

# PLA-zselatin keverék szálak előállítása elektromos szálhúzással, szövettenyésztés céljára

A gyógyítás egyik legnagyobb kihívása a funkciójukat sérülés, vagy betegség következtében ellátni képtelen szervek, szövetek pótlása, helyettesítése. A transzplantációs beavatkozások számos komplikációval járhatnak, illetve a rendelkezésre álló szervek száma korlátozott, így az orvoslásban évek óta jelentős figyelmet szentelnek a mesterséges szövettenyésztésnek. Kutatómunkánk során olyan polilaktosav (PLA)/zselatin keverék szálakat állítottunk elő elektromos szálképzéssel, melyek ötvözik a szintetikus biopolimer mechanikai tulajdonságait a zselatin sejtek megtapadását elősegítő jellegével, és alkalmasak lehetnek mesterséges szövettenyésztési célokra. Vizsgáltuk a komponensek jelenlétét és mennyiségét a kialakított instabil emulziókból képzett szálakban, a szálak átlagos vastagságát, morfológiáját és szerkezetét, valamint mechanikai tulajdonságait.

One of the greatest challenges of regenerative medicine is to heal or replace injured organs and tissues. Transplantation surgeries may involve numerous risks and complications and the amount of available tissues and organs is limited. Medicine and scientific interest turned to tissue engineering because of these drawbacks since years. In this study we prepared poly(lactic acid) (PLA)/gelatin based fibers with electrospinning, combining mechanical properties of the synthetic biopolymer with cell attach behavior of gelatin. The product may be applied as scaffold material for tissue engineering applications. We proved the presence and the amount of poly(lactic acid) and gelatin in products, examined the diameter, morphology and structure of electrospun fibers and measured their mechanical properties.

## Bevezetés

### A mesterséges szövettenyésztés

A hagyományos transzplantációs eljárások fent említett hátrányaira a jövőben a mesterséges szövettenyésztés nyújthat megoldást [1]. A technika három pillére a regenerálandó szövetet felépíteni képes differenciálatlan sejtek, az ezek működését és szaporodását elősegítő anyagok, illetve a kialakítandó szövet támasztását szolgáló vázanyagok. Ez a váz, vagy más néven scaffold, egy porózus szerkezetű anyag, mely biztosítja, hogy a szövet három dimenzióban növekedhessen.

A pótlandó szövet típusától függően az ideális pórusméret 5-500  $\mu\text{m}$  nagyságú is lehet. A tápanyagok áramlása és a szövet térbeli növekedése szempontjából fontos, hogy a vázanyag nyitott, összefüggő pórusszerkezettel rendelkezzen, és a porozitása legalább 70-80% legyen [2-3]. Kulcs-

fontosságú, hogy a vázon a szövetet kialakító sejtek képesek legyenek megtapadni és elszaporodni, ami a pórusok átmérőjén és a váz felületének jellegén múlik.

A mesterséges szövettenyésztés kivitelezhető *in vitro* és *in vivo*: mesterséges környezetben és a páciens szervezetén belül is. Fontos követelmény a biokompatibilis scaffoldok használata, amely az élő szervezetben nem vált ki immunreakciót, alapanyaga és bomlástermékei nem toxikusak a sejtekre. Ha a scaffold lényegesen merevebb, keményebb, mint a környező szövetek, akkor azok roncsolódását okozhatja, míg túl kicsi szilárdság esetén összeroppanhat a környező szöveti terhelés hatására. A gyógyítást követő utólagos műtétek elkerülése érdekében praktikus, ha a vázanyag lebomlik a szervezetben, az ehhez szükséges idő pedig összhangban áll a szövet képződésének ide-

jével. Az ideális scaffold nem mérgező, lebomlik és kiürül az élő szervezetből miután betöltötte funkcióját.

#### *A scaffoldok alapanyagai*

A vázanyagok alapanyaga lehet fém, kerámia, továbbá szintetikus vagy természetes polimer. A fémek kiváló mechanikai tulajdonságai akkor előnyösek, ha a helyettesítendő szövet teherviselő funkciót lát el. Alkalmazhatóságuknak azonban határt szab, hogy megfelelő felületkezelés hiányában toxikusak és felületükön a sejtmegetapadás kismértékű. További hátrányuk, hogy a szervezetben nem bomlanak le és a környező szövetek kopását okozhatják. Emiatt csak olyan esetben jelenthetnek megoldást, ahol nem cél a sérült szövet regenerációjának elősegítése, csak a tartó funkció pótlása. Csontpótló implantátumként való alkalmazásuk ma már háttérbe szorult, a koszorúér-tágításra szolgáló stentek azonban ma is többnyire fémekből készülnek.

A biokerámiák mechanikai tulajdonságai (nagy modulus, kopásállóság) szintén előnyt jelentenek, ha a helyettesítendő szövet teherviselő funkciót lát el. Mivel kémiai és szerkezeti hasonlóságot mutatnak a csont ásványi anyagaival, fogorvosi és ortopédiai sebészetben alkalmazzák csontpótlásra, vagy fém implantátumok bevonásra. A csontszövet regenerálásban a legtöbbször alkalmazott kerámiák a csontokban természetes módon is megtalálható anyagok: hidroxipatit (HAP), trikálcium-foszfát (TCP) illetve egyes üveg kerámiák. Nehéz formálhatóságuk, nagy sűrűségük és lebonthatatlanságuk miatt klinikai alkalmazásuk limitált. Kompozit scaffoldokban erősítő komponensként használnak kerámiákat [3-4].

A szintetikus polimerek közül ultra nagy molekulatömegű polietilénből (UHMWPE) csípőprotézist [5], illetve szájüregi beültetésre alkalmas scaffoldokat állítanak elő [6]. Az anyag a szervezet számára inert, jelenléte nem okoz immunválaszt, mechanikai tulajdonságai széles skálán hangolhatók, ugyanakkor felületkezelés hiányában a sejtmegetapadás elenyésző mértékű a polietilénen.

A szintetikus biopolimerek alkalmazása számos előnnyel jár. Mechanikai tulajdonságaik széles tartományt ölelnek fel és könnyen módosíthatók, megtalálhatóak közöttük olyan polimerek, amelyek megfelelő tartást biztosítanak a felépülő szöveteknek anélkül, hogy a környező szövetek roncsolását okoznák. Biokompatibilisek és többségük az élő szervezeten belül lebomlik. Intenzíven kutatott képviselőik az alifás biopoliszterek: politejsav (PLA) [7], poliglikolsav (PGA) [8], poli( $\epsilon$ -kaprolakton) (PCL) [9], a szintetikus és természetes biopolimerek közötti átmenetet képviselő polihidroxialkanoátok (PHA) [10] csoportja és ezek kopolimerei.

A természetes polimerek kiváló biokompatibilitásukból adódóan nagymértékben elősegítik a sejtek megetapadását és elszaporodását, hagyományos módszerekkel viszont nehezen dolgozhatók fel és oldószereik száma is erősen korlátozott. A fehérjék, fehérjeszármazékok (kollagén [11], zselatin [12]) hőérzékenyek, a poliszacharidok (keményítő [13], kitozán [14]) lágyítás nélkül nem ömleszthetők meg, így mindkét anyagfajta esetén kiegészítő technikák alkalmazása szükséges a feldolgozás során. Szerkezetük, összetételük a forrástól függően változó, ebből adódóan az elkészített scaffoldok tulajdonságai nehezebben reprodukálhatóak. Az állati eredetű alapanyagok használata esetén további veszélyt jelent a szervezet megfertőződésének kockázata [15-16].

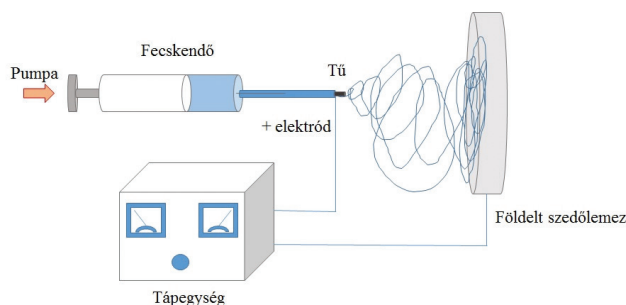
A zselatin a kollagén származéka, ebből fakadóan összetételében és biológiai tulajdonságaiban nagy hasonlóságot mutat a kollagénnel, ami pedig az extracelluláris tér egyik fő alkotó fehérjéje. Ebből fakadóan az anyag felületén a sejtek megetapadása könnyű. A zselatint 18 aminosav építi fel, legnagyobb részben glicint (Gly), alanint (Ala), prolint (Pro) és hidroxiprolint (Hyp) tartalmaz. Kémiai szerkezete nem jellemezhető általános szerkezeti képlettel, csak közelítő aminosav szekvenciával: (-Ala-Gly-Pro-Arg-Gly-Glu-Hyp-Pro-) [17].

#### *Előállítási módszerek, elektromos szálképzés*

Pórusos vázanyagok többféle módszerrel is előállíthatók. A hagyományos, fázis szeparáción [18],

részecske kioldáson [19] és habosításon [15] alapuló módszerek mellett megjelentek a gyors prototípus gyártó, háromdimenziós nyomtatási technikák [20-21], illetve a különböző szálhúzási technikák, köztük az elektromos szálképzés [22]. Ezzel a módszerrel könnyedén állíthatunk elő mikronos, vagy szubmikron vastagságú szálakat, szálal szerkezetű rendszereket, szintetikus és természetes polimerek oldatából, vagy ömledékéből [23].

A módszer lényege, hogy a feldolgozandó polimerből oldatot készítenek, esetleg megömlesztik, majd azt egy adagoló pumpa segítségével állandó sebességgel vezetik át egy kapilláristűn. A tű hegyére a nagyfeszültségű tápegység pozitív pólusát kapcsolják, vele szemben, vagy alatta pedig elhelyezik a földelt szedőlemezt. A fémecske végén megjelenő polimer oldat-, vagy ömledékcsapp a feltöltődés hatására kúpos alakot vesz fel, amit Taylor-kúpnek neveznek. Amikor a kúp felszínén összegyűlt töltések által kifejtett taszító erő meghaladja a felületi feszültségből adódó visszahúzó erőt, egy hirtelen megnyúló, feltöltött folyadéksugár lép ki a Taylor-kúp hegyéről a gyűjtőlemez felé. A kilépő sugár tölcészerű pályát ír le miközben oldószertartalma elpárolog, végül a képződő szál eléri a szedőlemezt, ahol véletlenszerűen egymásra rakódva felhalmozódik az anyag [2, 22, 24]. A szedőlemezen így összegyűjtött úgynevezett nem-szött polimer szálak vastagsága a feldolgozási paraméterek és az alapanyag jellegétől függően változtatható [25-27]. Az elektromos szálképzés legfontosabb elemei az 1. ábrán láthatók.



1. ábra: Az elektromos szálhúzó berendezés fő egységei

A módszer legnagyobb előnye, hogy a felhasználható alapanyagok száma igen nagy, mivel az oldó-

szeres feldolgozás során nem éri hőhatás az alapanyagot [28]. Hagyományos eljárásokkal nehezen, vagy egyáltalán nem elkészíthető, hőérzékeny komponenst tartalmazó polimer keverék, vagy kompozit alapú szálak állíthatók így elő a technikával. További előny, hogy a szálak alkotó szövet szerkezete hasonlít a szervezet extracelluláris térnek felépítésére.

A módszer hátránya elsősorban a szerves oldószerek használatának szükségessége, amivel érintkezésbe kerül az alapanyag. Ez elengedhetetlenné teszi a termék tisztítását, mivel az oldószerek elpárolgása a szálhúzás során sosem teljes. A problémára megoldást jelent az ömledékből történő szálhúzás, ám a módszer jelentősen korlátozza a felhasználható anyagok, anyagkombinációk számát. Noha a szálvastagság könnyen kontrollálható, a szálak közötti pórusok átlagos mérete már nehezebben hangolható. Erre az elektromos szálhúzás közben forgómozgást végző dobszedők jelenthetnek megoldást, amik a megfelelő felületi sebesség elérésekor az érkező szálát elhúzzák, orientált szálrendezést eredményezve. A dobot különböző mértékben megdöntve megváltoztatható az érkező szál orientációjának iránya, és különböző nagyságú pórusok alakíthatók ki.

Az elektromos szálképzés módszerével könnyen képezhetők szintetikus és természetes biopolimer keverék alapú szálak, amelyek ötvözhetik a két anyagcsoport előnyös tulajdonságait [29-30]. Munkánk során egy könnyen hozzáférhető természetes biopolimer, a zselatin adagolásával igyekeztünk növelni a PLA sejtmegekötő képességét és figyeltük, hogyan változik a szálak szerkezete és a termék mechanikai tulajdonságai az összetétel függvényében.

Kísérleti rész

### Alkalmazott anyagok

Kísérleteinkhez Ingeo 4032D típusú politejsavat ( $M_n=88,500$  g/mol) használtunk, melyet a NatureWorks LLC-től vásároltunk. Természetes biopolimerként zselatint alkalmaztunk, amit a Molar Chemicals Kft-től szereztünk be. A po-

limerek feloldása kloroform (1% etanoltartalom) és ecetsav (~1% víztartalom) 50 V/V% arányú keverékében történt, az oldószereket a Molar Chemicals Kft-től szereztük be. A polimereket és oldószereket további kezelés nélkül használtuk fel.

### Oldatkészítés

Az elektromos szálhúzást megelőzően a megfelelő mennyiségű PLA-t 10 cm<sup>3</sup> kloroformban, a zselatint 10 cm<sup>3</sup> ecetsavban oldottuk fel. Az oldatokat ezután folyamatos keverés mellett, 50 °C-on összeöntöttük. A keletkező instabil emulziókat további 1 órán át 50 °C-on kevertettük, majd 50 °C-os szárítószekrénybe helyeztük a szálhúzásig. A kiindulási oldatok –és ezzel az emulziók – oldott anyag tartalmát 0,08-0,14 g/cm<sup>3</sup> (6-10 m/m%) között változtattuk. A kiválasztott töménység megtartása mellett fokozatosan növeltem az elegyek zselatintartalmát 10 V/V%-os lépésközzel haladva 0-100 V/V% tartományban.

### Scaffoldok előállítása

Az elegyeket közvetlenül az elektromos szálképzés előtt 10 percre ultrahangos rázófürdőbe helyeztük. 10 cm<sup>3</sup> emulziót ezt követően fecskendővel szívunk fel, aminek végére 50 cm hosszú vezeték, illetve egy 1 mm átmérőjű adagolótűt rögzítettünk és rákapcsoltuk a tápegység pozitív pólusát. Az adagolótűtől 30 cm-re helyeztük el a földelt szedőlemezt, a fecskendőt pedig automata adagolóba állítottuk. A szálhúzást 25-30 kV feszültség mellett 2-5 cm<sup>3</sup>/óra adagolási sebességgel végeztük a különböző oldatok esetében.

### Vizsgálati módszerek

A szálak morfológiáját és átlagos vastagságát Jeol gyártmányú JSM-6380 LA típusú pásztázó elektronmikroszkóppal készített felvételek alapján jellemeztük. A felvételeket 100x-10,000x-es nagyítási határok és 15 kV gyorsító feszültséggel készítettük. A szálak szerkezetének jellemzéséhez egyes elemi szálak keresztmetszetéről is készítettünk felvételeket. Ezeket a mintákat epoxigyantá-

ba ágyaztuk, majd az elkészült gyantalemezt elváltuk, a vágási felületet lecsiszoltuk, majd a mintákat 1 órára 80 °C-os vízbe helyeztük. A kioldás után visszamaradt üregek formájából következtetünk a zselatin elhelyezkedésére a szálakban.

A zselatin jelenlétének igazolásához infravörös spektroszkópiás méréseket végeztünk egy Bruker Tensor 27 típusú spektrofotométerrel, 4000 – 400 cm<sup>-1</sup> hullámhossztartományon, 2 cm<sup>-1</sup>-es felbontással, 16 ismétléssel. Az előállított szálak valódi zselatintartalmának mennyiségi meghatározásához a mintákból vizes fázisú Soxhlet extrakcióval kioldottuk a természetes polimert és megmértük a szárazra párolt extraháló lombikok tömegét.

A minták mechanikai tulajdonságait Instron gyártmányú 5566 típusú univerzális szakítógéppel határoztuk meg. A befogási távolság 10 mm, a deformáció sebesség 5 mm/perc volt. A méréshez papírkereteket készítettünk, amelyekre rögzíteni tudtuk a szálakat, ilyen módon 2x1 cm-es téglalap alakú próbatesteket állítottunk elő.

Eredmények

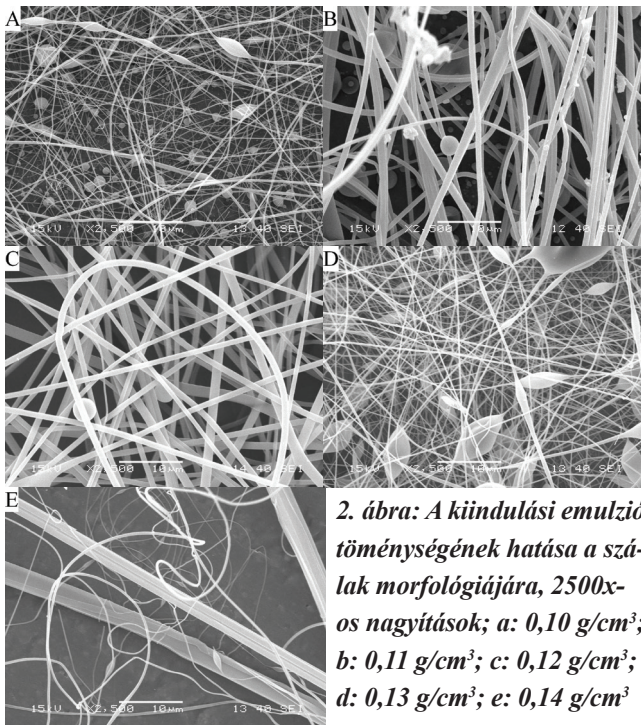
### Kiindulási paraméterek

Az optimalás során kerestük azt az oldattöménységet, amelyből megfelelő mennyiségű és minőségű szál húzható. A vizsgált kiindulási oldatokban a PLA és zselatin mennyiségét egyszerre növeltük, arányuk változatlan (50 m/m%) maradt. A töménység növelése során kapott termékek elektronmikroszkópos felvételei a 2. ábrán láthatók. Az ábrákon látható, hogy az oldott anyag tartalom növelésével a szálvastagság kismértékben növekszik, majd 0,12 g/cm<sup>3</sup> töménységet elérve csökkenésnek indul. 0,14 g/cm<sup>3</sup> oldott anyagtartalom mellett már egymáshoz tapadt szálakat láthatunk. A szálak mellett keletkező gyöngyök a nem megfelelő viszkozitású kiindulási elegyek velejárója; az ideális összetételt elérve számuk jelentősen lecsökken.

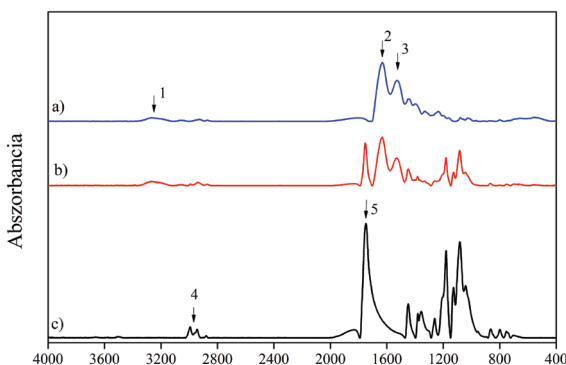
A 0,1 g/cm<sup>3</sup>-nél hígabb oldatokból nem sikerült szálát húznunk, a szedőlemeze csak oldatcseppek jutottak át. 0,11 g/cm<sup>3</sup> (2/b ábra) töménységű kiindulási emulzió esetén a szálak szabályossága



nőtt, a szálak mellett formálódott orsók száma csökkent. Egységes, sima felületű, szálhibáktól mentes szálakat  $0,12 \text{ g/cm}^3$  (2/c ábra) töménységű oldatból sikerült létrehozni. Ezt a töménységet tekintettük a továbbiakban optimális töménységnek. A zselatintartalom növelésének hatását a PLA/zselatin keverék szálakban  $0,12 \text{ g/cm}^3$  összes oldott anyag tartalmú mintákban vizsgáltuk a fenti eredmények alapján.



### A szálak minőségi elemzése

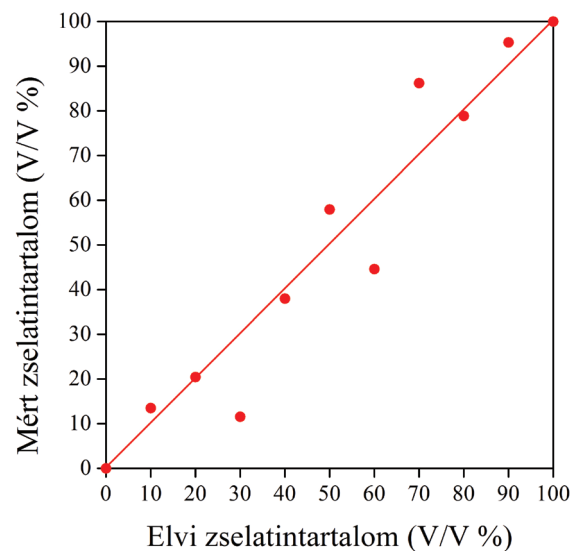


3. ábra: FTIR spektrumok az elkészített szálakról. A minták zselatintartalma: a) 100 V/V%; b) 50 V/V%; c) 0 V/V%

A 0, 50, illetve 100 V/V% zselatint tartalmazó szálak infravörös spektrumait ábrázoltuk a 3. diagramon. Az alapvonal lefutásának jellegéért fel-

tehetően a szálak közé szorult levegő okolható. A zselatin peptid kötésekkel felépülő vegyület. Infravörös spektrumának („a” görbe) kitüntetett csúcsai a  $3277 \text{ cm}^{-1}$  (1) hullámszámnál megfigyelhető széles elnyelési sáv, ami a fehérjeszármazék különböző helyzetű amin csoportjaihoz rendelhető összetett jel, illetve az  $1630 \text{ cm}^{-1}$  (2) és  $1522 \text{ cm}^{-1}$  (3) hullámszámoknál megjelenő amid I és amid II sávok, amik a peptid kötésben résztvevő C=O és C-N csoportok rezgéseire tartozó jelek. A tiszta politejsav infravörös spektrumának („c” görbe) jellemző csúcsai a  $2995 \text{ cm}^{-1}$ ,  $2947 \text{ cm}^{-1}$  és  $2880 \text{ cm}^{-1}$  (4) csúcsok a  $\text{CH}_2$  és  $\text{CH}_3$  csoportok rezgéséhez, az  $1746 \text{ cm}^{-1}$  (5) hullámszámnál megjelenő elnyelési sáv pedig a PLA C=O csoportjaihoz köthető. A tiszta komponensek jellemző csúcsainak megjelenése a keverék infravörös spektrumában („b” görbe) bizonyítja, hogy a szálakban egyidejűleg megtalálható mindkét polimer.

### A szálak mennyiségi elemzése:



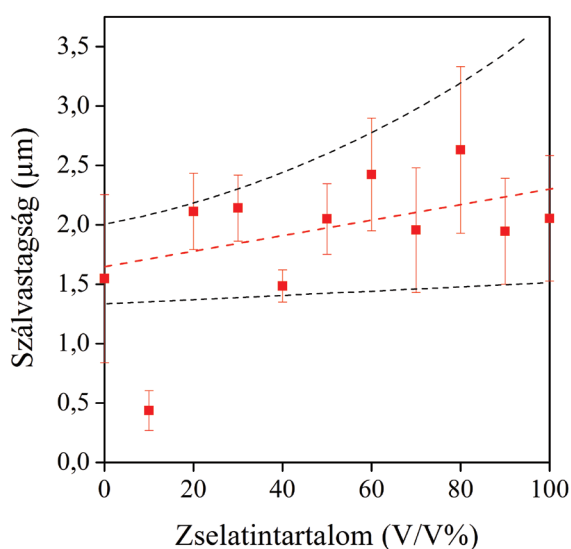
4. ábra: A minták zselatintartalmának mennyiségi jellemzése

Ezt alátámasztják az extrakciós vizsgálatok eredményei. A 4. ábrán látható, hogy a minták tényleges zselatintartalma többé-kevésbé követi a bemért komponensarányt. A 30, 70 és 80 V/V% zselatintartalmú minták kiugró értéke az emulzióból történő szálhúzásból fakadhat, feltételezhe-

tően ezekben az esetekben nem keveredett a két oldatfázis megfelelő mértékben a szálhúzást megelőzően.

#### Szálmorfológiai vizsgálatok eredménye:

Az 5. ábrán a keverék szálak zselatintartalmának függvényében ábrázoltuk a szálak átlagos vastagságát. Látható, hogy a természetes biopolimer arányának növelése a PLA mellett nincs jelentős hatással a szálak vastagságára, csak enyhe növekedést eredményez. 60 V/V%-os zselatintartalom felett viszont az értékek egyre nagyobb szórást mutatnak.

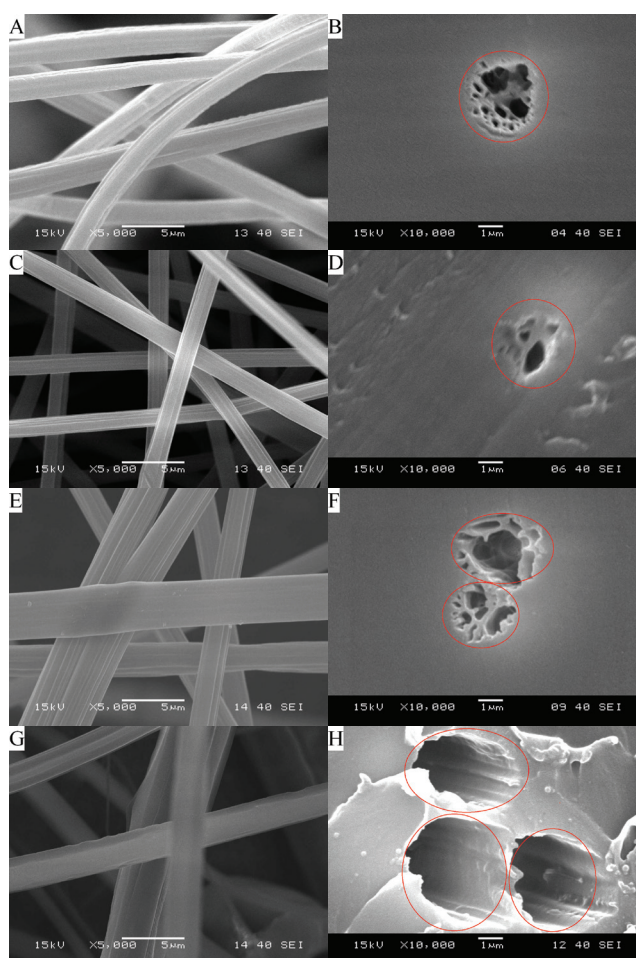


**5. ábra:** A zselatintartalom növelésének hatása a szálvastagságra

A 6. ábrán megfigyelhetők a szálmorfológiában bekövetkező változások, illetve a beágyazott elemi szálak szerkezetében bekövetkező változások a zselatintartalom növekedésének hatására. A kezdetben sima, egyenletes vastagságú szálakban (6/a, c ábrák) egyre több szálhiba, összetapadás, törés jelenik meg a zselatintartalom növelésével (6/e, g ábrák).

A keresztmetszeti képeket szemlélve megfigyelhető, ahogy a zselatin átveszi a folytonos, szálát alkotó fázis szerepét. Az epoxigyantába ágyazott elemi szálak helyeit piros körökkel jelöltem a felvételeken, az ezekben megjelenő üregek a kioldás során távozott zselatin után maradtak vissza. 40

V/V% (6/b, d ábrák) zselatintartalom alatt kisebb, nem egybefüggő lyukak képződtek az elemi szál keresztmetszetében a kioldást követően. Ebből az következik, hogy a zselatin ebben a koncentráció-tartományban cseppeket alkotott a PLA szál belsejében. 60 V/V% zselatintartalomtól egyre inkább egybefüggő, hengeres üregeket találunk a szál keresztmetszet helyén (6/f, h ábrák). Feltételezésünk szerint ennél az összetétel tartománynál már a zselatin alkotta a szálképző, folytonos fázist, a kioldás során pedig a már nem összefüggő PLA cseppek is távoztak a metszetből.

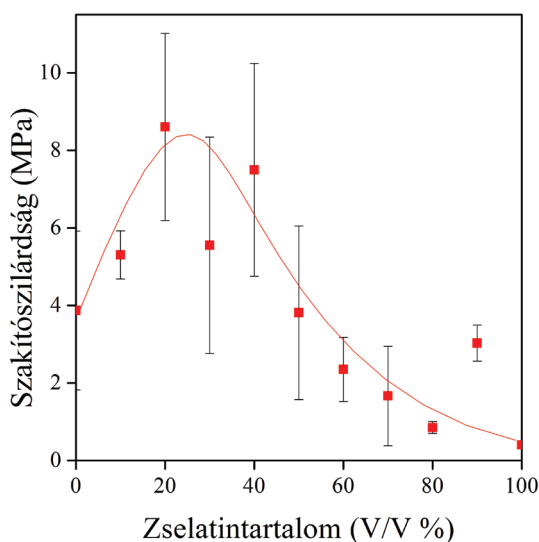


**6. ábra:** Változások a szálmorfológiában és a szálak szerkezetében a zselatintartalom növelésével, a), b): 20 V/V%, c), d): 40 V/V%, e), f): 60 V/V%, g), h) 80 V/V% zselatintartalom mellett, 5000x-es és 10,000x-es nagyítások

#### Mechanikai vizsgálatok eredményei:

A szálak szakítószilárdságának maximumon áthaladó lefutása látható a zselatintartalom függvényében a 7. ábrán. Mivel nem egy-egy elemi szál

szakítottunk el, hanem nem-szőtt szálak összegabalyodó hálós szerkezetét, a mért értékek is a háló deformálhatóságára vonatkoznak. A PLA szálak alkotta háló kezdeti szilárdsága a ridegebb zselatin adagolásával enyhén növekszik. 40 V/V%-nál nagyobb zselatintartalom mellett a szálak szövet szilárdsága csökken. A jelenség hátterében az állhat, hogy miközben a zselatin mind inkább átveszi a szálképző fázis szerepét, annál több hibahely, törés jelentkezik a szálak szerkezetben. A hibák, törések mennyiségének növekedésével lecsökken a valódi teherviselő szálak mennyisége az egyes mintákban. Méréstechnikai problémát jelent továbbá a szálak közötti levegő jelenléte, illetve a szálak nem-szőtt jellege, ami miatt a szálak csak egy bizonyos hányada orientálódott a feszültség irányába.



7. ábra: A zselatintartalom hatása a szakítószilárdságra

### Összefoglalás

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a paraméterek optimális beállítás után sikeresen állítottunk elő politejsav/zselatin keverékszálak rendszerét elektromos szálképzéssel, ami potenciális vázanyag lehet mesterséges szövettenyésztés céljára. Az elektromos szálképzéshez a kloroform és ecetsav 50-50 V/V%-os keverékében feloldott 0,12 g/cm<sup>3</sup> töménységű elegy bizonyult a legjobbnak. Infravörös spektroszkópiával igazoltuk a két polimer egyidejű jelenlétét

a létrehozott szálakban. Extrakciós mérésekkel bizonyítottuk, hogy a diszperz keverékből történő szálhúzás során a legtöbb esetben visszakaptuk a bemért komponensarányokat a szálak mintákban. A pásztázó elektronmikroszkópos felvételek alapján megállapítottuk, hogy a zselatin csak kis mértékben befolyásolta a szálvastagság alakulását, a szálak morfológiáját és a szálak rendszer mechanikai tulajdonságait viszont megváltoztatta. 40 V/V%-os zselatintartalom felett egyre növekvő számú szálhibát és a rendszer mechanikai tulajdonságainak romlását tapasztaltuk, összhangban a fázis inverzió folyamatával. Az eredmények alapján úgy gondoljuk, 30 V/V% zselatintartalomnál nem érdemes tovább növelni a természetes biopolimer mennyiségét a vizsgált rendszerben.

### Hivatkozások

1. S. J. Shieh, J. P. Vacanti, Surgery, 137 (1), 1-7, (2005)
2. P. X. Ma, Mat. Today, 7(5), 30-40, (2014)
3. Fergal J. O'Brien, Mat. Today, 14 (3), 88-95, (2011)
4. B. Dhandayuthapani, Y. Yoshida, T. Maekawa, D. S. Kumar, Int. J. of Pol. Sci., 1-19, (2011)
5. S.M. Kurtz, O.K. Muratoglu, M. Evans, A.A. Edidin, Biomat., 20(18), 1659-1688 (1999)
6. K. Pal, S. Bag, S. Pal, J. Porous. Mat., 15, 53-59, (2008)
7. C. Vaquette, C. Frochot, R. Rahouadj, X. Wang, J. Biomed. Mat. Res B, 86(1), 9-17, (2008)
8. R. Chandra, R. Rustgi, Prog. Polym. Sci., 23, 1273-1335, (1998)
9. AL. Darling, W. Sun, J. Biomed. Mater. Res. B: Appl. Biomat. 70B, 311-317, (2004)
10. M. Rennukka, AA. Amirul, Polym. Bull., 70, 1937-1957, (2013)
11. Yas Maghdouri-White, Gary L. Bowlin, Christopher A. Lemmon, Didier Dréau, Mat. Sci. Eng., C43, 37-44, (2014)
12. Shu-Ying Gu, Zhi-Mei Wang, Jie Ren, Chun-Yan Zhang, Mat. Sci. Eng., C29, 1822-1828, (2009)



13. H. Zhina, N. Jhamak, M. Javad, *Ceramics International*, 41(9)A, 10745-10754, (2015)
14. X. Y. Geng, O.H. Kwon, J.H. Jang, *Biomat.*, 26, 5427, (2005)
15. G. Tarun, B. Ajay, K. Bhawna, K. Sunil, J. Ravi, *IRJP*, 2 (12), 37-42, (2011)
16. Zheng-Ming Huang, Y.Z Zhang, S Ramakrishna, C.T Lim, *Polymer*, 45(15), 5361-5368, (2004)
17. Jiang Yuan, Jian Shen, Inn-Kyu Kang, *Polym. Int.*, 57, 1188-1193, (2008)
18. F.C. Pavia, V. La Carrubba, V. Brucato, *Polym. Bull.*, 70(2), 563-578, (2013)
19. C. P. Barnes, S. A. Sell, E. D. Boland, D. G. Simpson, Gary L., *Adv. Drug Del. Rev.*, 59(14), 1413–1433, (2007).
20. CFX. Lam, X.M. Mo, S.H. Teoh, D.W. Hutmacher, *Mat. Sci. Eng.*, 20, 49–56, (2002)
21. N. R. Zang, R, K. K. Yang, N. Liu, S. T. Yang, *RSC Advances*, 2, 10110–10124, (2012)
22. Jayesh Doshi, Darrell H. Reneker, J. Electrostatics, 35, (2–3) 151-160, (1995)
23. Z.M. Huang, Y.Z. Zhang, M. Kotaki, Ramakrishna, *Comp. Sci. Tech.*, 63, 2223–2253, (2003)
24. N. Bhardway, S. C. Kundu, *Electrospinning, Biotech. Adv.*, 28, 325-347, (2010)
25. D.S1. Katti, K.W. Robinson, F.K. Ko, C.T. Laurencin, J. *Biomed. Mat. Res. B Appl. Biomater.*;70(2), 286-296, (2004)
26. H. Fong, I. Chun, D.H. Reneker, *Polymer*, 40, 4585–4592, (1999)
27. C.J. Thompson, G.G. Chase, A.L. Yarin, D.H. Reneker, *Polymer*, 48, 6913–6922, (2007)
28. S. Ramakrishna, K. Fujihara, W.E. Teo, T. Yong, Z. Ma, R. Ramaseshan, *Mat. Today*, (9) 40–50, (2006)
29. A.K. Ekaputra, G.D. Pretwich, S.M. Cool, D.W. Hutmacher, *Biomacromolecules*, 9, 2097–2103, (2008)
30. C. Yang, X. Wu, Y. Zhao, L. Xu, S. Wei, J. *App. Polym. Sci.*, 121, 3047–3055, (2011)

*Nagy Orsolya<sup>1</sup>, Kirschweng Balázs<sup>1,2</sup>,*

*Imre Balázs<sup>1,2</sup>, Pukánszky Béla<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi  
Egyetem – Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar,*

*Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszék,  
Műanyag és Gumiipari Laboratórium*

*<sup>2</sup>Magyar Tudományos Akadémia  
Természettudományi Kutatóközpont – Anyag- és  
Környezatkémiai Intézet*