

Research Paper

Designing a Teriflunomide slow-release system based on a biodegradable composite scaffold poly (glycerin sebacic acid)-co-poly(ɛ-caprolactone-diol)

Hajar Ahmadi¹, Gita Bagheri^{2,*}

¹ Department of Pharmaceutical Chemistry, Shahr.C., Islamic Azad University, Shahriar, Iran.

² Department of Chemical Engineering, Shahr.C., Islamic Azad University, Shahriar, Iran.

ARTICLE INFO

GRAPHICAL ABSTRACT



ABSTRACT

Research Subject: The purpose of this research is to prepare three types of biodegradable scaffolds composed of polyglycerin, sebacic acid, and polycaprolactone diol, synthesized with varying molecular weights and polymer concentrations.

Research Approach: Polycaprolactone diol (PCL-diol) with different molecular weights was synthesized via ring-opening polymerization. It was then reacted with sebacic acid and glycerol to enhance the hydrophilicity of the resulting polymers. The drug Teriflunomide was loaded into the system, and its release rate was investigated by immersion in a simulated body environment (phosphate buffer, pH = 7.4) using the dialysis bag method.

Main Results: FTIR analysis confirmed the presence of ester, ether, and hydroxyl peaks in the structures of all three scaffolds: PGS–PCL-diol 200, PGS–PCL-diol 500, and PGS–PCL-diol 900. The thermal behavior of the scaffolds was characterized using TGA and DSC methods. Results indicated that the PGS–PCL-diol 900 scaffold experienced 15% more weight loss than the other two. The DMTA test showed that the glass transition temperature of PGS–PCL-diol 500 is higher than that of the other scaffolds, and it also demonstrated the highest network density. Degradability analysis revealed that the PGS–PCL-diol 500 scaffold exhibited the highest degradation rate, with 3.9% greater and faster degradation than the other two samples on the second day. SEM images showed that cells effectively penetrated the scaffolds, forming a well-structured three-dimensional network. The MTT test confirmed good cell attachment and scaffold adhesion. In this study, a composite scaffold with a three-dimensional structure was designed and produced in film form. It was cross-linked without any additives, and each analysis was conducted based on variations in polymer chain length and scaffold molecular weight.

* Corresponding author: <u>bagheri.gita@iau.ac.ir</u>



آدرس صفحه: <u>www.arcpe.modares.ac.ir</u>

مقاله تحقيقاتى

طراحی سامانه آهستهرهش تریفلونوماید بر پایه داربست کامپوزیتی زیستتخریبپذیر پلی (گلیسیرین سباسیک اسید) - کوپلی (٤-کاپرولاکتون-دیول)

هاجر احمدی ^۱، گیتا باقری^{۲،»} ^۱ گروه شیمی دارویی، واحد شهریار، دانشگاه آزاد اسلامی، شهریار، ایران. ۲ گروه مهندسی شیمی، واحد شهریار، دانشگاه آزاد اسلامی ، شهریار، ایران.

چکیدہ

موضوع تحقیق: موضوع این پژوهش تهیه سه نوع داربست زیستتخریبپذیر از جنس پلیگلیسیرین سباسیکاسید- پلیکاپرولاکتون-دیاُل با جرمهای مولکولی و غلظتهای متفاوت پلیمر بهعنوان سامانههای آهستهرهش است.

روش تحقیق: وزنهای مولکولی مختلف PCL-diol طی فرایند پلیمریشدن حلقه گشا سنتز شدند. سپس با سباسیکاسید و گلیسرول واکنش داده شدند تا آبدوستی سامانهها افزایش یابد. داروی تریفلونوماید در سامانهها بارگذاری شد. سپس میزان رهایش دارو با غوطهوری در محیط شبیهسازیشده بدن (بافر فسفات PH = V/۴) به روش کیسه دیالیز مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج اصلی: تحلیل FTIR، حضور قلههای استری، اتری و هیدروکسی در ساختار هر سه داربست 200 pGS-PCL-diol 500 ،PGS-PCL-diol 200 و PGS مورد شناسایی قرار گرفت و نتایج آن بیانگر این بود که داربست PGS-PCL-diol 900 نسبت PGS-PCL-diol 900 رفت و نتایج آن بیانگر این بود که داربست PGS-PCL-diol 900 نسبت دیگر of a contract (مول 200 مورد شناسایی قرار گرفت و نتایج آن بیانگر این بود که داربست PGS-PCL-diol 900 از دو داربست دیگر pGS-PCL-diol 900 را درصد کاهش وزن بیشتری داشته است. آزمون DMTA نشان داد که دمای انتقال شیشهای 900 PGS-PCL-diol 900 از دو داربست دیگر به دو داربست دیگر NA درصد کاهش وزن بیشتری داشته است. آزمون DMTA نشان داد که دمای انتقال شیشهای 900 PGS-PCL-diol 900 از دو داربست دیگر به دو داربست دیگر PGS-PCL-diol 900 از دو داربست دیگر مربوط به داربست دیگر مربوط به داربست داربست و بوشترین چگالی شبکهای شدن نیز مربوط به همین داربست است. نتایج تحلیل تخریب پذیری نشان داد بالاترین درصد تخریب پذیری مربوط به داربست که بیشتر بوده و بیشترین چگالی شبکهای شدن نیز مربوط به همین داربست است. نتایج تحلیل تخریب پذیری نشان داد بالاترین درصد تخریب پذیری مربوط به داربست که و داربست SES-PCL-diol 900 ای PGS-PCL-diol 900 ای مربوط به داربست مربوط به داربست که در موز دوم به میزان ۳/۹ درصد سریعتر از دو نمونه دیگر و با درصد بالاتری تجزیه شده است. تصاویر SEM دوره به داربست که سلول ها به خوبی در میان داد بستها نفوذ کرده و شبکه سه بعدی مناسبی از سلول ها ایجاد شده است. آزمون MTT نشان داد سلول روی داربست چسبیده و داربست دارای چسبندگی مناسبی است. در این تحقیق، داربست کامپوزیتی با ساختار سه بعدی به صورت فیلم طراحی و تولید شد و بدون کوچکترین افزودنی شبکهای شد دارای ی خریک از آزمونها بر اساس تغییرات طول زنجیر پلیمری و جرم مولکولی داربست بررسی شد.

كليدواژهها داربست رهايش دارو پلى گليسيرين سباسيكاسيد پلى گليسيرين سباسيكاسيد ترى فلونومايد

* نویسنده مسئول: <u>bagheri.gita@iau.ac.ir</u>

۱ مقدمه

مولتيپل اسكلروزيس (MS) گونهاي بيماري التهابي است که در آن غلافهای میلین سلولهای عصبی در مغز و نخاع آسیب میبینند. غلاف میلین لایه پروتئینی روی رشتههای عصبی است و ابتلا به MS باعث افزایش سرعت هدایت پیامهای الکتریکی در طول تار عصبی می شود. میلین افزون بر افزایش سرعت انتقال پیامهای عصبی، وظیفه نگهداری از سلولهای عصبی را نیز به عهده دارد. این آسیبدیدگی میتواند در توانایی بخشهایی از سامانه عصبی که مسئول ارتباط هستند، اختلال ایجاد کند و باعث به وجود آمدن علائم و نشانههای ناتوانی جسمی شود. داروی تریفلونوماید در درمان MS کاربرد دارد و با مهار آنزیم میتوکندریایی دی هیدرواوروتات دهیدروژناز موجب جلوگیری از سنتز پیریمیدین می شود و از این طریق سامانه ایمنی را در MS تعدیل میکند. اگر تحویل دارو بهصورت کنترل شده و هدفمند انجام شود، سلول های سالم از خطرات داروها محافظت می شوند و تنها سلول های بیمار در معرض دارورسانی هدفمند قرار می گیرند [۳-۱]. بهمنظور رهایش کنترل شده و تنظیم سرعت رهاسازی و حفظ غلظت دارو در سطحی معین، از سامانههای جدید که در حال گسترش و پیشرفت هستند، استفاده می شود. مهندسی بافت یکی از روشهای مهم در رهاسازی کنترلشده داروهاست که مرز مشترکی با علم دارورسانی، زیستشناسی، مهندسی پلیمر و غیره دارد و در سالهای اخیر، مورد توجه محققان قرار گرفته است [۶-۴].

داربستها ساختارهای سهبعدی هستند که توسط مواد زیستی مختلف مانند پلیمرهای زیستی تولید می شوند [۲]. انتشار دارو توسط پلیمرهای مولکولهای دارو در پلیمرهای زیست تخریب پذیر کپسوله شده و سپس در شرایط آزمایشگاهی، دیواره کپسولهای حاوی دارو به مرور زمان تجزیه شده و دارو آزاد می شود [۸]. پلیمرهای پلی استر زیست تخریب پذیر مانند پلی (3-کاپرولاکتون) PCL و کوپلیمرهای آن نمونههایی از این پلیمرها هستند و به طور گسترده به عنوان جایگزینهای مصنوعی [۹]، سامانههای دارورسانی او به طور گسترده به عنوان جایگزینهای مصنوعی [۹]، سامانههای دارورسانی زیستی، فرسایش پذیر و تجزیه شونده باشند [۱۲] استفاده می شوند. این پلیمرها زوسته سامانههای رهایش کنیرل شده داروهای جدید به دلیل افزایش خواص دو گانه دوست، با داشتن انعطاف پذیری در طراحی، نقطه شروع جذابی برای توسعه سامانههای رهایش کنترل شده داروهای جدید به دلیل افزایش خواص فیزیکی و شیمیایی آنها در مقایسه با موارد مشابه خطی خود هستند [۱۴۰]].

پلی کاپرولاکتون پلیمری خطی و آبگریز و پلی استری آلیفاتیک و نیمه بلوری است [۱۵]. این پلیمر به دلیل خواص فیزیکی عالی، در دسترس بودن و زیست سازگاری ذاتی به طور گسترده در دارور سانی استفاده می شود [۱۶]. یکی از معایب مهم پلی کاپرولاکتون عدم وجود گروه های عاملی در سطح زنجیره های پلیمری است که آن را به پلیمری آبگریز تبدیل کرده است [۱۰]. در طراحی سامانه های آهسته رهش خواص آبگریز ایدین می توان با ترکیباتی حاوی گروه های هیدروکسیل به بود بخشید [۱۷]. بدین منظور این داربست ها را با دیگر پلیمرها و نانوذرات ترکیب می کنند تا خواص

سطحی و مکانیکی، زیستفعالی و عملکرد کلی آنها را بهبود بخشند [۱۸-۲۰]. پلیگلیسرولسبکات (PGS) پلیمر الاستومری زیستتخریبپذیر با پتانسیل بالا در دارورسانی کنترلشده است [۲۱].

اختلاط PGS با PCL به طور خاص امکانی مفید است؛ زیرا هر دو پلیمر در یک مرحله در حلالی واحد حل می شوند و می توان داربستی کامپوزیتی تولید کرد که نیازی به عملیات پس از فراورش ندارند و خواص مکانیکی آن ها را می توان با تغییر نسبت PCL به PGS تنظیم کرد. افزایش غلظت PGS به بهبود آب دوستی و تخریب PCL کمک کرده و موجب سنتز داربست با استحکام کششی نهایی و مدول یانگ مناسب می شود که ویژگی هایی حیاتی در طراحی سامانه های کنترل شده دارو است.

در این مطالعه، داربستهای ریزالیاف الاستومری زیستتخریب پذیر با کوپلیمر کردن پیش پلیمر PGS با پلی (٤-کاپرولاکتون) زیست تخریب پذیر تهیه شد. کوپلیمر PCL-os-PCL با استفاده از ٤-کاپرولاکتون، گلیسرول و سباسیکاسید بهعنوان مونومر تهیه شد [۲۲]. در این تحقیق، با تغییراتی مساسیکاسید بهعنوان مونومر تهیه شد [۲۲]. در این تحقیق، با تغییراتی متفاوت تبدیل شد. ابتدا پلیمر PCL-diol مستز شد، سپس با گلیسیرین و سباسیکاسید واکنش داده شد و کوپلیمرهای آب دوست زیست تخریب پذیر میاسیکاسید واکنش داده شد و کوپلیمرهای آب دوست زیست تخریب پذیر مید. پس از ساخت سامانه دارورسانی پلیمری در راستای پیشرفت و بهینه سازی در زمینه مهندسی بافت و رهایش کنترل شده، داروی عنصری، خصوصیات ساختاری، خواص مکانیکی، رفتار گرمایی و تخریب آبکافتی نمونه های حاصل با میکروسکوپی الکترونی پویشی، طیف سنجی فروسرخ تبدیل فوریه، تحلیل دینامیکی- مکانیکی-گرمایی و گرماسنجی پویشی تفاضلی مورد بررسی قرار گرفت.

۲ بخش نظری ۲-۱ مواد

در این تحقیق، از مواد لازم بدون تصفیه استفاده شد. قلع 2 (II)-اتیلهگزانوات (Sn(oct)2)، ع-کاپرولاکتون، ۱۰۴-بوتان دی اُل، پنتااریتریتول، سباسیک اسید از شرکت Merck و پروپان-۱۰۲۰۳-تری اُل، سالین بافر فسفات ۷/۴ ~ (pH) از شرکت سیگما آلدریچ و داروی تری فلونوماید از شرکت نوآوران دارویی کیمیا خریداری شده است.

۲-۲ ساخت پلیمر زیست تخریب پذیر پلی کاپرولاکتون دوشاخهای PCL-diol

در این تحقیق، جرمهای مولکولی متفاوتی از ترکیب PCL-diol سنتز شد (شکل ۱) [۲۳]. ابتدا مقدار مشخصی از مونومر کاپرولاکتون و بوتاندی اُل (آغازگر) در راکتور شیمیایی ریخته و سپس مقدار ۲ قطره کاتالیزور قلع (Tin(II) 2-ethylhexanoate) راکتور اضافه شد. نمونه بر همزن مغناطیسی گذاشته و دما روی ۱۲۰ درجه سانتی گراد بهمدت ۱۷ ساعت تنظیم شد. سپس ماده بهدست آمده در انهگزان رسوب داده شد تا مونومرهای واکنش نداده از آن خارج شود و محصول تحت خلاً خشک شد. برای تهیه PCL-diol-900, PCL-diol-500, PCL-diol- نسبت مولی

کاپرولاکتون به بوتان دی اُل بهترتیب ۲، ۴، ۸ در نظر گرفته شد.

PGS-PCL-diol ساخت داربست کامپوزیتی

ترکیبات PCL-diol200, PCL-diol500, PCL-diol900، سباسیکاسید و گلیسیرین طبق جدول ۱ درون راکتور واکنش ریخته و بر همزن مغناطیسی قرار داده و دما روی ۱۴۰ درجه سانتی گراد بهمدت ۳۰ دقیقه تنظیم شد تا کل مواد ذوب شوند. سپس دور همزن مغناطیسی روی ۳۰۰ دور بر دقیقه قرار داده و با ایجاد حباب در نمونه مشخص شد که واکنش در حال انجام است. سپس بهمدت ۲ ساعت نمونهها در شرایط خلأ قرار داده و در نهایت واکنش در ۱۲۰ درجه سانتی گراد بهمدت ۲۴ ساعت کامل شد. رزین واکنش در ۱۲۰ درجه سانتی گراد بهمدت ۲۴ ساعت کامل شد. رزین بهدستآمده با گرانروی مناسب درون ظرف نگهداری شد. برای ساخت نمونههای فیلمی مقدار مشخصی از رزین ,PCL-diol200, (PCL-diol200, ایم ۲۱۰ در قالبهای سیلیکونی ریخته و در آون خلأ با دمای ۱۲۰ درجه سانتی گراد بهمدت ۴۸ ساعت قرار داده شد.

F-۲ رهایش تریفلونوماید از داربست کامپوزیتی PGS-PCL-diol

بررسی میزان رهایش تری فلونوماید به وسیله روش کیسه دیالیز مورد بررسی گرفت. بدین منظور مقدار مشخصی از داربست PGS-PCL-diol بارگذاری شده با تری فلونوماید داخل کیسه دیالیز قرار داده و در ۵۰ میلی لیتر محیط بافر فسفات سالین (PH=V/۶، PBS) غوطه ور شد. سپس روی گرمخانه لرزان در ۳۷ درجه سانتی گراد با دور ۲۰۱۰ قرار داده شد. در زمان های مشخص ۱۰ دقیقه، ۱، ۲۴ و ۴۸ ساعت از محلول بافر فسفات داخل بشر، حدود ۲ میلی لیتر نمونه برداشته و با ۲ میلی لیتر بافر فسفات تازه جایگزین شد تا حجم محلول تغییر نکند. میزان جذب نمونه ها و داروی رهاشده در محیط با استفاده از طیف سنج نوری در حداکثر طول موج ۲۶۰ نانومتر اندازه گیری شد. داده های جذب به دست آمده در معادله حاصل از کالیبره شدن قرار داده شد و غلظت داروی آزاد شده به دست آمد.

۲-۵ بررسی خصوصیات شیمیفیزیکی داربستهای کامپوزیتی PGS-PCL-diol

Fourier Transform Infrared ارزیابی طیفسنج فروسرخ PGS-PCL-diol داربستهای کامپوزیتی PGS-PCL-diol

آزمون FTIR (Thermo Avatar) برای شناسایی گروههای عاملی ترکیبات نمونهها انجام شد تا ساختار و پیوند شیمیایی و قلههای حاصل در محدوده طیف cm⁻¹ (۴۰۰ تا ۴۰۰۰) مورد بررسی قرار گیرند. برای انجام این آزمایش قسمت کمضخامت داربست انتخاب شد تا نور را از خود عبور دهد و قلههای موجود را نمایش دهد. همچنین برای تهیه قرص از پودر KBr استفاده شد.

۲-۵-۲ ارزیابی گرما وزنسنجی (TGA)) (Thermal Gravimetric Analysis) داربستهای کامپوزیتی PGS-PCL-diol

آزمون Q600-TA) در فشار اتمسفر در بازه دمایی ۲۵ تا ۶۰۰ درجه سانتی گراد با نرخ گرمایش C/min ۱۰ برای بررسی تغییرات رفتار شیمیایی و فیزیکی مواد تحت تغییر دما مورد استفاده قرار گرفت. در آزمون TGA داربستها در بوتهای از جنس آلومینا یا پلاتین قرار داده می شود. این بوته درون کوره قرار دارد و بوته به ترازوی حساس متصل است. کوره می تواند با

نرخ مشخصی نمونه را گرم کند یا آن را در دمای معینی نگه دارد یا نمونه گرمشده را با سرعت مشخصی تا دمای محیط سرد کند. با این روش تغییرات وزن داربست بر اثر تغییر دما محاسبه می شود.

(Differential scanning ارزیابی گرماسنجی پویشی تفاضلی (Differential scanning PGS-PCL-diol داربستهای کامپوزیتی calorimetry (DSC))

آزمون DSC (AT-Q600) در فشار اتمسفر در بازه دمایی ۲۵ تا ۷۰۰ درجه سانتی گراد با نرخ گرمایش C/min° ۱۰ برای مشخص کردن رفتار فیزیکی-گرمایی داربست است و با آن میتوان مشخصات فیزیکی داربست مانند دمای ذوب، دمای تبخیر و دیگر تغییرات فازی مانند دمای تغییر ساختار بلوری را به دست آورد و یا بهعنوان تحلیل شیمیایی- گرمایی، دمای تجزیه یا اکسایش داربست را ارزیابی کرد.

(Dynamic Mechanical تحلیل دینامیکی- مکانیکی- گرمایی (Dynamic Mechanical PGS-PCL-diol داربستهای کامپوزیتی (DMTA))

آزمون DMTA در بازه دمایی ۸۰ تا ۱۲۰ درجه سانتی گراد با نرخ گرمایش DMTA ۵ برای شناسایی مواد به خصوص پلیمرها استفاده می شود. DMTA را به سادگی می توان به صورت اعمال نیروی نوسانی بر نمونه و تجزیه و تحلیل پاسخ ماده به آن نیرو تعریف کرد. در این روش نمونه در دستگاه قرار می گیرد و بسامد، دامنه و محدوده دمایی مناسب به عنوان داده های ورودی به دستگاه داده می شود. سپس دستگاه در محدوده دمایی انتخاب شده به نمونه تنش سینوسی وارد می کند و پاسخ مکانیکی مواد در محیط دمایی تنظیم شده اندازه گیری می شود. نتایج معمولاً به صورت نمودارهای 'G، "G و Tan به عنوان تابعی از دما ارائه می شوند. DMTA مناطق انتقال در پلاستیکها، از قبیل دمای انتقال شیشه ای را گزارش می کند.

۲-۵-۵ ارزیابی زاویه تماس داربستهای کامپوزیتی PGS-PCL-diol

آزمون زاویه تماس (Jikan-CAG10) بررسی خاصیت ترشوندگی و تمایل سیال به پخششدن روی سطح جامد یا چسبیدن به آن در حضور دیگر سیالات امتزاجناپذیر با آن است. تمایل سیال به پخششدن روی سطح یک جامد خصوصیات ترشوندگی سیال را نسبت به سطح جامد مشخص میکند. معمولاً این تمایل به پخششدن با اندازهگیری زاویه سطح تماس جامد مایع بیان میشود که زاویه تماس نامیده و از قسمت مایع به جامد اندازهگیری میشود.

۲-۵-۲ ارزیابی زیست تخریب پذیری داربست های کامپوزیتی -PGS-PCL diol

برای آزمون تخریب داربست کامپوزیتی ابتدا نمونههای داربست برش خورده، توسط ترازوی دیجیتالی با دقت ۰/۰۰۰۱ گرم اندازه گیری شد. سپس کیسههایی که بهمنظور نگهداری نمونهها تهیه شد، بهصورت جداگانه با همان ترازو وزن شد. نمونههای برشزده درون کیسه قرار داده و وزن هر دو اندازه گیری شد. سپس بشرها روی دستگاه تکان دهنده قرار داده شد. داخل بشرها ۳۰ میلی لیتر محلول بافر فسفات سالین ریخته، سپس نمونههای داخل کیسه به صورت مجزا داخل بشر مختص خود غوطهور شد.



شکل ۱ طرحواره سنتز PCL-diol

Figure 1 Schematic of PCL-diol synthesis

جدول ۱ مواد مورد استفاده در ساخت داربست کامپوزیتی PGS-PCL-diol

Table 1 Materials used in the construction of PGS-PCL-diol composite scaffold

| No. | Sample code | PCL- diol (g) | Glycerol (g) | Sebacic acid (g) |
|-----|-------------------|---------------|--------------|------------------|
| 1 | PGS | 7.6 | 2.3 | _ |
| 2 | PGS-PCL-diol 200 | 3.98 | 1.11 | 4.9 |
| 3 | PGS-PCL- diol 500 | 10.55 | 1.76 | 7.69 |
| 4 | PGS-PCL- diol 900 | 13.4 | 1.24 | 5.36 |

برای محاسبه تخریب نمونهها در بازههای زمانی ۲۴، ۴۸، ۷۲، ۹۶ و ۱۲۰ ساعت تا ۲۸ روز، نمونهها از محلول PBS خارج و آب سطحی آنها خشک شد. سپس در دمای ۳۷ سانتی گراد به مدت ۵ دقیقه آویزان شدند تا بهطور کامل خشک شوند. پس از رسیدن به حالت تعادل، نمونهها توزین شدند. میزان جذب آب یا نرخ تورم نمونهها از طریق رابطه (۱) محاسبه شد.

Swelling rate (%) =
$$\frac{w - w_0}{w_0} \times 100$$
 (1)

که در آن ‰ وزن نمونهها در حالت خشک و W وزن نمونهها در حالت تر پس از جذب آب است.

Scanning electron microscopy میکروسکوپی الکترونی پویشی (Scanning electron microscopy) ((SEM) داربست کامیوزیتی ((SEM)

آزمون SEM با میکروسکوپ TESCAN-MIRA برای تعیین اندازه و ریختار داربست تهیهشده استفاده شد. در این آزمون، دسته پرتوی الکترونی به نمونه تابیده میشود. منبع الکترونی از نوع انتشار ترمودینامیکی رشته تنگستنی است. معمولاً الکترونها بین keV ۳۰-۱ شتاب مییابند. سپس پرتوی الکترونی با دو یا سه عدسی متمرکز، تا حدی کوچک میشود که هنگام برخورد با نمونه، قطر آن حدوداً بین ۱ تا ۲ نانومتر شود.

۸–۵–۲ ارزیابی رفتار زیستی - ۵٫2-(4,5dimethylthiazol-2-yl))) PGS-PCL- داربست کامپوزیتی - diphenyltetrazolium bromide) diol

آزمون MTT سند رنگسنجی برای اندازه گیری میزان فعالیت آنزیم سوكسينات دهيدروژناز ميتوكندريايي است كه بهعنوان معياري براي سنجش زندهمانی سلولها استفاده میشود. MTT نمک زرد رنگ ترازولیوم محلول در آب است که توسط سوکینات دهیدروژناز میتوکندریهای سلولهای زنده و فعال احیا و به ترکیب رنگی فورمازان نامحلول تبدیل می شود که این رنگ با حلال آلی حل شده و شدت رنگ در طول موج ۵۷۰ نانومتر متناسب با میزان سلولهای زنده است. در این تحقیق، مطالعه سمیت سلولی نمونهها با روش MTT با ردههای سلولی MG-63، انجام شد. ابتدا سلولها با تراکم ۲۰۴×۱ سلول در هر چاهک کاشته شدند و نمونهها بهمدت ۳ و ۷ روز انکوبه شدند. پس از انکوبه شدن محیط حاوی ۱۰ درصد محلول MTT به آن اضافه شد. سپس صفحات در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد بهمدت ۴ ساعت انکوبه شدند. در ادامه، محیط حذف شد و بلورهای فورمازان تولیدشده توسط فعالیت آنزیم میتوکندری با ۱۰۰ میکرولیتر بافر انحلالسازى (Triton-X 100, 0.1 HCI و ايزوپروپانول) حل شدند. ميزان جذب این محلول بهوسیله طیفسنجی نوری در طولموج ۲۶۰ نانومتر با صفحهخوان اندازه گیری شد.

۳ نتایج و بحث

PGS-PCL-diol داربست كامپوزيتی FTIR داربست

با توجه به شکل ۲ می توان نتیجه گرفت که هر سه طیف مربوط به ساختاری

مشابه است. بهطور کلی در پلیگلیسرول سباسیک گروههای CH2 وجود دارد که قله مربوط به آن در۲۹۴۰ cm⁻¹ ظاهر شده است. حضور گروه کربونیل در ناحیه ۱۷۲۷ cm⁻¹ به وضوح در هر سه طیف مشاهده می شود، همچنین پیوندهای هیدروژنی گروههای هیدروکسید در ناحیه ۳۶۰۰ cm⁻¹-۳۰۰۰، در هر سه طیف نشانگر آبدوست بودن هر سه ساختار است. زمانی که واکنشهای تراکمی و استریشدن حین تشکیل پلیمر صورت می گیرد، گروههای کربونیل (O=C-O) در رزونانس بوده و بهواسطه پیوند هیدروژنی با رطوبت محيط، ميزان رزونانس كاهش خواهد يافت. ارتعاش كششي پيوند H-O در شکل (۲C) نسبت به ارتعاش کششی H-O در شکلهای (۲A)، (TB) در بسامدی بالاتر قرار گرفته است. احتمالاً گروههای H-O در شکل (۲C) بیشتر در مجاور گروه الکترون کشنده در فضا قرار گرفته است. ارتعاش کششی گروه کربونیل در شکل (۲۲) در بسامدی بالاتر نسبت به شکلهای (۲A)، (۲B) قرار گرفته است. علت این امر کاهش رزونانس بین گروه کربونیل و گروه C-C در ساختار داربست است. هر چه رزونانس در ساختاری كمتر صورت گيرد، ميزان الكترون چرخشي بين پيوندها كاهش يافته، طول پیوند نسبت به حالتی که رزونانس بیشتر باشد، کوتاهتر شده، در نتیجه، در بسامدی بالاتر قرار خواهد گرفت. در مقایسه طیف FTIR هر سه نمونه می توان گفت، داربست کامپوزیتی PGS-PCL-diol با جرمهای مولکولی مختلف با موفقیت سنتز شده است.



(B, ،PGS-PCL-diol 200 (A مربوط به داربستهای FTIR شكل ۱ طيف PGS-PCL-diol 900(C PGS-PCL-diol 500 Figure 2 FTIR spectrum related to scaffolds PGS-PCL-diol 200 (A, (B, PGS-PCL-diol 500 C) PGS-PCL-diol 900

۲-۳ تحلیل TGA داربست کامپوزیتی PGS-PCL-diol

شکل (۳) تحلیل TGA درصد کاهش وزن داربست کامپوزیتی -PGS-PCL درجه diol را بر حسب دما نشان می دهد. هر سه نمونه، حدوداً تا دمای ۲۳۰ درجه سانتی گراد کاهش وزنی نداشته و با افزایش دما تا ۲۸۰ درجه سانتی گراد، کاهش وزن با شیب ناچیزی مشاهده شد. نمونه اول 200 PGS-PCL-diol با افزایش دما از ۲۸۰ درجه سانتی گراد به ۳۴۰ درجه سانتی گراد ۲۳۳ کاهش وزن داشته و در دمای ۴۳۰ درجه سانتی گراد، ۲۵/ و از دمای ۴۳۰ تا ۴۸۰ درجه سانتی گراد، ۲۸۰ کاهش وزن نشان داده است. ۲۸ وزن

باقیمانده از دمای ۴۸۰ تا ۷۰۰ درجه سانتی گراد کاهش یافته است. نمونه دوم PGS-PCL-diol 500 با افزایش دما از ۲۸۰ درجه سانتی گراد به ۳۴۰ درجه سانتی گراد ۲۳۰ کاهش وزن داشته و در دمای ۴۰۰ درجه سانتی گراد، ۲۰۰۷ و از دمای ۴۰۰ تا ۴۸۰ درجه سانتی گراد، ۵۵۰ کاهش وزن نشان داده است. ۵۰ وزن باقی مانده از دمای ۴۸۰ تا ۲۰۰ درجه سانتی گراد کاهش یافته است. نمونه سوم 900 PGS-PCL-diol با افزایش دما از ۲۸۵ درجه سانتی گراد تا ۴۸۵ درجه سانتی گراد، ۵۰/۹۲ کاهش وزن نشان داده است. ۸۵٫۷ وزن باقی مانده از دمای ۴۸۵ تا ۲۰۰ درجه سانتی گراد کاهش یافته سانتی گراد تا ۴۸۵ درجه سانتی گراد، ۵۰/۹۲ کاهش وزن نشان داده است. ۸۵٫۷ وزن باقی مانده از دمای ۴۸۵ تا ۲۰۰ درجه سانتی گراد کاهش یافته است. با توجه به طیف می توان نتیجه گرفت هر سه نمونه مقاومت دمایی بالایی دارند.



PGS-PCL-diol 200,500,900 شکل ۲ نمودار TGA شکل ۲ نمودار Figure 3 TGA diagram of three samples of PGS-PCL-diol 200,500,900

۳-۳ تحلیل DSC داربستهای کامپوزیتی PGS-PCL-diol

شکل (۴A) نمودار DSC داربستهای کامپوزیتی PGS-PCL-diol200 را نمایش میدهد. نمونه در دمای ۱۵۰ درجه سانتی گراد ٪/۶۸ کاهش وزن داشته که احتمالاً بهدلیل حضور رطوبت در نمونه بوده است. در دمای ۴۳۰ درجه سانتی گراد، واکنش گرماگیر با قله تیزی رخ داده است؛ به همین دلیل کاهش وزن در این دما در یک لحظه صورت گرفته است. در دمای ۴۷۵ درجه سانتی گراد نیز قله متوسط و پهنی دیده می شود که نشان دهنده گرماگیر بودن فرایند است. شکل (۴B) نمودار DSC داربست-PGS-PCL diol 500 را نشان داده و در دمای ۱۴۰ درجه سانتی گراد، /۳۲/۰کاهش وزن داشته که احتمالاً بهدلیل حضور رطوبت در نمونه بوده است. در دمای ۴۰۰ درجه سانتی گراد، واکنش گرماگیر رخ داده است. به همین دلیل کاهش وزن در این دما در یک لحظه صورت گرفته است. در دمای ۴۷۵ سانتی گراد نیز قله متوسط و پهنی دیده می شود که نشان دهنده گرماگیر بودن فرايند است. شكل (۴C) نمودار DSC داربست 900 PGS-PCL-diol الربست 900 را نمایش میدهد. نمونه در دمای ۱۳۰ درجه سانتی گراد، ٪۰/۱۳ کاهش وزن داشته که احتمالاً بهدلیل حضور رطوبت در نمونه بوده است. در دمای ۲۳۰ درجه سانتی گراد ۰/۳۳ / کاهش وزن داشته که احتمالاً حلالی با دمای جوش بالا یا مقدار ناچیز ماده آلی دیگری در بافت ساختار نمونه حضور داشته است. در دمای ۴۷۰ درجه سانتی گراد، واکنش گرماگیر رخ داده است، میزان جذب انرژی گرمایی برای فرایند تجزیه جزء پلیمری در این دما در

قیاس با سایر فرایندهای گرماگیر در این نمونه بیشتر بوده است. در دمای ۴۲۵ سانتیگراد نیز واکنش گرماگیر بهمنظور تجزیه جزء پلیمری رخ داده است که میزان جذب انرژی نسبت به واکنش گرماگیر در دمای ۴۷۰ سانتیگراد کمتر است.

PGS-PCL-diol داربستهای کامپوزیتی DMTA داربستهای کامپوزیتی

دمای انتقال شیشهای (T_g)، مدول ذخیره در ناحیه شیشهای و مدول ذخیره در ناحیه لاستیکی برای همه نمونهها در جدول ۲ گزارش شده است. مطابق نتایج جدول مشاهده می شود که دمای انتقال شیشهای برای نمونه -PGS PCL-diol 200 كمتر از ۲۰ درجه سانتی گراد و برای نمونه های -PGS-PCL diol 500 و PGS-PCL-diol 900 كمتر از ۴۰ درجه سانتی گراد است. دمای انتقال شیشهای و بلوری در نمونه PGS-PCL-diol 900 بهدلیل وجود خللوفرج بیشتر در ساختار داربست نسبت به دو نمونه دیگر بیشتر است. مقدار مدول ذخیره در داربست PGS-PCL-diol 200 از دو نمونه دیگر بیشتر است. مقدار مدول ذخیره در این ناحیه به حفرات و مناطق آزاد موجود در ساختار داربست وابسته است. بنابراین میتوان نتیجه گرفت که در نمونه PGS-PCL-diol 200 خللوفرج كمترى در ساختار داربست پديد آمده است که این کمتر بودن حفرات باعث کاهش تمرکز تنش شده و مدول ذخیره در این نمونه را افزایش داده است. با وجود نزدیک بودن مقدار مدول ذخیره در ناحیه شیشهای دو نمونه PGS-PCL-diol 500 و PGS-PCL-diol 900 به یکدیگر، نمونه PGS-PCL-diol 500 مقدار نسبتاً بالاتری را داشته است. نتایج آزمون DMTA در شکل (۵) نشان داده شده است. چگالی شبکهای شدن از نقطه بیشینه منحنی tanσ بر حسب دما بهدست میآید و عمدتاً به تحرک زنجیرهای پلیمری وابسته است. بنابراین می توان نتیجه گرفت که تحرک زنجیرها در نمونه PGS-PCL-diol 900 نسبت به دو نمونه دیگر بالاتر است. مدول ذخیره در ناحیه لاستیکی (رابری) با چگالی شبکهای شدن رابطه مستقیم دارد. بنابراین از مقادیر گزارششده در جدول ۲ میتوان نتیجه گرفت که بیشترین چگالی شبکهای شدن نیز مربوط به نمونه -PGS PCL-diol 900 است. این عامل نیز در دو نمونه PGS-PCL-diol 500 و PGS-PCL-diol به یکدیگر نزدیک بوده ولی در نمونه PGS-PCL-diol 900 چگالی شبکهای شدن بالاتر بهدست آمده است.

PGS-PCL-diol تحلیل زاویه تماس داربستهای کامپوزیتی PGS-PCL-diol در شکل ۶ تحلیل زاویه تماس سه نمونه 000 200, 500 200 در شکل ۶ آورده شده است. از هر سه نمونه عکسبرداری حین جذب آب در ساختار با فواصل زمانی مختلف انجام شد. این تحلیل برای هر نمونه ۳ مرتبه تکرار شده است. زاویه تماس قطره با داربست ساختهشده آبدوستی و آبگریزی را مشخص می کند. سطحی را که دارای زاویه تماس کوچکتر از ۹۰ درجه باشد، آبگریز مینامند. هنگامی که زاویه تماس سطح کوچکتر از ۱۰ درجه باشد، سطح را آبرآبدوست و در صورتی که این زاویه بالای ۱۵۰ درجه و زاویه پسماند آن کوچکتر از ۱۰ درجه باشد، آن را آبرآبگریز مینامند.



PGS-PCL-diol 900(C , PGS-PCL-diol 500 (B ،PGS-PCL-diol 200 (A نمونه داربستهای DSC نمونه داربستهای **Figure 4** DSC analysis image of PGS-PCL-diol 200 scaffolds (A, B, PGS-PCL-diol 500, C) PGS-PCL-diol 900

| Sample | Storage modulus in the glassy region (MPa) | Storage modulus in the rubbery region (MPa) | Glass transition temperature (°C) | |
|------------------|--|---|--------------------------------------|--|
| PGS-PCL-diol 200 | 1550 | 20.5 | -10.4 | |
| PGS-PCL-diol 500 | 1010 | 3.16 | -29.5 | |
| PGS-PCL-diol 900 | 1050 | 2.07 | -38.0 | |

PGS-PCL-diol-200-500-900 داربستهای کامپوزیتی DMTA ازمون Table 2 DMTA test results of PGS-PCL-diol-200-500-900 composite scaffolds

آب گریزی داربست PCL خالص باعث شد موادی آبدوست مانند PGS به داربست اضافه شود تا داربستهای ساخته شده به حالت آبدوستی نزدیک شوند. میانگین زاویه تماس داربست PGS-PCL-diol 200 برابر PGS-PCL درجه و -PGS-PCL درجه درجه داربست 000 diol برابر با ۱۹/۴ درجه است. در تجزیه و تحلیل زاویه تماس، هرچه نمونه آبدوست تر باشد، زمان جذب یک قطره آب کوتاه تر است. با مقایسه زاویه تماس هر سه نمونه، مشخص شد که PGS-PCL-diol 500 خواص آبدوستی بیشتری نسبت به نمونه های PGS-PCL-diol 500 و PGS-PCL-PCS-PCLdiol-900 دارد.



PGS-PCL-diol شکل ۶ تصاویر تحلیل زاویه تماس سه داربست 200,500,900

Figure 6 Contact angle analysis images of three scaffolds PGS-PCL-diol 200,500,900

PGS-PCL-diol تعریب پذیری داربستهای کامپوزیتی PGS-PCL-diol با توجه به نتایج حاصل از تحلیل تخریب پذیری (شکل ۷)، نمونه PGS-PCL-diol 500 در روزهای سوم تا چهلم نسبت به دو نمونه دیگر بالاترین میزان تخریب پذیری را نشان داده است. بالاترین درصد تخریب پذیری نمونه PGS-PCL-diol 500 در روز دهم به میزان ۷۰ درصد به دست آمده است. نمونه 200 PGS-PCL-diol 200 و 900 PGS-PCL-diol نیز با گذشت زمان تجزیه شدهاند که البته درصد تخریب پذیری این نمونهها در روز ۲۵ به مقدار بیشینه رسیده است.



PGS-PCL-diol شکل ۷ نمودار تحلیل تخریب پذیری سه داربست PGS-PCL-diol 200,500,900 Figure 7 Degradability analysis diagram of three scaffolds PGS-PCL-diol 200,500,900

۲-۳ تحلیل SEM داربستهای کامپوزیتی PGS-PCL-diol

تصاویر SEM سلولهای رشدیافته روی داربست کامپوزیتی PGS-PCL-diol در شکل ۸ آورده شده است. نتایج بیانگر آن است که سلولها به خوبی در میان داربستها نفوذ کرده و شبکه سهبعدی مناسبی از سلولها ایجاد شده

است. شبکه سلولی ایجادشده بیانگر حفظ ریخت سلول طی فرایند کاشت است و نقاط سفید موجود در تصاویر میکروسکوپی مربوط به سلولهاست که به داربست به خوبی چسبیدهاند. توزیع یکنواخت پلیمر در داربستها با کمترین کلوخگی مشاهده شد. ریختار حاوی منافذ با ظاهر نامنظم و در داخل برخی از مناطق حفرههای بههم پیوسته قابل مشاهده است و سطوح با دیوارههای منافذ ناهمگن و درصد تخلخل بالا هستند.

PGS-PCL-diol تحلیل رفتار زیستی داربست کامپوزیتی

نتایج آزمون MTT و میزان زندهماندن سلولها پس از ۲۴ و ۴۸ ساعت برای سه داربست کامپوزیتی PGS-PCL-diol در جدول ۳ آورده شده است. پس از ۲۴ ساعت، بقای سلولی در همه گروهها تقریباً در هر سه نمونه یکسان بود. پس از ۴۸ ساعت، درصد زندهمانی سلولی در سلولها تقریباً یکسان اما کمتر از ۲۴ ساعت بود. به عبارتی نتایج زندهمانی سلولی آزمون MTT تفاوت معنیداری را بین نمونههای آزمایش نشان نداد؛ بنابراین میتوان این داربست کامپوزیتی را داربست زیستپزشکی مناسبی دانست.

۹-۳ تحلیل رهایش داروی تریفلونوماید از داربست کامپوزیتی PGS-PCL-diol

با توجه به نتایج بهدست آمده از رهایش داروی تری فلونوماید از هر سه نمونه بر حسب زمان (شکل ۹)، میتوان دریافت که هر سه داربست قابلیت مناسبی برای بارگذاری داروی تری فلونوماید دارند. به طور کلی رهایش داروی تری فلونوماید را میتوان به سه مرحله تقسیم کرد: در مرحله اول بخش بیشتر تری فلونوماید رهایش شده است. در این مرحله، این ماده از بین تخلخلها و منافذ داربست عبور کرده، وارد محیط بافری می شود. مرحله دوم، مرحله رهایش داروهایی است که در لابه لای داربست گیر افتادهاند. پدیده نفوذ در این مرحله نیز ادامه دارد و سرانجام در مرحله نهایی رهایش از غلظت ماده مؤثره کاسته می شود و سرعت رهایش خیلی کم است.

۴ نتیجهگیری

در بین عوامل مهم و مؤثر، روش تهیه داربست یکی از موارد تأثیر گذار در ارتقای مهندسی بافت است. تولید داربستهای متخلخل زیستسازگار و زیستفعال در زمینههای مختلف پزشکی از جمله جراحیهای ارتوپدی، آنکولوژی و جراحی فک و دهان و صورت و همچنین دارورسانی دارای اهمیت بسیاری است. طبق نتایج ذکرشده از مطالعات پیشین، ساخت داربستهایی بر پایه پلیکاپرولاکتون نشان میدهد که هدف آنها افزایش میزان تخلخل و همچنین افزایش خواص مکانیکی داربستها بوده است تا ویژگیهای ساختاری و زیستی را تقویت کند. در این تحقیق، وزنهای مولکولی مختلف اماک-PCL با فرایند پلیمریشدن با باز کردن حلقه سنتز شدند. سپس با سباسیکاسید و گلیسرول واکنش داده شد تا آبدوستی پلیمرها افزایش یابد. بهمنظور شناسایی ویژگیهای ساختاری ترکیبات



شکل ۵ مدول ذخیره و tan δ بر حسب دما بدستآمده از آزمون DMTA

Figure 5 Storage modulus and tan δ versus temperature obtained from the DMTA test



شکل ۸ تصاویر تحلیل SEM برای سه داربست PGS-PCL-diol 200,500,900

Figure 8 SEM analysis images for three scaffolds PGS-PCL-diol 200,500,900

جدول ۳ نتايج آزمون MTT براى سه داربست PGS-PCL-diol 200,500,900

| Table 3 MTT test results for three | scaffolds PGS-PCL-diol 200,500,900 |
|------------------------------------|------------------------------------|
|------------------------------------|------------------------------------|

| 24 Hours | | | 48 Hours | | |
|------------------|----------------------|------------------|-------------|---------------|----------|
| PGS-PCL-diol 200 | PGS-PCL-d diol900 | lio1500 PGS-PCL- | PGS-PCL-dio | dio900 dio900 | PGS-PCL- |
| 0.105 | 0.101 | 0.089 | 0.225 | 0.239 | 0.218 |
| 0.112 | 0.105 | 0.102 | 0.312 | 0.221 | 0.224 |
| 0.118 | 0.109 | 0.110 | 0.282 | 0.238 | 0.249 |





Figure 9 Release diagram of triflunomide drug from three scaffolds PGS-PCL-diol 200,500,900

Physics & Engineering Express, 8(1),012001, 2022.

- Abazari M. F., Karizi S. Z., Samadian H., Nasiri N., Askari H., Asghari M., Mansouri V.Poly (glycerol sebacate) and polyhydroxybutyrate electrospun nanocomposite facilitates osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Journal* of Drug Delivery Science and Technology, 66(1),102796, 2021.
- Zhang Y., Mu W., Zhang Y., He X., Wang Y., Ma H., Li H. Recent advances in cardiac patches: materials, preparations, and properties. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 8(9),3659–3675, 2022.
- Godinho B., Gama N., Ferreira A. Different methods of synthesizing poly (glycerol sebacate) (PGS): A review. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 30(10),1033827, 2022.
- Guler S., Eichholz K., Chariyev-Prinz F., Pitacco P., Aydin H. M., Kelly D. J., Vargel İ. Biofabrication of poly (glycerol sebacate) scaffolds functionalized with a decellularized bone extracellular matrix for bone tissue engineering. *Bioengineering*, 10(1),30, 2022.
- Rezk A. I., Kim K. S., Kim C. S. Poly(ε-caprolactone)/poly (glycerol sebacate) composite nanofibers incorporating hydroxyapatite nanoparticles and simvastatin for bone tissue regeneration and drug delivery applications. *Polymers*, *12*(11),2667, 2020.
- Singh M., Raorane C. J., Alka Shastri D., Raj V., Kim S. C., Tuteja, I. Recent progress on modified gum katira polysaccharides and their various potential applications. *Polymers*, 14(17), 3648, 2022.
- Khayoon H. A., Ismael M., Al-nayili A., Alshamsi, H. A. Fabrication of LaFeO3-nitrogen deficient g-C3N4 composite for enhanced the photocatalytic degradation of RhB under sunlight irradiation. *Inorganic Chemistry Communications*, 1(157),111356, 2023.
- 12. Teymourinia H., Al-nayili A., Alshamsi H. A., Mohammadi R., Sohouli E., Gholami M. Development of CNOs/PANI-NTs/AuNPs nanocomposite as an electrochemical sensor and Z-scheme photocatalyst for determination and degradation of ciprofloxacin. *Surfaces Interfaces* 42(2),103412, 2023.
- 13. Salman N. S., Alshamsi H. A. Synthesis of sulfonated polystyrene-based porous activated carbon for organic dyes removal from aqueous solutions. *Journal of Polymers and the Environment*, *30*(12),5100–5118, 2022.
- Kadhem A. A., Alshamsi H. A.Biosynthesis of Ag-ZnO/rGO nanocomposites mediated Ceratophyllum demersum L. leaf extract for photocatalytic degradation of Rhodamine B under visible light. *Biomass Conversion and Biorefinery*, 14(19), 24655-24669, 2024.
- Sadeghzadeh H., Dianat-Moghadam H., Del Bakhshayesh A. R., Mohammadnejad D., Mehdipour A. A review on the effect of nanocomposite scaffolds reinforced with magnetic nanoparticles in osteogenesis and healing of bone injuries. *Stem Cell Research & Therapy*, 14(1), 194, 2023.
- Wei Z., Wang L., Zhang S., Chen T., Yang J., Long S., Wang X. Electrospun antibacterial nanofibers for wound dressings and tissue medicinal fields:a review. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*. 13(5),2030012, 2020.
- 17. Farjaminejad S., Shojaei S., Goodarzi V., Khonakdar H. A., Abdouss M. Tuning properties of bio-rubbers and its nanocomposites with addition of succinic acid and εcaprolactone monomers to poly (glycerol sebacic acid) as main platform for application in tissue engineering. *European Polymer Journal*, 159,110711, 2021.
- Sturm G., Karan K. R., Monzel A. S., Santhanam B., Taivassalo T., Bris C., Picard M. OxPhos defects cause Hypermetabolism and reduce lifespan in cells and in patients with mitochondrial diseases. *Communications Biology*, 6(1),22, 2023.
- 19. Motiee E. S., Karbasi S., Bidram, E., Sheikholeslam M.

برای بررسی خواص فیزیکی و مکانیکی پلیمر از تحلیل DMTA و برای بررسی درجه ترشوندگی از تحلیل زاویه تماس استفاده شد. داروی تریفلونوماید در داربستهای پلیمری بارگذاری شد و آزادسازی دارو نیز مورد بررسی قرار گرفت. برای بررسی سمیت داربست، سلولهای بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی (ADMSCs) بر روی داربستهای پلیمری کشت شدند و سمیت داربست با آزمونهای MTT ارزیابی شد. با توجه به تحلیل FTIR و حضور قلههای استری، اتر و هیدروکسی در ساختار هر سه داربست PGS-PCL-diol و PGS-PCL-diol و PGS-PCL-diol و PGS-PCL-diol 900 پلیمریشدن انجام شده است. در تحلیل TGA-DSC در دمای ۳۹۰ تا ۴۰۰ درجه سانتی گراد PGS-PCL-diol 200 و PGS-PCL-diol 500 و PGS-PCL-diol 900 به ترتیب ۲۱ و ۲۵ و ۳۵ درصد کاهش وزن داشته است که نشان دهنده درصد حضور بیشتر از یک نوع مونومر در ساختار نمونه PGS-PCL-diol 900 است و هر سه پلیمر به خوبی سنتز شدهاند. تحليل DMTA نشان داد كه دماى انتقال شيشهاى نمونه سوم -PGS-PCL diol 900 از دو نمونه دیگر بیشتر است و بیشترین چگالی شبکهای شدن نیز مربوط به نمونه GS-PCL-diol 900 است. در بررسی میزان آبدوستی پلیمر بهوسیله تحلیل زاویه تماس مشخص شد نمونه PGS-PCL-diol 500 دارای میزان آبدوستی بیشتری نسبت به دو نمونه دیگر است. نتایج تحلیل تخريبيذيرى نشان داد، بالاترين درصد تخريبيذيرى مربوط به نمونه PGS-PCL-diol 500 است که در روز دوم به میزان ۹/۳ درصد نسبت به دو نمونه دیگر سریعتر و با درصد بالاتری تجزیه شده است. در این تحقیق بررسی رهایش داروی تریفلونوماید بر پایه کالیبراسیون مشخص شد، غلظت داروی بارگذاری شده با گذشت زمان افزایش یافته که نشان دهنده تخلخل، آبدوستی و حضور گروههای عاملی در داربستهاست. نمودار رهایش دارو بر حسب زمان برای داربست PGS-PCL-diol نشان داده شده است که بیش از ۸۸ درصد داروی تریفلونوماید در ۲۴ ساعت آزاد شد. تحلیل SEM نشان داد سلولها به خوبی در میان داربستها نفوذ کردند و شبکه سهبعدی مناسبی از سلولها ایجاد شد و توزیع یکنواخت پلیمر را می توان در داربستها با کمترین کلوخگی نیز مشاهده کرد. در بررسی آزادسازی داروی تری فلونوماید مشخص شد که غلظت داروی بار گذاری شده با گذشت زمان افزایش می یابد که نشان دهنده تخلخل، آب دوستی و وجود گروههای عاملی در داربست است.

مراجع

- Patra J. K., Das G., Fraceto L. F., Campos E. V. R., Rodriguez-Torres M. D. P., Acosta-Torres L. S. and Shin H. S., Nano Based Drug Delivery Systems: Recent Developments and Future Prospects, *Journal of Nanobiotechnology*, 16(1), 1-33, 2018.
- Bharti C., NagaichU., Pal A. K., Gulati N. Mesoporous silica nanoparticles in target drug delivery system: A review. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 5(3), 124,2015.
- 3. Park J. H., Saravanakumar G., Kim K., Kwon I. C. Targeted delivery of low molecular drugs using chitosan and its derivatives. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62(1), 28-41,2010.
- 4. Moradi A., Pakizeh M., Ghassemi, T. A review on bovine hydroxyapatite; extraction and characterization. *Biomedical*

Investigation of physical, mechanical and biological properties of polyhydroxybutyrate-chitosan/graphene oxide nanocomposite scaffolds for bone tissue engineering applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 247, 125593, 2023.

- Christy P. N., Basha S. K., Kumari V. S., Bashir A. K. H., Maaza M., Kaviyarasu K., Ignacimuthu S. Biopolymeric nanocomposite scaffolds for bone tissue engineering applications—a review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 55, 101452, 2020.
- Pourhoseyini T., Naeimi F., Mehrazin M., Madadi, M., Khonakdar H. A. Biodegradable microfibrous, electrospunned hydroxyapatite nanoparticles/poly (glycerol sebacate)-co-poly (ε-caprolactone) nanocomposite scaffolds for tissue engineering applications. *Polymer Bulletin*, 1-17, 2024.
- Iorio F., El Khatib M., Wöltinger N., Turriani M., Di Giacinto O., Mauro A., Boccaccini, A. R. Electrospun poly (εcaprolactone)/poly (glycerol sebacate) aligned fibers fabricated with benign solvents for tendon tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part*, 2024.
- 23. Patra J. K., Das G., Fraceto L. F., Campos E. V. R., Rodriguez-Torres M. D. P., Acosta-Torres L. S., Shin H. S. Nano based drug delivery systems: recent developments and prospects. *Journal of Nanobiotechnology*, *16*(1), 1-33, 2018.