

Antibacterial Polyurethanes in Biomedical Applications

Seyed Kazem Mousavi, Fatemeh Shokrolahi*, Farhid Farahmandghavi,
Parvin Shokrollahi

Faculty of Science, Iran Polymer and Petrochemical Institute, P.O.Box 14975-112,
Tehran, Iran

Received: 25 July 2016, Accepted: 10 March 2017

Abstract

Polyurethanes and their counterparts, polyurethane-ureas (PUUs), a favorable group of polymers, are prepared from a wide variety of materials. PUs/PUUs offer a wide range of controllable properties and therefore, are known as good candidates for a broad range of applications. Among the very broad field of applications known for this group of polymers, biomedical devices and prosthesis, drug delivery vehicles and tissue engineering scaffolds have attracted most attention over recent decades. This study systematically reviews the current literature for biomedical applications of polyurethanes (PUs) and polyurethane-ureas. On the other hand, in addition to different qualities that are required for successful performance of a biomaterial (including biocompatibility, bio-stability and/ or biodegradability, hydrophilicity and/or hydrophobicity, adjustable mechanical properties, etc), antibacterial behavior is considered as an inevitable prerequisite in many applications. Therefore, the especial emphasis of this review paper is placed on polymers with antibacterial activity and the strategies towards preparation of antibacterial PUs and PUUs, in particular. Current strategies applied for preparation of antibacterial polyurethanes and polyurethane-ureas are reviewed. Among such approaches, adoption of nano-silver, blending with natural polymers of well-known inherent antibacterial activity such as chitosan, loading of antibacterial drugs and surface modification with antibacterial agents are discussed in details.

Key Words

polyurethane,
polyurethane-urea,
antibacterial,
gram positive and gram negative
bacteria,
drug delivery system

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: f.shokrolahi@ippi.ac.ir

پلی یورتان‌های ضدباکتری برای کاربردهای پزشکی

سید کاظم موسوی، فاطمه شکرالهی، فرهید فرهمند قوی، پروین شکرالهی
تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، پژوهشکده علوم، صندوق پستی: ۱۱۲-۱۴۹۷۵

دریافت: ۱۳۹۵/۵/۴، پذیرش: ۱۳۹۵/۱۲/۲۰

پلی یورتان‌ها و پلی یورتان-اوره‌ها گروه مورد توجهی از پلیمرها هستند که برپایه گسترده وسیعی از مواد اولیه تهیه می‌شوند. به همین دلیل، این گروه از پلیمرها دامنه متنوع و قابل کنترلی از خواص فیزیکی و مکانیکی را ارائه می‌کنند. این تنوع و کنترل پذیری خواص، پلی یورتان‌ها و پلی یورتان-اوره‌ها را به نامزدهای دلخواه برای انواع کاربردها، از جمله کاربردهای پزشکی مانند ساخت انواع پروتز، سامانه‌های دارورسانی و داربست‌های مهندسی بافت تبدیل کرده است. در این مقاله، منابع موجود و مرتبط با کاربردهای این پلیمرها در پزشکی مرور می‌شود. از آنجا که افزون بر برخی ویژگی‌ها همچون خواص مکانیکی، زیست‌سازگاری، زیست‌پایداری، زیست‌تخریب‌پذیری، آبدوستی-آب‌گریزی و غیره، که شرط عملکرد موفق یک ماده زیست‌سازگار است، برای برخی از کاربردها ویژگی ضدباکتری، ضرورت اجتناب‌ناپذیری به‌شمار می‌آید، بنابراین تاکید مقاله حاضر بر القای رفتار ضدباکتری در پلی یورتان‌ها و پلی یورتان-اوره‌هاست. همچنین، انواع روش‌های به‌کار رفته در بهبود مقاومت پلی یورتان‌های زیست‌سازگار در برابر انواع باکتری‌های شایع معرفی شده‌اند. از جمله این روش‌ها، استفاده از نانوذراتی مانند نقره، آمیخته‌سازی با برخی پلیمرهای با ماهیت ضدباکتری نظیر کیتوسان، بارگذاری داروهای ضدباکتری و انواع روش‌های اصلاح سطح شامل پیوندزنی عوامل ضدباکتری روی سطح پلیمر هستند که به تفصیل بررسی شده‌اند.

چکیده



سید کاظم موسوی



فاطمه شکرالهی



فرهید فرهمند



پروین شکرالهی

واژگان کلیدی

پلی یورتان،
پلی یورتان-اوره،
ضدباکتری،
باکتری گرم مثبت و گرم منفی،
سامانه دارورسانی

مقدمه

با توجه به وضعیت پیچیده انتقال بیماری و آلودگی‌ها، عفونت‌های بیمارستانی، آلودگی‌های میکروبی و خطرهای عفونی موجود در بیمارستان‌ها و تجهیزات دندان پزشکی، به عنوان مثال ابزار جراحی و پارچه، کاتتر، آندوسکوپ و کاشتینه‌ها، سامانه‌های تصفیه آب، مواد غذایی و بازارهای مصرف عمومی، نیاز رو به رشدی در این موارد برای پیشگیری از عفونت‌های میکروبی احساس می‌شود. از طرفی طی سه دهه گذشته، پژوهش در باره درشت مولکول‌های ضد میکروب، شامل سنتز ساختارهای نو و اصلاح پلیمرهای شناخته شده به لحاظ فیزیکی شیمیایی، زیستی و طراحی مهندسی، پیشرفت فراوانی داشته است. گسترش علم پلیمر، راه‌گشای تولید ساختارهای متنوع درشت مولکولی و تهیه تجهیزات شناسایی به منظور درک تفاوت‌های بنیادی خواص آن‌ها شده و امکان استفاده از این مواد را در زمینه‌های گوناگون از جمله سامانه‌های پلیمری با فعالیت‌های ضدباکتری و ضد میکروبی فراهم آمده است [۱].

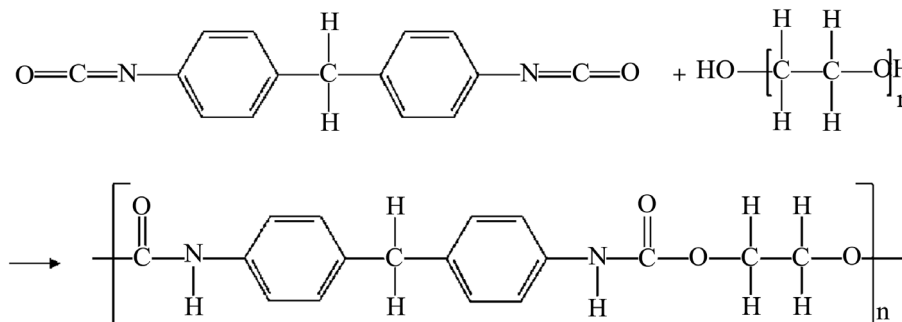
امروزه، پلی یورتان‌ها به دلیل داشتن تنوع ساختار و خواص به عنوان ماده زیست‌سازگار در زمینه‌های مختلف از جمله خون‌سازگاری، شناخته و مطرح شده‌اند. پلی یورتان‌ها، کوپلیمرهای تکه‌ای شامل دو بخش نرم و سخت هستند که در آن فاز سخت میان بخش نرم با دمای گذار شیشه‌ای کم واقع شده و مسئول پایداری مکانیکی پلیمر است. در این ساختار، فاز نرم انعطاف‌پذیری را کنترل می‌کند. این دسته از مواد از واکنش بین یک دی‌ایزوسیانات و یک دی‌ال به دست می‌آیند که در ساختار آن هیدروژن فعال وجود دارد [۲]. در بین مواد سنتزی، پلی یورتان‌ها نقش کلیدی در توسعه تجهیزات پزشکی از کاتتر (لوله انعطاف‌پذیر مورد استفاده برای خروج مایع از بدن، به‌ویژه مثانه) گرفته تا قلب مصنوعی، داشته‌اند [۳]. خواص پلی یورتان‌ها به ماهیت و عاملیت ایزوسیانات و

درشت‌مونومرهای تشکیل دهنده وابسته بوده و با تغییر آن‌ها امکان دستیابی به موادی با ویژگی‌های متنوع، از اسفنج‌های انعطاف‌پذیر گرفته تا پلیمرهایی سخت، فراهم می‌شود [۲،۳].

دی‌ایزوسیانات‌های مورد استفاده در سنتز پلی یورتان‌ها به دو دسته آروماتیک و آلیفاتیک تقسیم‌بندی می‌شوند. وجود حلقه آروماتیک در ساختار دی‌ایزوسیانات آروماتیک امکان ایجاد پیوند هیدروژنی و برقراری اتصالات عرضی فیزیکی بین زنجیرهای یورتانی را فراهم می‌کند. اما از طرفی، محصولات حاصل از تخریب پلی یورتان‌های برپایه دی‌ایزوسیانات‌های آروماتیک نظیر تولوئن‌دی‌ایزوسیانات (TDI)، پارافینیلن دی‌ایزوسیانات (PPDI)، نفتالن دی‌ایزوسیانات (NDI) و متیلن‌دی‌فنیل دی‌ایزوسیانات (MDI) سمی بوده و برای کاربردهای پزشکی توصیه نمی‌شوند. دی‌ایزوسیانات‌های آلیفاتیک مانند هگزامتیلن دی‌ایزوسیانات (HDI)، ایزوفورون دی‌ایزوسیانات (IPDI) و ۴،۴-دی‌ایزوسیاناتو دی‌سیکلو‌هگزیل متان (HMDI)، به دلیل غیرسمی بودن محصولات دی‌آمینی حاصل از تخریب آبکافتی، برای کاربردهای پزشکی مناسب‌اند. مشکل این دسته از ایزوسیانات‌ها نیز گرانی و کاهش قابل ملاحظه خواص مکانیکی در مقایسه با پلی یورتان‌های برپایه دی‌ایزوسیانات‌های آروماتیک است [۴]. در شکل ۱ نمونه‌ای از ساختار شیمیایی پلی یورتان‌ها نمایش داده شده است.

کاربردهای پلی یورتان در پزشکی

پرمصرف‌ترین پلیمرها در مهندسی بافت، پلیمرهای خانواده پلی‌هیدروکسی اسیدها شامل PLA، PGA و PLGA [۵،۶] و در این اواخر پلی یورتان-اوره (PUU) است که به‌طور گسترده به عنوان داربست مطالعه شدند. محصولات پلی یورتان کاربردهای فراوانی دارند. بیش از سه چهارم مصرف جهانی پلی یورتان به شکل اسفنج



شکل ۱- ساختار شیمیایی نمونه‌ای از پلی یورتان‌های حاصل از دی‌ایزوسیانات آروماتیک و پلی اتیلن گلیکول. عامل زنجیرافزا در این ساختار نشان داده نشده است.

در برابر باکتری اشریشیاکلی (E.coli) ارائه شده است [۱۱]. برخلاف ویژگی‌های متعدد پلی‌یورتان‌ها که آن‌ها را به موادی مناسب برای کاربردهای پزشکی تبدیل می‌کند، این مواد از مقاومت کم در برابر میکروآمبولی (micro-emboli) و ترومبی (thrombi) رنج می‌برند. در سال‌های اخیر، پژوهشگران برای بهبود خون‌سازگاری پلی‌یورتان‌ها، از پیوند هپارین به سطح آن‌ها استفاده کرده‌اند. این نوع پیوندزنی سطحی اغلب با نتایج مطلوبی همراه بوده است. با این حال، معمولاً پیوندزنی یونی هپارین به سطح پلی‌یورتان با دشواری‌هایی همراه بوده است.

هپارین، گلیکوزآمین گلیکانی با درجه سولفون‌دار شدن زیاد و بار منفی است که ویژگی ضدانعقاد و ضدترومبین دارد و به فراوانی برای بهبود زیست‌سازگاری و خون‌سازگاری به کار می‌رود. وارد کردن هپارین در ساختار پلی‌یورتان موضوع فناوری‌های جالب توجه و رو به رشد است [۱۰]. به عنوان مثال، Kara و همکاران کیتوسان را روی سطح پلی‌یورتان پیوند زده و هم‌زمان با تثبیت هپارین، خواص ضدباکتری (هر دو گروه گرم مثبت و گرم منفی) و ویژگی ضدانعقاد پلیمر را ارتقا بخشیدند [۱۲].

یکی دیگر از روش‌های بهبود زیست‌سازگاری، ساخت کامپوزیت با استفاده از ذرات معدنی زیست‌فعال نظیر تری‌کلسیم فسفات، تتراکلسیم فسفات و هیدروکسی آپاتیت است [۱۵-۱۳]. داربست‌های کامپوزیتی پلیمر-سرامیک به کاربردهای پزشکی به‌ویژه ارتوپدی راه یافته‌اند. از علل به‌کارگیری سرامیک‌ها در داربست‌های پلیمری می‌توان به افزایش استحکام پلیمر، بهبود چسبندگی به استخوان و قابلیت تحریک سلول‌ها برای رشد مجدد استخوان اشاره کرد [۵].

زیست‌سرامیک‌های جذب‌شدنی، به تدریج در بدن انسان حل شده و به عنوان پایه برای آزادسازی یون‌های فسفات و کلسیم و تشکیل استخوان عمل می‌کنند. این واکنش، تسریع فرایند رشد استخوان در اطراف کاشتنی و تثبیت آن را به همراه دارد. در پژوهش Aguilar-Pérez و همکاران [۱۳] با هدف تولید استخوان از کامپوزیت‌های پلی‌یورتان برپایه گلوتامین و زیست‌سرامیک، غشاهایی با درصدهای وزنی مختلف از زیست‌سرامیک (۱٪ تا ۲۵٪) تهیه و خواص مکانیکی و تمایز سلول‌های بنیادی دندانی در آن‌ها مطالعه شد. نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد، اگرچه تا روز پنجم تکثیر سلولی در کامپوزیت‌های حاوی مقادیر کمتر زیست‌سرامیک (۱٪-۲/۵٪) بیشتر است، بیان ژن RUNX2 در کامپوزیت‌های دارای بیشتر از ۱۵٪ به‌مراتب بیشتر بوده است.

است. دامنه خواص مکانیکی این اسفنج‌ها از بسیار انعطاف‌پذیر تا خیلی محکم و سفت تغییر می‌کنند. کاربردهای عمومی این مواد شامل صنعت کفش، وسایل منزل، روکش‌های مخازن و بسته‌بندی است. پلی‌یورتان‌ها از اصلی‌ترین الاستومرهای سنتزی استفاده شده در کاشتنه‌ها، به‌ویژه انواع با زمان اقامت طولانی در بدن، هستند [۷].

پلی‌یورتان‌ها در صنایع غذایی و دارویی و کاربردهای پزشکی-بهداشتی از قبیل ملحفه‌های بیمارستانی، تجهیزات جراحی و اتاق عمل و اعضای مصنوعی و پروتزها مثل قلب، کلیه، ریه و لوزالمعده مصنوعی، کاشتنی‌های طولانی‌مدت مانند کاشتنی‌های دندان و لثه، دریچه‌های قلب و پانسمان زخم و غیره بسیار مورد توجه‌اند [۲۸]. انتخاب مواد اولیه و فرمول‌بندی مناسب، قابلیت سنتز پلی‌یورتان‌های با خواص فیزیکی و مکانیکی (از جمله مقاومت خمشی، استحکام کششی و مقاومت در برابر جذب آب)، مطابق با کاربردهای مختلف را فراهم می‌آورد [۳]. برای مثال، پلی‌یورتان‌های الاستومر گرمانرم (TPUs)، اخیراً به عنوان درزگیر الیاف در لوله‌های دیالیز استفاده شده‌اند [۸].

پلی‌یورتان به عنوان ماده زیست‌سازگار

در اواخر سال ۱۹۸۰ ساختار و شکل‌شناسی پلی‌یورتان‌ها با دقت بیشتری بررسی و روش‌های جدید پوشش‌دهی سطح به همراه پیوندزنی سایر مواد مانند عوامل زیستی و پلیمرهای طبیعی به سطح پلی‌یورتان‌ها با هدف بهبود زیست‌سازگاری و خون‌سازگاری معرفی شد [۲]. با توجه به اینکه زیست‌سازگاری هر ماده زیست‌سازگار بستگی مستقیم به شیمی سطح آن دارد، تغییر فیزیکی-شیمیایی سطح کمک بسیار زیادی به کنترل زیست‌سازگاری می‌کند. از جمله مواردی که در این زمینه می‌توان به آن اشاره کرد، سولفونات‌پلی‌اتریورتان، پیوند سطح آکریل‌امید و دی‌آکریل‌امید با پلی‌اتریورتان، اتصال فسفوریل‌کولین به سطح پلی‌اتریورتان با استفاده از پرتودهی UV و پیوند پروپیل سولفات پروپیل‌اکسید (PEOSO₃) است [۹،۱۰].

از فعالیت‌های مهم انجام گرفته برای القای زیست‌سازگاری به پلی‌یورتان‌ها، استفاده از روغن‌های گیاهی زیست‌سازگار، تجدیدپذیر و ارزان، به‌عنوان پلی‌ال است. Sharmin و همکاران، ضمن مطالعه خواص و ساختار اپوکسی-پلی‌ال‌ها (HLOE) و اپوکسی-پلی‌یورتان (LOPU) تهیه شده برپایه روغن دانه‌های کتان و دانه پونگام (Pongam, PO)، خواص ضدباکتری آن‌ها را نیز بررسی کردند. در این گزارش، بهبود خواص ضدباکتری HLOE و LOPU

دیواره سلول، مسیر متابولیک، سنتز نوکلئیک اسیدها، سنتز پروتئین یا تخریب دیواره سلول عمل می‌کنند [۱۷]. عوامل مختلفی می‌توانند بر فعالیت ضدباکتری پلیمر و سازوکار آن اثر بگذارند که از جمله آن‌ها می‌توان به وزن مولکولی، فاصله بین موضع فعال و پلیمر یا طول اتصال‌دهنده (linker length)، توازن آب‌دوستی-آب‌گریزی پلیمر و ماهیت جفت یون‌ها اشاره کرد [۲۰].

وزن مولکولی نقش مهمی در فعالیت ضدباکتری پلیمرها بازی می‌کند. Ikeda و همکاران فعالیت ضد میکروبی پلی‌متیل‌آکریلات را با گروه‌های جانبی $\text{HN}(\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2)_2$ در برابر باکتری استافیلوکوکوس اورئوس بررسی کردند. آن‌ها دریافتند، در دامنه وزن مولکولی 5×10^4 تا $1/2 \times 10^5$ فعالیت ضدباکتری این پلیمر بهینه است و در وزن‌های مولکولی کمتر از 5×10^4 و بیشتر از $1/2 \times 10^5$ فعالیت ضدباکتری به شدت کاهش می‌یابد. این ویژگی براساس قابلیت نفوذپذیری از راه دیواره سلولی توضیح داده شده است [۲۰].

سازوکار عملکرد ضدباکتری در پلیمرهای حاوی گروه‌های آمونیوم چهارتایی یا نمک‌های فسفونیوم (QPS) که به عنوان ضدباکتری‌های کاتیونی شناخته می‌شوند، از راه نفوذ در دیواره سلولی و برهم‌کنش تخریبی با غشای سیتوپلاسمی است. به دنبال این نفوذ، اجزای درون‌سلولی نشت می‌کنند که موجب مرگ سلول می‌شود. سازوکار مشابهی برای اثر ضدباکتری کیتوسان در شرایط برون و درون‌تنی نشان داده شده است [۲۱]. طبق پژوهش‌های انجام شده درباره اثر جفت یون بر خواص ضدباکتری پلیمرهای مختلف با استفاده از یون فسفونیوم و آمونیوم چهارتایی، تمایل به تشکیل جفت یون نیز نشان از تاثیر این عامل بر خواص ضدباکتری دارد [۲۲، ۲۳].

وابستگی فعالیت ضدباکتری پلیمرها با فضای اشغال شده با گروه‌های استفاده شده و در نتیجه صورت‌بندی‌های مختلف پلیمر و چگالی بار سطح، که بر برهم‌کنش پلیمر با غشای سیتوپلاسمی اثرگذار است، کاملاً منطقی به نظر می‌رسد [۲۳]. در حالی که Ikeda و همکاران این موضوع را برای پلی‌تری‌آلکیل وینیل بنزین آمونیوم کلرید مطالعه کردند. آن‌ها دریافتند، حداکثر فعالیت ضدباکتری زمانی مشاهده می‌شود که بلندترین زنجیر آلکیل (C_{12}) به کار رفته است [۲۲]. همچنین، Nonaka و همکاران نیز کوپلیمری از متاکریلوئیل اتیل تری‌آلکیل فسفونیوم کلرید و N-ایزوپروپیل آکریل امید سنتز کردند و نتیجه گرفتند، با افزایش طول زنجیر آلکیل در گروه‌های فسفونیوم، فعالیت ضدباکتری کوپلیمر مزبور در برابر باکتری E. coli، افزایش می‌یابد [۲۴].

باکتری و عوامل موثر بر فعالیت ضدباکتری پلیمرها

باکتری‌ها، برخلاف سلول‌های یوکاریوت (Eukaryotic cells) غشای هسته ندارند. در نتیجه، کروموزوم که رشته پیوسته و منفرد DNA است، فاقد غشای متمایزکننده و ناحیه‌ای به نام هسته در سلول است. باکتری‌ها برحسب ضخامت و محتوای غشای سلولی، به دو دسته گرم مثبت (خارجی‌ترین لایه و حدود ۹۰٪ از کل غشای نسبتاً ضخیم پلازما از جنس پپتیدوگلیکان) و گرم منفی (تنها حدود ۵٪ تا ۲۰٪ از غشای نسبتاً نازک سیتوپلاسم از جنس پپتیدوگلیکان که در خارجی‌ترین لایه غشا وجود ندارد)، تقسیم می‌شوند [۱۶].

از زمان کشف پنی‌سیلین در سال ۱۹۲۹ تا به حال تلاش‌های زیادی برای درک سازوکار عمل داروهای ضدباکتری و اصلاح ساختار مولکول‌های دارو انجام پذیرفته است. مرگ سلول بر اثر مصرف داروی آنتی‌بیوتیک فرایند پیچیده‌ای است، با برهم‌کنش فیزیکی دارو و باکتری هدف آغاز می‌شود و تغییر باکتری در سطوح زیست‌شیمیایی، مولکولی و فراساختاری را دربرمی‌گیرد. تقسیم‌بندی عوامل ضدباکتری از یک منظر براساس تعامل آن‌ها با اجزای سلول و از نگاه دیگر بر پایه القای مرگ سلول (داروهای باکتریوسیدال) یا ممانعت از رشد سلول (داروهای باکتریوستاتیک) انجام می‌شود. اکثر عوامل ضدباکتری از راه ممانعت از سنتز DNA، RNA، دیواره سلولی یا پروتئین‌ها عمل می‌کنند [۱۷].

با این حال مشخص شده است، اکثر عوامل ضدباکتری برپایه مواد طبیعی یا مواد دارای وزن مولکولی کم با خطر مقاومت‌سازی همراه‌اند. در ضمن، به دلیل نفوذ باقی‌مانده به محیط زیست، عامل سمیت برای بشر محسوب می‌شوند. در مقابل، پلیمرهای ضدباکتری با بهبود کارایی ضدباکتری و کاهش سمیت ناشی از باقی‌مانده‌ها به این نگرانی‌ها پاسخ می‌دهد. همچنین، این مواد غیرفرار و از نظر شیمیایی پایدارند و بازه زمانی فعالیت آن‌ها طولانی‌تر است.

برخی گروه‌های پژوهشی شواهدی ارائه کرده‌اند که نشان می‌دهد، نانوذرات نقره نوعی برهم‌کنش با غشای سلولی باکتری دارند. بدین ترتیب از کشت و تکثیر باکتری ممانعت به عمل می‌آورند [۱۸]. با این حال، Cui و همکاران با استفاده از نتایج طیف‌سنجی رامان به مطالعه رفتار ضدباکتری نانوذرات نقره ۸۰ و ۱۸ nm پرداخته و نتیجه گرفتند که این نانوذرات با کاهش پروتئین سنتزی و فرایند متابولیک اثر ضدباکتری خود را می‌گذارند [۱۹].

به طور عمده داروهای آنتی‌بیوتیک بر اساس پنج شیوه عملکرد مختلف شامل اختلال در فعالیت آنزیم‌های موثر بر زیست‌سنتز

پلی یورتان‌های ضدباکتری

رفتار ضد میکروبی روکش‌ها و سطوح، تحت کنترل خواص فیزیکی-شیمیایی سطح قرار دارد. جلوگیری از چسبندگی باکتری به سطح و ایجاد عفونت باکتریایی به دو دسته کلی تقسیم‌بندی می‌شود. در حالت اول، بدون استفاده از عوامل ضدباکتری، سطح در برابر باکتری مقاوم می‌شود. به عنوان مثال پژوهشگران دریافتند، کنترل آب‌دوستی و زبری سطح می‌تواند چسبندگی باکتری به سطح را تعدیل کند. افزون بر این، مطالعاتی در باره اثر برهم‌کنش‌های واندروالس و الکتروستاتیک بر چسبندگی باکتری انجام شده است. همچنین، اثر کنترل کامپلینانس بر کاهش چسبندگی باکتری به سطح، اثبات شده است.

در روش دوم، طراحی سطوح به گونه‌ای انجام می‌شود که باکتری‌ها پیش از تشکیل کلونی از بین بروند. این عمل با به کارگیری انواع ضدباکتری‌ها یا ایجاد سطوح تماسی کشنده، معمولاً با اتصال کووالانی ضدباکتری‌های کاتیونی به سطح، انجام می‌شود [۲۵]. راهبرد دوم به طور عمده در ساخت کاشتنه‌ها استفاده می‌شود. در تهیه پلیمرهای ضدباکتری با استفاده از عوامل ضدباکتری، انواع آنتی‌بیوتیک‌ها، فلزات سنگین (نقره، مس و روی)، هالوژن‌ها، ترکیبات چهارتایی آمونیوم، فسفونیوم، پیریدینیوم آلکیل، فنول‌ها و غیره استفاده می‌شود. بسیاری از داروها و پوشش‌ها برای تولید سطوح ضدباکتری گسترش یافته‌اند که می‌توانند باکتری را از بین ببرند یا مانع چسبندگی آن به سطح سامانه‌های کاشتنی شوند. تعداد انگشت‌شماری از پلیمرهای شناخته‌شده هستند که باکتری‌ها را از بین می‌برند یا از چسبندگی و تجمع آن‌ها جلوگیری می‌کنند. از این پلیمرها می‌توان به عنوان پوشش ضدباکتری استفاده کرد [۲۳]. پلیمرهای ضدباکتری را می‌توان روی سامانه‌های کاشتنی پزشکی به روش‌های مختلف از جمله پوشش‌دهی غوطه‌ای (dip coating)، پوشش‌دهی چرخشی و پلیمرشدن پلاسمای لایه‌به‌لایه، پوشش داد تا نشانیدن انواع پلیمرها روی سطح مواد به منظور القای خواص ضدباکتری امکان‌پذیر باشد. بیشتر پلیمرهای سنتزی و طبیعی به کار رفته به عنوان مواد ضدباکتری، کاتیونی هستند [۲۶]. از میان روش‌های رایج تهیه پلیمرهای ضدباکتری می‌توان به اصلاح سطح، استفاده از مواد معدنی و بارگذاری دارو اشاره کرد [۲]. به طور کلی، روش‌های متداول القای رفتار ضدباکتری در پلی‌یورتان‌ها را می‌توان به شکل زیر دسته‌بندی کرد:

- اصلاح سطح پلیمر با استفاده از سامانه‌ها یا پلیمرهای ضدباکتری،
- استفاده از مواد معدنی، به ویژه نانوذرات فلزی از جمله نانوذرات نقره، مس و روی،

- استفاده از پلیمرها (کیتوسان) یا گروه‌های دارای بار مثبت مانند یون‌های آمونیوم نوع چهارم و فسفونیوم و
- استفاده از داروهای ضدباکتری.

اصلاح شیمیایی سطح پلیمر

اصلاح سطح پلیمرهای استفاده شده در پزشکی، در مقیاس نانو یا میکرو به منظور ضدباکتری کردن آن‌ها، بدون تاثیر نامطلوب بر خواص توده پلیمر، از اهمیت زیادی برخوردار است. در پژوهشی که توسط Chen و همکاران انجام شد، سطح غشاهای پلی‌یورتانی با استفاده از ۴-وینیل پیریدین (4VP) و هگزیل برمید به روش پلازما اصلاح شده و شکل‌شناسی و خواص مکانیکی آن بررسی شد. در ادامه فعالیت ضدباکتری سامانه در برابر دو باکتری گرم مثبت و گرم منفی بررسی و فعالیت ضدباکتری موثر و قابلیت کاربرد آن در فیلترهای کارآمد و لباس‌های محافظ و وسایل پزشکی مورد تاکید قرار گرفت [۲۷].

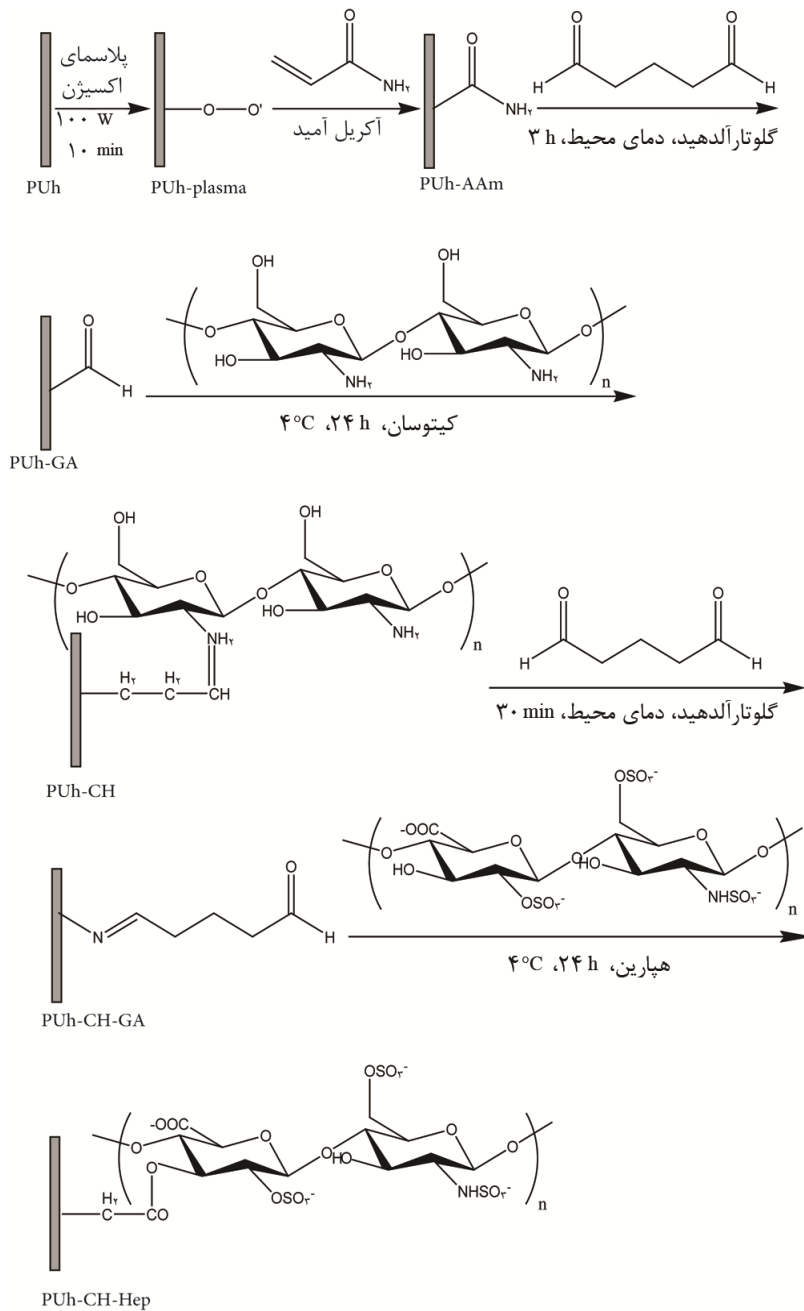
اتصال یا پیوندزنی برخی از عوامل ضدباکتری مانند پلیمرهای طبیعی روی سطح، از دیگر روش‌های متداول تهیه پلیمر ضدباکتری است. از جمله پلیمرهای طبیعی با کارکرد ضدباکتری می‌توان به کیتوسان اشاره کرد. سطح پلی‌یورتان را می‌توان با کیتوسان اصلاح کرد و خواص ضدباکتری آن را افزایش داد. گزارش‌های گروه پژوهشی Kara و همکاران حاکی از این بود که پیوند کیتوسان (CH) روی سطح نمونه پلی‌یورتان بر پایه دی‌ایزوسیانات هگزامتیلن (PUH-CH) و سپس تثبیت هیپارین (PUH-CH-Hep) در مقیاسه با نمونه اصلاح نشده، ضمن افزایش زبری و آب‌دوستی، مقدار نیتروژن روی سطح را نیز به مراتب افزایش داده است [۲۸، ۲۹]. این گروه ضمن اثبات ضدباکتری بودن نمونه‌های پلی‌یورتان اصلاح شده با کیتوسان و کاهش چشمگیر تعداد کلونی‌های باکتری، پس از پیوند با آن نشان دادند، افزودن هیپارین و تثبیت آن روی سطح این پلیمر بیشترین اثر ضدباکتری را داشته و به مرگ کامل باکتری‌های سودوموناس آئروژینوزا (گرم‌منفی)، استافیلوکوکوس اورئوس (گرم‌مثبت) و استافیلوکوک اپیدرمیدیس (گرم‌مثبت) منجر شده است. سازوکار عملکرد ضدباکتری این سامانه با برهم‌کنش بین بار مثبت پلیمر و بار منفی غشای سلول میکروبی قابل توضیح است. این برهم‌کنش از انتقال جرم در طول دیواره سلول جلوگیری کرده، اجزای اصلی درون سلولی باکتری را به بیرون هدایت می‌کند و باعث تسریع مرگ سلول‌های باکتری می‌شود. شکل ۲ سازوکار تثبیت کیتوسان و هیپارین روی سطح پلی‌یورتان را نشان می‌دهد. کیتین نیز از جمله پلیمرهایی است که به منظور ضدباکتری کردن

ضدباکتری پلی یورتان‌ها بررسی شده است. برای مثال، نانوذرات ZnO با روش ریخته‌گری روی پلی یورتان پوشش یافته و اثر آن بر خواص مکانیکی و ضدباکتری پلی یورتان بررسی شده است [۳۱]. گزارش شده که با افزایش مقدار ZnO، خواص ضدباکتری پلی یورتان در برابر دو نوع باکتری گرم مثبت و گرم منفی به طور قابل ملاحظه بهبود یافته است. نقره در پوشش‌های ضدباکتری به دلیل سمیت زیادی که برای میکروارگانیسم ایجاد می‌کند، به فراوانی مصرف می‌شود [۳۲، ۳۳]. نقره در کاربردهای زیادی از جمله صنایع نساجی، سرامیک‌های بهداشتی، تصفیه آب، رنگ، کشاورزی،

پلی یورتان‌های بر پایه پلی بوتادی‌ان با گروه انتهایی هیدروکسی استفاده شده است. طبق گزارش ضیا و همکاران، خاصیت ضدباکتری آلیاژ پلی یورتان-کیتین با افزایش مقدار کیتین بهبود می‌یابد. به نظر می‌رسد، سازوکار عملکرد کیتین جمع کردن باکتری‌ها و کشتن آن‌ها در اثر کمبود مواد غذایی و اکسیژن (یعنی اعمال محدودیت در انتقال جرم) باشد [۳۰].

مواد معدنی و نانوذرات فلزی

اثر عوامل ضدباکتری از قبیل اکسیدهای روی و نقره نیز روی رفتار



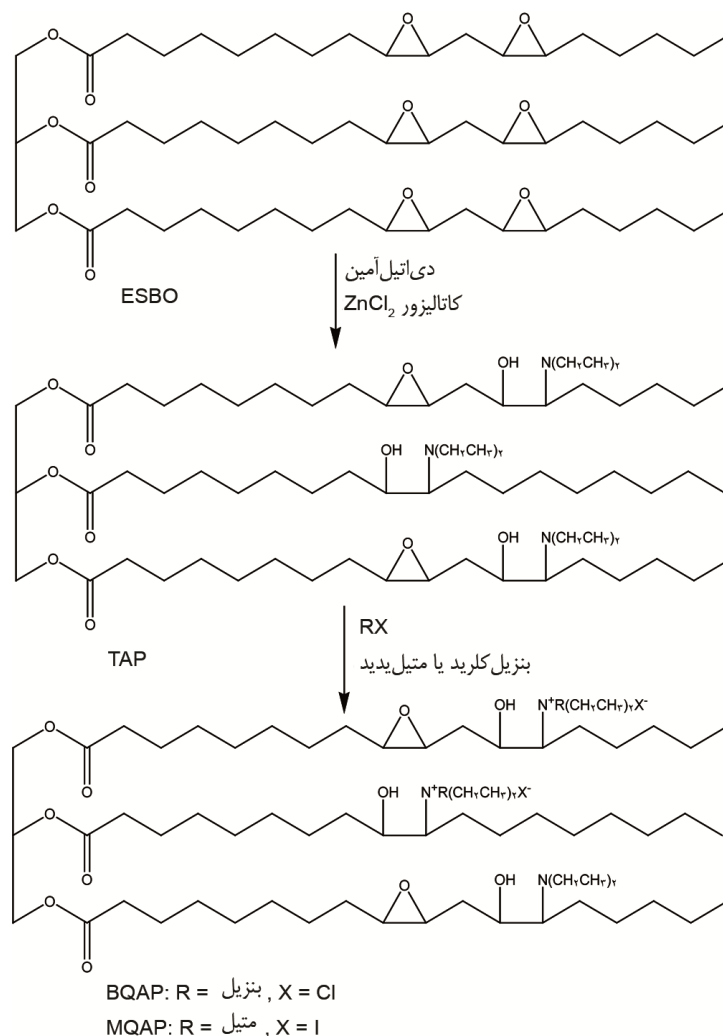
شکل ۲- اصلاح سطح فیلم پلی یورتان بر پایه دی‌ایزوسیانات هگزامتیلن (PUh) با کیتوسان و هپارین [۲۹].

بنزیل کلرید وارد واکنش شده که به تشکیل پلی‌ال‌های دارای عوامل آمین نوع چهارم MQAP و BQAP منجر شد (شکل ۳). از واکنش این پلی‌ال‌ها با انواع مختلف دی‌ایزوسیانات (HDI، IPDI، TDI و MDI) پوشش‌های پلی‌یورتان تولید شد. بر اساس گزارش این گروه، نمونه بر پایه MQAP رفتار ضدباکتری قوی‌تری نشان داد. همچنین، یگانه و همکاران عملکرد موثر غشاهای پلی‌یورتان را بر پایه روغن کرچک و گلیسیدیل تری‌آمونیم کلرید (GTEAC) به عنوان زخم‌پوش بررسی کردند. در این گزارش عنوان شده است، عامل ضدباکتری GTEAC در جلوگیری از تجمع ترشحات زخم موثر بوده و از عفونت‌های سطحی زخم جلوگیری می‌کند [۳۵]. کمپلکس‌های انتقال بار پلی‌یورتان-ید نیز برای استفاده در غشاهای پلی‌یورتانی برای کاربردهای پزشکی تهیه شده‌اند و در برابر باکتری‌های گرم مثبت و منفی فعالیت ضدباکتری نشان می‌دهند [۳۶].

دامپرووری و در کامپوزیت‌های پلیمری به منظور کاربردهای صنعتی و خانگی به عنوان مثال در بدنه داخلی یخچال، انواع فیلترهای آب و هوا، ظروف پلاستیکی و غیره استفاده شده است. نانوذرات نقره با درصد‌های مختلف (حداکثر تا ۱۰ درصد وزنی-وزنی) در پلی‌یورتان برای افزایش خواص ضدباکتری به کار می‌رود [۳۳].

پلیمرها یا گروه‌های با بار مثبت

نمک‌های چهارتایی آمونیوم نیز که قابلیت القای خواص ضدباکتری را دارند، می‌توان در زنجیر اصلی پلی‌ال‌ها وارد کرد. سپس درشت‌دی‌ال حاصل، در سنتز پلیمرهای با ویژگی ضدباکتری استفاده می‌شود. به عنوان نمونه‌ای از این راهبرد، یگانه و همکاران نمک چهارتایی آمونیوم و گروه‌های هیدروکسیل فعال را وارد ساختار روغن سویا کردند [۳۴]. روغن سویا اپوکسید شده (ESBO) پس از واکنش با دی‌اتیل آمین، با دو عامل آلکیل‌دارکننده متیل یدید و



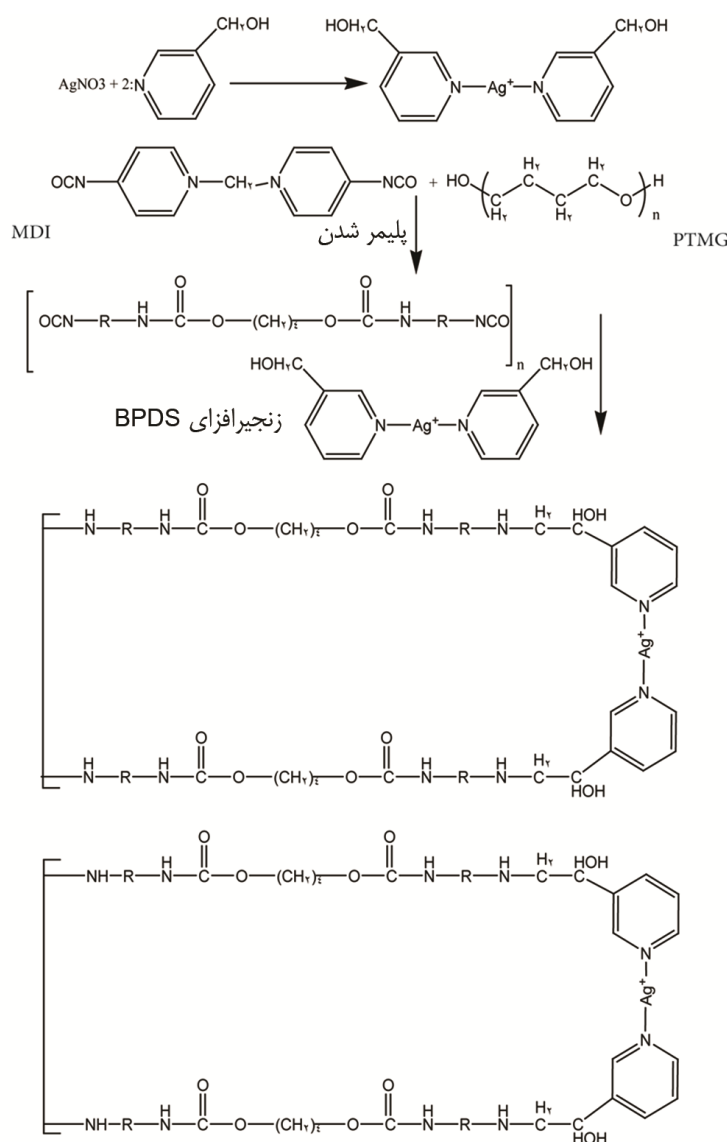
شکل ۳- روش تهیه پلی‌ال عامل‌دار از ESBO [۳۴].

بود. رفتار ضدباکتری پلی‌یورتان‌های حاصل در برابر باکتری‌های استافیلوکوکوس اورئوس و اشرشیاکلی بررسی شد. نتایج نشان داد، با افزایش مشارکت زنجیرافزای دارای نقره در ساختار پلی‌یورتان، ناحیه بازداری در برابر این باکتری‌ها به ترتیب از ۰ mm تا ۵ mm و ۰ mm تا ۳ mm تغییر کرد. نسبت نهایی ضدباکتری در برابر هر دو سویه باکتری ۹۹/۹ درصد گزارش شد. بدین ترتیب و بر اساس ادعای مولفان، نتایج نشانگر اثر زنجیرافزای دارای یون نقره در القای رفتار قوی ضدباکتری در پلیمرهای سنتز شده بود [۳۸].

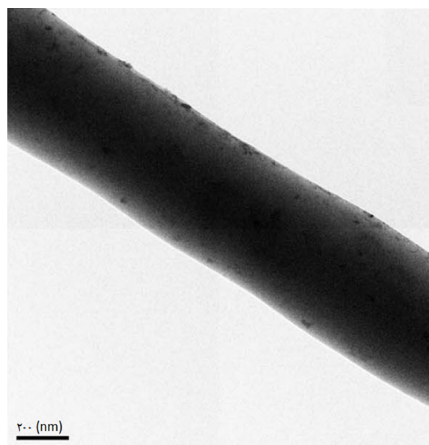
داروهای ضدباکتری

بارگذاری داروهای ضدباکتری از جمله آنتی‌بیوتیک‌ها یکی دیگر از روش‌های شناخته شده تولید سامانه‌های برپایه پلی‌یورتان با

در گزارش Das و همکاران، ساخت نوعی نانوکامپوزیت پلیمری مغناطیسی هوشمند و قابل کنترل برای کاربردهای پزشکی معرفی شده است. در این گزارش از درصد‌های مختلف نانوذرات مغناطیسی Fe_3O_4 در پلی‌یورتان شاخه‌دار (HBPU) استفاده شده و در نهایت از آن به عنوان زیست‌ماده‌ای با خواص ضدباکتری در ابزارآلات پزشکی و کاشتنه‌ها در بدن نام برده شده است [۳۷]. روش‌های دیگری نیز برای بهبود رفتار ضدباکتری پلی‌یورتان‌ها معرفی شده است. به عنوان مثال، Tsou و همکاران ابتدا بیس (۳-پیریدین متانول) نقره را سنتز (شکل ۴-الف) و از مقادیر مختلف آن به عنوان زنجیرافزا در سنتز پلی‌یورتان استفاده کردند (شکل ۴-ب). نتایج تجزیه فلوئورسان پرتوایکس نشان دهنده تغییر مقدار یون نقره از حدود ۱/۵ درصد تا ۱۱ درصد در پلی‌یورتان‌های سنتزی



شکل ۴- سنتز: (الف) بیس (۳-پیریدین متانول) نقره و (ب) پلی‌یورتان از آن [۳۸].



شکل ۵- تصویر TEM الیاف پلی‌یورتان بارگذاری شده با آمپی‌سیلین [۴۳].

خوبی برای استفاده به عنوان زخم‌پوش باشد [۴۴]. همچنین، الیاف نانوکامپوزیتی پلی‌یورتان-نانوخاک رس به همراه داروی ضد عفونی کننده کلرگزیدین استات (CA) تهیه شده است. دارو روی رس مونت‌موریلونیت بارگذاری و سپس به نانوالیاف گرمانرم پلی‌یورتان وارد شده است. در این پژوهش، پلی‌یورتان گرمانرم استفاده شده برپایه پلی‌اتر آروماتیک با وزن مولکولی حدود ۵۴۰۰۰۰ دالتون بوده است. نمونه‌های لیفی به دست آمده از نظر فعالیت‌های ضدباکتری، عبوردهی بخار آب، مقدار تخلخل و زاویه تماس، افزون بر مقدار رهایش دارو بررسی شده‌اند. کلرگزیدین استات داروی ضد عفونی کننده کاتیونی بوده و به مقدار ۱ تا ۵ درصد وزنی در سامانه بارگذاری شده است. نانوخاک رس مونت‌موریلونیت عضو مهمی از خانواده اسمکتیت است و به عنوان حامل داروی کاتیونی CA در نانوالیاف TPU استفاده شده است. نتایج این پژوهش نشان داد، نانوکامپوزیت تهیه شده از خواص ضدباکتری مناسب برخوردار است. همچنین، وجود مونت‌موریلونیت به عنوان حامل دارو باعث کاهش مقدار رهایش انفجاری دارو در ساعات اولیه می‌شود و رهایش یکنواخت و پایداری را ایجاد می‌کند [۴۵]. البته در سال ۲۰۱۰ نیز از همین دارو در ساخت نانوکامپوزیت‌های حاوی بستر پلی‌اتر یورتان (PEU) و مونت‌موریلونیت سیلیکات (MT) به عنوان نانوذرات پخش شده در بستر، استفاده شده است. در این مقاله ذکر شده که CA به منظور ایجاد خواص ضدباکتریایی و به عنوان اصلاح کننده آلی به کار رفته است، زیرا در سامانه‌های نانوکامپوزیتی برای پخش بهتر ذرات معدنی با اندازه نانو و نیز سازگاری آن‌ها با بستر پلیمری آلی به سازگارکننده نیاز است. پلی‌یورتان الاستومر مصرفی با ۳۵ درصد وزنی قطعه سخت از ۴،۴-دی‌فنیل متان دی‌ایزوسیانات (MDI) تولید شده بود و نانوکامپوزیت‌ها به روش

عملکرد ضدباکتری است. آزادسازی آنتی‌بیوتیک‌ها از پوشش‌های پلیمری، بسیار مورد توجه و پژوهش قرار گرفته است. رهایش موضعی داروها برخلاف دارورسانی عمومی یا متداول این مزیت را دارد که دارو می‌تواند در دوزهای بیشتر مصرف شود، بدون آنکه سمیت دوزهای زیاد دارویی ایجاد شود و عوارض سوئی در کبد و کلیه به وجود آید [۳۹]. در به‌کارگیری روش‌های رهایش کنترل شده دارو، توجه به سینتیک رهایش از اهمیت فراوان برخوردار است. رهایش سریع موجب آزادسازی دوز زیادی از دارو در دوره زمانی کوتاه می‌شود. از طرفی، در رهایش بسیار آهسته نیز ممکن است، مقدار دارو به سطح درمانی مورد نیاز نرسد و در نتیجه باعث مقاومت باکتری‌ها شود.

طبق گزارش Vasilev، در سامانه‌های رهایش داروهای آنتی‌بیوتیک برای رهایش ایده‌آل از کاشتینه، باید مقدار داروی موثر در طول ساعات اولیه کاشت را تضمین کند تا از ناحیه با ایمنی ضعیف محافظت کند و در ادامه آزادسازی آهسته نشان دهد [۴۰]. بعضی از آنتی‌بیوتیک‌های استفاده شده در پوشش‌های پلیمری عبارت از جنتامایسین، نورفلوکساسین، سفازولین، وامیکاسین و وانکومایسین هستند. نیتریک اکسید نیز در سامانه‌های رهایش به عنوان عامل ضدباکتری استفاده می‌شود. این ماده در مواردی باعث کاهش چسبندگی باکتری‌های زیرمجموعه استافیلوکوک نظیر استافیلوکوک اورئوس و استافیلوکوک اپیدرمیدیس می‌شود [۴۱].

سیپروفلوکساسین هیدروکلرید نیز از داروهایی است که در سامانه نانوالیافی پلی‌یورتان بارگذاری و برای تهیه زخم‌پوش از آن استفاده شده است. نتایج نشان داده است، سامانه تهیه شده به روش الکتروریسی در مقابل هر دو باکتری گرم مثبت *S. aureus* و گرم منفی *E. coli* فعالیت ضدباکتری قوی نشان می‌دهد و مقدار بارگذاری دارو حدود ۲٪ وزنی بوده است [۴۲]. در پژوهش دیگری، آمپی‌سیلین که آنتی‌بیوتیک نیمه‌سنتزی بتالاکتام بوده و در برابر طیف وسیعی از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی موثر است، به منظور کنترل عفونت و بهبود زخم، در زخم‌پوش‌های برپایه پلی‌یورتان به کار رفته است. نتایج این پژوهش حاکی از خواص خوب ضدباکتری محصول به دست آمده است. شکل ۵ نمونه‌ای از الیاف تهیه شده را نشان می‌دهد که با دارو بارگذاری شده است [۴۳]. در عین حال در سال ۲۰۱۲، نیز استفاده از همین دارو در ساخت داربست‌های الکتروریسی شده ضدباکتری از محلول دکستران-پلی‌یورتان گزارش شده است. نتایج این پژوهش نشان می‌دهد، داربست تهیه شده با توجه به فعالیت ضدباکتری آن در برابر باکتری‌های گرم مثبت و منفی می‌تواند گزینه

نامناسب آنتی‌بیوتیک‌ها، رژیم‌های درمانی ناکامل بیماران و حجم زیاد مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها انتظار می‌رود، این وضعیت بدتر هم بشود. براساس منابع موجود، پلی‌یورتان‌ها و پلی‌یورتان-اوره‌ها پلیمرهایی با خواص فیزیکی-مکانیکی قابل کنترل و بسیار مناسب برای کاربردهای پزشکی و از جمله بازسازی بافت استخوان هستند. التهاب اولیه و آلودگی‌های باکتریایی ناشی از کاشت قطعات مهندسی بافت می‌تواند به ناکارآمدی روش‌های درمان منجر شود. در سال‌های اخیر، ساخت قطعات با کارکرد ضدباکتری مورد توجه پژوهشگران بوده و بدین منظور از روش‌های مختلف از جمله اصلاح سطح کاشتنی‌ها و همچنین آمیخته‌سازی آن‌ها با پلیمرهای دارای خواص ضدباکتری شناخته شده مانند کیتوسان، استفاده از مواد معدنی و بارگذاری داروهای ضدباکتری، برای کاشتنی‌های بر پایه انواع پلی‌یورتان‌های زیست سازگار استفاده شده است.

قالب‌گیری محلولی تهیه شدند. کلرگزیدین استات نیز به مقدار ۱ تا ۵ درصد وزنی در سامانه بارگذاری شده است. نتایج پژوهش نشان داد، CA در این بستر نقش دوگانه پخش‌کننده نانوذرات خاک رس و ایجاد خاصیت ضدباکتری را به خوبی ایفا می‌کند [۴۶]. از دیگر داروهای ضدباکتری می‌توان به مترونیدازول اشاره کرد. این دارو به شکل قرص، پماد، آمپول و غیره در بازار عرضه می‌شود و قابلیت درمانی زیادی در برابر باکتری‌های بی‌هوازی دارد.

نتیجه‌گیری

عفونت‌های میکروبی مرتبط با فراورش مواد غذایی، سامانه‌های حمل و نقل و به‌ویژه سامانه‌های بهداشت و درمان تنها در آمریکا سالانه جان حدود یک‌صد هزار نفر را می‌گیرند. با توجه به تجویز

مراجع

- Kenawy E.R., Worley S.D., and Broughton R., The Chemistry and Applications of Antimicrobial Polymers: A State-of-the-Art Review, *Biomacromolecules*, **8**, 1359-1384, 2007.
- Polyurethanes in Biomedical Applications*, Lamba M.K.N., Woodhouse K.A., and Cooper S.L. (Eds.), CRC, USA, 1998.
- Zdrahala R.J. and Zdrahala I.J., Biomedical Applications of Polyurethanes: A Review of Past Promises, Present Realities, and a Vibrant Future, *J. Biomater.*, **14**, 67-90, 1999.
- Shokrolahi F., Yeganeh H., and Mirzadeh H., Simple and Versatile Method for the One-Pot Synthesis of Segmented Poly(urethane urea)s via In Situ-formed AB-type Macromonomers, *Polym. Int.*, **60**, 620-629, 2011.
- Morelli S., Salerno S., and Holopainen J., Osteogenic and Osteoclastogenic Differentiation of Co-cultured Cells in Poly(lactic Acid)-Nanohydroxyapatite Fiber Scaffolds, *J. Biotechnol.*, **204**, 53-62, 2015.
- Zhao W., Li J., Jin K., Kaixiang J., Wenlong L., Xuefeng Q., and Chenrui L., Fabrication of Functional PLGA-based Electrospun Scaffolds and Their Applications in Biomedical Engineering, *Mater. Sci. Eng. C*, **59**, 1181-1194, 2016.
- Pathiraja A. and Martin D.J., Designing Biostable Polyurethane Elastomers for Biomedical Implants, *Aust. J. Chem.*, **56**, 545-557, 2003.
- Biomedical Applications of Polyurethane*, Vermette P., Griesser H.J., Laroche G., and Guidoin R. (Eds.), Landes Bioscience, Texas, USA, 2001.
- Fujimoto K., Tadokoro H., Ueda Y., and Ikada Y., Polyurethane Surface Modification by Graft Polymerization of Acrylamide for Reduced Protein Adsorption and Platelet Adhesion, *Biomaterials*, **14**, 442-448, 1993.
- Watson B.M., Kasper F.K., and Mikos A.G., Phosphorous-containing Polymers for Regenerative Medicine, *Biomed. Mater.*, **9**, 025014, 2014.
- Sharmin E., Ashraf S.M., and Ahmad S., Synthesis, Characterization, Antibacterial and Corrosion Protective Properties of Epoxies, Epoxy-Polyols and Epoxy-Polyurethane Coatings from Linseed and Pongamia Glabra Seed Oils, *Int. J. Biolog. Macromol.*, **40**, 407-22, 2007.
- Kara F., Aksoy F.A., Calamak S., Hasirci N., and Aksoy S., Immobilization of Heparin on Chitosan-grafted Polyurethane Films to Enhance Anti-adhesive and Antibacterial Properties, *J. Bioact. Compat. Polym.*, **31**, 172-90, 2016.
- Aguilar-Pérez F.J., Vargas-Coronado R.F., Cervantes-Uc J.M., Cauich-Rodríguez J.V., Covarrubias C., and Pedram-Yazdani M., Preparation and Bioactive Properties of Nano Bioactive Glass and Segmented Polyurethane Composites, *J. Biomater.*

- Appl.*, **30**, 1362-1372, 2016.
14. Yang W., Both S.K., Zuo Y., Tahmasebi Birgani Z., Habibovic P., Li Y., Jansen J.A., and Yang F., Biological Evaluation of Porous Aliphatic Polyurethane/Hydroxyapatite Composite Scaffolds for Bone Tissue Engineering, *J. Biomed. Mater. Res.*, **103A**, 2251–2259, 2015.
 15. Tetteh G., Khan A.S., Delaine-Smith R.M., Reilly G.C., and Rehman I.U., Electrospun Polyurethane/Hydroxyapatite Bioactive Scaffolds for Bone Tissue Engineering: The Role of Solvent and Hydroxyapatite Particles, *J. Mech. Beh. Biomed. Mater.*, **39**, 95–110, 2014.
 16. *Prescott's Microbiology*, Willey J., Sherwood L., and Woolverton C.J. (Eds.), 1th ed., Chap. 3, McGraw Hill, 2017.
 17. Kohanski M., Dwyer D.J., and Collins J.J., How Antibiotics Kill Bacteria: From Targets to Networks, *Nat. Rev. Microbiol.*, **8**, 423–435, 2010.
 18. Jung W.K., Koo C.H., Kim K.W., Shin S., Kim S.H., and Park Y.H., Antibacterial Activity and Mechanism of Action of the Silver Ion in Staphylococcus aureus and Escherichia coli, *Appl. Environ. Microbiol.*, **74**, 2171-2178, 2008.
 19. Cui L., Chen P., Chen S., Yuan Z., Yu C., Ren B., and Zhang K., In Situ Study of the Antibacterial Activity and Mechanism of Action of Silver Nanoparticles by Surface-Enhanced Raman Spectroscopy, *Anal. Chem.*, **85**, 5436-5443, 2013.
 20. Ikeda T., Hirayama H., Yamaguchi H., Tazuke S., and Watanabe M., Polycationic Biocides with Pendant Active Groups: Molecular Weight Dependence of Antibacterial Activity, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **30**, 132–136, 1986.
 21. Jeon S.J., Oh M., Yeo W.S., Galvao K.N., and Jeong J., Underlying Mechanism of Antimicrobial Activity of Chitosan Microparticles and Implications for The Treatment of Infectious Diseases, *Plos. One.*, **21**, e92723.
 22. Ikeda T., Hirayama H., Suzuki K., Yamaguchi H., and Tazuke S., Biologically Active Polycations, *Makromol. Chem.*, **187**, 333–340, 1986.
 23. Nonaka T., Hua L., Ogata T., and Kurihara S., Synthesis of Water-Soluble Thermosensitive Polymers Having Phosphonium Groups From Methacryloyloxyethyl Trialkyl Phosphonium Chlorides–N-isopropylacrylamide Copolymers and Their Functions, *J. Appl. Polym. Sci.*, **87**, 386-393, 2003.
 24. Nonaka T., Watanabe T., Kawabata T., and Kurihara S., Preparation of Thermosensitive and Superabsorbent Polymer Hydrogels from Trialkyl-4-vinylbenzyl Phosphonium Chloride-N-Isopropylacrylamide-N,N'-Methylenebisacrylamide Copolymers and Their Properties, *J. Appl. Polym. Sci.*, **79**, 115–124, 2001.
 25. Lichter J.A. and Rubner M.F., Polyelectrolyte Multilayers with Intrinsic Antimicrobial Functionality: The Importance of Mobile Polycations, *Langmuir*, **25**, 7686–7694, 2009.
 26. Actis L., Gaviria L., Guda T., and Ong J.L., Antimicrobial Surfaces for Craniofacial Implants: State of The Art, *J. Korean Assoc. Oral Maxillofac. Surg.*, **39**, 43-54, 2013.
 27. Chen C.Z., Beck-Tan N.C., Dhurjati P., van Dyk T.K., LaRossa R.A., and Cooper S.L., Quaternary Ammonium Functionalized Poly(propylene imine) Dendrimers as Effective Antimicrobials: Structure-Activity Studies, *Biomacromolecules*, **1**, 473-480, 2000.
 28. Kara F., Ayse Aksoy E., Yuksekdog Z., Aksoy S., and Hasirci N., Enhancement of Antibacterial Properties of Polyurethanes By Chitosan and Heparin Immobilization, *Appl. Surf. Sci.*, **357B**, 1692–1702, 2015.
 29. Kara F., Ayse Aksoy E., Calamak S., Hasirci N., and Aksoy S., Immobilization of Heparin on Chitosan-Grafted Polyurethane Films to Enhance Anti-adhesive and Antibacterial Properties, *J. Bioact. Compat. Polym.*, **31**, 72-90, 2016.
 30. Zia K.M., Zuber M., Saif M.J., Jawaid M., Mahmood K., Shahid M., Anjum M.N., and Ahmad M.N., Chitin Based Polyurethanes Using Hydroxyl Terminated Polybutadiene, Part III: Surface Characteristics, *Int. J. Biol. Macromol.*, **62**, 670-676, 2013.
 31. Li J.H., Hong R.Y., Li M.Y., Li H.Z., Zheng Y., and Ding J., Effects of ZnO Nanoparticles on the Mechanical and Antibacterial Properties of Polyurethane Coatings, *Prog. Org. Coat.*, **64**, 504–509, 2009.
 32. Zeytuncu B. and Morcal M.H.I., Fabrication and Characterization of Antibacterial Polyurethane Acrylate-Based Materials, *Mater. Res.*, **18**, 867-872, 2015.
 33. Paul D., Paul S.H., Roohpour N., Wilks M., and Vadgama P., Antimicrobial, Mechanical and Thermal Studies of Silver Particle-Loaded Polyurethane, *J. Funct. Biomater.*, **44**, 358-375, 2013.
 34. Bakhshi H., Yeganeh H., Mehdipour-Ataei S., Shokrgozar M.A., Yari A., and Saeedi-Eslami S.N., Synthesis and Characterization of Antibacterial Polyurethane Coatings from Quaternary Ammonium Salts Functionalized Soybean Oil Based Polyols, *Mater. Sci. Eng.*, **33C**, 153–164, 2013.

35. Yari A., Yeganeh H., Bakhshi H., and Gharibi R., Preparation and Characterization of Novel Antibacterial Castor Oil-based Polyurethane Membranes for Wound Dressing Application, *J. Biomed. Mater. Res.*, **102A**, 84-96, 2014.
36. Luo J., Deng Y., and Sun Y., Antimicrobial Activity and Biocompatibility of Polyurethane-Iodine Complexes, *J. Bioact. Compat. Polym.*, **25**, 185- 206, 2010.
37. Das B., Mandal M., Upadhyay A., Chattopadhyay P., and Karak N., Bio-based Hyperbranched Polyurethane/Fe₃O₄ Nanocomposites: Smart Antibacterial Biomaterials for Biomedical Devices and Implants, *Biomed. Mater.*, **8**, 035003, 2013.
38. Tsou C.H., Lee H.T., Hung W.S., Wang C.C., Shu C.C., Suen M.C., and Guzman M.D., Synthesis and Properties of Antibacterial Polyurethane with Novel Bis(3-pyridinemethanol) Silver Chain Extender, *Polymer*, **85**, 96-105, 2016.
39. Gimeno M., Pinczowski P., Pérez M., Giorello A., Martínez MA., Santamaría J, Arruebo M., and Luján L., A Controlled Antibiotic Release System to Prevent Orthopedic-Implant Associated Infections: An in Vitro Study, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **96**, 264–271, 2015.
40. Vasilev K., Cook J., and Griesser H.J., Antibacterial Surfaces for Biomedical Devices, *Expert. Rev. Med. Devices*, **6**, 553-67, 2009.
41. Janmohammadi N. and Hasanjani Roshan M.R., Comparison the Efficacy of Cefazolin Plus Gentamicin with Cefazolin plus Ciprofloxacin in Management of Type IIIA Open Fractures, *Iran Red. Crescent. Med. J.*, **13**, 239-242, 2011.
42. Choi Y., Nirmala R., Lee J.Y., Rahman M., Hong S.T., and Kim H.Y., Antibacterial Ciprofloxacin HCl Incorporated Polyurethane Composite Nanofibers via Electrospinning for Biomedical Applications, *Ceram. Int.*, **39**, 4937–4944, 2013.
43. Sabitha M. and Sheeja R., Preparation and Characterization of Ampicillin-Incorporated Electrospun Polyurethane Scaffolds for Wound Healing and Infection Control, *Polym. Eng. Sci.*, **55**, 541–548, 2015.
44. Unnithan A.R., Barakat N.A.M., Pichiah P.B.T., Gnanasekaran G., Nirmala R., Cha Y.S., Jung C.H., El-Newehy M., and Kim H.Y., Wound-Dressing Materials with Antibacterial Activity from Electrospun Polyurethane–Dextran Nanofiber Mats Containing Ciprofloxacin HCl, *Carbohydr. Polym.*, **90**, 1786–1793, 2012.
45. Saha K., Butola S.B., and Joshi M., Drug-Loaded Polyurethane/Clay Nanocomposite Nanofibers for Topical Drug-Delivery Application, *J. Appl. Polym. Sci.*, **131**, 40230, 2014.
46. Fong N., Simmons A., and Poole-Warren L.A., Antibacterial Polyurethane Nanocomposites Using Chlorhexidine Diacetate as an Organic Modifier, *Acta Biomater.*, **6**, 2554–2561, 2010.