

# Biopolimerek az orvostudományban – Lebontható vázanyagok

*Tuboly Virág\** MSc hallgató, *Kirschweng Balázs\** doktorandusz hallgató,  
*Horváth Zsuzsanna\** tudományos segédmunkatárs, *Dr. Imre Balázs\** egyetemi adjunktus,  
*Dr. Pukánszky Béla\*,\*\** tanszékvezető egyetemi tanár

## 1. Bevezetés

A műanyagok megjelenése és elterjedése rendkívüli hatást gyakorolt a modern orvostudományra. Fecskendők, infúziós tasakok, csövek, fiolák, kontaktlencsék, inhalátorok, a legkülönbözőbb csomagolások, mérőberendezések és implantátumok, az egészségügyben használt műanyag eszközök listája szinte végtelen. A klasszikus gyógyászati felhasználásokban az egyik legfontosabb követelmény az eszközök sterilizálhatósága. A fertőtlenítési eljárások komoly igénybevételt jelentenek a polimerek számára, amelyeknek az általános célra használt műanyagok többnyire nem állnak ellen [1]. Napjainkban ugyanakkor számos eszközt testen belül használunk fel, pacemaker, bioszenzorok, mesterséges erek és szívbillentyűk formájában, vagy éppen csontok, ízületek, illetve inak pótlására. Az emberi test igen agresszív környezetet jelent a legtöbb polimer számára: az állandó nedvesség, a felhasználástól függően erősen savas vagy enyhén lúgos kémhatás, valamint a különböző bontóenzimek mellett az eszközök többségét nagymértékű és folyamatosan változó mechanikai igénybevételnek tesszük ki [2]. Számos fejlesztés célja ennek megfelelően jó hő-, vegyszer-, illetve sugárállósággal rendelkező típusok létrehozása, amelyek egyrészt sterilizálhatók, másrészt ellenállóak a testen belüli körülményekkel szemben, azaz megfelelő biostabilitással rendelkeznek.

Remek példa erre az orvosi célra alkalmazott poliuretánok (PU) fejlődése. Számos előnyös tulajdonságuknak köszönhetően, e polimercsalád tagjait az elsők között alkalmazták élő szövetekkel érintkező eszközök alapanyagaként – ezeket az angol nyelvű szakirodalom összefoglaló néven rendszerint bioanyagként (biomaterial) említi. A kezdetben használt PU típusok azonban a felhasználás során jelentősen degradálódtak, ami a felületén megjelenő mikorepedések, illetve romló mechanikai tulajdonságok formájában jelentkezett. A későbbiekben, az intenzív kutatások eredményeként, sorra jelentek meg az ellenállóbb típusok; a biostabilis poliuretánokat ma is elterjedten alkalmazzák a gyógyászatban [3] implantátumok be-

vonataként, mesterséges szívbillentyűként vagy akár embolizációs anyagként. Korábban fejlesztettünk poliuretán alapú eszközöket endovaszkuláris felhasználásra, jelenleg egy funkcionális hatóanyag-leadó rendszer létrehozásán dolgozunk, amely antibakteriális katéterek alapanyagaként alkalmazható.

Az utóbbi években ugyanakkor egyre nagyobb teret nyernek azok az eszközök, amelyek, miután betöltötték funkciójukat, lebomlanak. Mindez számos előnnyel jár, elsősorban a szövetpótlás, illetve hatóanyag-leadás területén: a felszívódó implantátum helyet ad a regenerálódó szöveteknek, és nincs szükség az eszköz utólagos eltávolítására, ezáltal újabb, megterhelő műtéti beavatkozásra. Az orvostudományban világszerte nő a lebontható, biodegradálható polimerek jelentősége. Az említett poliuretánok fejlesztése szintén a felszívódó típusok irányában halad tovább, de rengeteg egyéb biopolimert alkalmaznak ezen a területen. Ennek megfelelően figyelmünk fókuszatosan az újszerű alkalmazások felé fordul, amelyek között kiemelt jelentősége van a szövettenyésztésre használt vázanyagoknak. Jelen cikkünkben ezeket kívánjuk röviden bemutatni.

## 2. Lebontható vázanyagok

A gyógyítás egyik legnagyobb kihívása a funkciójukat sérülés vagy betegség következtében ellátni képtelen szervek pótlása, helyettesítése. A szervátültetés számos komplikációval jár, és a rendelkezésre álló szervek, ezáltal az elvégezhető beavatkozások száma erősen korlátozott. A probléma egyik lehetséges megoldása az emberi szövetek mesterséges úton történő tenyésztése, amely évek óta a tudományos érdeklődés homlokterében áll. A szövettenyésztéshez megfelelő vázanyag szükséges, amelyen a sejtek megtapadnak, és azon szaporodni képesek. In vitro szövettenyésztés esetében elvárás lehet, hogy ezt követően a sejteket könnyen eltávolíthassuk a felületről. Ezen a területen sikeresen alkalmaznak mind biodegradálható, mind nem lebomló polimereket, pl. poli(N-izopropil-akril-amid) (PNiPAAM) géleket. A

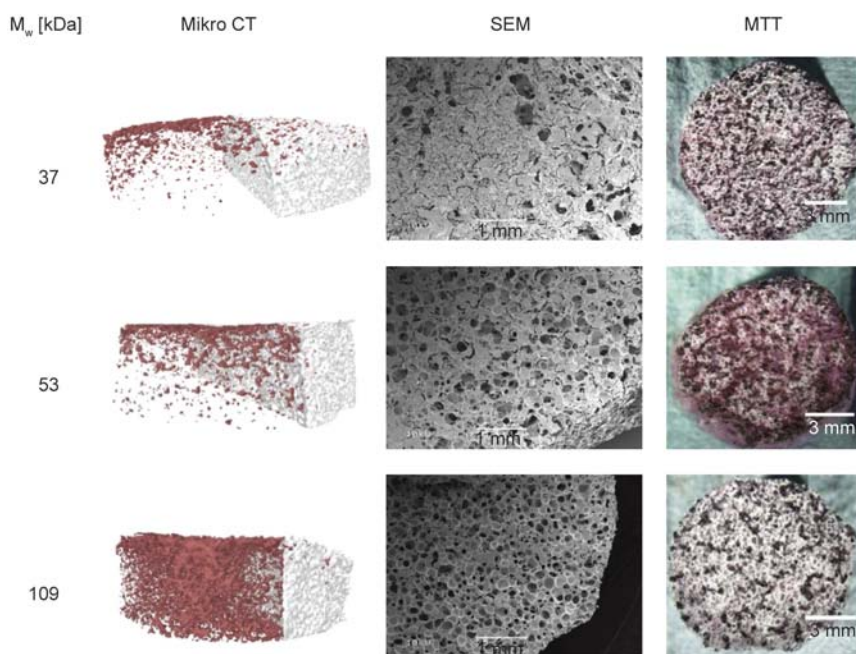
\*Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Fizikai Kémia és Anyagtudományi Tanszék

\*\*MTA Természettudományi Kutatóközpont, Anyag- és Környezetkémiai Intézet

vázanyagokat ugyanakkor gyakran testen belül, ideiglenes céllal alkalmazzák szövetek regenerációjának elősegítésére, vagy hatóanyagok bevitelére [4]. Miután funkcióját betöltötte, a lebontható eszköz teljes mértékben felszívódik és a szövet anyagává alakul át.

### 2.1. Tulajdonságok

A vázanyagok optimális tulajdonságai nagymértékben függenek a pontos alkalmazástól. Általános elképzelés, hogy a sejtek megfelelő fejlődéséhez átjárható, összefüggő pórusszerkezet létrehozása szükséges megfelelő pórusmérettel, porozitással és mechanikai jellemzőkkel [5]. A sejtek megtapadása és szaporodása szempontjából ideális pórusméret, illetve porozitás ugyanakkor nehezen meghatározható. Csontszövet növesztésére elsősorban 50 és 400 µm közötti, míg más szövetekhez kisebb (90–120 µm) pórusméreteket ajánlanak, de az egyes publikációk adatai között jelentősek az eltérések [6]. Ennek többek között az az oka, hogy az említett tényezők mellett számos egyéb paraméter is befolyásolja a vázanyag és a sejtek interakcióját: pl. az alapanyagok mechanikai, illetve fizikai-kémiai tulajdonságai, a felület érdessége és a szerkezet átjárhatósága, amely szükséges ahhoz, hogy a tápanyagok eljussanak a sejtekhez. A pórusszerkezet hatása remekül látható az 1. ábrán, amely fibroblaszt sejtek növekedését mutatja be habosított PLGA vázanyagokon. A vizsgált esetben ezek közül egyértelműen a legnagyobb molekulatömeggel, illetve a legkisebb pórusmérettel rendelkező vázanyagon figyelték meg a legnagyobb mértékű, illetve legegyenletesebb eloszlású sejtszaporodást [6].



1. ábra. Fibroblaszt sejtek (vörös) növekedése PLGA vázanyagon (szürke) [6]

A megfelelő pórusszerkezet mellett elsőrendű fontosságú az eszköz biokompatibilitása. Mindez röviden megfogalmazva azt jelenti, hogy egy adott felhasználás esetén a szerkezet, illetve a környező szövet megfelelően reagál az idegen anyag jelenlétére [7]. A kutatások előrehaladásával párhuzamosan a biokompatibilitással kapcsolatos fogalmaink is átalakultak. Ma már általánosan elfogadott, hogy a szerkezet válaszkülsőjének – gyulladás, az idegen test szeparációja – mértéke, ennek megfelelően a polimer biokompatibilitása is széles skálán változhat. Tovább bonyolítja a kérdést, hogy megkülönböztethetünk ún. felületi, illetve szerkezeti biokompatibilitást [8]. Előbbi felel meg a biokompatibilitás hagyományos fogalmának, így a polimer kémiai felépítésével kapcsolatos, míg utóbbi azt jelenti, hogy az eszköz mechanikai tulajdonságai igazodnak a környező szövetéhez. Csontszövet pótlásához merev vázanyagokra, bőr, illetve vérerek esetében rugalmas elasztomerekre, míg idegszövetekhez rendkívül lágy, képlékeny anyagokra van szükség. A mechanikai jellemzők, elsősorban a rugalmassági modulusz (merevség) jelentős eltérése könnyen a környező szövet gyulladásához vezethet, emellett sok esetben megakadályozza, hogy az implantátum megfelelően betöltse funkcióját. Figyelemreméltó módon az adott sejtek szaporodása is elsősorban a szövethez hasonló mechanikai jellemzőkkel rendelkező vázanyagokon valósul meg megfelelő mértékben [5].

A fizikai tulajdonságok mellett legalább ilyen fontosak a felületi jellemzők, amelyek meghatározzák az eszköz sejtekkel való kölcsönhatását. Mindez főként az alapanyag kémiai szerkezetétől függ, de biológiailag aktív molekulákkal, például peptid

dekkel hatékonyan módosítható, elsősorban laboratóriumi körülmények között. Testen belüli alkalmazás esetében problémát jelent, hogy a szerkezetben található fehérjék is megkötődnek a vázanyag felületén, ezáltal módosítják annak tulajdonságait. Megfelelő módosítás esetén ugyanakkor kontrollálható, mely molekulák kötődnek meg a felületen, ezáltal a sejtekkel való kölcsönhatás meghatározható [5].

A biodegradálható polimerek esetében emellett számos egyéb szempontot is figyelembe kell vennünk [9]:

- a lebomlás ütemének igazodnia kell a felhasználáshoz,

- a bomlás során képződő anyagok nem lehetnek toxikusak, illetve
- fel kell szívódnia, vagy a kiválasztással távozniuk kell a szervezetből.

Esetenként a fenti tényezők összefüggnek. Túl gyors degradáció a bomlási melléktermékek felhalmozódásához vezethet, ami fokozza azok káros hatásait [5]. Mindez jelentősen korlátozza a felhasználható alapanyagok körét.

## 2.2. Alapanyagok

Definíció szerint, a biopolimerek megújuló forrásból állíthatók elő, vagy biológiai úton, viszonylag rövid idő alatt lebonthatók, de számos típusuk mindkét feltételnek megfelel. Bár a megújuló nyersanyagforrás számos környezeti előnnyel jár, a gyógyászati felhasználás szempontjából nem elsőrendű szempont. Két lényeges tulajdonságuknak köszönhetően, a biopolimerek rendkívül fontosak az orvostudomány számára: biodegradálhatóságuk mellett legnagyobb előnyük, hogy kémiai felépítésük miatt az élő szövetekkel többnyire jól összeférhetők, azaz biokompatibilisek.

A vázanyagok alapanyagaként mind szintetikus, mind természetes biopolimereket megtalálhatunk. Utóbbiak előnye, hogy a kémiai szerkezet megtervezésével tulajdonságaikat is tetszés szerint módosíthatjuk. A természetes polimerek egyedi szerkezete és tulajdonságai ugyanakkor az orvosi felhasználásokban gyakran felülmúlják ezeket. A leggyakrabban alkalmazott szintetikus, lebontható polimerek a politejsav (PLA), a poliglikolsav (PGA) és homopolimerjeik (PLGA), amelyeket hosszú ideje használnak a gyógyászatban, többek között sebvarrófonalak alapanyagaként [10]. A több évtizedes tapasztalatnak is köszönhető, hogy a vázanyagokként a szövettenyésztésben is elterjedtek [11], annak ellenére, hogy bomlásuk során savas melléktermékek keletkeznek, amelyek – ha kis mértékben is – de hátrányosak a testen belüli alkalmazások esetében. További előnyük, hogy a bomlás sebessége, illetve a vázanyag tulajdonságai egyszerűen szabályozhatók a komonomerek arányának változtatásával. Az említettek mellett gyakran használt lebomló polimerek a poliuretánok, a különböző poli(β-hidroxialkanoát)ok, mint a poli(β-hidroxibutirát) (PHB), valamint a poli(ε-kaprolakton) (PCL). Utóbbit először az 1930-as években állítottak elő [12]. Tömeges használata a '70-es években kezdődött, amikor a különböző biopolimerek előtérbe kerültek. A kezdeti sikerek után erős visszaesés volt tapasztalható, elsősorban a PCL lassú lebomlásának köszönhetően; a modern orvostudományi alkalmazások megjelenésével azonban ismét az érdeklődés középpontjába került [13]. Több projektben alkalmazzuk ezt a biopolimert: PCL alapú vázanyagok mellett bőr alá

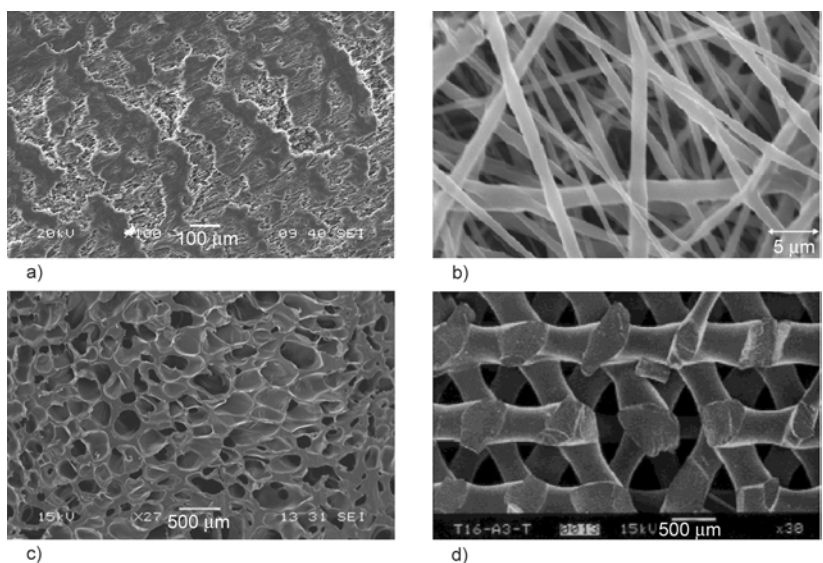
ültethető hatóanyag-leadó implantátumok fejlesztésén is dolgozunk.

Az orvostudomány számára fontos természetes alapú polimerek többek között a kollagén és a kitozán: biokompatibilisek, egyszerűen módosíthatók és feldolgozhatók [5]. A kollagén természetes formában is megtalálható az élő szervezetekben, az extracelluláris mátrixban, ennél fogva a sejtekkel való kölcsönhatása rendkívül jó, és hatékonyan segíti a szövetek növekedését. A kitozánt egy másik természetes polimerből, kitinből állítják elő. Módosított formában közel semleges kémhatású (pH = 7,4), vizes közegben feloldható, ezért elterjedten alkalmazzák injektálható vázanyagként, pl. ízületi problémák kezelésében. Az injektálható eszközök különösen előnyösek lehetnek, tekintettel arra, hogy maga a beavatkozás rendkívül kíméletes. Gyakran alkalmazott természetes polimerek még a selyem, a zselatin és a hialuronsav.

## 2.3. Pórusos vázanyagok előállítása

A megfelelő pórusszerkezet kialakítására számos módszert alkalmaznak. Ezek közül az egyik legegyszerűbb, egyben a legkorábban megjelent eljárás valamely komponens szelektív kioldása egy összetett rendszerből. Ehhez a kioldást megelőzően megfelelő fázisszerkezet létrehozása a cél, amire szintén több lehetőség áll rendelkezésre. Az oldószeres eljárások – folyadék-folyadék [14], illetve termikusan indukált fázisszeparáció [15], fagyasztva szárítás [16] – hátránya, hogy általában igen körülményesek, a kívánt szerkezet kialakításához számos technológiai lépésre, illetve szerves oldószerek alkalmazására van szükség. Ezekben az esetekben a szelektíven eltávolított fázis maga az oldószer. Lehetőség van szilárd anyagok, ún. porogének bekeverésére, majd kioldására is. Az esetek többségében vízben oldódó porogéneket, konyhasót, cukrot vagy poli(etilén-glikol)t alkalmaznak. Egyik projektünkben is hasonló módszert használunk: polikaprolakton alapú porózus szerkezeteket hozunk létre keményítővel való társítás és szelektív oldás útján. A 2a. ábrán az így létrehozott PCL vázanyag szerkezete látható. Célunk a megfelelő pórusszerkezet kialakítása; vizsgáljuk a pórusok méretét és méreteloszlását, valamint a vázanyagok mechanikai tulajdonságait a feldolgozási paraméterek függvényében.

A kutatásokban gyakran alkalmazott módszer az elektrosztatikus szálképzés (electrospinning), amely természetes és szintetikus szálak előállítására gyakran használt technológia. Lényege, hogy polimer oldatból (ritkábban ömledékből) elektromos áram segítségével állít elő szubmikronos méretű szálakat. A berendezés három fő részből áll: a nagyfeszültségű tápegységből, a hozzá kapcsolódó fémcsővégből és a földelt gyűjtőlemezből [20]. Működésének alapja, hogy a kapilláris fémcső végén



2. ábra. Különböző eljárásokkal előállított polikaprolakton vázanyagok. a) szelektív kioldás, b) elektrosztatikus szálképzés [17], c) habosítás [18], d) gyors prototípusgyártás [19]

megjelenő polimer csepp kúpos alakot vesz fel (ún. Taylor-kúp) a feltöltődés hatására. Amikor a kúpfelszínen összegyűlt töltések által kifejtett tasztító erő meghaladja a felületi feszültségből adódó visszatartó erőt, egy feltöltött folyadéksugár lép ki a kúp hegyéről a földelt gyűjtőlemez felé. Ez a kilépő sugár a felületi töltések hatására annyira megnyúlik, hogy szubmikronos méretű lesz, és az oldószer pillanatszerűen elpárolog. Két típusa terjedt el: a vertikális és a horizontális elrendezésű (3a. és 3b. áb-

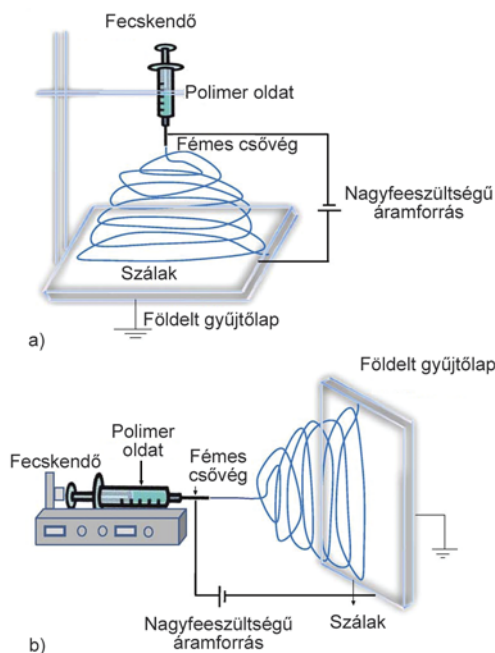
rák) elektrosztatikus szálképző egység [20].

A módszer hátránya, hogy a szálképzés szerves oldószerek használatát igényli, és a pórusszerkezet nehezen kontrollálható. A szálak átmérője számos tényezőtől függ, többek között az oldat viszkozitásától, felületi feszültségétől és vezetőképességétől, valamint az adagolás sebességétől és az alkalmazott feszültségtől. Egy elektrosztatikus szálképzéssel létrehozott vázanyag szerkezete a 2b. ábrán látható.

A pórusos szerkezetet kialakíthatjuk habosítással is, akár kémiai, akár fizikai úton. Különös jelentőséggel bír a szuperkritikus szén-dioxiddal ( $\text{scCO}_2$ ) történő habosítás, amely számos előnnyel rendelkezik. A  $\text{scCO}_2$  a legtöbb polimerben jól oldó-

dik, diffúziója gyors, így segítségével egyrészt hatékonyan vihetünk be kismolekulájú anyagokat, másrészt a nyomás csökkentésével a műanyag ömledék állapotban habosítható, ezáltal egy lépésben történhet meg a kívánt vázszerkezet kialakítása, valamint az alapanyag impregnálása hatóanyagokkal [18]. A pórusszerkezet egyszerűen alakítható a hőmérséklet, illetve a nyomás változtatásával. Egy ilyen vázanyag szerkezetét mutatja be a 2c. ábra.

A gyors prototípusgyártás (rapid prototyping, RPT) során 3D-s CAD-modellek, CT- vagy MRI-képek közvetlen felhasználásával állítanak elő fizikai modelleket, illetve prototípus alkatrészeket. Az ilyen eljárásoknál az adott modell vékony, vízszintes keresztmetszeit építjük össze, rétegről rétegre alakítva ki a terméket [21]. Többféle csoportosítás lehetséges: anyag és alakadás szerint is nagyon sok különböző technikát különíthetünk el. Ide sorolhatjuk többek közt a 3D nyomtatást és a szelektív lézeres szinterezést, valamint a mikroextrúziót, illetve annak egyszerűsített változatát, az ömledékleválasztásos formázást (fused deposition modeling, FDM), amelyek mind vázanyagok előállítására is használatosak. E módszerek előnye, hogy jól kontrollálható a kialakuló szerkezet (2d. ábra), a porozitás és a pórusméret is, mivel rétegenként építjük fel a kívánt vázanyagot. A hátrányok közé tartozik, hogy a jó méretpontosságú berendezések igen drágák, emellett a felhasználható anyagok köre gyakran korlátozott. Az orvostudományban használható vázanyagok gyártására jelenleg leginkább a mikroextrúzió alapuló módszerek felelnek meg, amelyekkel gyakorlatilag tetszőleges műanyag ömledéket (esetenként oldatot) feldolgozhatunk, így a termék mechanikai, illet-



3. ábra. Elektrosztatikus szálképzés. a) vertikális, b) horizontális elrendezés [20]



4. ábra. BioScaffolder mikroextrúziós berendezés

ve fizikai-kémiai tulajdonságait a felhasználásnak megfelelően alakíthatjuk. A mikroextrúziós berendezés valójában egy 3D-s pozicionálóval ellátott extruder (4. ábra). A módszerrel elérhető méretpontosság  $\pm 25 \mu\text{m}$  nagyságrendjébe esik, ami már elfogadhatónak mondható, hiszen közel egy nagyságrenddel kisebb, mint a legtöbb vázanyag esetén elvárt optimális pórusátmérő.

### 3. Összefoglalás

A szövettenyésztést, illetve a szövetek regenerálódását segítő vázanyagok rendkívül fontosak a modern orvostudomány számára. Bár az eszközök hatékonyságát meghatározó tényezők meglehetősen összetettek, és számos probléma vár megoldásra, az intenzív kutatásoknak köszönhetően a jövőben további előrelépés várható ezen a területen, amelyhez, reményeink szerint, a tanszékünkön folytatott munka is hozzájárulhat.

*A szerzők köszönetüket fejezik ki az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok (OTKA K 101124), valamint a Forbioplast (212239) FP7 keretprogram anyagi támogatásáért.*

### Irodalom

- [1] Kalácska, G.: Orvostechnikai műanyag félkész termékek, Műanyagipari Szemle, 2008/5.
- [2] Ramakrishna, S.; Mayer, J.; Wintermantel, E.; Leong, K. W.: Biomedical applications of polymer-composite materials: a review, Compos. Sci. Tech., 61, 1189–1224 (2001).
- [3] Guelcher, S. A.: Biodegradable polyurethanes: Synthesis and applications in regenerative medicine, Tissue Eng B., 14, 3–17 (2008).
- [4] Dhandayuthapani, B.; Yoshida, Y.; Maekawa, T.; Kumar, S. D.: Polymeric scaffolds in tissue engineering application: A review, Int. J. Polym Sci, 2011.
- [5] Shoichet, M. S.: Polymer scaffolds for biomaterials applications, Macromolecules, 43, 581–591 (2010).
- [6] Reinwald, Y.; Johal, R. K.; Ghaemmaghami, A. M.; Rose, F. R. A. J.; Howdle, S. M.; Shakesheff, K. M.: Interconnectivity and permeability of supercritical fluid-

foamed scaffolds and the effect of their structural properties on cell distribution, Polymer, 55, 435–444 (2014).

- [7] Black, J.; Hastings, G. W.: Handbook of biomaterials properties, London, UK: Chapman and Hall, 1998.
- [8] Wintermantel, E.; Mayer, J.: Anisotropic biomaterials strategies and development for bone implants. In: Wise, D. L.; Trantolo, D. J.; Altobelli, D. E.; Yaszemski, J. D.; Gresser, J. D.; Schwartz, E. R. eds. Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering, Part B-1, New York, USA: Marcel Dekker, 3–42, 1995.
- [9] Lloyd, A. W.: Interfacial bioengineering to enhance surface biocompatibility, Med Device Technol., 13, 18–21 (2002).
- [10] Ueda, H.; Tabata, Y.: Polyhydroxyalkanonate derivatives in current clinical applications and trials, Adv. Drug Delivery Rev., 55, 501–518 (2003).
- [11] Lavik, E. B.; Klassen, H.; Warfvinge, K.; Langer, R.; Young, M. J.: Fabrication of degradable polymer scaffolds to direct the integration and differentiation of retinal progenitors, Biomaterials, 26, 3187–3196 (2005).
- [12] Van Natta, F. J.; Hill, J. W.; Carruthers, W. H.: Polymerization and ring formation,  $\epsilon$ -caprolactone and its polymers, J. Am. Chem. Soc., 56, 455–459 (1934).
- [13] Woodruff, M. A.; Hutmacher, D. W.: The return of a forgotten polymer – Polycaprolactone in the 21<sup>st</sup> century, Prog. Polym. Sci., 35, 1217–1256 (2010).
- [14] Shokrolahi, F.; Mirzadeh, H.; Yeganeh, H.; Daliri, M.: Fabrication of poly(urethane urea)-based scaffolds for bone tissue engineering by a combined strategy of using compression moulding and particulate leaching methods, Iranian Polym. J., 20, 645–658 (2011).
- [15] Pavia, F. C.; La Carrubba, V.; Brucato, V.: Polymeric scaffolds based on blends of poly-L-lactic acid (PLLA) with poly-D-L-lactic acid (PLA) prepared via thermally induced phase separation (TIPS): demixing conditions and morphology, Polym. Bull., 70, 563–578 (2013).
- [16] Wu, X.; Liu, Y.; Li, X.; Wen, P.; Zhang, Y.; Long, Y.; Wang, X.; Guo, Y.; Xing, F.; Gao, J.: Preparation of aligned porous gelatin scaffolds by unidirectional freeze-drying method, Acta Biomater., 6, 1167–1177 (2010).
- [17] Thomas, V.; Jose, M. V.; Chowdhury, S.; Sullivan, J. F.; Dean, D. R.; Vohra, Y. K.: Mechano-morphological studies of aligned nanofibrous scaffolds of polycaprolactone fabricated by electrospinning, J. Biomater Sci. Polym. Ed., 17, 969–984 (2006).
- [18] Fanovich, M. A.; Jaeger, P.: Sorption and diffusion of compressed carbon-dioxide in polycaprolactone for the development of porous scaffolds, Mater. Sci. Eng. C., 32, 961–968 (2012).
- [19] Hutmacher, D. W.; Schantz, T.; Zein, I.; Ng, K. W.; Teoh, S. H.; Tan, K. C.: Mechanical properties and cell cultural response of polycaprolactone scaffolds designed and fabricated via fused deposition modeling, J. Biomed. Mater. Res., 55, 203–216 (2001).
- [20] Bhardwaj, N.; Kundu, S. C.: Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique, Biotech. Adv., 28, 325–347 (2010).
- [21] Abdelaal, O.; Darwish, S. M.: Fabrication of tissue engineering scaffolds using rapid prototyping techniques, World Acad. Sci. Eng. Technol., 5, 1325–1333 (2011).