸۷۰-۲۳۰۰	فیلم یا د یسک: ۳-۱٫۲ الیاف:۱۰-۱۶
PGA	۲۳۰-۲۲۵	۴۰-۳۵	۱۲-۶	الیاف: ۳۴۰-۹۲۰	الیاف: ۷-۱۴
PLGA	آمورف	۵۵-۴۵	۱۲-۱	۵۵-۴۱	۲٫۸-۱٫۴
PPF			بالک	۳۰-۲	
PCL	۵۸	-۷۲	۲۴<		
PHA	۱۷۷-۱۲۰	۲- تا ۴	بالک	۴۳-۲۰	
۲- پلیمرهای با تخریب سطحی					
پلی انیدرید	۲۰۰-۱۵۰		سطح	۲۷-۲۵	۱٫۴-۰٫۱۴
پلی ارتواستر	۱۰۰-۳۰		سطح	۴۰-۳۰	۴٫۴-۲٫۵
پلی فسفوژن	۶۶- تا ۵۰	۲۴۲	سطح	۱۶-۴	

نتایج نشان می دهد که این پلیمر نسبت به سایر بیومواد پلیمری مانند پلی گلایکولیک و پلی لاکتیک اسید، از نرخ تخریب کمتری برخوردار است . تخریب پلی‌کاپرولاکتون در شرایط بیولوژیک سال ها به طول می انجامد[۲۲]. زیست تخریب‌پذیری پلیمرها به طور کلی می تواند به دو دسته تخریب سطح و تخریب بدنه تقسیم بندی شود . در تخریب بدنه، نرخ نفوذ آب بیشتر از نرخ تخریب و حل شدن مولکول های سطحی می باشد که باعث تخریب مواد بدنه شده و در نتیجه خواص مکانیکی داربست کاهش پیدا می‌کند. در تخریب سطحی، مولکول های سطح تخریب شده و نرخ حل شدن آن سریع تر از نرخ نفوذ آب می باشد و باعث فرسایش سطح می گردد در حالی که بدن ساختار شکل خود را حفظ می کند. شکل ۲-۴ شمایی از این دو نوع تخریب را نشان می دهد[۲۵]. در حالی که پلی استرها، پلی‌اتراسترها و پلی‌استرآمیدها تحت تخریب بدنه قرار می گیرند و پرفایل رهایش آن‌ها درجه اول است، پلی‌انیدریدها و پلی‌اورتواسترها در دسته فرسایش سطح قرار می گیرند و پروفایل رهایش مرتبه صفر دارند[۲۵].



شکل ۲-۴: شمایی از مکانیزم‌های تخریب پلیمرهای زیست تخریب پذیر[۲۵].

فرایند تخریب پلی کاپرولاکتون از دو مرحله تشکیل شده است : مرحله اول، مرحله تخریب غیر آنزیمی و شکست گروه‌های استری پلیمر است در حالی که مرحله دوم شامل تخریب پلیمر به همراه کاهش وزن زیاد است . در واقع در مرحله اول، تخریب هیدرولیزی پلی آلفا هیدروکسی استرها انجام می شود. این تخریب می تواند به صورت تخریب قطعه و یا سطحی پیش رود. این تخریب به صورت اتفاقی انجام می‌شود و سبب کاهش جزئی در وزن مولکولی پلیمر می‌شود. در مرحله دوم، با نفوذ آب به داخل قطعه پلیمری، هیدرولیز زنجیره منجر به نفوذ به سمت خارج مونومرها از پلیمر می‌شود که می تواند سبب کاهش وزن قابل توجه پلیمر شود . شکل ۲-۵ نحوه انجام تخریب سطحی در پلی - کاپرولاکتون را در زمان‌های مختلف تخریب نشان می‌دهد[۲۴].



شکل ۲-۵ : شمایی از نحوه شکست کریستالی پلی‌کاپرولاکتون در زمان‌های مختلف تخریب [۲۴].

به طور کلی نرخ تخریب به شدت تابع وزن مولکولی است. با افزایش وزن مولکولی، به دلیل افزایش طول زنجیره ها که سبب افزایش تعداد پیوندهای استری در پلیمر می شود، افزایش زمان تخریب و کاهش نرخ آن مشاهده می شود.