

کاربردهای پلیمر PLGA در دندانپزشکی

دکتر رضا مسائلی^{۱†} - دکتر طاهره السادات جعفرزاده کاشی^۲ - دکتر فرهاد شفیع^۱

۱- استادیار گروه آموزشی زیست مواد دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی تهران، تهران، ایران

۲- دانشیار گروه آموزشی زیست مواد دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی تهران، تهران، ایران

Applications of PLGA in Dentistry

Reza Masaeli^{1†}, Tahereh Sadat Jafarzadeh Kashi², Farhad Shafiei¹

1[†]- Assistant Professor, Department of Dental Biomaterials, School of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (r-masaeli@razi.tums.ac.ir)

2- Associate Professor, Department of Dental Biomaterials, School of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Poly (lactic-co-glycolic acid) is a biodegradable polymer which has used in a different fields of medical applications. As PLGA is approved by FDA (food and drug administration) the range of this usage is increasing in comparison to the past. Particularly, PLGA are also developed for the dental field in the form of scaffolds, films, membranes, microparticles, or nanoparticles. PLGA scaffolds have been used to regenerate damaged tissues together with stem cell-based therapy. There is solid evidence that the development of PLGA microparticles and nanoparticles may be beneficial to a wide range of dental fields such as endodontic therapy, dental caries, dental surgery, dental implants, or periodontology. The aim of the current paper was to review the recent advances in PLGA materials and their potential uses in Dentistry via exploring related literature during 2004 till 2016 in Science Direct and PubMed.

Key Words: PLGA, Poly (lactic-co-glycolic acid), Polymer, Dentistry, Microsphere

Journal of Dental Medicine-Tehran University of Medical Sciences 2015;28(3):177-88

† مولف مسوول: نشانی: تهران- انتهای کارگر شمالی بعد از انرژی اتمی- دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران- گروه آموزشی زیست مواد دندانپزشکی
تلفن: ۸۸۰۱۵۹۰۹ نشانی الکترونیک: r-masaeli@razi.tums.ac.ir

چکیده

پلی لاکتیک کو گلایکولیک اسید یک پلیمر زیست تخریب پذیر است که در گستره وسیعی از کاربردهای پزشکی استفاده می‌گردد. پلیمر PLGA به طور ویژه‌ای در زمینه دندانپزشکی در شکل‌های مختلفی از جمله scaffold، ممبران، میکرو ذرات و نانو ذرات ساخته شده‌اند. غشاهای PLGA با نتایج امیدوار کننده‌ای در فرایند درمان ترمیم استخوان به صورت تنها و در ترکیب با مواد دیگر مورد مطالعه قرار گرفته است. Scaffold های PLGA برای بازسازی بافت آسیب دیده به همراه سلول‌های بنیادی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. شواهد قطعی وجود دارد که توسعه نانوذرات PLGA می‌تواند در گستره وسیعی از رشته‌های دندانپزشکی مانند اندودانتیکس، جراحی، ایمپلنت های دندان و پرپودنتولوژی مفید باشد. هدف از این مقاله، مروری بر دستاوردهای اخیر استفاده از PLGA و کاربردهای آن در زمینه دندانپزشکی با جستجوی مقالات مرتبط در بازه زمانی سال‌های ۲۰۰۴ تا ۲۰۱۶ در پایگاه‌های داده ScienceDirect و PubMed بود.

کلید واژه‌ها: پلیمر PLGA، پلی لاکتیک کو گلایکولیک اسید، پلیمر، دندانپزشکی، میکروسفیر

وصول: ۹۴/۰۲/۱۲ اصلاح نهایی: ۹۴/۰۸/۰۱ تأیید چاپ: ۹۴/۰۸/۱۵

مقدمه

مخاط دهان (۷) و یا در فرایند direct pulp-capping مورد استفاده قرار بگیرد (۸،۹). PLGA می‌تواند در درمان پرپودنتال برای دارورسانی آنتی بیوتیک‌ها و کاهش عوارض جانبی عمومی آنتی بیوتیک‌ها (۱۰) و به صورت ایمپلنت دندان (۶) و یا دیسک (۱۰) و یا فیلم مانند (۱۱) مورد استفاده قرار بگیرند.

همچنین بافت کامپوزیت PLGA به صورت ژل در بازسازی استخوان به دلیل زیست تخریب پذیری بسیار بالا کاربرد فراوان دارد (۱۲).

کامپوزیت کریستالی PLG با β TCP در ترمیم ضایعات استخوانی کاربرد فراوانی دارد. این سیمان استخوانی برای رهایش کنترل شده دارو کاربرد دارد. تنها ۴ هفته پس از کاشت، کامپوزیت PLGA و β TCP التهاب به شدت کاهش می‌یابد و به ایجاد یک استخوان جدید و واسکولاریزاسیون نقاط ترمیم شده در فک خرگوش کمک می‌کند (۱۳). علاوه بر این ساختمان PLGA استرلیزه یک ماده مؤثر برای تولید بافت ساخته شده توسط مخاط دهانی است (۷). همچنین این کامپوزیت‌ها به همراه بیوسرامیک‌ها با بهره‌گیری از فاکتورهای رشد درون میکروذرات PLGA، می‌تواند به طور مستقیم در direct pulp capping استفاده شود (۹،۱۴). اگرچه تاکنون مطالعه‌ای

پلی لاکتیکو گلیکو اسید و یا PLGA یکی از پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر سنتتیک است که توسط FDA و اتحادیه اروپا تأیید شده و به صورت موفقیت آمیزی در پزشکی مورد استفاده قرار گرفته است (۱). زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری، انعطاف‌پذیری و داشتن عوارض جانبی کم، مزیت‌های اصلی استفاده از این پلیمر برای کاربردهای پزشکی می‌باشد (۲). سنتزهای اصلی و مکانسیم‌های تخریب در شکل زیر توضیح داده شده‌اند. در این مقاله کاربردهای PLGA در زمینه دندانپزشکی و رابطه بین رشته‌های مختلف دندانپزشکی مانند endodontics، periodontology، جراحی دندان یا ایمپلنت دندان و مواد PLGA مختلف را با جزئیات شرح می‌دهد.

PLGA در دندانپزشکی

امروزه محققین به این جمع‌بندی رسیده‌اند که با توجه به ماهیت و خواص PLGA در گستره وسیعی از کاربردهای دندانپزشکی می‌توانند مفید باشند. این مواد به شکل‌های مختلفی استفاده می‌شوند مثلاً می‌تواند به عنوان یک پیچ ارتوپدی برای ثابت کردن استخوان (۲-۵)، درمان پاتوژن‌ها در بیماری‌های پرپودنتال (۶)، غشاء جایگزین

در خصوص پرکردن مستقیم دندان با PLGA مشاهده نشده است (۹).
از ترکیب پلی استیک اسید کوگلی کولیک از اسید کو-کاپرولاکتون ساخته شده است (۲۳).

ممبران‌های ساخته شدن از PLGA

مطالعه بر روی فک سگ که در آن از این غشاها به تنهایی یا به صورت تقویت شده با تیتانیوم استفاده شده، طی شش ماه انجام شد و همه آن‌ها تراکم استخوان بیشتری را نسبت به استخوان‌های کنترل شده نشان داد. این شرایط چه زمانی که غشا به تنهایی یا در کنار استخوان اتوگراف استفاده شده، وجود داشت (۲۳). مطالعات اخیر با غشاها اصلاح شده بوسیله پلاسمای اکسیژن و نانوذرات سیلیکا، موفقیت در بهبود ۵۹ درصدی رشد بافت استخوان در مقایسه با استفاده تنها از غشا در آزمایش‌های صورت گرفته بر روی جمجمه خرگوش نشان می‌دهند (۲۴).

مطالعات دیگر بر روی رفتار داخلی غشاها دیگر مانند کلاژن، کوپلیمر پلی استید/پلی گلی کولید و کوپلیمر سیتریک اسید تمرکز داشته‌اند. نتایج آنها نشان می‌دهد که تفاوت آماری معنی‌داری میان این غشاها وجود ندارد (۱۶). همچنین غشای کوپلیمری PGA/PLA polyglycolic/polylactic acid نتایج به نسبت مشابهی در مقایسه با کاربرد غشاها کلاژنی از خود نشان می‌دهد (۲۵). علاوه بر این از نظر آماری هنگامی که به جای غشاها PLGA از بافت‌های اتصالی پیوندی استفاده شده، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشده اگرچه گفته می‌شود با افزودن هیدروکسی آپاتیت به غشای پلیمری، نتایج بهتری بدست می‌آید (۲۶). مطالعه اخیر روی ۴۰ بیمار نشان می‌دهد که غشای PLGA این قابلیت را دارد تا با موفقیت ترمیم استخوان را تقویت کند اما کنترل ترمیم، نتایج بهتری در حفظ ضخامت افقی استخوان ترمیم شده نشان می‌دهد و ظهور کمتری از بافت نرم گرانولومی را مشخص می‌کند. در مجموع، افزودن عوامل بهبود دهنده استخوان یا مواد دیگر به غشای PLGA، به نظر می‌رسد باعث اصلاح نتایج در ترمیم بافت استخوان می‌شود (۲۴، ۲۷).

بسیاری از غشاها پلیمری زیست سازگار (موادی که به وسیله بدن تجزیه شده اما نیاز به حذف مکانیکی ندارد) در ترمیم استخوان استفاده می‌شود چراکه اجازه می‌دهند این فرآیند تنها در یک مرحله اتفاق بیفتد به همین دلیل هزینه، درد و پیچیدگی مربوط به عمل جراحی را کاهش می‌دهد (۱۵). ترمیم وسیع‌تر استخوان زمانی که از غشا در عمل‌های پرپودنتال استفاده می‌شود، اهمیت پیدا می‌کند (۱۶). این غشاها با به تنهایی یا در ترکیب با مواد دیگر مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۷، ۱۸).

غشاها PLGA برای ترمیم ضایعات بافت نرم مورد استفاده قرار گرفته است. با قرار دادن این غشاها به عنوان جایگزین بافت نرم، نتایج قابل ملاحظه‌ای در چسبندگی و بهبود ضایعات بافت نرم نیز گزارش شده است (۱۷، ۱۹). اگرچه اخیراً غشاها PLGA بیواکتیو و زیست سازگار در بهبود ترمیم شکستگی استخوان جمجمه خرگوش‌ها استفاده شده است (۱۸). علاوه بر این، افزودن مواد فعال متنوع به این غشاها باعث بهبود نتایج می‌شود (۲۰). بنابراین غشاهایی که با ژل حاوی rhBMP-2 پوشیده شده، برای بازسازی فک و شکستگی‌ها استفاده شده و آنالیزهای بافت شناسی، جذب تدریجی این غشا و جایگزینی‌اش با بافت استخوانی را نشان می‌دهد (۲۱).

همچنین فیلم‌های دولایه هیالورونیک اسید PLGA متصل، برای ترمیم هدایت شده استخوان با سرعتی که می‌تواند ۶۳/۱ درصد نقاط شکستگی استخوان را پوشش دهد، بدون هیچ اثر منفی به طور موفقیت‌آمیز مورد آزمایش قرار گرفته است (۲۲). هیالورونیک اسید PLGA به صورت نانوذرات ۱۵۰ نانومتری سنتز شده و پس از آن در فیلم ترکیبی دولایه HA-PLGA ۳۳ میکرونی که به طور کامل طی ۱۲ هفته تجزیه و جذب شده، استفاده شده است (۲۲). همچنین غشاها زیست سازگار متخلخل ترکیبی برای مداوای ضایعه استخوانی

داربست PLGA

داربست PLGA در حال حاضر به عنوان یک بیومتریال مستقل، حمل کننده سلولی یا وسیله برای دارورسانی استفاده می شود (۲۸). تحقیقات پزشکی در مورد مزایای توسعه این داربست منجر به پیدا کردن بسیاری از کاربردهای منحصر به فرد در زمینه هایی چون ترمیم بافت قلبی (۲۹)، بهبود جراحات (۳۰)، هدایت استخوان برای ترمیم بافت استخوانی (۳۱،۳۲)، رهایش عوامل رشد (۳۳) ژن ها (۳۳) و کشت سلول های وراثتی شد (۳۴،۳۵).

طی سال های گذشته کارهای زیادی در طراحی بافت استخوانی به توسعه ساختارهای قابل تجزیه زیستی با سازگاری پذیری زیستی فوق العاده و خواص مکانیکی بسیار مشابه با بافت طبیعی استخوان اختصاص داشت. این اسکفلدها برای ترمیم بافت های آسیب دیده (۳۶) برای مثال شکل گیری استخوان یا دندانپزشکی ترمیمی (۳۷،۳۸) به همراه درمان براساس کشت سلولی کاربرد دارد (۳۹،۴۰). شکل گیری استخوان نسبت به استفاده تنها از PLGA در مواردی نظیر همراه نمودن پلیمر با پروتئین مورفوژنتیک BMP-2 (۴۱) یا سیمو استاتین (۴۲) بیشتر است. برای تقویت ریج بی دندانی نسبت به ایمپلنت نیز از PLGA به عنوان تقویت کننده نقاط آتروفیک استفاده می شود (۴۳)، و یک پروتئین Osteoinductive همچون rhBMP-2 می تواند مناسب باشد (۴۳). ساکت استخوان پس از خارج شدن دندان PLGA/PEG1 تنها ۴ هفته پس از ایمپلنت، با سرعت قابل توجه تری اصلاح می شوند (۴۴). همچنین در شکستگی های جمجمه موش، ساختار بندی PLGA با سیمو استاتین بارگذاری شده و SDF-1 α بیش از کنترل، باعث پیشرفت قابل توجه ترمیم استخوان می شود (۴۵). علاوه بر این افزودن پروتئین های مورفوژنتیک وراثتی انسانی به ساختار اسفنجی PLGA/ژلاتین، بدون هیچ اثر مقاومتی و یا هرگونه واکنش معکوسی در Alveolar Ridge Augmentation افزایش میزان استخوان سازی را در سگ ها نشان می دهد (۴۶). کامپوزیت ساختاری PLGA/CaP فرآیند ترمیم استخوان (به تنهایی یا در ترکیب با استئوبلاست) مورد

استفاده قرار گرفته است (۵۲-۴۷،۲۸).

بایومواد PLGA به همراه کلسیم فسفات برای ترمیم شکستگی در فک سگ ها به کار گرفته شده و نتیجه میزان استخوان سازی بیشتر، اعم از تعداد تراپکولار و ضخامت تراپکولار بیشتری را نشان می دهد. در کنار PLGA/CaP سایر کامپوزیت ها مانند PLGA/apatite (۵۳) و PLGA/ β -tricalcium phosphate (۵۴) در شکل گیری استخوان اثرات زیستی از خود نشان می دهند (۵۳،۵۴). در سگ ها پس از درمان با rhGDF-5 پوشانده شده بر روی ذرات بتا تری کلسیم فسفات و غوطه وری سازی آن ها در کامپوزیت پلی لاکتیک کو گلی کولیک اسید، میزان بیشتر شکل گیری استخوان و سمیتوم بزرگتر در ترمیم شکستگی مشاهده شده است. همچنین ساختار بندی PLGA به تنهایی یا در ترکیب با سلول ها در تقویت سینوس فک استفاده می شود (۵۵،۵۶). همچنین ساختار PLGA/hydroxyapatite نشان می دهد که توانایی بهبود تکثیر سلولی و تفکیک سلول های مزانشیمی را دارد (۵۷). اضافه کردن سلول های کشتی مغز استخوان به ساختار کلسیم فسفات PLGA شکل گیری استخوان را بیست بار بیشتر از ساختار تنها نشان می دهد. مواد پلیمری به عنوان ساختار برای هدایت سلول های مزانشیمال به منظور ساختن ساختارهایی مشابه با دندان استفاده می شود (۶۱-۵۸).

مواد PLGA برای ترمیم عاج دندان یا تولید ساختارهایی مشابه دندان استفاده شده است. محققان موفق شده اند سلول های پالپ دندان را روی ساختار PLGA کاشته و رشد دهند و این ساختارها در خرگوش ها پیوند داده شده و نشان داده اند که ساختارهایی مشابه osteodentine همچون ساختارهای لوله ای دولایه عمودی موازی هم راستا که مانند عاج دندان لوله ای شکل است، تولید می کنند (۶۲-۶۴). از این گذشته PLGA/تری کلسیم فسفات با سلول های جوانه دندان نیش همچون عاج دندان و بافت پالپ رشد می کند (۶۵).

سلول های پالپ دندانی روی داربست PLGA کاشته شده و روی ساکت های دندان خارج شده موش صحرایی ایمپلنت می شود. پس از

امروزه به منظور ارتقاء میزان اثربخشی داروهای مختلف، آن‌ها را در درون میکروسفیر PLGA بارگذاری می‌کنند. رهایش کنترل شده دارو از این میکروسفیر زیست تخریب پذیر سبب ایجاد کاربردهای ثانویه می‌شود. به عنوان مثال داروی سیمواستاتین که اثربخشی آن در استئواینترگیشن به اثبات رسیده است، در درون میکروسفیر PLGA در ضایعات استخوانی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۸۵).

محدودیت‌های کاربرد PLGA

تا به امروز PLGA وقتی به تنهایی در ترمیم استخوان استفاده شده، دارای نتایج بحث برانگیزی بوده است (۲۷، ۲۵، ۱۶). برخی از نویسندگان معتقدند PLGA اثرات کاربردی محدودی در استخوان و ضایعات فکی دارند (۲۷، ۲۵).

علاوه بر این میکروارگانسیم‌های دهانی همچون *S. mutans*, *E. faecalis*, *P. nigrescens*, *P. gingivalis*, (*S. sanguis*, and *C. albicans*) در محیط آزمایشگاهی چسبندگی خوبی به داربست PLGA از خود نشان می‌دهند و این می‌تواند باعث عفونت باکتریایی محل ضایعه شود. لذا مطالعات و تحقیقات بیشتری می‌بایست برای کاربرد PLGA در دندانپزشکی صورت گیرد.

نتیجه‌گیری

ترکیبات PLGA به دلیل زیست سازگار بودن در بیشتر زمینه‌های دندانپزشکی از *endodontics* تا *periodontology* و *implantology* به طور موفقی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. نتایج امیدوار کننده در مطالعات آزمایشگاهی و آزمایش‌های انجام شده روی حیوانات زنده پیشنهاد می‌کنند که مطالعات بیشتری با تمرکز بر کاربرد PLGA در تحقیقات مربوط به دندانپزشکی باید انجام شوند.

۱۰ هفته از ایمپلنت کردن، نتایج بافت‌شناسی شکل گرفتن یک ماتریکس ارگانیک جدید را که به طور پیوسته بر روی دیوارهای کانال جای گرفته، نشان می‌دهد و وجود لایه‌های پیوسته از سلول‌های قطبی یا غیرقطبی، نشان دهنده شکل‌گیری مورفولوژی‌های ستونی یا دوکی شکل است. همچنین فرار گرفتن سلول‌های استرومایی از بافت چربی بر روی داربست PLGA باعث ترمیم استخوان، بهبود لیگامنت و لایه‌های سمتموم می‌شود (۶۶، ۵۶).

تجزیه محصولات PLGA (لاکتیک و گلایکولیک اسید) می‌تواند pH محیط بافت‌ها- به دلیل التهاب یا واکنش‌های ایمنولوژیک بدن - کاهش دهد (۶۷). همچنین تجزیه اسیدی محصولات PLGA این توانایی را دارد تا مانع شکل‌گیری کریستال‌های آپاتیت شده و احتمالاً موجب نقص در روند ترمیم استخوان اطراف ایمپلنت می‌شود (۶۸). خواص آب‌گریزی پلی استرهای زیست تجزیه‌پذیر، اثری منفی بر چسبندگی سلولی آن‌ها دارد (۷۴-۶۹).

میکروسفیر PLGA

اصول استفاده از سیستم رهایش پلیمری برای حفظ غلظت دارو برای مدتی طولانی برای چندین دهه پذیرفته شده است (۷۵). میکروذرات و نانوذرات باتوجه به نتایج انعطاف‌پذیری شان در آماده‌سازی و استفاده، نسبت به روش‌های دیگر برتری دارد (۷۶). چندین کاربرد پزشکی از میکروسفیر PLGA شامل رهایش ژن، درمان ضد سرطان و واکسن‌ها می‌توان نام برد (۷۹-۷۷). همچنین مطالعات موفقی در زمینه کاربردهای میکروسفیر PLGA در بسیاری از زمینه‌های دندانپزشکی مانند درمان بیماری‌های اندودانتیکس (۸۰)، واکسیناسیون به منظور جلوگیری از پوسیدگی (۸۱)، جراحی دندان (۸۳، ۸۲) دندانپزشکی رجنریتیو (۸۴)، و پرودنتولوژی (۸۴) انجام شده است.

منابع:

- 1- Danhier F, Ansorena E, Silva JM, Coco R, Le Breton A, Pr at V. PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications, *J Control Release*. 2012;161(2):505-22.
- 2- Marin E, Brice o MI, Caballero-George C. Critical evaluation of biodegradable polymers used in nanodrugs. *Int J Nanomedicine*. 2013;8:3071-3091.
- 3- Ferretti C. A prospective trial of poly-L-lactic/polyglycolic acid copolymer plates and screws for internal fixation of mandibular fractures. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008;37(3):242-8.
- 4- Park S, Kim JH, Kim IH, Lee M, Heo S, Kim H, Kim EH, Choy YB, Heo CY. Evaluation of poly(lactic-co-glycolic acid) plate and screw system for bone fixation. *J Craniofac Surg*. 2013;24(3):1021-5.
- 5- Stockmann P, B hm H, Driemel O, M hling J, Pistner H. Resorbable versus titanium osteosynthesis devices in bilateral sagittal split ramus osteotomy of the mandible-the results of a two centre randomised clinical study with an eight-year follow up. *Craniofac Surg*. 2010;38(7):522-8.
- 6- Do MP, Neut C, Delcourt E, Certo TS, Siepmann J, Siepmann F. In situ forming implants for periodontitis treatment with improved adhesive properties. *Eur J Pharm Biopharm*. 2014;88(2):342-50.
- 7- Selim M, Bullock AJ, Blackwood KA, Chapple CR, MacNeil S. Developing biodegradable scaffolds for tissue engineering of the urethra. *BJU Int*. 2011;107(2):296-302.
- 8- Gala-Garc a A, Carneiro MB, Silva GA, Ferreira LS, Vieira LQ, Marques MM, et al. In vitro and in vivo evaluation of the biocompatibility of a calcium phosphate/poly(lactic-co-glycolic acid) composite. *Mater Sci Mater Med*. 2012;23(7):1785-96.
- 9- Gala-Garcia A, Teixeira KI, Wykrota FH, Sinisterra RD, Cort s ME. Bioceramic/Poly (glycolic)-poly (lactic acid) composite induces mineralized barrier after direct capping of rat tooth pulp tissue. *Braz Oral Re*. 2010;24(1):8-14.
- 10- Lee FY, Chen DW, Hu CC, Hsieh YT, Liu SJ, Chan EC. In vitro and in vivo investigation of drug-eluting implants for the treatment of periodontal disease. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2011;12(4):1110-5.
- 11- Ahuja A, Ali J, Rahman S. Biodegradable periodontal intra-pocket device containing metronidazole and a moxycillin: formulation and characterization. *Pharmazie*. 2006;61(6):25-29.
- 12- Kim I, Rhee SH. Effects of poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) degradability on the apatite-forming capacity of electrospun PLGA/SiO₂-CaO nonwoven composite fabric. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2010;93(1): 218-26.
- 13- Tamazawa G, Ito A, Miyai T, Matsuno T, Kitahara K, Sogo Y, et al. Gatifloxacin-loaded PLGA and β -tricalcium phosphate composite for treating osteomyelitis. *Dent Mater JI*, 2011;30(3):264-73.
- 14- Zhang W, Walboomers XF, Jansen JA. The formation of tertiary dentin after pulp capping with a calcium phosphate cement, loaded with PLGA microparticles containing TGF- β 1. *J Biomed Mater Res A*. 2008;85(2):439-44.
- 15- Terriza A, Vilches-P rez JI, De la Orden E, Yubero F, Gonzalez-Caballero JL, Gonz lez-Elipse AR, et al. Osteoconductive potential of barrier NanoSiO₂ PLGA

- membranes functionalized by plasma enhanced chemical vapor deposition. *Biomed Res Int*. 2014;4:1-10.
- 16-** Gineste L, Gineste M, Bluche L, Guilhem A, Elefterion A, Frayssinet P, et al. Histomorphometric comparison of three bioabsorbable GTR barrier membranes in the canine model. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005;25(1):61-71.
- 17-** Aimetti M, Pigella E, Romano F. Clinical and radiographic evaluation of the effects of guided tissue regeneration using resorbable membranes after extraction of impacted mandibular third molars. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2007;27(1):51-9.
- 18-** Karfeld-Sulzer LS, Ghayor C, Siegenthaler B, Gjoksi B, Pohjonen TH, Weber FE. Comparative study of NMP preloaded and dip-loaded membranes for guided bone regeneration of rabbit cranial defects. *J Tissue Eng Regen Med*. 2014;12.
- 19-** Aimetti M, Romano F. Use of resorbable membranes in periodontal defects treatment after extraction of impacted mandibular third molars. *Minerva Stomatol*. 2007;56(10):497-508.
- 20-** Kimura A, Watanabe T, Shimizu T, Okafuji N, Mori R, Furusawa K, et al. Bone repair of rabbit mandibular transection using rhBMP-2 and atelocollagen gel. *Eur J Med Res*. 2006;11(8):355-8.
- 21-** Okafuji N, Shimizu T, Watanabe T, Kimura A, Kurihara S, Furusawa K, et al. Tissue reaction to poly (lactic-co-glycolic acid) copolymer membrane in rhBMP used rabbit experimental mandibular reconstruction. *Eur J Med Res*. 2006;11(9):394-6.
- 22-** Park JK, Yeom J, Oh EJ, Reddy M, Kim JY, Cho DW, et al. Guided bone regeneration by poly(lactic-co-glycolic acid) grafted hyaluronic acid bi-layer films for periodontal barrier applications. *Acta Biomater*. 2009;5(9): 3394-403.
- 23-** Matsumoto G, Hoshino J, Kinoshita Y, Sugita Y, Kubo K, Maeda H, et al. Evaluation of guided bone regeneration with poly(lactic acid-co-glycolic acid-co-ε-caprolactone) porous membrane in lateral bone defects of the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2012;27(3):587-94.
- 24-** Castillo-Dali G, Castillo-Oyague R, Terriza A, Saffar JL, Batista A, Barranco A, et al. In vivo comparative model of oxygen plasma and nanocomposite particles on PLGA membranes for guided bone regeneration processes to be applied in pre-prosthetic surgery: a pilot study. *J Dent*. 2014;42(11):1446-57.
- 25-** Stavropoulos A, Sculean A, Karring T. GTR treatment of intrabony defects with PLA/PGA copolymer or collagen bioresorbable membranes in combination with deproteinized bovine bone (Bio-Oss). *Clin Oral Investig*. 2004;8(4):226-32.
- 26-** Belal MH, Al-Noamany FA, El-Tonsy MM, El-Guindy HM, Ishikawa I. Treatment of human class II furcation defects using connective tissue grafts, bioabsorbable membrane, and resorbable hydroxylapatite: A comparative study. *J Int Acad Periodontol*. 2005;7(4):114-28
- 27-** Schneider D, Weber FE, Grunder U, Andreoni C, Burkhardt R, Jung RE. A randomized controlled clinical multicenter trial comparing the clinical and histological performance of a new, modified polylactide-co-glycolide acid membrane to an expanded polytetrafluorethylene membrane in guided bone regeneration procedures. *Clin Oral Implants Res*. 2014;25(2):150-8.
- 28-** Davies JE, Matta R, Mendes VC, Perri de Carvalho PS.

- Development, characterization and clinical use of a biodegradable composite scaffold for bone engineering in oromaxillo-facial surgery. *Organogenesis*. 2010;6(3):161-6.
- 29- Prabhakaran MP, Kai D, Ghasemi-Mobarakeh L, Ramakrishna S. Electrospun biocomposite nanofibrous patch for cardiac tissue engineering. *Biomed Mater*. 2011 Oct;6(5):055001.
- 30- Chen DW, Liao JY, Liu SJ, Chan EC. Novel biodegradable sandwich-structured nanofibrous drug-eluting membranes for repair of infected wounds: an in vitro and in vivo study. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:763-71.
- 31- Doğan A, Demirci S, Bayir Y, Halici Z, Karakus E, Aydin A, et al. Boron containing poly-(lactide-co-glycolide) (PLGA) scaffolds for bone tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2014;44:246-53.
- 32- Wang DX, He Y, Bi L, Qu ZH, Zou JW, Pan Z, et al. Enhancing the bioactivity of Poly(lactic-co-glycolic acid) scaffold with a nano-hydroxyapatite coating for the treatment of segmental bone defect in a rabbit model. *Int J Nanomedicine*. 2013;8:1855-65.
- 33- Ji W, Sun Y, Yang F, van den Beucken JJ, Fan M, Chen Z, et al. Bioactive electrospun scaffolds delivering growth factors and genes for tissue engineering applications. *Pharm Res*. 2011;28(6):1259-72.
- 34- Massumi M, Abasi M, Babaloo H, Terraf P, Safi M, Saeed M, et al. The effect of topography on differentiation fates of matrigel-coated mouse embryonic stem cells cultured on PLGA nanofibrous scaffolds. *Tissue Eng Part A*. 2012;18(5-6):609-20.
- 35- Thevenot PT, Nair AM, Shen J, Lotfi P, Ko CY, Tang L. The effect of incorporation of SDF-1 α into PLGA scaffolds on stem cell recruitment and the inflammatory response. *Biomaterials*. 2010;31(14):3997-4008.
- 36- Holland TA, Mikos AG. Biodegradable polymeric scaffolds. Improvements in bone tissue engineering through controlled drug delivery. *Adv Biochem Eng Biotechnol*. 2006;102:161-85.
- 37- Kang Y, Scully A, Young DA, Kim S, Tsao H, Sen M, et al. Enhanced mechanical performance and biological evaluation of a PLGA coated β -TCP composite scaffold for load-bearing applications *Eur Polym J*. 2011;47(8):1569-1577.
- 38- Zong C, Qian X, Tang Z, Hu Q, Chen J, Gao C, et al. Biocompatibility and bone repairing effects: Comparison between porous poly-lactic-Coglycolic acid and nano-hydroxyapatite/poly(lactic acid) scaffolds. *J Biomed Nanotechnol*. 2014;10(6):1091-104.
- 39- Rodríguez-Lozano FJ, García-Bernal D, Aznar-Cervantes S, Ros-Roca MA, Algueró MC, Atucha NM, et al. Effects of composite films of silk fibroin and graphene oxide on the proliferation, cell viability and mesenchymal phenotype of periodontal ligament stem cells. *J Mater Sci Mater Med*. 2014;25(12):2731-41.
- 40- Hassan KS. Autogenous bone graft combined with polylactic polyglycolic acid polymer for treatment of dehiscence around immediate dental implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;108(5):e19-25.
- 41- Jones AA, Buser D, Schenk R, Wozney J, Cochran DL. The effects of rhBMP-2 around endosseous implants with and without membranes in the canine model. *J Periodontol*. 2006;77(7):1184-93.
- 42- Wu Z, Liu C, Zang G, Sun H. The effect of simvastatin on

- remodelling of the alveolar bone following tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008;37(2):170-6.
- 43- Levin BP. Alveolar ridge augmentation: combining bioresorbable scaffolds with osteoinductive bone grafts in atrophic sites. A follow-up to an evolving technique. *Compend Contin Educ Dent.* 2013;34(3):178-86.
- 44- Iino G, Nishimura K, Omura K, Kasugai S. Effects of prostaglandin E1 application on rat incisal sockets. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008;23(5):835-40.
- 45- Liu YS, Ou ME, Liu H, Gu M, Lv LW, Fan C, et al. The effect of simvastatin on chemotactic capability of SDF-1 α and the promotion of bone regeneration. *Biomaterials.* 2014;35(15):4489-98.
- 46- Kawakatsu N, Oda S, Kinoshita A, Kikuchi S, Tsuchioka H, Akizuki T, et al. Effect of rhBMP-2 with PLGA/gelatin sponge type (PGS) carrier on alveolar ridge augmentation in dogs. *J Oral Rehabil.* 2008;35(9):647-55.
- 47- Beloti MM, Sicchieri LG, de Oliveira PT, Rosa AL. The influence of osteoblast differentiation stage on bone formation in autogenously implanted cell-based poly (lactide-co-glycolide) and calcium phosphate constructs. *Tissue Eng Part A.* 2012;18(9-10):999-1005.
- 48- Beloti MM, Tambasco De Oliveira P, Perri De Carvalho PS, Rosa AL. Seeding osteoblastic cells into a macroporous biodegradable CaP/PLGA scaffold by a centrifugal force. *J Biomater Appl.* 2009;23(6):481-95.
- 49- Sicchieri LG, Crippa GE, de Oliveira PT, Beloti MM, Rosa AL. Pore size regulates cell and tissue interactions with PLGA-CaP scaffolds used for bone engineering *J Tissue Eng Regen Med.* 2012;6(2):155-62.
- 50- Carlo Reis EC, Borges AP, Araújo MV, Mendes VC, Guan L, Davies JE. Periodontal regeneration using a bilayered PLGA/calcium phosphate construct. *Biomaterials.* 2011;32(35):9244-53.
- 51- Ren T, Ren J, Jia X, Pan K. The bone formation in vitro and mandibular defect repair using PLGA porous scaffolds. *J Biomed Mater Res A.* 2005;74(4):562-9.
- 52- Plachokova AS, van den Dolder J, Jansen JA. The bone regenerative properties of Emdogain adsorbed onto poly(D,L lactic- coglycolic acid)/calcium phosphate composites in an ectopic and an orthotopic rat model. *J Periodontal Res.* 2008;43(1):55-63.
- 53- Hayakawa T, Mochizuki C, Hara H, Yang F, Shen H, Wang S, Sato M. In vivo evaluation of composites of PLGA and apatite with two different levels of crystallinity. *J Mater Sci Mater Med.* 2010;21(1):251-8.
- 54- Yoshida T, Miyaji H, Otani K, Inoue K, Nakane K, Nishimura H, et al. Bone augmentation using a highly porous PLGA/ β -TCP scaffold containing fibroblast growth factor-2 *J Periodontal Res.* 2015;50(2):265-73.
- 55- Kwon DH, Bisch FC, Herold RW, Pompe C, Bastone P, Rodriguez NA, et al. Periodontal wound healing/regeneration following the application of rhGDF-5 in a β -TCP/PLGA carrier in critical-size supra-alveolar periodontal defects in dogs. *J Clin Periodontol.* 2010;37(7):667-74.
- 56- Zizelmann C, Schoen R, Metzger MC, Schmelzeisen R, Schramm A, Dott B, et al. Bone formation after sinus augmentation with engineered bone. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18(1):69-73.

- 57- Marei MK, Saad MM, El-Ashwah AM, El-Backly RM, Al-Khodary MA. Experimental formation of periodontal structure around titanium implants utilizing bone marrow mesenchymal stem cells: a pilot study. *J Oral Implantol.* 2009;35(3):106-29.
- 58- Xavier Acasigua GA, Bernardi L, Braghirolli DI, Filho MS, Pranke P, Medeiros Fossati AC. Nanofiber scaffolds support bone regeneration associated with pulp stem cells. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2014;9(4):330-7.
- 59- Karadzic I, Vucic V, Jokanovic V, Debeljak-Martacic J, Markovic D, Petrovic S, et al. Effects of novel hydroxyapatite-based 3D biomaterials on proliferation and osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells. *J Biomed Mater Res A.* 2015;103(1):350-7.
- 60- van Manen EH, Zhang W, Walboomers XF, Vazquez B, Yang F, Ji W, et al. The influence of electrospun fibre scaffold orientation and nanohydroxyapatite content on the development of tooth bud stem cells in vitro. *Odontology.* 2014;102(1):14-21.
- 61- Shirakata Y, Nakamura T, Shinohara Y, Taniyama K, Sakoda K, Yoshimoto T, et al. An exploratory study on the efficacy of rat dedifferentiated fat cells (rDFATs) with a poly lactic-co-glycolic acid/hydroxylapatite (PLGA/HA) composite for bone formation in a rat calvarial defect model. *J Mater Sci Mater Med.* 2014;25(3):899-908.
- 62- Wang X, He H, Wu X, Hu J, Tan Y. Promotion of dentin regeneration via CCN3 modulation on Notch and BMP signaling pathways. *Biomaterials.* 2014;35(9):2720-9.
- 63- Kodonas K, Gogos C, Papadimitriou S, Kouzi-Koliakou K, Tziafas D. Experimental formation of dentin-like structure in the root canal implant model using cryopreserved swine dental pulp progenitor cells. *J Endod.* 2012;38(7):913-9.
- 64- El-Backly RM, Massoud AG, El-Badry AM, Sherif RA, Marei MK. Regeneration of dentine/pulp-like tissue using a dental pulp stem cell/poly(lactic-co-glycolic) acid scaffold construct in New Zealand white rabbits. *Aust Endod J.* 2008;34(2):52-67.
- 65- Zheng L, Yang F, Shen H, Hu X, Mochizuki C, Sato M, et al. The effect of composition of calcium phosphate composite scaffolds on the formation of tooth tissue from human dental pulp stem cells *Biomaterials.* 2011;32(29):7053-9.
- 66- Akita D, Morokuma M, Saito Y, Yamanaka K, Akiyama Y, Sato M, et al. Periodontal tissue regeneration by transplantation of rat adipose-derived stromal cells in combination with PLGA-based solid scaffolds. *Biomed Res.* 2014;35(2):91-103.
- 67- Yoon SJ, Kim SH, Ha HJ, Ko YK, So JW, Kim MS, et al. Reduction of inflammatory reaction of poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) using demineralized bone particles. *Tissue Eng Part A.* 2008;14(4):539-47.
- 68- Rhee SH, Lee SJ. Effect of acidic degradation products of poly(lactic-co-glycolic)acid on the apatite-forming ability of poly(lactic-co-glycolic)acid-siloxane nanohybrid material *J Biomed Mater Res A.* 2007;83(3):799-805.
- 69- Campos DM, Gritsch K, Salles V, Attik GN, Grosogeat B. Surface entrapment of fibronectin on electrospun PLGA scaffolds for periodontal tissue engineering. *Biores Open Access.* 2014;3(3):117-26.
- 70- Liu H, Slamovich EB, Webster TJ. Less harmful acidic degradation of poly (lactic-co-glycolic acid) bone tissue engineering scaffolds through titania nanoparticle addition. *Int J Nanomedicine.* 2006;1(4):541-5.

- 71- Xie S, Zhu Q, Wang B, Gu H, Liu W, Cui L, Cen L, Cao Y, et al. Incorporation of tripolyphosphate nanoparticles into fibrous poly(lactide-co-glycolide) scaffolds for tissue engineering. *Biomaterials*. 2010;31(19):5100-9.
- 72- Ji W, Yang F, Seyednejad H, Chen Z, Hennink WE, Anderson JM, van den Beucken JJ, et al. Biocompatibility and degradation characteristics of PLGA-based electrospun nanofibrous scaffolds with nanoapatite incorporation. *Biomaterials*. 2012;33(28):6604-14.
- 73- Kim IA, Rhee SH. Apatite coating of electrospun PLGA fibers using a PVA vehicle system carrying calcium ions. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2010;21(8-9):1127-41.
- 74- Al-Ahmad A, Schubert C, Carvalho C, Thoman Y, Wittmer A, Metzger M, et al. Comparison of bacterial adhesion and cellular proliferation on newly developed three-dimensional scaffolds manufactured by rapid prototyping technology. *J Biomed Mater Res A*. 2011;98(2):303-11.
- 75- Wang Y, Yang X, Liu W, Zhang F, Cai Q, Deng X. Controlled release behaviour of protein-loaded microparticles prepared via coaxial or emulsion electrospray. *J Microencapsul*. 2013;30(5):490-7.
- 76- Xu Q, Hashimoto M, Dang TT, Hoare T, Kohane DS, Whitesides GM, et al. Preparation of monodisperse biodegradable polymer microparticles using a microfluidic flow-focusing device for controlled drug delivery. *Small*. 2009;5(13):1575-81.
- 77- ntra J, Salem AK. Fabrication, characterization and in vitro evaluation of poly(D,L-lactide-co-glycolide) microparticles loaded with polyamidoamine-plasmid DNA dendriplexes for applications in nonviral gene delivery. *J Pharm Sci*. 2010;99(1):368-84.
- 78- Farazuddin M, Sharma B, Khan AA, Joshi B, Owais M. Anticancer efficacy of perillyl alcohol-bearing PLGA microparticles. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:35-47.
- 79- Pawar D, Goyal AK, Mangal S, Mishra N, Vaidya B, Tiwari S, et al. Evaluation of mucoadhesive PLGA microparticles for nasal immunization. *AAPS J*. 2010 Jun;12(2):130-7.
- 80- Sousa FF, Luzardo-Alvarez A, Pérez-Estévéz A, Seoane-Prado R, Blanco-Méndez J. Development of a novel AMX loaded PLGA/zein microsphere for root canal disinfection. *Biomed Mater*. 2010;5(5):055008.
- 81- Zhao H, Wu B, Wu H, Su L, Pang J, Yang T, et al. Protective immunity in rats by intranasal immunization with *Streptococcus mutans* glucan-binding protein D encapsulated into chitosan-coated poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres. *Biotechnol Lett*. 2006;28(16):1299-304.
- 82- Han Y, Zeng Q, E L, Wang D, He H, Liu H. Sustained Topical delivery of insulin from fibrin gel loaded with poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres improves the biomechanical retention of titanium implants in type 1 diabetic rats. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(10):2299-308.
- 83- Han Y, Zhang X, Lingling E, Wang D, Liu H. Sustained local delivery of insulin for potential improvement of peri-implant bone formation in diabetes. *Sci China Life Sci*. 2012;55(11):948-57.
- 84- Mundargi RC, Srirangarajan S, Agnihotri SA, Patil SA, Ravindra S, Setty SB, et al. Development and evaluation of novel biodegradable microspheres based on poly(D,L-lactide-co-glycolide) and poly(ϵ -caprolactone) for controlled delivery of doxycycline in the treatment of human periodontal pocket: in vitro and in vivo studies. *J Control Release*. 2007;119(1):59-68.

- 85- Masaeli R, Kashi J, Sadat T, Dinarvand R, Tahriri M, Rakhsan V, et al. Preparation, Characterization and Evaluation of Drug Release Properties of Simvastatin-loaded PLGA Microspheres. Iran J Pharm Res. 2016; 15(1):205-11.