

## ФОТОПОЛИМЕРИЗУЕМЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ БИОСОВМЕСТИМЫХ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ МАТРИКСОВ

И. С. Рудик<sup>1</sup>✉, А. В. Миронов<sup>1,2</sup>, В. С. Кузнецова<sup>1</sup>, А. В. Васильев<sup>1,3</sup><sup>1</sup> Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Москва, Россия<sup>2</sup> Федеральный научно-исследовательский центр «Кристаллография и фотоника», Москва, Россия<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия

В обзоре рассмотрены фотополимеризуемые композиции на основе биосовместимых полимеров для регенеративной медицины. Проведена оценка физико-механических и биологических свойств фотополимеризуемых полимерных матриц полиэтиленгликоля, молочной кислоты, коллагена и гиалуроновой кислоты, а также эффективности и токсичности различных фотоиницирующих добавок. Механические свойства и скорость деградации фотополимеризуемых матриц обеспечиваются подбором пропорций метакрилированных моно-, олиго- и полимеров в его составе, тогда как их токсичность в большей степени зависит от используемых фотоиницирующих систем. Сделан вывод о необходимости поиска и развития способов получения фотополимеризуемых полимерных матриц с применением соединений способных инициировать радикальную полимеризацию при меньшем токсическом эффекте.

**Ключевые слова:** биосовместимые полимеры, фотоинициаторы, матрицы**Вклад авторов:** И. С. Рудик — сбор, анализ, систематизация литературных данных, планирование и написание обзора; А. В. Миронов — сбор литературных данных, редактирование, написание заключения; В. С. Кузнецова — рецензирование; А. В. Васильев — планирование, структурирование обзора, рецензирование.✉ **Для корреспонденции:** Ирина Сергеевна Рудик  
ул. Тимура Фрунзе, д. 16/1, к. 112, г. Москва, 119021, Россия; rudik\_is@cniis.ru**Статья получена:** 15.07.2024 **Статья принята к печати:** 12.08.2024 **Опубликована онлайн:** 31.08.2024**DOI:** 10.24075/vrgmu.2024.036

## PHOTOPOLYMERIZABLE MATERIALS FOR BIOCOMPATIBLE IMPLANTABLE MATRICES

Rudik IS<sup>1</sup>✉, Mironov AV<sup>1,2</sup>, Kuznetsova VS<sup>1</sup>, Vasiliev AV<sup>1,3</sup><sup>1</sup> Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia<sup>2</sup> Federal Scientific Research Center "Crystallography and Photonics", Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The review considers photopolymerizable compositions based on biocompatible polymers for regenerative medicine. Assessment of the physical-mechanical and biological properties of photopolymerizable polymeric matrices, polyethyleneglycol, lactic acid, collagen, and hyaluronic acid, as well as of the effectiveness and toxicity of various photoinitiator supplements has been performed. Mechanical properties and degradation rate of the photopolymerizable matrices are ensured by selection of proportions of methacrylated mono-, oligo-, and polymers these consist of, while their toxicity largely depends on the photoinitiator systems used. It has been concluded that it is necessary to search for and develop the methods to obtain photopolymerizable polymeric matrices by using the compounds capable of initiating radical polymerization with lower toxic effect.

**Keywords:** biocompatible polymers, photoinitiators, matrices**Author contribution:** Rudik IS — literature data acquisition, analysis, systematization, review planning and writing; Mironov AV — literature data acquisition, editing, writing the conclusion; Kuznetsova VS — peer review; Vasiliev AV — review planning, structurization, peer review.✉ **Correspondence should be addressed:** Irina S. Rudik  
Timura Frunze, 16/1, k. 112, Moscow, 119021, Russia; rudik\_is@cniis.ru**Received:** 15.07.2024 **Accepted:** 12.08.2024 **Published online:** 31.08.2024**DOI:** 10.24075/brsmu.2024.036

Комплекс уникальных свойств, а именно устойчивость к влаге и биологическим средам, быстрый переход между текучим и твердым состояниями, возможность регулировки физико-механических свойств без изменения химического состава, позволяет биосовместимым фотополимеризуемым композициям становиться востребованными материалами не только в стоматологии и ортопедии, но и в регенеративной медицине и тканевой инженерии [1]. Так, с развитием аддитивных технологий биосовместимые фотополимеризуемые композиции стали широко применять в качестве материалов для стереолитографии при производстве имплантируемых изделий [2, 3]. Согласно базе данных Google Scholar, с 2020 г. опубликовано более 10 000 исследовательских работ, посвященных фотополимеризуемым полимерным матрицам для биомедицинского применения, причем их число возрастает с каждым годом в среднем на 15% (рис. 1).

Несмотря на большое число новых исследований, основным методом получения биосовместимых

фотоотверждаемых материалов по-прежнему является модификация полимеров акрилатными группами. Выбор подходящих для биомедицинского применения фотополимеризуемых систем на сегодняшний день ограничен, так как образование ионов или радикалов при иницировании процессов фотополимеризации делает значительную часть таких материалов токсичными [4, 5]. Помимо этого, живые ткани могут подвергаться токсическому действию компонентов, не полностью прореагировавших в процессе полимеризации [6, 7].

С точки зрения воздействия на живую ткань наиболее безопасным методом фотополимеризации являются передача радикала и межмолекулярная сшивка по функциональным акрилатным группам. Важен при этом выбор соответствующего инициатора или пары инициатор-соинициатор, основным требованием к которым является низкая токсичность, как в неактивной форме, так и в форме радикала. В настоящий момент на практике используют не более 10 различных биосовместимых

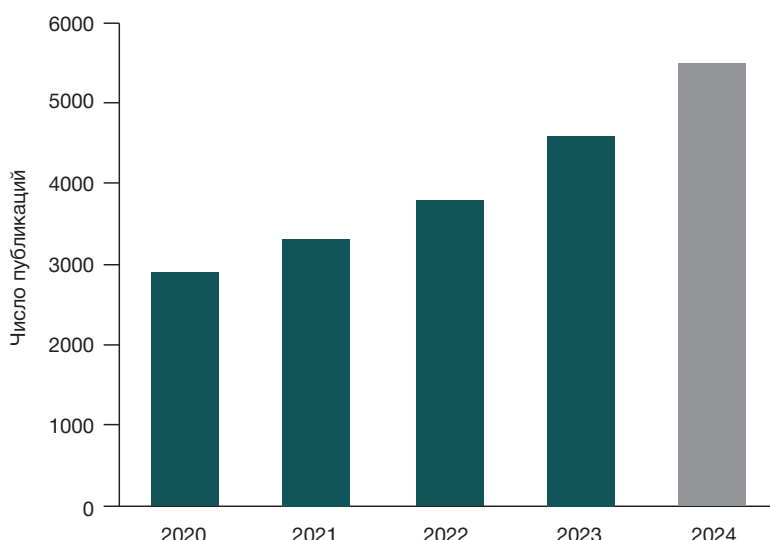


Рис. 1. Число публикаций, посвященных фотополимеризуемым композициям в области биомедицинских исследований в период с 2020 по 2024 г., по данным Google Scholar

фотоинициаторов, основные из которых — камфорхинон (СQ) и дифенил(2,4,6-триметилбензоат)фосфиноксид (ТРО) [8].

Целью настоящего обзора было систематизировать литературные данные, описывающие виды фотополимеризуемых материалов и отдельные их компоненты для медико-биологического применения.

Поиск по базам данных PubMed, Google Scholar и Elibrary проводили по ключевым словам. Оценку числа опубликованных исследований за 2020–2024 гг. делали по запросам: «photopolymerization», «photocurable biomaterials», «photo-crosslinkable hydrogels», «tissue engineering», «degradable biomaterials», «3D-printing», «photoinitiator».

#### ФОТООТВЕРЖДАЕМЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ МАТРИКСОВ

Полимерные матриксы получают посредством сшивания модифицированных олигомерных или полимерных цепей, содержащих две или более активные группы. Каждая активная группа может быть химически интегрирована или в растущую полимерную цепь или в поперечную связь между двумя цепями за счет образования радикала. В результате передачи радикалов от инициаторов к полимеризуемому соединению происходит образование макрорадикалов. Дальнейшее присоединение молекул исходного вещества к растущему макрорадикалу обеспечивает увеличение молекулярной массы, а взаимодействие двух макрорадикалов приводит к остановке реакции полимеризации (рис. 2) [9]. Наличие конкурирующих механизмов позволяет контролировать надмолекулярную структуру и молекулярную массу получаемого соединения, что в свою очередь помогает контролировать его физико-механические свойства [10].

Использование фотоотверждаемых материалов в качестве полимерных матриксов представляет

большой интерес для решения задач медицинского материаловедения благодаря их способности к сшивке при физиологических температурах в отсутствие агрессивных химических соединений и хорошей биосовместимости [3].

По компонентному составу фотоотверждаемые полимерные системы можно условно разделить на синтетические и природные (биополимеры). Среди синтетических активно исследуют полимерные матриксы на основе полиэтиленгликоля, полилактида и их производных, а среди природных полимеров — коллаген и гиалуроновую кислоту.

#### Полиэтиленгликоль

Полиэтиленгликоль представляет собой водорастворимый и биосовместимый простой эфир, который широко применяют в области тканевой инженерии и доставке лекарственных средств [11]. Полиэтиленгликоль-ацетальдиметакрилат был использован для приготовления биоразлагаемых полимеров, потенциально применимых для регенерации костной ткани. В качестве добавки использовали наночастицы карбоната кальция, обладающего достаточной реакционной способностью для трансформации в гидроксиапатит [12]. Полученные матриксы были имплантированы в подкожные карманы мышцей на 15 и 30 суток. Гистологическое исследование показало сопоставимую умеренную тканевую реакцию в основном с участием макрофагов, что демонстрирует биосовместимость фототверждаемой полимерной системы. Для решения проблемы развития инфекций в результате протезирования была разработана специальная технология покрытия имплантатов фотоотверждаемым полимером на основе полиэтиленгликоля и полиаллилмеркаптана [13]. Технология демонстрирует возможность смешивания различных антибиотиков с растворами фотополимеров, что обеспечивает необходимую антимикробную совместимость.

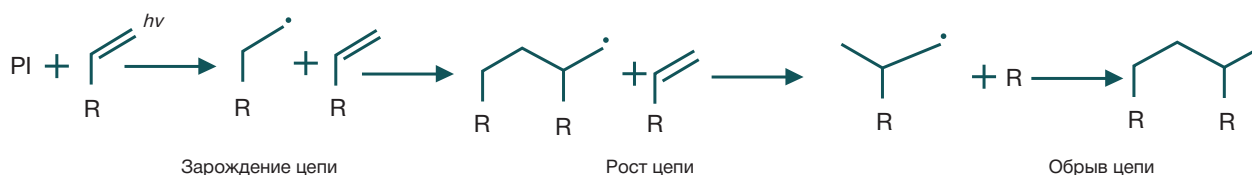


Рис. 2. Механизм свободно-радикальной реакции фотополимеризации

Таблица 1. Составы фотоотверждаемых полимерных матриц и условия их получения

Состав композиции	Фотоинициатор	Условия фотоотверждения	Область применения	Источник литературы
Метакрилованный полиэтиленгликоль-ацеталь	фенил(2,4,6-триметилбензоил) фосфинат лития (LAP) 0,1% масс.	УФ-излучение 365 нм 30 с	Регенерация соединительных и мягких тканей	[11]
Метакрилованный полиэтиленгликоль-ацеталь	2-гидрокси-4'-(2-гидроксиэтокси)-2-метилпропиофенон 0,2% масс	УФ-излучение 365 нм 15 мин	Интъекционные заменители костной ткани	[12]
Акрилованные производные полиэтиленгликоля полиаллилмеркаптана	2,2-диметокси-2-фенилацетофенон	УФ-излучение 365 нм 20 мВт/см <sup>2</sup> 5 мин	Антимикробное покрытие имплантатов	[13]
Акрилованный поликапролактон Диакрилат полиэтиленгликоля	TPO 3% масс	Светодиодное излучение 405 нм 30 с	3D-печать для индивидуальной тканевой инженерии	[14]
Акрилованные производные поли-D,L-молочной кислоты полиэтиленгликоля	LAP	УФ-излучение 395 нм	Фиксация имплантатов	[15]
Метакрилованный коллаген тип I Генипин	VA-086 1% масс.	УФ-излучение 365 нм 17 мВт/см <sup>2</sup> 1 мин	3D-печать тканевых каркасов	[17]
Метакрилованный коллаген тип I	LAP	УФ-излучение 365 нм 5 мВт/см <sup>2</sup> 30 мин	Восстановление кровеносной системы	[18]
Хитозан-азид Кератин	–	УФ-излучение 365 нм 100 мВт/см <sup>2</sup> 15 мин	Регенерация соединительных и мягких тканей	[20]
Метакрилованный хитозан Окисленная гиалуроновая кислота	LAP 0,1% масс.	УФ-излучение 405 нм 10 мВт/см <sup>2</sup> 120 с	Доставка лекарственных средств	[21]
Метакрилованный хитозан Метакрилованный желатин Диакрилат полиэтиленгликоля	2-гидрокси-2-метилпропиофенон 0,5% масс.	УФ-излучение 320 нм 180 мВт/см <sup>2</sup> 120 с	Доставка лекарственных средств	[22]
Метакрилованная гиалуроновая кислота Метакрилованный желатин	LAP 0,1% масс.	УФ-излучение 405 нм 25 мВт/см <sup>2</sup> 60 с	Тканевая инженерия	[23]
Оксированная гиалуроновая кислота, Дималеимид полиэтиленгликоля	LAP	УФ-излучение 365 нм 30 мВт/см <sup>2</sup>	Интъекционные заменители хрящевой ткани	[24]
Гиалуроновая кислота Метакрилованный хитозан	LAP 0,01–0,05% масс.	УФ-излучение 385 нм 19 мВт/см <sup>2</sup>	Внеклеточный матрикс для регенерации тканей или доставки лекарственных средств	[25]

### Полимеры на основе сложных полиэфигов

Такие полимеры широко используют в медицине в качестве хирургических нитей, ортопедических имплантатов, а также для изготовления персонализированных каркасов в тканевой инженерии. Индивидуальные шаблоны тканей, напечатанные на 3D-принтере поликапролактон-полиуретановыми фотополимерами, характеризуются высокими показателями цитосовместимости и выживаемости мышечных фибробластов (свыше 85%), и быстрой биодegradацией — от 2 до 6 ч [14]. Интересен пример получения полимерных матриц, используемых для восстановления хрящевой ткани, на основе полилактида и полиэтиленгликоля. Так, был разработан сополимер состава поли-D,L-молочная кислота — полиэтиленгликоль — поли-D,L-молочная кислота [15]. Испытания *in vivo* на культуре хондроцитов показали, что в условиях фотополимеризации состав проявлял способность к образованию высокопрочных связей с хрящевыми тканями хозяина, не влияя на жизнеспособность клеток и фенотип ткани.

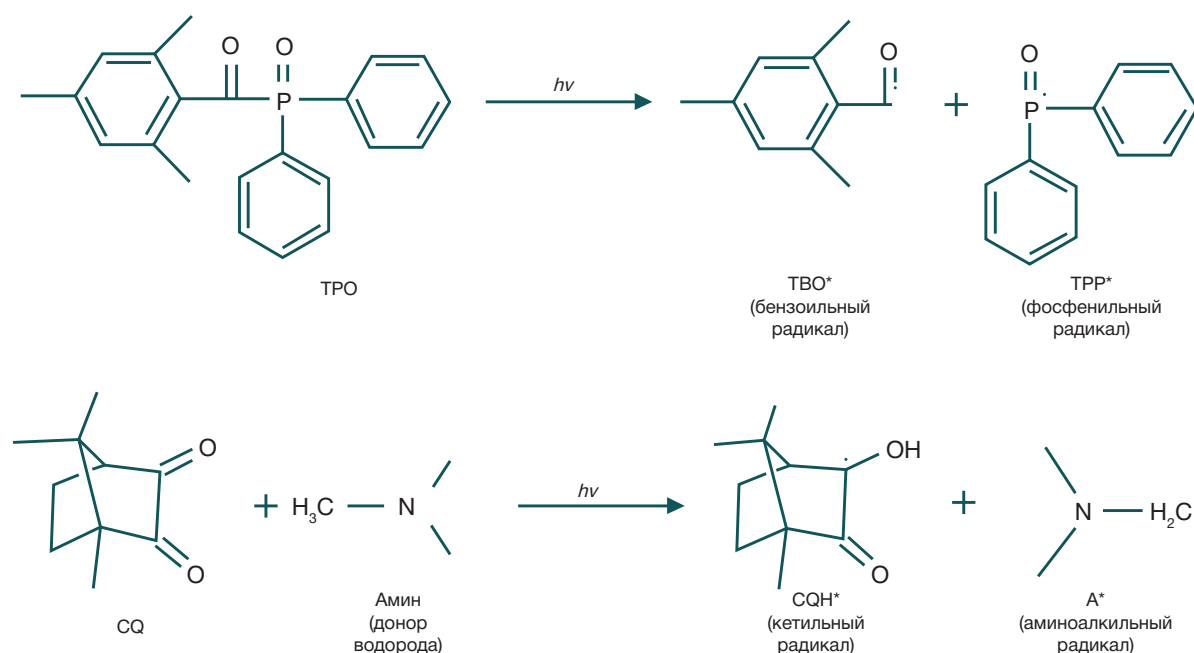
### Коллаген

Это один из основных биополимеров, применяемых в тканевой инженерии и регенеративной медицине, поскольку в организме он составляет около 33% всех белков и формирует кожу, сухожилия, хрящевую и

костную ткань, стенки кровеносных сосудов [16]. Один из недостатков коллагена — его низкая механическая прочность, однако за счет двойного сшивания могут быть получены полимерные конструкции с улучшенными свойствами. Результаты исследования показали, что двойное сшивание положительно влияет на показатели модуля упругости и степени деградации, увеличивая их в 2 раза по сравнению с несшитыми гидрогелями [17]. Разрабатываемый для сосудистой тканевой инженерии модифицированный метакриламидом коллагеновый гидрогель в сравнении с модифицированным желатином характеризовался высокой степенью полимеризации (83–88% против 74–84%), настраиваемыми механическими свойствами (модуль упругости — 4,8–9,4 кПа против 3,9–8,4 кПа) и более высокой цитосовместимостью [18].

### Хитозан

Хитозан представляет собой линейный аминополисахарид, состоящий из звеньев глюкозамина со свободными аминогруппами, которые обеспечивают высокую реакционную способность и растворимость. Среди остальных биополимеров отличается хорошей клеточной адгезией [19]. Процесс химической модификации хитозана фотополимеризуемыми группами 4-азидобензойной кислоты подробно описан в работе [20]. Цель исследования состояла в получении фотоотверждаемой полимерной мембраны на основе хитозан-азидов и кератина. Примечательно,



**Рис. 3.** Образование свободных радикалов фотоинициаторами типа I и типа II под действием излучения на примере TPO и CQ

что фотополимеризация кератин-хитозановых мембран происходила без добавления фотоинициатора. Результат испытаний *in vitro* показал, что увеличение концентрации кератина положительно влияет на показатели клеточной выживаемости и адгезии. В похожем исследовании хитозан, модифицированный метакриловым ангидридом, использовали для получения новой фотополимеризуемой композиции, отличающейся скоростью полимеризации и высокой инъекционной способностью [21]. Сообщалось, что выживаемость костных мезенхимальных стволовых клеток составляла более 92%. Описан способ получения фотополимеризуемого гидрогеля, на основе хитозана и желатина, содержащего частицы альбумина [22]. Инкубационные испытания в модельных физиологических жидкостях показали стабильность и отсутствие деградации гидрогеля. Жизнеспособность мышечных фибробластов составила 92,73%.

### Гиалуроновая кислота

Этот природный полисахарид в основном содержится во внеклеточном матриксе тканей животных и характеризуется высокой гидрофильностью и биоразлагаемостью [23]. Описана возможность получения фотоотверждаемых матриксов на основе гиалуроновой кислоты и полиэтиленгликоля посредством реакции двойного сшивания [24]. Показатели выживаемости клеток и прочностные характеристики полученного полимера позволили предположить перспективность его использования для восстановления соединительных тканей. Особый интерес представляет комбинация хитозана и гиалуроновой кислоты. Изучены степень и скорость полимеризации, механические и реологические свойства фотосшиваемых полимеров на основе метакрилизованного хитозана и гиалуроновой кислоты в зависимости от их соотношения [25]. При содержании фотоинициатора 0,04% масс. степень полимеризации превысила 90% не более чем за 3 с. Все полимерные составы подвергались полной деградации в течение первых 20–24 дней в гидролитической среде, и 5–10 дней в ферментативной среде, что делает перспективным

их применение для пролонгированной доставки лекарственных средств или тканевой инженерии. На культуре эмбриональных фибробластов было показано снижение жизнеспособности клеток при увеличении концентраций фотоинициатора и гиалуроновой кислоты в исходной смеси. Для всех исследованных составов и концентраций выживаемость клеток находилась в диапазоне 85–96%.

Составы фотоотверждаемых полимерных матриксов и условия их получения представлены в табл. 1.

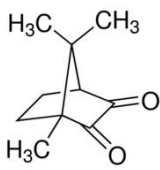
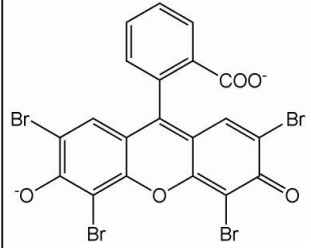
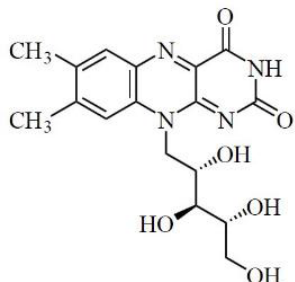
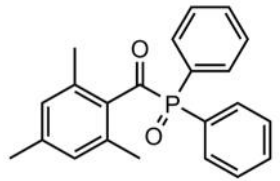
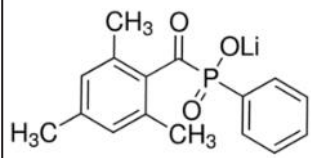
Приведенные данные указывают на то, что основным подходом в получении фотополимеризуемых композиций биомедицинского назначения является синтез метакрилованных производных биосовместимых полимеров.

### ФОТОИНИЦИАТОРЫ

Фотоинициаторы необходимы для инициирования свободно-радикальной реакции полимеризации. Их разделяют на два типа. Фотоинициаторы типа I после светового возбуждения подвергаются собственному расщеплению с образованием свободных радикалов. Фотоинициаторы типа II производят радикалы путем отрыва водорода или переноса электронов/протонов от соинициатора (рис. 3) [26].

Одним из первых и до сих пор наиболее часто используемых фотоинициаторов является камфорхинон. Он относится к фотоинициаторам типа II, характеризующегося меньшей токсичностью по сравнению с типом I. Однако меньшая химическая активность CQ требует участия третичного амина в качестве соинициатора реакции фотополимеризации. Скорость полимеризации является основным ограничивающим фактором использования камфорхинона [7]. Чтобы повысить устойчивость к солнечному свету фотоотверждаемых материалов на основе камфорхинона, были предложены специальные добавки, производные пиррола, которые конкурентно поглощают иницирующее излучение, что предотвращает нежелательное образование активной формы инициатора [27]. Особое внимание также уделяется

Таблица 2. Эффективность и токсичность фотоинициаторов

Наименование фотоинициатора	Тип	Структурная формула	Эффективность полимеризации*	Жизнеспособность клеток*	Источник литературы
Камфорхинон	II		★★★★☆☆	★★★★☆☆	[7, 28]
Эозин Y	II		★★★★★★☆	★★★★★★	[30]
Рибофлавин	II		★★★★★★☆	★★★★★★☆	[31, 32]
TPO	I		★★★★★★☆	★★★★★★☆	[26, 33]
LAP	I		★★★★★★☆	★★★★★★	[34, 35]

Примечание: \*★★★★ — не более 70%; ★★★★★ — от 70% до 90%; ★★★★★★ — более 90%.

цитотоксичности камфорхинона. На примере линий фибробластов установлено, что увеличение концентрации камфорхинона с 50 мг/л до 100 мг/л в фотоиницирующей системе приводит к снижению жизнеспособности клеток с 80% до 60% [28]. Для обеспечения эффективной полимеризации при биологически приемлемых концентрациях камфорхинона в фотополимеризуемых материалах предложено использование в качестве соинициаторов соединений, повышающих содержание активных групп — тетраметакриловых и тетраакриловых мономеров [29].

Камфорхинон плохо растворим в воде, что в значительной степени ограничивает его применение. В качестве альтернативных водорастворимых фотоинициаторов, обеспечивающих сравнимые характеристики процесса фотосшивания, в ряде работ были предложены рибофлавин и эозин. Эозин нетоксичен, даже при его содержании в фотополимеризуемом материале 69 мг/л жизнеспособность клеток превышает

96%, а при концентрации рибофлавина 188 мг/л уровень выживаемости был выше 90% [30–32].

К фотоинициаторам типа I относят соединения ароматических кетонов и производных фосфина и фосфиноксида (табл. 2). Одним из наиболее изученных и используемых на практике фотоинициаторов является TPO. В работе, посвященной сравнению эффективности фотоинициаторов типа I и типа II, было показано, что степень полимеризации мономера при использовании TPO на 13% выше, чем при использовании системы камфорхинон–амин. Более того, доза излучения, необходимая для полимеризации композиции с CQ, в 4 раза превышала необходимую дозу для той же композиции с TPO [33]. Однако, по результатам изучения цитотоксичности TPO, жизнеспособность различных линий клеток не превышает 75% при концентрации фотоинициатора 17,4 мг/л [26]. Существенно меньшую токсичность продемонстрировал растворимый в воде модифицированный ионами лития фотоинициатор LAP, жизнеспособность клеток

собираемых трубочек почки мыши составила 95%. Таким образом, несмотря на то что литий — нефротоксикант, модифицированный им LAP не обладал выраженным цитотоксическим эффектом [34].

Анализ литературных данных указывает, что фотоинициатор существенно влияет на цитотоксичность получаемого материала. Поэтому выбор фотоинициатора является одной из определяющих задач при формировании состава фотополимеризуемой композиции. С точки зрения биосовместимости предпочтительно использование фотоинициаторов типа II. Оценка эффективности и токсичности рассмотренных фотоинициаторов представлена в табл. 2.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост исследований по фотополимеризуемым композициям, перспективным в тканевой инженерии, свидетельствует о возрастающей потребности в материалах такого рода. Подходы к получению новых фотополимеризуемых материалов консервативны, и сохраняется тенденция преимущественного использования метода их получения путем метакрилирования различных биосовместимых олиго- и полимеров. Таким образом, основными направлениями разработки материалов оказываются

подбор и комбинирование пропорций метакрилированных моно-, олиго- и полимеров для получения требуемых физико-механических свойств материала, при сохранении его биосовместимости.

В роли фотоиницирующих добавок для процесса радикальной полимеризации наиболее используемыми в течение последних лет остаются водонерастворимый камфорхион и дифенил(2,4,6-триметилбензоат)фосфиноксид, проявляющие заметную цитотоксичность. В настоящее время найдены и исследуются соединения, сохраняющие способность эффективно инициировать радикальную полимеризацию, при относительно меньшем токсическом эффекте, например, эндогенный фотоинициатор рибофлавин, синтетические эозин и фенил(2,4,6-триметилбензоил)фосфинат лития.

Исследования фотополимеризуемых композиций биомедицинского назначения, предлагаемые в современных научных публикациях, в подавляющем большинстве случаев не носят комплексного характера, ограниченно описывают свойства получаемого материала и проводятся на небольшом числе типов клеток, как правило, на одном единственном. Поэтому актуальны исследования, направленные на разработку, изучение физико-механических свойств, биологическое и клиническое испытание такого рода материалов.

## Литература

- Shi H, Li Y, Xu K, Yin J. Advantages of photo-curable collagen-based cell-laden bioinks compared to methacrylated gelatin (GelMA) in digital light processing (DLP) and extrusion bioprinting. *Materials Today Bio*. 2023; 23: 100799. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100799>.
- Zhang Q, Zhou J, Zhi P, Liu L, Liu C, Fang A, et al. 3D printing method for bone tissue engineering scaffold. *Medicine in Novel Technology and Devices*. 2023; 17:100205. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2022.100205>.
- Mohammadpour Z, Kharaziha M, Zarabi A. 3D-printing of silk nanofibrils reinforced alginate for soft tissue engineering. *Pharmaceutics*. 2023; 15: 763. Available from: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030763>.
- Li C, Zheng Z, Jia J, Zhang W, Qin L, Zhang Wei, et al. Preparation and characterization of photocurable composite extracellular matrix-methacrylated hyaluronic acid bioink. *J Mater Chem B*. 2022; 10: 4242–53. Available from: <https://doi.org/10.1039/D2TB00548D>.
- Ceylan G, Emik S, Yalcinyuva T, Sunbuloglu E, Bozdogan E, Unalan F. The effects of cross-linking agents on the mechanical properties of poly (methyl methacrylate) resin. *Polymers*. 2023; 15: 2387. Available from: <https://doi.org/10.3390/polym15102387>.
- Voet V, Strating T, Schnelting G, Dijkstra P, Tietema M, Xu J, et al. Biobased acrylate photocurable resin formulation for stereolithography 3D printing. *ACS Omega*. 2018; 3: 1403–8. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsomega.7b01648>.
- Tapety C, Carneiro Y, Chagas Y, Souza L, de O Souza N, Valadas L. Degree of conversion and mechanical properties of a commercial composite with an advanced polymerization system. *Acta Odontol Latinoam*. 2023; 36 (2): 112–9. Available from: <https://doi.org/10.54589/aol.36/2/112>.
- Kowalska A, Sokolowski J, Gozdek T, Krasowski M, Kopacz K, Bociong K. The influence of various photoinitiators on the properties of commercial dental composites. *Polymers*. 2021; 13: 3972. Available from: <https://doi.org/10.3390/polym13223972>.
- Fouassier JP, Lalevee J. Photoinitiators: Structures, reactivity and applications in polymerization. Weinheim, Germany: Wiley-VCH; 2021. Available from: <https://doi.org/10.1002/9783527821297>.
- Anusavice KJ, Shen C, Rawls HR. *Phillips' science of dental materials*. 12th ed. USA: Elsevier Inc., 2013.
- Shen C, Li Y, Meng Q. Adhesive polyethylene glycol-based hydrogel patch for tissue repair. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2022; 218: 112751. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112751>.
- Unger RE, Stojanovic S, Besch L, Alkildani S, Schröder R, Jung O, et al. In vivo biocompatibility investigation of an injectable calcium carbonate (vaterite) as a bone substitute including compositional analysis via SEM-EDX technology. *Int J Mol Sci*. 2022; 23: 1196. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms23031196>.
- Xi W, Hegde V, Zoller SD, Park HY, Hart CM, Kondo T, et al. Point-of-care antimicrobial coating protects orthopaedic implants from bacterial challenge. *Nature Communications*. 2021; 12: 5473. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25383-z>.
- Chen H, Lee SY, Lin YM. Synthesis and formulation of PCL-based urethane acrylates for DLP 3D printers. *Polymers*. 2020; 12: 1500. Available from: <https://doi.org/10.3390/polym12071500>.
- Kuang B, Yang Y, Lin H. Infiltration and in-tissue polymerization of photocross-linked hydrogel for effective fixation of implants into cartilage-an in vitro study. *ACS Omega*. 2019; 4: 18540–4. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b02270>.
- Hulmes D, P. Fratzi P, editors. *Collagen: structure and mechanics*. 2th ed. Boston: Springer, 2008; 15–47.
- Kajave NS, Schmitt T, Nguyen TU, Kishore V. Dual crosslinking strategy to generate mechanically viable cellladen printable constructs using methacrylated collagen bioinks. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020; 107: 110290. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110290>.
- Pien N, Pezzoli D, Van Hoorick J, Copes F, Vansteenland M, Albu M, et al. Development of photo-crosslinkable collagen hydrogel building blocks for vascular tissue engineering applications: A superior alternative to methacrylated gelatin. *Materials Science Engineering C*. 2021; 130: 112460. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112460>.
- Valentino C, Viganì B, Zucca G, Ruggeri M, Boselli C, Cornaglia AI, et al. Formulation development of collagen/chitosan-based porous scaffolds for skin wounds repair and regeneration. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2023; 242: 125000. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.125000>.
- Lin CW, Chen YK, Lu M, Lou KL, Yu J. Photo-crosslinked keratin/chitosan membranes as potential wound dressing materials. *Polymers*. 2018; 10:

987. Available from: <https://doi.org/10.3390/polym10090987>.
21. Han C, Zhang H, Wu Y, He X, Chen X. Dual-crosslinked hyaluronan hydrogels with rapid gelation and high injectability for stem cell protection. *Scientific Reports*. 2020; 10: 14997. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71462-4>.
  22. Bankosz, M. Development of chitosan/gelatin-based hydrogels incorporated with albumin particles. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23: 14136. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms232214136>.
  23. Xiao X, Huang Z, Jiang X, Yang Y, Yang L, Yang S, et al. Facile synthesis of norbornene-hyaluronic acid to form hydrogel via thiol-norbornene reaction for biomedical application. *Polymer*. 2022; 245: 124696. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2022.124696>.
  24. Wang G, Cao X, Dong H, Zeng L, Yu C, Chen X. A hyaluronic acid based injectable hydrogel formed via photo-crosslinking reaction and thermal-induced Diels-Alder reaction for cartilage tissue engineering. *Polymers*. 2018; 10: 949. Available from: <https://doi.org/10.3390/polym10090949>.
  25. Maiz-Fernandez S, Perez-Alvarez L, Silvan U, Vilas-Vilela JL, Lancers-Mendez S. Photocrosslinkable and self-healable hydrogels of chitosan and hyaluronic acid. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2022; 216: 291–302. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.07.004>.
  26. Zeng B, Cai Z, Lalevee J, Yang Q, Lai H, Xiao P, et al. Cytotoxic and cytocompatible comparison among seven photoinitiators-triggered polymers in different tissue cells. *Toxicology in Vitro*. 2021; 72: 105103. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2021.105103>.
  27. Li J, Wu H, Chen Y, Cao K, Li Y, Ding Q, et al. Improvement in the storage stability of camphorquinone-based photocurable materials in sunlight via Z-E photoisomerization of photomask agent. *Progress Organic Coatings*. 2023; 178: 107455. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2023.107455>.
  28. Cuevas-Suarez CE, Da Silva AF, Dallegre A, Pethold CL, De Pereira CM, Oliveira Da Rosa WL, et al. The role of camphorquinone in the cytotoxicity of universal dental adhesives. *International Journal of Adhesion Adhesives*. 2023; 127: 103519. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijadhadh.2023.103519>.
  29. Perez-Mondragon AA, Cuevas-Suarez CE, Gonzalez-Lopez JA, Trejo-Carbajal N, Herrera-Gonzalez AM. Evaluation of new coiniciators of camphorquinone useful in the radical photopolymerization of dental monomers. *Journal Photochemistry Photobiology, A: Chemistry*. 2020; 403: 112844. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2020.112844>.
  30. Petta D, Grijpma D.W, Alini M, Eglin D, D'Este M. Three-dimensional printing of a tyramine hyaluronan derivative with double gelation mechanism for independent tuning of shear thinning and postprinting curing. *ACS Biomater Sci Eng*. 2018; 4: 3088–98. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.8b00416>.
  31. Kang Y, Kim JH, Kim SY, Koh W-G, Lee HJ. Blue light-activated riboflavin phosphate promotes collagen crosslinking to modify the properties of connective tissues. *Materials*. 2021; 14: 5788. Available from: <https://doi.org/10.3390/ma14195788>.
  32. Goto R, Nishida E, Kobayashi S, Aino M, Ohno T, Iwamura Y, et al. Gelatin methacryloyl-riboflavin (GelMA-RF) hydrogels for bone regeneration. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 1635. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22041635>.
  33. Vaidyanathan TK, Vaidyanathan J, Lizymol PP, Ariya S, Krishnan KV. Study of visible light activated polymerization in BisGMA-TEGDMA monomers with Type 1 and Type 2 photoinitiators using Raman spectroscopy. *Dental Materials*. 2017; 33: 1–11. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22041635>.
  34. Nguyen AK, Goering PL, Elespuru RK, Das SS, Narayan RJ. The photoinitiator lithium phenyl (2,4,6-trimethylbenzoyl) phosphinate with exposure to 405 nm light is cytotoxic to mammalian cells but not mutagenic in bacterial reverse mutation assays. *Polymers*. 2020; 12: 1489. Available from: <https://doi.org/10.3390/polym12071489>.
  35. Xu H, Casillas J, Krishnamoorthy S, Xu C. Effects of Irgacure 2959 and lithium phenyl-2,4,6-trimethylbenzoylphosphinate on cell viability, physical properties, and microstructure in 3D bioprinting of vascular-like constructs. *Biomed Mater*. 2020; 15: 055021. Available from: <https://doi.org/10.1088/1748-605X/ab954e>.

## References

1. Shi H, Li Y, Xu K, Yin J. Advantages of photo-curable collagen-based cell-laden bioinks compared to methacrylated gelatin (GelMA) in digital light processing (DLP) and extrusion bioprinting. *Materials Today Bio*. 2023; 23: 100799. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100799>.
2. Zhang Q, Zhou J, Zhi P, Liu L, Liu C, Fang A, et al. 3D printing method for bone tissue engineering scaffold. *Medicine in Novel Technology and Devices*. 2023; 17:100205. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2022.100205>.
3. Mohammadpour Z, Kharaziha M, Zarrabi A. 3D-printing of silk nanofibrils reinforced alginate for soft tissue engineering. *Pharmaceutics*. 2023; 15: 763. Available from: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030763>.
4. Li C, Zheng Z, Jia J, Zhang W, Qin L, Zhang Wei, et al. Preparation and characterization of photocurable composite extracellular matrix-methacrylated hyaluronic acid bioink. *J Mater Chem B*. 2022; 10: 4242–53. Available from: <https://doi.org/10.1039/D2TB00548D>.
5. Ceylan G, Emik S, Yalcinyuva T, Sunbuloglu E, Bozdog E, Unalan F. The effects of cross-linking agents on the mechanical properties of poly (methyl methacrylate) resin. *Polymers*. 2023; 15: 2387. Available from: <https://doi.org/10.3390/polym15102387>.
6. Voet V, Strating T, Schnelting G, Dijkstra P, Tietema M, Xu J, et al. Biobased acrylate photocurable resin formulation for stereolithography 3D printing. *ACS Omega*. 2018; 3: 1403–8. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsomega.7b01648>.
7. Tapety C, Carneiro Y, Chagas Y, Souza L, de O Souza N, Valadas L. Degree of conversion and mechanical properties of a commercial composite with an advanced polymerization system. *Acta Odontol Latinoam*. 2023; 36 (2): 112–9. Available from: <https://doi.org/10.54589/aol.36/2/112>.
8. Kowalska A, Sokolowski J, Gozdek T, Krasowski M, Kopacz K, Bociong K. The influence of various photoinitiators on the properties of commercial dental composites. *Polymers*. 2021; 13: 3972. Available from: <https://doi.org/10.3390/polym13223972>.
9. Fouassier JP, Lalevee J. Photoinitiators: Structures, reactivity and applications in polymerization. Weinheim, Germany: Wiley-VCH; 2021. Available from: <https://doi.org/10.1002/9783527821297>.
10. Anusavice KJ, Shen C, Rawls HR. Phillips' science of dental materials. 12th ed. USA: Elsevier Inc., 2013.
11. Shen C, Li Y, Meng Q. Adhesive polyethylene glycol-based hydrogel patch for tissue repair. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2022; 218: 112751. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112751>.
12. Unger RE, Stojanovic S, Besch L, Alkildani S, Schröder R, Jung O, et al. In vivo biocompatibility investigation of an injectable calcium carbonate (vaterite) as a bone substitute including compositional analysis via SEM-EDX technology. *Int J Mol Sci*. 2022; 23: 1196. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms23031196>.
13. Xi W, Hegde V, Zoller SD, Park HY, Hart CM, Kondo T, et al. Point-of-care antimicrobial coating protects orthopaedic implants from bacterial challenge. *Nature Communications*. 2021; 12: 5473. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25383-z>.
14. Chen H, Lee SY, Lin YM. Synthesis and formulation of PCL-based urethane acrylates for DLP 3D printers. *Polymers*. 2020; 12: 1500. Available from: <https://doi.org/10.3390/polym12071500>.
15. Kuang B, Yang Y, Lin H. Infiltration and in-tissue polymerization of photocross-linked hydrogel for effective fixation of implants into cartilage-an in vitro study. *ACS Omega*. 2019; 4: 18540–4. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b02270>.
16. Hulmes D, P. Fratzl P, editors. Collagen: structure and mechanics. 2th ed. Boston: Springer; 2008: 15–47.
17. Kajave NS, Schmitt T, NguyenTU, Kishore V. Dual crosslinking strategy to generate mechanically viable cellladen printable constructs using methacrylated collagen bioinks. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020; 107: 110290. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110290>.
18. Plen N, Pezzoli D, Van Hoorick J, Copes F, Vansteenland M, Albu M,

- et al. Development of photo-crosslinkable collagen hydrogel building blocks for vascular tissue engineering applications: A superior alternative to methacrylated gelatin. *Materials Science Engineering C*. 2021; 130: 112460. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112460>.
19. Valentino C, Viganì B, Zucca G, Ruggeri M, Boselli C, Cornaglia AI, et al. Formulation development of collagen/chitosan-based porous scaffolds for skin wounds repair and regeneration. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2023; 242: 125000. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.125000>.
  20. Lin CW, Chen YK, Lu M, Lou KL, Yu J. Photo-crosslinked keratin/chitosan membranes as potential wound dressing materials. *Polymers*. 2018; 10: 987. Available from: <https://doi.org/10.3390/polym10090987>.
  21. Han C, Zhang H, Wu Y, He X, Chen X. Dual-crosslinked hyaluronan hydrogels with rapid gelation and high injectability for stem cell protection. *Scientific Reports*. 2020; 10: 14997. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71462-4>.
  22. Bankosz, M. Development of chitosan/gelatin-based hydrogels incorporated with albumin particles. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23: 14136. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms232214136>.
  23. Xiao X, Huang Z, Jiang X, Yang Y, Yang L, Yang S, et al. Facile synthesis of norbornene-hyaluronic acid to form hydrogel via thiol-norbornene reaction for biomedical application. *Polymer*. 2022; 245: 124696. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2022.124696>.
  24. Wang G, Cao X, Dong H, Zeng L, Yu C, Chen X. A hyaluronic acid based injectable hydrogel formed via photo-crosslinking reaction and thermal-induced Diels-Alder reaction for cartilage tissue engineering. *Polymers*. 2018; 10: 949. Available from: <https://doi.org/10.3390/polym10090949>.
  25. Maiz-Fernandez S, Perez-Alvarez L, Silvan U, Vilas-Vilela JL, Lanceros-Mendez S. Photocrosslinkable and self-healable hydrogels of chitosan and hyaluronic acid. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2022; 216: 291–302. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.07.004>.
  26. Zeng B, Cai Z, Lalevee J, Yang Q, Lai H, Xiao P, et al. Cytotoxic and cytocompatible comparison among seven photoinitiators-triggered polymers in different tissue cells. *Toxicology in Vitro*. 2021; 72: 105103. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2021.105103>.
  27. Li J, Wu H, Chen Y, Cao K, Li Y, Ding Q, et al. Improvement in the storage stability of camphorquinone-based photocurable materials in sunlight via Z-E photoisomerization of photomask agent. *Progress Organic Coatings*. 2023; 178: 107455. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2023.107455>.
  28. Cuevas-Suarez CE, Da Silva AF, Dallegre A, Petzhold CL, De Pereira CM, Oliveira Da Rosa WL, et al. The role of camphorquinone in the cytotoxicity of universal dental adhesives. *International Journal of Adhesion Adhesives*. 2023; 127: 103519. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijadhadh.2023.103519>.
  29. Perez-Mondragon AA, Cuevas-Suarez CE, Gonzalez-Lopez JA, Trejo-Carbajal N, Herrera-Gonzalez AM. Evaluation of new coinitiators of camphorquinone useful in the radical photopolymerization of dental monomers. *Journal Photochemistry Photobiology, A: Chemistry*. 2020; 403: 112844. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2020.112844>.
  30. Petta D, Grijpma D.W, Alini M, Eglin D, D'Este M. Three-dimensional printing of a tyramine hyaluronan derivative with double gelation mechanism for independent tuning of shear thinning and postprinting curing. *ACS Biomater Sci Eng*. 2018; 4: 3088–98. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.8b00416>.
  31. Kang Y, Kim JH, Kim SY, Koh W-G, Lee HJ. Blue light-activated riboflavin phosphate promotes collagen crosslinking to modify the properties of connective tissues. *Materials*. 2021; 14: 5788. Available from: <https://doi.org/10.3390/ma14195788>.
  32. Goto R, Nishida E, Kobayashi S, Aino M, Ohno T, Iwamura Y, et al. Gelatin methacryloyl-riboflavin (GelMA-RF) hydrogels for bone regeneration. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 1635. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22041635>.
  33. Vaidyanathan TK, Vaidyanathan J, Lizymol PP, Ariya S, Krishnan KV. Study of visible light activated polymerization in BisGMA-TEGDMA monomers with Type 1 and Type 2 photoinitiators using Raman spectroscopy. *Dental Materials*. 2017; 33: 1–11. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22041635>.
  34. Nguyen AK, Goering PL, Elespuru RK, Das SS, Narayan RJ. The photoinitiator lithium phenyl (2,4,6-trimethylbenzoyl) phosphinate with exposure to 405 nm light is cytotoxic to mammalian cells but not mutagenic in bacterial reverse mutation assays. *Polymers*. 2020; 12: 1489. Available from: <https://doi.org/10.3390/polym12071489>.
  35. Xu H, Casillas J, Krishnamoorthy S, Xu C. Effects of Irgacure 2959 and lithium phenyl-2,4,6-trimethylbenzoylphosphinate on cell viability, physical properties, and microstructure in 3D bioprinting of vascular-like constructs. *Biomed Mater*. 2020; 15: 055021. Available from: <https://doi.org/10.1088/1748-605X/ab954e>.