

## *Smart Stimuli Responsive Hydrogels; Fascinating platform for Therapeutic Applications*

Fatemeh Farjadian<sup>1</sup>,  
Fatemeh Mohseni<sup>2</sup>,  
Amin Raeisi<sup>2</sup>,  
Razieh Sabet<sup>3</sup>,  
Saeid Daneshamouz<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Associate Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, School of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>2</sup> PharmD, Students Research Committee, School of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>4</sup> Associate Professor, Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

(Received July 5, 2023 ; Accepted December 6, 2023)

### **Abstract**

Hydrogels have unique properties such as water retainer, softness, flexibility, and biocompatibility that cause their application in biology. Among the various hydrogel structures can be referred to intelligent hydrogels. These structures can respond to environmental stimuli. Environmental stimuli can be physical, including temperature or chemicals, such as pH. In this study, the application of smart hydrogels in the fields of medicine, protein, and gene delivery, as well as tissue engineering has been divided and the results of this study show that different types of smart hydrogels with different capabilities have been identified. The mechanical strength of hydrogels is suitable for physiological function and various purposes such as biomedical applications, tendon and ligament repair, cartilage replacement, and tissue engineering. Currently, hydrogels are used to make contact lenses, health products, tissue engineering scaffolds, drug delivery systems, and wound dressing. Most studies in the field of smart drug delivery have been reported, especially in anticancer drugs, and also tissue engineering that can achieve more desirable results in the near future.

**Keywords:** Hydrogels, Stimulant-sensitive hydrogels, Smart drug delivery, Gene delivery, Protein

**J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 33 (228): 161-190 (Persian).**

**Corresponding Author: Fatemeh Farjadiana** - School of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.  
(E-mail: farjadian\_f@sums.ac.ir)

# هیدروژل های هوشمند حساس به محرک: به عنوان بستری جذاب در کاربردهای درمانی

فاطمه فرجادیان<sup>۱</sup>

فاطمه محسنی<sup>۲</sup>

امین رئیسی<sup>۲</sup>

راضیه ثابت<sup>۳</sup>

سعید دانش آموز<sup>۴</sup>

## چکیده

هیدروژل ها به دلیل خواص منحصر به فرد خود مانند محتوای آب بالا، نرمی، انعطاف پذیری و زیست سازگاری بسیار محبوب شده اند. در همین راستا کاربردهای فراوانی را در پزشکی پیدا کرده اند. از میان ساختارهای مختلف هیدروژلی می توان به هیدروژل های هوشمند اشاره کرد. این ساختارها توانایی پاسخ به محرک های محیطی را دارند. محرک های محیطی می توانند فیزیکی، شامل دما و یا شیمیایی مانند pH باشند. در این مطالعه کاربرد هیدروژل های هوشمند در زمینه های دارو، ژن و پروتئین رسانی و مهندسی بافت تقسیم بندی شده است. نتایج مطالعه نشان می دهد که انواع مختلفی از هیدروژل های هوشمند شناسایی شده اند که دارای قابلیت های گوناگون می باشند. در حال حاضر، هیدروژل ها برای ساخت عدسی های تماسی، محصولات بهداشتی، داربست های مهندسی بافت، سامانه های دارو رسانی و پانسمان زخم استفاده می شوند و بیشترین مطالعه در زمینه دارو رسانی هوشمند به ویژه در داروهای ضد سرطان مورد بررسی قرار گرفته است و همچنین در زمینه مهندسی بافت که می توان به نتایج مطلوب تری در آینده نزدیک رسید.

**واژه های کلیدی:** هیدروژل ها، هیدروژل حساس به محرک، دارو رسانی، ژن رسانی، پروتئین رسانی، مهندسی بافت

## مقدمه

دارای ظرفیت جذب آب بالایی نیز می باشند. در سال های گذشته، کاربردهای جدید در زمینه مهندسی پزشکی، محصولات بهداشتی، کشاورزی، جداسازی زیستی و افزایش بازایافت نفت برای هیدروژل ها معرفی شده اند. از هیدروژل ها به عنوان مواد سوپر جذب به دلیل قابلیت جذب بالا در دارو رسانی، کپسوله سازی سلولی و ترمیم بافت استفاده می شود (۲۰۱).

هیدروژل ها مواد پلیمری هستند که به علت ساختار خاصی که دارند مقادیر زیادی آب را در شبکه های سه بعدی خود نگه می دارند و به علت خاصیت منحصر به فرد در حوزه های مختلف صنعتی و زیست محیطی کاربرد دارند. هیدروژل های طبیعی به تدریج با انواع سنتزی جایگزین شده اند، زیرا این هیدروژل ها علاوه بر دارا بودن طول عمر بیشتر، از منابع شیمیایی مختلفی قابل سنتز هستند و

E-mail: farjadian\_f@sums.ac.ir

**مؤلف مسئول:** فاطمه فرجادیان - شیراز: دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده داروسازی

۱. دانشیار، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۲. دکتری حرفه ای داروسازی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۳. دانشیار، گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

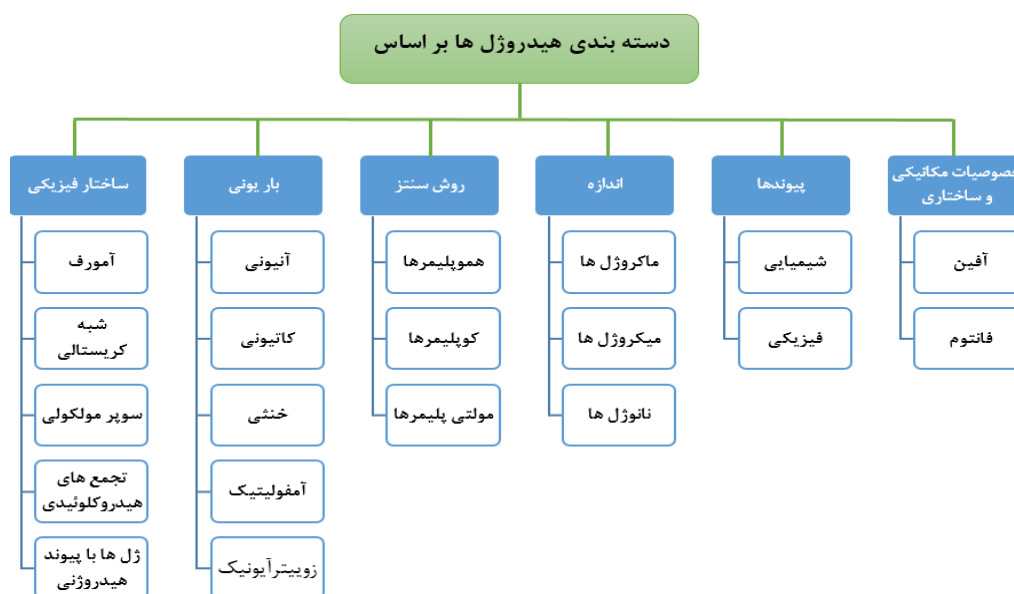
۴. استادیار، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۴/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۵/۱۴ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۹/۱۵

معایبی نیز می‌باشند. از جمله معایب آن‌ها در دارو رسانی این است که اکثر داروها آب‌گریز هستند و هسته پلیمر شبکه‌های هیدروژل برای نگهداری این داروها مناسب نمی‌باشند و دارو قبل از رسیدن به بافت هدف آزاد می‌شود که امروزه برای حل این مشکل داروها را کپسوله می‌کنند تا خاصیت آب‌گریزی آن‌ها منجر به آزادسازی زود هنگام نشود. ویژگی فیزیکی جذاب هیدروژل‌ها تخلخل آن‌ها می‌باشد که منجر به آزادسازی دارو به صورت پایدار می‌شود که می‌توان آن را به وسیله عوامل مختلف شیمیایی یا محرک‌های محیطی کنترل کرد (۵). در این پژوهش خواص هیدروژل‌ها، مونومرهای مورد استفاده در سنتز هیدروژل‌ها، دسته بندی هیدروژل‌ها، هیدروژل‌های هوشمند، هیدروژل‌های تجاری شده و آینده تحقیقاتی و کلینیکال هیدروژل‌ها در مقالات معتبر جمع‌آوری شد. در مرحله بعد با توجه به گستردگی علم هیدروژل‌ها تنها چهار نقش هیدروژل‌ها در دارو، پروتئین و ژن‌رسانی و مهندسی بافت مورد بررسی قرار گرفت و مطالعات مروری و تحقیقاتی مرتبط با هر آیت‌م دسته بندی شد. در این مطالعه نقش هیدروژل‌ها در دارو رسانی از سال ۲۰۰۱ تا ۲۰۲۳ جمع‌آوری گردید.

هیدروژل‌ها را می‌توان براساس منشاء، ترکیبات پلیمری، ساختار، شکل فیزیکی، نوع پیوند و شارژ الکتریکی دسته‌بندی کرد. هیدروژل‌ها بر اساس منشأ به دو دسته اصلی طبیعی و مصنوعی طبقه‌بندی می‌شوند. طبقه‌بندی بر اساس ترکیب پلیمری منجر به تشکیل سه دسته متفاوت هیدروژل‌های هموپلیمری، هیدروژل‌های کوپلیمری و هیدروژل‌های چند پلیمری شده است. طبقه‌بندی هیدروژل‌ها بر اساس ساختار فیزیکی و ترکیب شیمیایی نیز انجام می‌شود که به سه دسته غیر بلوری، نیمه بلوری و بلوری تقسیم‌بندی می‌شود. دسته‌بندی هیدروژل‌ها بر اساس نوع اتصالات منجر به ایجاد دو گروه دارای اتصالات پایدار و موقت می‌شود. هیدروژل‌ها را می‌توان بر اساس بار الکتریکی در زنجیره‌های متصل به چهار گروه غیر یونی (خنثی)، یونی (شامل آنیونی یا کاتیونی)، الکتروولیت آمفوتریک (گروه اسیدی و بازی) و Zwitterionic (متشکل از گروه‌های آنیونی و کاتیونی در واحد ساختاری تکراری) طبقه‌بندی کرد (۴،۳). روش‌های مختلفی برای طبقه‌بندی هیدروژل‌ها وجود دارد. تصویر شماره ۱ مهم‌ترین پارامترها را برای طبقه‌بندی هیدروژل‌ها نشان می‌دهد.

هیدروژل‌ها علاوه بر مزیت‌هایی که دارند، دارای



تصویر شماره ۱: طبقه‌بندی هیدروژل‌ها از جنبه‌های مختلف

پایگاه مقالات مرتبط با هیدروژل‌ها در فرمولاسیون‌های مختلف و کاربرد آن‌ها در فرمولاسیون‌های استخراج شده شامل Scopus, Pubmed, Google Scholar, Science Direct, SID و... می‌باشد. که هر کدام از آیت‌ها در این پایگاه‌ها از حیث جست و جوی علمی اثرات مرتبط، جست و جو شد و اطلاعات مربوطه پس از استخراج در قالب جدول در قسمت نتایج، همراه با اجزای فرمولاسیون ذکر شده است.

#### ۱. خواص هیدروژل‌ها

استفاده از پلیمرهای (طبیعی یا مصنوعی) حاوی گروه‌های آب دوست برای سنتز هیدروژل‌ها منجر به جذب آب بیش تر و تعامل بهتر با بافت‌های بیولوژیکی (بافت‌های اپیتلیال و غشاهای مخاطی) می‌شود که در زیست پزشکی بسیار سودمند می‌باشد و منجر به عدم ایجاد پاسخ ایمنی و افزایش زیست سازگاری آن‌ها می‌شود (۶). یکی از مهم ترین خصوصیات هیدروژل‌ها متورم شدن آن‌ها می‌باشد که در سه مرحله انجام می‌شود. در مرحله اول آب از طریق انتشار به شبکه هیدروژل وارد می‌شود، در مرحله بعدی زنجیره‌های پلیمری شل می‌شوند و در نهایت در مرحله سوم شبکه هیدروژل از طریق جذب آب بیش تر متورم می‌شود. طبق نظریه فلوری-رینر (Flory-Reihner)، تورم حاصل عملکرد خاصیت الاستیک زنجیره‌های پلیمری و سازگاری آن‌ها با مولکول‌های آب می‌باشد (۷).

هیدروژل‌ها نسبت به تغییرات محیطی از جمله تغییرات فیزیکی (دما و...)، شیمیایی (pH) و بیولوژیکی (آنزیم‌ها) حساس اند. محرک‌های شیمیایی و بیولوژیکی درونی هستند، درحالی که محرک‌های فیزیکی خارجی هستند. البته محرک دما ممکن است خارجی یا درونی باشد. نوع خاصی از هیدروژل هوشمند پاسخگو به محرک به نام هیدروژل حافظه‌ای نیز وجود دارد که قابلیت این را دارد که پس از ایجاد حالتی موقتی و یا تغییر شکل به حالت اصلی و دائمی خود بازگردد و این تغییر نیز توسط یک محرک خارجی مانند تغییرات دمایی،

فیزیکی و شیمیایی صورت می‌گیرد (۸).

هیدروژل‌های پاسخگو به pH نیز دسته دیگری از هیدروژل‌ها هستند که دارای پیوند کووالانسی می‌باشند، این دسته از هیدروژل‌ها حاوی گروه‌های یونی هستند که به تغییرات pH حساس می‌باشند. هیدروژل‌های دارای گروه‌های آنیونی به دلیل یونیزه شدن گروه‌های متصل به آن‌ها در pH بالاتر متورم می‌شوند که باعث دفعه الکترواستاتیکی می‌شود. در صورتی که، هیدروژل‌های حاوی گروه‌های کاتیونی در pH پایین متورم می‌شوند. هیدروژل‌های حساس به دما به دسته‌ای از هیدروژل‌ها گفته می‌شود که به تغییرات دما حساس می‌باشند که هیدروژل پلی ان-ایزوپروپیل آکریلامید (N-isopropylacrylamide) نمونه‌ای از هیدروژل حساس به دما می‌باشد (۹، ۱۰).

#### ۲. مونومرهای مورد استفاده در سنتز هیدروژل‌ها

هیدروژل‌ها از زنجیره‌های پلیمری تشکیل شده‌اند، پس خواص پلیمری بر هیدروژلی تقدم دارند و چون ویژگی اصلی هیدروژل جذب آب است، لذا همه پلیمرها برای ساخت هیدروژل مطلوب نیستند (۱۱). جدول شماره ۱، برخی از رایج ترین مونومرهای مورد استفاده در تهیه هیدروژل‌های مصنوعی را نشان می‌دهد. در هیدروژل‌ها، زنجیره‌های پلیمری از طریق پیوندهای عرضی به هم متصل می‌شوند و یک شبکه سه بعدی را تشکیل می‌دهند. اتصال متقابل بین زنجیره‌های پلیمری بر خواص فیزیکی از جمله الاستیسیته، ویسکوزیته، حلالیت، دمای انتقال شیشه (Tg)، استحکام و نقطه ذوب آن‌ها تأثیر می‌گذارد. پلیمرهای دارای پیوند متقابل (Crosslinked) Tg بالاتری دارند زیرا پیوندهای عرضی حرکت چرخشی بین زنجیره‌های پلیمری را محدود می‌کنند. اتصالات متقابل وزن مولکولی زنجیره‌های پلیمری را افزایش می‌دهند و همچنین حرکت انتقالی را محدود می‌کنند، بنابراین حلالیت پلیمر کاهش می‌یابد. اگرچه این پلیمرهای متقاطع نامحلول هستند، اما معمولاً مقدار زیادی حلال را جذب می‌کنند و در نتیجه ژل ایجاد می‌شود. مقدار حلالی که یک پلیمر می‌تواند جذب کند به چگالی

علاوه بر عوامل اتصال دهنده، برخی از واکنش‌های شیمیایی در شکل‌گیری هیدروژل‌ها نقش ایفا می‌کنند. از جمله این واکنش‌ها می‌توان به دیلز آلدر و شیف-باز اشاره کرد. در پی واکنش دیلز-آلدر یک حلقه شش‌تایی از طریق واکنش (۲+۴) بین یک دی‌ان غنی از الکترون و دی‌ان دوست با کمبود الکترون تشکیل می‌شود. این واکنش بدون نیاز به کاتالیزگر انجام می‌گردد و محصول جانبی در آن تشکیل نمی‌شود. از این رو، با استفاده از واکنش دیلز-آلدر، امکان ساخت در جا انواع مختلفی از هیدروژل‌ها مانند، زیست‌سازگار، هوشمند خود ترمیم و در راستای کاربردهای زیستی فراهم آمده است (۱۵).

پلیمرهای آبدوست دارای گروه‌های آمین می‌توانند در حضور عامل‌های دی‌الدهیدی در شرایط ملایم با تشکیل پیوند شیف-باز شبکه‌ای می‌شوند. از واکنش شیف باز، که شامل تشکیل پیوند کربن-نیترژن بین گروه‌های آمینو و آلدهید است، می‌توان برای در جا شبکه‌ای شدن استفاده کرد. این روش به‌ویژه برای سنتز پروتئین‌های شبکه‌ای مانند آلبومین، ژلاتین و پلی ساکاریدهای دارای آمین نیز کاربرد دارد (۱۶).

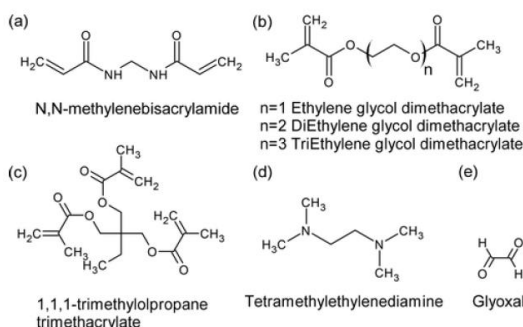
### ۳. هیدروژل‌های چند منظوره و حساس به محرک

توسعه بیش‌تر "رویکرد چند منظوره" شامل افزودن عملکردهای حساس به محرک‌های خاص به نانو حامل‌های دارویی با طول اثر طولانی و هدفمند بود. محرک‌های خاصی که ذاتاً مشخصه منطقه پاتولوژیک هستند یا از خارج بدن به این ناحیه اعمال می‌شوند، می‌توانند به‌طور موثری ویژگی‌های سیستم نانو حامل دارو را تغییر داده و رهایش دارو را تقویت یا کنترل کنند. مهندسی حامل‌های نانو دارویی چند منظوره با ترکیب چندین ویژگی مفید در یک ذره می‌تواند کارایی بسیاری از پروتکل‌های درمانی و تشخیصی را به‌طور قابل توجهی افزایش دهد. نانو حامل‌های چند منظوره را با توجه به ترکیبی از ویژگی‌ها مانند طول

اتصالات متقابل یا تعداد پیوندهای عرضی در واحد حجم بستگی دارد. با افزایش چگالی اتصالات متقابل، آزادی زنجیره‌های پلیمری برای همراهی با مولکول‌های حلال کاهش می‌یابد (۱۲، ۱۳). تصویر شماره ۲، ساختارهای شیمیایی اتصال دهنده‌های متقابلی را که به‌طور گسترده در سنتز هیدروژل‌ها استفاده می‌شوند، نشان می‌دهد.

جدول شماره ۱: مونومرهای رایج مورد استفاده در سنتز هیدروژل‌ها

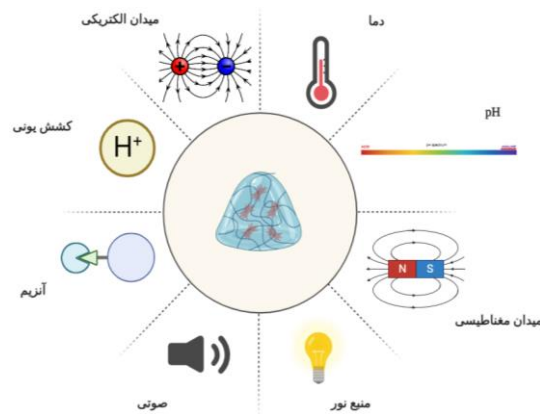
مونومر	R	ساختار	مثال‌ها
آکریلیک اسیدها	-H -CH <sub>3</sub>		آکریلیک اسید متاکریلیک اسید
آکرل آمیدها	-H -CH <sub>3</sub>		آکرل آمید متا آکرل آمید
باکترین N آکرل آمیدها			N-ایزوپروپیل آکرل آمید
آکریلات‌ها	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH -CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH <sub>3</sub>		۲-هیدروکسی اتیل آکریلات اکتا دیسیل آکریلات
متا آکریلات‌ها	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات اتیل متاکریلات بوتیل متاکریلات ۲-دی‌هیدروکسی پروپیل متاکریلات
وینیل‌ها	-OH -OH -OH		وینیل الکل ۴-وینیل پیریدین N-وینیل کاربولاکام
لاکون‌ها	C <sub>3</sub> H <sub>10</sub>		E-کاپرولاکون‌ها



تصویر شماره ۲: اتصال دهنده‌های متقابل رایج مورد استفاده در سنتز هیدروژل‌ها. (a) و (b) پیوندهای متقاطع و وینیل، (c) یک اتصال عرضی و وینیل سه عملکردی، (d) و (e) پیوند متقابل وینیل (۱۴)

آپتوتوزی نیز می‌باشند (۲۱). یکی دیگر از هیدروژل‌های پاسخ‌دهنده به محرک‌ها که اخیراً توسعه یافته است، از پلیمرهای زیست سازگار پاسخ‌گوی حرارتی استفاده می‌کند که پارگی سلول‌های سرطانی را تسهیل می‌کند. این ذرات هیدروژل دارای پپتیدهای RGD (آرژنین، گلیسین، آسپارات) هستند که در سطح قرار گرفته‌اند و می‌توانند به سلول‌های سرطانی متصل شوند (۲۲). نتایج استفاده از دوکسوروبیسین در درمان سرطان به وسیله نانو حامل پلیمری در دمای ۴۲ درجه سانتی‌گراد در محیط با pH 5، نشان داد که سرعت انتشار تا حد زیادی در اطراف دمای انتقال PNIPAM افزایش یافته است که به دلیل تورم و از دست دادن آب زنجیره‌های پلیمری در محلول آبی می‌باشد (تصویر شماره ۴) (۲۳). هیدروژل‌های حساس به دما با تغییر ژل با توجه به تفاوت دمای اتاق و دمای فیزیولوژیک پاسخ ایجاد می‌کنند. هیدروژل‌هایی اخیراً ساخته شده‌اند که به گرما پاسخ می‌دهند و می‌توانند به عنوان حامل داروهای آب‌گریزی که از کوپلیمرهای سه‌گانه آمفی‌فیلیک ساخته شده‌اند، استفاده شوند. این کوپلیمرهای سه‌گانه از میسل‌هایی که دارای اجزای آب‌گریز و پاسخ‌دهنده به دما هستند تشکیل می‌شوند (۲۴). هیدروژل‌های حساس به دما بر پایه پلی‌ایزوپروپیل‌اکریل‌امید در داروسازی دوکسوروبیسین و سیس‌پلاتین در سلول‌های سرطان سینه مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند (۲۵، ۲۶).

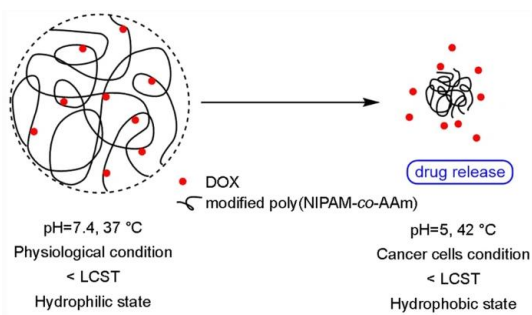
عمر، هدف‌پذیری، نفوذ درون سلولی، بار کانتراست و حساسیت به محرک می‌تواند دسته‌بندی کرد (تصویر شماره ۳) (۱۷، ۱۸). محرک‌ها را می‌توان به دو دسته فیزیکی و شیمیایی تقسیم‌بندی نمود. محرک‌های فیزیکی معمولاً از خارج سلول یا محیط اعمال می‌شوند که می‌توان به تغییر دما، نور میدان مغناطیسی، الکتریکی یا تابش اولتراسوند، اشاره کرد (۱۹). محرک‌های شیمیایی یا درونی با ایجاد تغییراتی در محیط مانند pH، اکسیداسیون و احیا، و انزیم‌ها باعث ایجاد پاسخ در سیستم‌های هوشمند می‌شوند (۲۰).



تصویر شماره ۳: هیدروژل‌های حساس به محرک‌های محیطی، این محرک‌ها به شرایط مختلفی حساس می‌باشند و در صورت حضور محرک قابلیت متورم شدن و از دست دادن تورم را دارند که از جمله محرک‌ها می‌توان به pH، میدان مغناطیسی، آنزیم، دما، نور، صدا و میدان الکتریکی اشاره نمود (۱۳)

### ۳-۱. هیدروژل‌های حساس به دما

اکثر پلیمرهای حساس به حرارت در ساختار خود شامل اجزای آب‌گریز و آب‌دوست هستند و پدیده پاسخ حرارتی از تعادل بین بخش‌های آب‌گریز و آب‌دوست مونومر ایجاد می‌شود. دما برهمکنش بین بخش‌های آب‌دوست و آب‌گریز را با مولکول‌های آب تغییر می‌دهد، بنابراین می‌تواند تغییری در حلالیت شبکه متقاطع ایجاد کند و باعث انتقال فاز سل-ژل شود. این نوع هیدروژل‌ها دارای تطبیق پذیری بسیار بالایی هستند و دارای مزایایی مانند افزایش جذب سلولی و فعالیت



تصویر شماره ۴: تصویر شماتیک آزادسازی DOX از نانو حامل پلیمری در دمای ۴۲ درجه سانتی‌گراد و pH 5 (گروه تحقیقاتی فرجادیان (Farjadian et al.) (۲۳).

## ۲-۳. هیدروژل‌های حساس به pH

جایگزین برای ویروس‌ها در تحویل ژن و درمان مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۳۳).

علاوه بر این، هیدروژل‌های دوگانه پاسخ‌دهنده به دما و pH یا هیدروژل‌های دوگانه مغناطیسی و پاسخ‌دهنده به pH نیز کاربرد پزشکی خود را گسترش داده و امکان رهاسازی دقیق‌تر دارو را فراهم کرده‌اند. در مطالعه‌ای فرجادیان و همکاران دارورسانی نانو حامل مبتنی بر هیدروژل پلی وینیل کاپرولاکتام (Poly (N-vinylcaprolactom)) اصلاح شده لیزین کائوگه با دوکسوروبیسین حساس به pH و دما در رده سلولی سرطان پستان MCF-7 مورد بررسی قرار دادند، نتایج نشان داد که جذب سلولی دوکسوروبیسین افزایش یافته است (۳۴). در همین راستا دارو رسانی سیس پلاتین حساس به pH از طریق نانو هیدروژل اصلاح شده با هستیدین بر پایه پلی امینواتیل متاکریل امید انجام گردید (۳۰). در مطالعه‌ی دیگری نشان داده شد که عامل‌های سطحی نانوبلورهای سلولز (CNCs) با بخش‌های آمینی (CNC-NH<sub>2</sub>) به CNC ها ویژگی پاسخگویی به pH را می‌دهد (۳۵). هیدروژل‌های حاوی کورکامین بر پایه پلی وینیل کاپرولاکتام به‌عنوان عامل مهارکننده فیبرزایی انسولین معرفی شده‌اند (۳۶).

## ۳-۳. هیدروژل‌های حساس به آنزیم

در محیط‌های سلولی، بیش‌تر سازوکارهای پاسخ‌گو به محرک در کنترل آنزیم‌هاست. بنابراین، هیدروژل‌های پاسخ‌گو به آنزیم می‌توانند راهکاری امید بخش برای هدف‌گیری مستقیم به سلول هدف باشند. این سامانه‌ها می‌توانند بر اساس قطعه‌های ساختاری پپتیدی طراحی شوند، یعنی توالی کوتاه اسیدهای آمینه که به‌طور ویژه به وسیله آنزیم‌های خاصی تخریب یا هضم شده و به تخریب هیدروژل منجر می‌شوند. از آن‌جا که آنزیم‌ها در واکنش‌پذیری بسیار انتخابی عمل می‌کنند، پاسخ‌گویی اختصاصی است. دسترسی آنزیم به ژل‌های خود مونتاز آمده منجر به تغییر ساختار

هیدروژل‌های حساس به pH می‌توانند حجم خود را در پاسخ به تغییرات pH محیطی که در آن قرار می‌گیرند تغییر دهند. آن‌ها می‌توانند با حساسیت بالا به‌طور قابل توجهی متورم شوند. حسگرهای مبتنی بر هیدروژل ممکن است کوچک باشند و از این رو هنگامی که در میکروسیستم‌ها ترکیب می‌شوند، اهمیت زیادی دارند (۲۷). در مطالعات مختلف نشان داده شده است که از گرادیان pH در غشای سلولی می‌توان برای تحریک و فعال کردن حامل‌ها و خروج دارو از اندوزوم‌ها استفاده کرد. پلیمرهای حساس به pH به دلیل سمیت کم و کارایی بالا گزینه مناسبی برای دارورسانی درون سلولی می‌باشند. این هیدروژل‌ها شامل پلیمرهای کاتیونی و آنیونی می‌شوند. این پلیمرها قادر به پاسخ به محرک به‌صورت وابسته به pH می‌باشند و می‌توانند در محدوده pH مشخصی دارو را آزاد کنند (۲۸). گروه تحقیقاتی فرجادیان، کاربرد گسترده‌ی هیدروژل‌های پاسخگو pH در حوزه دارو رسانی را بررسی کرده‌اند. کاربرد این سامانه‌های هوشمند برای دارو رسانی به سلول‌های تومور با pH متفاوت با سلول‌های سالم است. هیدروژل‌های حساس به pH، با توجه به محیط اسیدی اکثر تومورها، به‌ویژه برای انتقال و رهاسازی داروهای ضد سرطانی مختلف در محل‌های تومور کارایی دارند (۲۹-۳۱).

پلیمرهای حساس به pH با گروه‌های آنیونی کوپلیمرهایی هستند که شامل بخش‌های مختلفی از جمله که آکرلیک اسید و آلکیل آکریلات‌ها، مونومرهای آب‌گریز و اسیدهای آلکیل آکرلیک، یا پلی استایرن آلت-مالئیک انیدرید (Poly(Styrene-alt-maleic Anhydride)) تغییر یافته با آلکیل می‌باشند. این پلیمرها با قرار گرفتن در محیط اسیدی پروتونه می‌شوند و قابلیت آب‌دوستی پیدا می‌کنند (۳۲). پلیمرهای کاتیونی به pH حساس نیز موجود بوده و توانایی کمپلکس شدن با سامانه‌های دیگر را دارند. در نتیجه این ویژگی‌ها، هیدروژل‌های کاتیونی به‌طور گسترده به‌عنوان ناقل‌های (Vector)

معمول ابر مولکولی براساس فرایند تخریب می شود که ممکن است منجر به تورم، جمع شدگی یا تغییر در خواص سطحی شود (۳۷).

آنزیم ها، زیست کاتالیزور های مهمی هستند که در بسیاری از فرایندهای شیمیایی و زیستی در بدن موجودات زنده نقش برجسته ای دارند. هیدروژل های پاسخگو به آنزیم، نوع جدیدی از مواد هوشمند هستند که به وسیله ی کاتالیز انتخابی آنزیم های خاص، متحمل تغییرات ماکروسکوپی می شوند و به انتقال فاز سل-ژل منجر می شوند (۳۸). بسترهای حساس به آنزیم در دارو رسانی هوشمند داروهای سرطان معده و روده از طریق دهان اهمیت ویژه ای را یافته است (۳۹).

#### ۳-۴. هیدروژل های حساس به نور

پلیمرهای پاسخگو به نور، درشت مولکول هایی هستند که خواص آن ها هنگام پرتو دهی به وسیله نور با طول موج مناسب تغییر می کند. به طور معمول این تغییرات نتیجه تحولات ساختاری ناشی از نور در گروه های ویژه ای درون پیکر پلیمر یا زنجیره های جانبی آن است. هیدروژل های حساس به نور به دو گروه هیدروژل های حساس به نور UV و نور مرئی دسته بندی می شوند (۴۰).

#### ۳-۵. هیدروژل های حساس به میدان مغناطیسی، صوتی و الکتریکی

هیدروژل های حساس الکتریکی می توانند با اعمال میدان الکتریکی، متحمل تورم یا جمع شدگی شوند. در پدیده ای متداول، هیدروژل ها از یک طرف متورم شده و از طرف دیگر دستخوش تغییر می شوند. این موضوع به خمش یا حتی تغییر شکل هیدروژل ها منجر می شود. پاسخ گویی الکتریکی این هیدروژل ها از مهاجرت جهت دار یون های آزاد در محلول و در حضور میدان الکتریکی حاصل می شود. چنین مهاجرت جهت داری به توزیع غیر یکنواخت غلظت یون در داخل و خارج ژل منجر شده، موجب اختلاف فشار اسمزی و در نتیجه تغییر شکل ژل

می شود. مهاجرت جهت دار یون های آزاد هم چنین موجب pH غیر یکنواخت در سامانه ژل و حالت یونش متفاوت تر در پلی الکترولیت می شود (۴۱). هیدروژل های که قابلیت پاسخ گویی به میدان مغناطیسی را دارند، به عنوان هیدروژل های حساس مغناطیسی شناخته می شوند. این هیدروژل ها شامل نانو ذرات مغناطیسی معدنی (MNPs) هستند که به طور فیزیکی درون هیدروژل حبس شده یا به طور کووالانسی درون شبکه هیدروژل تثبیت می شوند. پاسخ مغناطیسی این هیدروژل ها، به ماتریکس پلیمر، MNP های استفاده شده، غلظت، اندازه و توزیع MNP های در هیدروژل بستگی دارد. هم چنین، پلیمرهایی که به میدان های مغناطیسی پاسخ می دهند، می توانند به شکل زنجیرهای آزاد در محلول وجود داشته باشند و به سطوح تثبیت شده یا درون شبکه های پلیمری اتصالات عرضی داده و شبکه ای شوند (۴۲). این دسته از ترکیبات کاربردهای ترانوستیک پیدا کرده اند، بدین معنی که همزمان جهت درمان و تشخیص استفاده می شوند. مطالعه ای در همین راستا، دارو رسانی هوشمند سیس پلاتین با استفاده از نانوذرات مغناطیسی با پوشش هیالوران در درمان سرطان روده مورد استفاده قرار گرفت و تشخیص ترکیبات در مدل موشی توسط تصویربرداری رزونانس مغناطیسی در گروه تحقیقاتی فرجادیان به اثبات رسید (۳۹). هیدروژل های حساس به امواج صوتی ممکن است در پدیده های پیرترمی و خلاژیی نقش داشته باشند. با افزایش دما ناشی از امواج اولتراسوند در ناحیه کوچکی از بافت، مکانیسم های پیرترمی اتفاق می افتد. در دارو رسانی به وسیله هیدروژل ها، این پدیده به همجوشی حامل و دارو کمک می کند و گرم شدن دارو و بافت اطراف آن، نفوذ پذیری دارو را افزایش می دهد (۴۳).

#### ۳-۶. هیدروژل های حساس به اکسید-احیا

محرک های پاسخگو به احیا برای درمان بیماری بسیار مهم هستند و به طور گسترده در سامانه های دارو رسانی پلیمری استفاده می شوند. پیوند دی سولفید نسبت به احیا





تصویر شماره ۵: کاربردهای متفاوت هیدروژل‌ها (۴۹، ۵۰)

از جمله کاربردهای هیدروژل‌ها به‌عنوان بیومتریال در پزشکی زیستی، می‌توان به مهندسی بافت، ژن‌رسانی، رهایش دارو، پروتئین‌رسانی و ... اشاره کرد. هیدروژل‌ها شبکه‌های پلیمری بسیار هیدراته شبیه به ECM (The Extracellular Matrix) هستند که توجه زیادی را برای کاربردهای مهندسی بافت و پزشکی احیاکننده (Regenerative Medicine) به سمت خود جلب کرده‌اند. تا به امروز انواع مختلفی از هیدروژل‌های مشتق شده از پلیمرهای طبیعی یا ترکیبی، برای بازسازی رابط‌های استتوکور دارای نقص یا بافت‌های غضروف مفصلی و ترمیم نخاع استفاده شده‌اند (۵۱). آلژینات یک پلیمر پلی ساکارید طبیعی است که معمولاً از جلبک دریایی قهوه‌ای و باکتری‌های مختلف به‌دست می‌آید. یکی از ویژگی‌های منحصربه‌فرد آلژینات، توانایی اتصال عرضی فیزیکی توسط کاتیون‌های دو ظرفیتی مانند یون کلسیم (II) در دمای اتاق است، که آن را برای استفاده در روش‌های مختلف بیوتکنیک از جمله قالب‌گیری، اسپری یا پاشیده شدن و پرینت سه‌بعدی بسیار مفید می‌سازد (۵۲). هیدروژل‌های فیزیکی حاصل دارای زیست‌سازگاری خوب، سمیت کم و هزینه نسبتاً کم هستند. هیدروژل آلژینات برای حمایت از رشد و تکثیر کندروسیت کپسوله شده و هم‌چنین حفظ فنوتیپ کاندروژنی مناسب است. بعد از کشت برون تن کندروسیت برای ۲۱ تا ۲۸ روز، کلاژن نوع II به همراه ژن غضروف پیشرفته شکل می‌گیرند. آلژینات هم‌چنین برای ارائه سلول‌های اولیه استخوان از جمله سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای بازسازی استخوان استفاده می‌شود (۵۳).

حساس است و به راحتی توسط غلظت بالای از GSH جدا می‌شود. GSH، یک تری‌پپتید متشکل از گلوتامات، سیستئین و گلایسین بوده و یک گونه تیول فراوان در سیتوپلاسم است. GSH یک لیگاند کاهنده اصلی در فرآیندهای بیوشیمیایی است. تفاوت در محیط احیا برای توسعه سامانه‌های دارو رسانی پاسخگو به اکسیداسیون و احیا استفاده شده است. بسیاری از گروه‌های تحقیقاتی تلاش کرده‌اند تا کوپلیمرهای آمفی‌فیلیک خودآرایی را از طریق اتصال دهنده‌های متقابل حاوی دی‌سولفید، اکسیداسیون گروه‌های تیول و واکنش تبادل دی‌سولفید-تیول تهیه کنند (۴۴).

#### ۴. کاربرد هیدروژل‌ها

##### ۴-۱. کاربرد هیدروژل‌ها در پزشکی

کاربرد هیدروژل‌ها در پزشکی بسیار متنوع می‌باشد، به‌طوری‌که در تصویر شماره ۵ مشاهده می‌شود گستردگی زیادی دارد. اولین و پرکاربردترین کاربرد هیدروژل‌ها در دارو رسانی است. طراحی‌های اخیر هیدروژل‌ها بر اساس منطق بیولوژیکی و نیازهای درمانی بوده است. ماتریکس‌های هیدروژلی شامل محدوده گسترده‌ای از پلیمرهای طبیعی و سنتزی هستند که داشتن انواع مختلفی از پیوندهای فیزیکی و شیمیایی در آن‌ها منجر به قابلیت جذب مایعات در شبکه متخلخل هیدرولیکی می‌شود و به‌عنوان موادی امید بخش در زمینه‌های مختلف مورد توجه هستند. در دهه‌های گذشته، پیشرفت‌های شایان توجهی در زمینه هیدروژل‌ها به‌عنوان زیست‌مواد انجام شده است. کاربرد هیدروژل‌ها در دارو رسانی چشمی، ترمیم زخم، درمان سلولی از طریق داربست برای مهندسی بافت اسکلتی عضلانی، به‌عنوان ماتریکس خارج سلولی (Extracellular matrix) مصنوعی، طراحی هیدروژل‌هایی برای مهندسی ژنتیک و هم‌چنین کاربرد آن‌ها در دارو رسانی و تحویل ژن در مطالعات مختلف مورد بحث قرار گرفته است (۴۸-۴۵).

بافت های طبیعی بدن را احاطه کرده و از آن ها حمایت می کند و هم چنین یک محیط زیست فعال و پویا را تشکیل می دهد که واسطه عملکرد سلولی است (۵۸).

در سال ۱۹۶۰ استفاده از شبکه های آب دوست پلی (۲- هیدروکسی اتیل متاکریلات) را به عنوان مواد لنز نرم معرفی کردند. این مواد از دهه ۱۹۶۰ برای کاربردهایی مانند عدسی های تماسی و عدسی های داخل چشمی به دلیل عدم واکنش بدن نسبت به جسم خارجی و نفوذپذیری بالای اکسیژن استفاده شده اند. رهایش داروهای چشم پزشکی را می توان با استفاده از یک سیستم دارو رسانی بر پایه لنز نرم بهبود داد (۵۹). هیدروژل های پاسخ دهنده به محرک ها، که نسبت به تغییرات ساختاری یا مکانیکی به محرک های محیطی واکنش انجام می دهند، یکی از مهم ترین زیر شاخه ها در زمینه هیدروژل ها می باشند. ویژگی های متمایز پلیمرهای هیدروژل هوشمند کارآیی آن ها برای تطبیق با کاربردهای متعدد در پزشکی از جمله مهندسی بافت، دارو رسانی هدفمند و حسگرهای زیستی می باشد که در جدول شماره ۲ برخی از این کاربردها ارائه شده است (۶۰).

#### ۴-۲. کاربرد هیدروژل ها در دارو رسانی

هیدروژل ها کاندیدای مناسبی برای دارو رسانی هستند زیرا زیست سازگار هستند و هم چنین پلیمرهای زیست تخریب پذیر سازنده ی آن ها قابلیت تجزیه شدن را دارند. هنگامی که هیدروژل ها وارد بدن می شوند، پس از تجزیه به آرامی دارو را آزاد می کنند. سیستم

هیدروژل های متشکل از مواد طبیعی اغلب به عنوان داربست های مهندسی بافت استفاده می شوند، زیرا آن ها می توانند ساختار ECM بافت بدن را شبیه سازی کرده و سیگنال های بیوشیمیایی برای حمایت از تکثیر و تمایز سلول ها ارائه نماید. اتصال عرضی نوری برای ساخت داربست پلیمری مهندسی بافت به طور گسترده مورد توجه قرار گرفته است. علت آن پخت سریع آن ها تحت شرایط بیولوژیکی در دمای فیزیولوژیکی با کنترل زمانی- مکانی بر روی کیتیک ژل می باشد که به این هیدروژل ها قابلیت ساخت داربست هایی با اشکال پیچیده می دهد. برای هیدروژل هایی که در حوزه زیست پزشکی و مهندسی بافت به کار برده می شوند، لازم است که خواص مکانیکی آن ها شبیه به بافت طبیعی باشد (۵۴). زخم پوش های بر پایه هیدروژل چندین برابر وزن خشک خود می توانند آب جذب کنند و برای جذب ترشحات زخم ها و کمک به کاهش دما در محل زخم و ایجاد محیط مرطوب مفید خواهند بود. زخم پوش های موجود دارای معایبی مانند فقدان فعالیت ضد باکتری، نفوذپذیری ناکافی نسبت به اکسیژن، نفوذپذیری نسبت به آب و خواص مکانیکی ضعیف می باشند (۵۷-۵۵).

کاربردهای مختلفی از هیدروژل ها را می توان در مطالعات مربوط به پزشکی احیا کننده یافت، مانند داربست برای سازمان دهی سلولی، چسب های زیستی، مخزن دارو، ماتریکس برای تحویل عوامل زیست فعال که برای کپسوله کردن و یا تحویل سلول ها است. ECM یک شبکه ساختاری پیچیده است که سلول های

جدول شماره ۲: کاربرد هیدروژل های هوشمند در زمینه های مختلف پزشکی

منبع	کاربرد در پزشکی	محرک	پلیمر هیدروژل هوشمند	نوع هیدروژل هوشمند
(۶۱)	پانسمان برای زخم های پوستی، دارو رسانی هدفمند	دما	ژلاتین متیل آکریلات	هیدروژل های واکنش گر فیزیکی
(۶۲)	امیدبخش برای کاربردهای مختلف زیست پزشکی	دما	پلی آکریل آمید	
(۶۳)	مهندسی بافت عصبی	نور NIR	پلی آکریل آمید	
(۶۴)	امیدبخش برای کاربردهای مختلف زیست پزشکی	مغناطیس	ژلاتین متیل آکریلات حاوی نانوذرات مغناطیسی و نانوذرات تبدیل بالا	
(۶۵)	تحویل دارو	اولتراسوند	آلژینات	
(۶۶)	تحویل دارو	PH	پلی اتیلن گلیکول	هیدروژل های واکنش گر شیمیایی
(۶۷)	مهندسی بافت، تحویل دارو	PH، انزیم	کلاژن	
(۶۸)	مهندسی بافت غضروف	PH، نمک	کایتوزان	
(۶۹)	تحویل دارو	گلوکز	گاما پلی گلو تامیک اسید پیوند با فنیل بورونیک اسید	
(۷۰)	تحویل دارو	قدرت یونی	ژلاتین	
(۷۱)	مهندسی بافت، تحویل دارو	آنزیم	هیالورونیک اسید، ژلاتین	

در دارو رسانی موجب درمان تومور با کارایی بالا شده است (۷۴). هیدروژل‌های پپتیدی پاسخگو به pH به عنوان یک حامل مناسب برای شیمی درمانی از طریق تزریق داخل تومور در نظر گرفته می‌شوند. در سیستم دارو رسانی پاکلیتاکسل (Paclitaxel:PTX) از هیدروژل پپتید FER-8 پاسخگو به pH برای درمان تومور استفاده شده است. نتایج مطالعه نشان داده است که انتشار پایدار PTX در pH ۵/۵ برای هیدروژل پپتید FER-8 (HG-PTX) به مدت تقریباً یک هفته مشاهده شده است. علاوه بر این، مطالعات درون تنی نشان داده‌اند که هیدروژل پپتید FER-8 بارگذاری شده با پاکلیتاکسل به طور قابل توجهی مقدار داروها را در بافت‌های تومور افزایش داده و ماندگاری طولانی مدت دارو (۹۶ ساعت) در محل تومور را با تزریق داخل آن ممکن می‌کند (۷۵).

#### ۱-۲-۴. دارو رسانی به اندام و سلول‌های خاص

بسیاری از محققان سطح نانوژل‌ها را با لیگاند گیرنده‌های خاص مانند یک آنتی‌بادی یا آپتامر به منظور هدفمندی فعال به انواع سلول‌های خاص اصلاح کرده‌اند (۷۶).

Su و همکاران یک نانو هیپودروژل بارگذاری شده با دوکسوروبیسین متشکل از poly (N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) ساختند که با پپتیدهای iRGD برای افزایش نفوذپذیری عروق و بافت به صورت اختصاصی برای تومور طراحی کردند. پپتیدهای iRGD برای شناسایی گیرنده‌های خاص خود در محل تومور مورد نظر استفاده شده است، و به طور انتخابی غلظت دارو و/یا نفوذپذیری دارو را به سلول‌های تومور یا به محل تومور بر اساس مکانیسم وابسته به اینتگرین ( $\alpha\beta3$  یا  $\alpha\beta5$ ) و نوروپیلین-۱ افزایش می‌دهد (۷۷).

دارو رسانی هدفمند می‌تواند شامل سلول‌های تومور تکثیر شونده و گیرنده لیگاند یا مسیرهای اندوسیتوز با واسطه آنتی‌ژن-آنتی‌بادی بر اساس شناسایی مولکولی

ایمنی ما ورود هیدروژل‌ها به بدن را رد نمی‌کند. مشکلی که در دارو رسانی به وسیله هیدروژل‌ها وجود داشت عدم تجمع آن‌ها در شبکه پلیمری هیدروژل بود که با کاربرد نانو هیدروژل‌ها این مشکل تا حدود زیادی بر طرف شد. این نانوژل‌ها حاوی ساختارهایی در اندازه نانو هستند که توانایی نگهداری داروهای فعال و در نتیجه تحویل هدفمند آن‌ها را دارند. محققان در تلاشند تا هیدروژل‌های ارزان و موثرتری برای دارو رسانی تولید کنند. هیدروژل فرم آبی (Aqua Form) با مرطوب نگه داشتن ناحیه زخم به اندازه کافی، فعالیت ترمیم زخم را افزایش می‌دهد. پس از تجویز هیدروژل‌ها، آن‌ها با محیط آبی تماس پیدا می‌کنند، آب را جذب می‌کنند، متورم می‌شوند، دارو را آزاد می‌کنند و سپس توزیع می‌شوند. راه‌های مختلفی برای دارو رسانی از طریق هیدروژل وجود دارد، به عنوان مثال خوراکی، رکتوم، مخاطی و داروی قابل کاشت (۷۲). بر روی کاربرد هیدروژل‌ها در دارو رسانی مطالعات گسترده‌ای انجام شده است از جمله استفاده از هیدروژل در ایمونوتراپی به وسیله اینترلوکین ۲ و اینترفرون گاما مبتنی بر هیدروژل پلی (۷-اتیل-L-گلو تامات) - پلی (اتیلن گلیکول) - پلی (۷-اتیل-L-گلو تامات) که برای درمان موضعی پیوند ملانوم در مدل حیوانی استفاده شده است. فرآیند رها سازی دارو در این سیستم یک مدت کوتاه رهایش انفجاری (۳ روز اول) و به دنبال آن یک رهایش پایدار طولانی مدت (۲۶ روز بعد) را نشان می‌دهد. هیدروژل به طور کامل در عرض ۳ هفته بدون پاسخ‌های التهابی تخریب شده و زیست تخریب پذیری و زیست سازگاری خوبی را نشان داد (۷۳). در مطالعه دیگری هیدروژل تزریقی کایتوزان، نانو صفحات MoS<sub>2</sub>/Bi<sub>2</sub>S<sub>3</sub>-PEG (MBP) و داروی دوکسوروبیسین با خاصیت حساسیت به دما برای هایپر ترمی و شیمی درمانی سرطان روده بزرگ طراحی شد. در این طراحی سیستم ژل می‌تواند نانو صفحات DOX و MBP (MacBook Pro) را محصور کرده و از ورود آن‌ها به گردش خون جلوگیری کند. استفاده از این هیدروژل

باشد. بنابراین، هیدروژل‌ها را می‌توان با زیست مولکول‌هایی مانند آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و لیگاندهای فعال کننده، هدفمند کرد (۷۸-۸۰). سلول‌های سرطان سینه به‌طور گسترده گیرنده‌های استروژن و اینتگرین  $\alpha v \beta 3$  مورد نیاز برای تهاجم، متاستاز و رگ زایی را بیان می‌کنند (۸۱). برای بهبود دارو رسانی هدفمند و اثر ضد سرطانی تاکسول، Shu و همکاران یک هیدروژل شامل، استروژن و پپتید RGD، تاکسول و یک هیدروژل پپتیدی خودساز به عنوان یک حامل در مقیاس نانو را پیشنهاد کردند. اگر چه سلول‌های سرطان سینه MCF-7 به دلیل اثر هم افزایی استروژن هدفمند و پپتید RGD به‌طور موثر استروژن-پپتید-تاکسول را جذب کردند، اما سلول‌های کنترل SCG7901، دارو را به دلیل عدم وجود گیرنده‌های اختصاصی استروژن روی سلول‌های سرطانی معده، جذب نکردند (۷۸).

#### ۲-۲-۴. دارو رسانی مولکول‌های خاص

پیشرفت‌های خارق‌العاده در علوم دارویی در چند دهه اخیر منجر به توسعه روش‌های دارو رسانی هدفمند جدید در پپتیدها، پروتئین‌ها، RNA، DNA و مولکول‌های کوچک، بسیار قوی شده است (۸۲). هیدروژل‌ها عموماً مواد زیست سازگار در نظر گرفته می‌شوند، زیرا محتوای آب زیاد و ماهیت نرم آن‌ها را شبیه به ماتریکس طبیعی خارج سلولی می‌کنند (۸۳). علاوه بر این، ساختار متخلخل آن‌ها با محتوای آب زیاد، آن‌ها را برای محصور کردن ترکیباتی مانند پروتئین‌ها، پپتیدها و RNA عالی می‌کند. روش‌های آماده‌سازی هیدروژل برای حفظ پایداری مولکول‌ها مفید است، زیرا اغلب از شرایط بسیار ملایم (محیط آبی، دمای اتاق) استفاده می‌شود (۸۴، ۸۵). هیدروژل‌های هوشمند با پاسخ به محرک‌های بیرونی مانند دما و پی‌اچ به دارورسانی هدفمند و کنترل شده این نوع مولکول‌ها کمک می‌کنند. George و همکاران هیدروژل صمغ آلژینات-گوار حساس به pH با گلو تار آلدئید برای تحویل کنترل

شده پروتئین و پپتید را مورد بررسی قرار دادند. این پلیمرها در معده متورم نیستند و از این رو رهایش دارو را کنترل می‌کنند. با این حال، با عبور هیدروژل‌ها از مجرای روده با PH بالا، تورم افزایش می‌یابد (۸۶).

در مطالعه‌ای دیگر Fu و همکاران هیدروژل DNA هوشمند پاسخگو به محرک در مقیاس نانو هیدروژل را به‌عنوان حاملی برای رساندن mRNA به سلول‌ها طراحی کردند که در آن پروتئین‌های هدف را می‌توان به‌طور پایدار بیان کرد. این هیدروژل تنها در یک محیط اسیدی توسط دو رشته مضاعف غنی از سیتوزین که به صورت غیر موازی در یکدیگر قرار می‌گیرند، تشکیل می‌شود. پس از ورود به سلول‌ها، با تشکیل ساختار غیر موازی، نانو هیدروژل می‌تواند در لیزوزوم متلاشی شود، که به طور گسترده گزارش شده است که دارای یک محیط اسیدی با pH ۵/۰-۴/۵ است و در نتیجه mRNA را در سیتوپلاسم آزاد می‌کند. این طراحی زیست سازگاری بسیار خوبی دارد و به موازات آن پایدار است. هیدروژل ساختار خود را در خارج از سلول‌ها حفظ می‌کند و فقط در PH پایین در داخل سلول‌ها تجزیه می‌شود (۸۵).

#### ۳-۴. کاربرد هیدروژل‌ها در ژن رسانی

درک ما از نحوه استفاده سلول‌ها از اسیدهای نوکلئیک بر توسعه گزینه‌های اصلی اسید نوکلئیک مانند DNA (پلاسمید، pDNA) و RNA (iRNA, mRNA) متمرکز شده است. درمان طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها وابسته به بیان ژن‌های خاص و فاکتورهای رونویسی می‌باشد (۸۷). بیان پروتئین از طریق pDNA و mRNA شامل درونی‌سازی این مولکول‌ها به ترتیب در هسته سلول و سیتوپلاسم است. iRNA به‌عنوان یک مکانیسم تنظیم‌کننده ژن برای خاموش کردن بیان ژن براساس مهار، تخریب یا هر دو mRNA خاص نقش دارد. به‌ویژه، siRNA ها مولکول‌های RNA دو رشته‌ای بلند ۱۹-۲۷ نوکلئوتیدی هستند که نقش مهمی در تخریب mRNA ژن‌های مرتبط با بیماری دارند. miRNA ها

در مطالعه دیگری از یک سیستم نانو ذرات هیبریدی (NP) هیدروژل مبتنی بر پلی اتیلن گلیکول برای تحویل موضعی، پایدار و کنترل شده کمپلکس های siRNA/NP در درمان شکستگی استخوان ران میانی موش استفاده شد. نتایج نشان دهنده آزادسازی کنترل شده siRNA/NPs در شکستگی به مدت ۲۸ روز بوده است که موجب بهبود شکستگی شد (۹۰). در دوران همه گیری کرونا تحقیقات وسیعی در تهیه واکسن های بر پایه مواد ژنی انجام گردید که هیدروژل ها به عنوان بستر مناسبی در این زمینه مورد استفاده قرار گرفتند (۹۱، ۹۲).

#### ۴-۴. کاربرد هیدروژل ها در پروتئین رسانی

پروتئین ها مولکول های ضروری هستند که تقریباً در تمام فرآیندهای بیولوژیکی دخیل می باشند. به لطف پیشرفت در فناوری های DNA نو ترکیب، کشت سلولی و جداسازی بیولوژیکی، آن ها را می توان در مقیاس بزرگ با هزینه نسبتاً کم تولید کرد. بنابراین، پروتئین ها مواد امیدوار کننده ای برای درمان بسیاری از بیماری های انسانی هستند (۹۳). با این حال، تحویل پروتئین در داخل بدن به دلیل ساختارهای شکننده ی آن ها، نیمه عمر کوتاه در داخل بدن و سمیت بالا چالش برانگیز بوده است. به همین علت، در چند دهه گذشته تلاش های زیادی برای توسعه سامانه های تحویل پلیمری، به ویژه هیدروژل ها، برای تحویل پروتئین ها انجام شده است (۸۴). بافت های انسانی می توانند مولکول های سیگنال دهی را در زمان نیاز با دوز معین و برای مدت زمان مناسب تولید، حفظ و آزاد کنند. مکانیسم اساسی تشخیص مولکولی است. پیوند غیر کووالانسی ویژه بین دو یا چند مولکول در درجه اول توسط اثرات الکترواستاتیکی، پیوند هیدروژنی، نیروهای آب گریز و نیروهای واندروالس تعیین می شود. نمونه های معمولی شامل، کمپلکس پروتئین-پلی ساکارید، اتصال لیگاند به گیرنده سلول، اتصال آنزیم به سوبسترا، هیبریداسیون اسید نوکلئیک، و کمپلکس اسید نوکلئیک-پروتئین و ... می باشد (۹۴). به عنوان مثال،

مولکول های RNA بلند ۱۹-۲۵ نوکلئوتیدی تک رشته ای هستند که نقشی محوری در تنظیم ژن درونزا دارند. علاوه بر واسطه گری در خاموش کردن ژن مشابه miRNA، siRNA می تواند بیان ژن را مستقیماً تنظیم کند و بیان mRNA های دیگر را نیز تنظیم نماید (۸۸). اگرچه تحویل مولکول های اسید نوکلئیکی بدون حامل به داخل سلول ها امن ترین راه انتقال در نظر گرفته می شود، اما این فرآیند به دلیل دافعه های الکترواستاتیکی که در pH فیزیولوژیکی بین مولکول های اسید نوکلئیکی آنیونی و غشای پلاسمایی با بار منفی رخ می دهد، بسیار ناکارآمد است. بنابراین، برای وارد کردن آن ها به سلول معمولاً از حامل های ژن یا وکتورها به منظور دستیابی به انتقال ژن مؤثر استفاده می شود که هیدروژل ها از بهترین حامل ها برای این منظور می باشند و مطالعات گسترده ای تاکنون در این زمینه گزارش شده است (۸۸).

تحقیقات کنونی در رابطه با ژن درمانی برای درمان سرطان به دلیل پتانسیل بالای آن برای بیماری های ارثی و اکتسابی توجه زیادی را به خود جلب کرده است. تجمع دقیق در محل هدف و رهاسازی برحسب تقاضای دارو از عوامل حیاتی برای ژن درمانی کارآمد است. از آنجایی که تحویل مناسب ژن تا حد زیادی به حامل آن بستگی دارد، طراحی حامل انتقال ژن مناسب برای رهاسازی پایدار ژن در سایت هدف، توجه فزاینده ای را در میان محققان به خود جلب کرده است. در مطالعه ای توسط دان ژائو (Dan Zhao) و همکاران یک سیستم انتقال ژن مؤثر و نسبتاً راحت تهیه کردند که به واسطه برهمکنش الکترواستاتیکی بین الیگونوکلئوتید سورویوین (Survivin) با بار منفی (Sur-ASON) و کوپلیمر PHB-b-PDMAEMA با بار مثبت (PHB-P) و سپس القای هیدروژل PF127 حساس به حرارت هیدروژل ایجاد شد. این سامانه می تواند پس از تزریق، به آزادسازی پایدار ژن در ناحیه پرداخته و اثر الیگونوکلئوتید آنتی سنس Survivin را افزایش دهد و همزمان با جذب دارو، اختلال P-gp را مهار می کند (۸۹).

هپاران سولفات در بافت‌ها می‌تواند تعداد زیادی از مولکول‌ها را برای جداسازی و آزادسازی پروتئین متصل کند. استفاده از روش‌های تشخیص مولکولی برای توسعه هیدروژل‌ها برای تحویل پروتئین در دو دهه گذشته توجه قابل توجهی را به خود جلب کرده است (۹۵). علاوه بر کاربردهای هیدروژل‌ها برای هدف قرار دادن بافت‌های خاص، هیدروژل‌های سوپرمولکولی به‌طور گسترده در بازسازی بافت‌های طبیعی بدن استفاده می‌شوند. به عنوان مثال، یک هیدروژل سوپر مولکولی مبتنی بر پلیمر که از سیکلودیکسترین و متوکسی پلی اتیلن گلیکولیولی (کاپرولاکتون) - (دودکاندیوئیک اسید) - پلی (کاپرولاکتون) - پلیمر تری بلوک متوکسی پلی اتیلن گلیکول (CD/MPEG-PCL-MPEG) تهیه شده است، تحویل اریتروپویتین (Erythropoietin) و کاهش عارضه جانبی سیستمیک آن مثل ترومبوز و فشارخون بالا استفاده شده است. هیدروژل اسید هیالورونیک اصلاح شده برای ارائه هم زمان فاکتورهای ضد التهابی سیتوکین ایترلوکین ۱۰ و TGF (Transforming Growth Factor) برای درمان بیماری مزمن کلیه (Chronic kidney disease) استفاده شده است (۹۶).

#### ۴-۵. کاربرد هیدروژل‌ها در مهندسی بافت

فقدان اهداکنندگان پیوند عضو، محققان را در سراسر جهان برانگیخته است تا جایگزین‌هایی مناسب برای نیاز روزافزون به اعضای بدن پیدا کنند. در دو دهه گذشته با توسعه و ادغام مواد زیست سازگار و در عین حال حساس برای بازسازی بافت به این موضوع گسترده پرداخته شده است. هیدروژل‌ها گروه منحصربه‌فردی از مواد پلیمری سه‌بعدی با زیست سازگاری، محتوای آب بالا، چارچوب متخلخل برای تکثیر سلولی و حداقل خواص تهاجمی که دارند می‌توانند به‌عنوان حامل عمل کرده و خواص بافت‌های مختلف بدن را تقلید کنند (۹۷، ۹۸).

مکانیسم این هیدروژل‌ها به این صورت است که سلول‌ها در ساختار آن‌ها ترکیب می‌شوند و پس از قرار

گرفتن در جایگاه مناسب هیدروژل را تخریب می‌کنند و تنها بافت سالم در بدن باقی می‌ماند. هیدروژل‌ها در سال‌های اخیر بر اساس توانایی شان در حفظ محتوای آب بالا، حفظ ساختار متخلخل و پتانسیل تغییر شرایط سل-ژل قابل کنترل محبوبیت گسترده‌ای به دست آورده‌اند (۹۹). این ویژگی‌های ساختاری به هیدروژل‌ها اجازه می‌دهد تا با افزایش هجوم متابولیت‌های سلولی و دفع ضایعات سلولی از طریق منافذ آن‌ها، به‌عنوان حامل‌های بافتی در بدن استفاده شوند (۱۰۰). ماتریکس پلیمری، تکثیر، چسبندگی و ظرفیت مهاجرت سلولی را تضمین می‌کند که ویژگی‌های ضروری برای رشد عملکردی بافت هستند. هیدروژل‌ها از نظر خواص مکانیکی و شیمیایی مشابه بافت‌های طبیعی هستند (۱۰۱). بسته به منشأ ماده، هیدروژل‌ها را می‌توان به طبیعی، مصنوعی یا هیبرید طبقه‌بندی کرد. پلیمرهای طبیعی مانند پلی ساکاریدها، صمغ گوار، کلاژن‌ها، آکاسیا، اسید نوکلئیک اسید و غیره ایمن هستند و به‌طور گسترده در تهیه هیدروژل‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این پلیمرها خواص چند منظوره‌ای مانند پایداری مکانیکی چشمگیر، زیست سازگاری بالا و زیست تخریب‌پذیری را نشان می‌دهند (۵۰). هر هیدروژل باید الزامات خاصی را برای استفاده در زمینه‌های زیست پزشکی برآورده کند. به‌عنوان مثال، بازسازی پوست و غضروف نیازمند کنترل بر ویژگی‌های مکانیکی (استحکام، سفتی، کشیدگی) و چکش‌خواری در اشکال پیچیده است. هدف سامانه‌های آزادسازی کنترل شده، حفظ عامل زیست فعال در داخل سیستم است تا زمانی که به محل مورد نظر می‌رسد، جایی که عوامل محیطی باعث آزادسازی کنترل شده آن می‌شوند (۱۰۲). Liu و همکاران هیدروژل‌های سنتز شده بر اساس آلژینات/ان، ان-ان-تری متیل کایتوزان را به‌عنوان حامل نانو ذرات طلا (Au NPs) در پانسمان زخم استفاده کرده‌اند که فعالیت ضد میکروبی و زیست‌سازگاری مناسبی داشته‌اند (۱۰۳). Alven و همکاران از هیدروژل‌های آلژینات/کایتوزان

حاوی آلفا تو کوفرول داربست‌های توسعه یافته دارای تخلخل ۸۹/۲ درصد، با منافذ به هم پیوسته و زیست تخریب پذیری مشابه برای درمان زخم استفاده کرده‌اند (۱۰۴).

بازسازی و ترمیم عیوب غضروفی نیز یکی از مهم‌ترین کاربردهای مهندسی بافت است. داربست‌های مبتنی بر هیدروژل به دلیل ویژگی‌های قابل تنظیم می‌توانند به‌طور گسترده برای کاربردهای زیست پزشکی استفاده شوند. مکانیسمی که توسط آن ساختار غضروف مفصلی تشکیل می‌شود یک عامل کلیدی برای بازسازی آن است. برای توسعه این نوع داربست‌ها می‌توان از هر دو پلیمر طبیعی و مصنوعی استفاده کرد. این پلیمرها نقش مهمی در اتصال سلولی، مهاجرت و تمایز دارند (۱۰۵، ۴۹). برای مثال Bagher و همکاران، گزارش داده‌اند که کایتوزان تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان را به بافت غضروفی از طریق غیر فعال‌سازی پروتئین‌ها بهبود می‌بخشد و تخریب کلاژن را متوقف می‌کند. داربست به‌دست آمده با هیدروکسی آپاتیت فعال بیولوژیکی اصلاح شد، بنابراین سازگاری زیستی و زیست تخریب‌پذیری مواد برای کمک به ترمیم و تشکیل غضروف افزایش یافت (۱۰۶). هم‌چنین Neves و همکاران هیدروژل‌های ژلاتین/هیالورونیک اسید تقویت شده با داربست‌های پلی‌کاپرولاکتون را برای ترمیم غضروف به کار بردند. سفتی ساختار توسعه یافته به بافت غضروف مفصلی نزدیک بوده است و در عین حال خاصیت ارتجاعی مناسب فیزیولوژیکی را حفظ کرده است (۱۰۷).

##### ۵. محصولات تجاری مبتنی بر هیدروژل‌ها

در این دنیای علمی و در حال تغییر، کمک‌های صنعت داروسازی منجر به ارائه راه‌حل‌های جدید در زمینه پزشکی شده است (۱۰۸). درمان دیابت، پوکی استخوان، آسم، مشکلات قلبی، سرطان و سایر بیماری‌ها دیگر تنها بر اساس فرمول‌های دارویی مرسوم نیست، در واقع در قرن جدید تلاش برای تغییر دیدگاه از کاهش

مشکلات بیماری به مشکلات مولکولی بوده است (۱۰۹). فرمولاسیون‌های پیشرفته دارو رسانی منجر به شناسایی و استفاده از فرمولاسیون‌هایی شده است که صرفاً دارو، پپتید یا پروتئین را با سرعت مشخصی آزاد نمی‌کنند، بلکه این کار را به روشی انجام می‌دهند که در جهت بهبود هدف خاصی می‌باشد که مورد توجه طراح است (۱۱۰). به‌عنوان مثال، انسولین ممکن است فقط در صورت نیاز تزریق شود، کلسی تونین ممکن است فقط در قسمت فوقانی روده کوچک آزاد شود و مولکول‌های با وزن مولکولی بزرگ و مهندسی ژنتیکی با سرعت قابل قبولی به سراسر بافت‌ها ارسال شوند (۱۱۱). هیدروژل‌ها به‌طور گسترده در دارو رسانی مورد استفاده قرار می‌گیرند و نقش اصلی را به‌عنوان حامل دارو ایفا می‌کنند. محصولات تجاری که در آن‌ها برای دارو رسانی از هیدروژل‌ها استفاده می‌شود بر اساس مسیر تجویز قابل تقسیم‌بندی هستند که در ادامه ذکر می‌شود (۷۲). داروهایی با حامل هیدروژل می‌توانند میزان آزاد سازی دارو را بسته به میزان هیدراتاسیون کنترل کنند که نیروی محرکه تعیین‌کننده توانایی تورم هیدروژل است. هیدروژل‌هایی که معمولاً در داروهای بوکال (دهانی) به‌صورت تجاری استفاده می‌شوند شامل، هیدروکسی پروپیل سلولز (HPC)، هیدروکسی اتیل سلولز (HEC)، رزین‌های پلی‌آکرلیک (PA)، کربوکسی متیل سلولز (CMC)، پلی‌وینیل الکل (PVA)، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC) و کایتوزان، است. استفاده از پلیمرهای سلولزی یا آکرلیک به‌طور کلی عملکرد چسبندگی تقریباً فوری و بالایی را برای مدت طولانی ارائه می‌دهد. از این نوع هیدروژل‌ها در محصولات تجاری برای مراقبت از دهان و هیدراتاسیون تا سیستم‌های دارو رسانی پایدار که برای جلوگیری از آثرین استفاده می‌شوند، می‌توان نام برد (۱۱۲). برخی از محصولات تجاری مبتنی بر هیدروژل برای دارو رسانی بوکال موجود در بازار در جدول شماره ۳ ذکر شده است. دو نوع فرمولاسیون مرسوم مبتنی بر هیدروژل که به‌طور گسترده در دارو رسانی خوراکی

استفاده می شود؛ سامانه های ماتریکس و سامانه های مخزنی می باشند. در مورد سامانه های ماتریکسی، دارو به طور کامل در توده پلیمری پراکنده می شود، معمولاً این نتیجه با اختلاط مکانیکی پودرهای خشک به دست می آید.

**جدول شماره ۳:** محصولات تجاری مبتنی بر هیدروژل مورد استفاده در دارو رسانی بوکال

منبع	اجزای اصلی	شرکت سازنده	محصول تجاری
(۱۱۳)	کریومر و هیدروکسی اتیل سلولوز	GlaxoSmithKline	Biotène®
(۱۱۴)	صمغ زانتان	Alliance	Buccastem® M
(۱۱۵)	هیالورونان	Oraldent Ltd.	Gengigel®
(۱۱۶)	کریومر	Honest O3	Hydrogel 15%
(۱۱۶)	هیدروکسی پروپیل سلولوز و هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز	Key Pharmaceuticals	Imdur®
(۱۱۷)	گلیسرل آکریلات و گلیسرل پلی آکریلات	Ashland	Lubrajel™ BA
(۱۱۸)	هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز	Johnson&Johnson	Nicorette®
(۱۱۸)	صمغ زانتان و ژلاتین	GlaxoSmithKline	Nicotinell®
(۱۱۶)	چسب سلولوز و نشاسته هیدروژنه شده	SchaliProduct	SCHALI®
(۱۱۹)	هیدروکسی پروپیل سلولوز	Zila Pharmaceuticals	Zilactin-B Gel®

هنگامی که این ماتریکس ها در تماس با سیالات بیولوژیکی قرار می گیرند، حلال در ماتریکس پخش می شود و باعث تشکیل ژل و تورم پلیمر می شود.

از طریق منافذ ژل، داروی محلول می تواند به راحتی پخش شده و در محیط آزاد شود. در همین حال، زنجیره های پلیمری به مرور حل شده و باعث فرسایش ماتریکس می شوند (۱۲۰). سامانه های مخزن توسط یک هسته دارویی که توسط یک پوسته پلیمری احاطه شده است تشکیل می شوند. در این سامانه ها، سرعت آزاد سازی دارو توسط خواص هیدروژل (ترکیب و وزن مولکولی آن)، ضخامت پوسته، خواص فیزیکی و شیمیایی دارو (حلالیت، اندازه ذرات، یا وزن مولکولی آن) کنترل می شود (۱۲۱، ۱۲۲). برخی از محصولات تجاری مبتنی بر هیدروژل برای دارو رسانی خوراکی موجود در بازار در جدول شماره ۴ شده است. یکی از پر مصرف ترین محصولات که در حال حاضر در بازار موجودند، محصولات کنترل کننده بوی واژن هستند که برای کنترل و رفع بوی ناشی از ناحیه واژن، از جمله بوی بد در دوران قاعدگی، بی اختیاری ادرار یا بوی ناشی از عدم تعادل باکتری ها استفاده می شود (۱۳۸). برخی از

محصولات تجاری مبتنی بر هیدروژل برای کاربردهای واژینال موجود در بازار در جدول شماره ۵ ذکر شده است.

**جدول شماره ۴:** محصولات تجاری مبتنی بر هیدروژل که در دارو رسانی خوراکی استفاده می شود

منبع	اکتیفات	شرکت سازنده	محصول تجاری
(۱۲۳)	هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز	Pfizer Inc	Advil®
(۱۲۴)	اتیل سلولوز و پلی وینیل الکل	Valeant Pharmaceuticals International, Inc.	Aplenzin®
(۱۲۵)	پلی اتیلن گلیکول، هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز، پلی اتیلن اکساید	Eisai Inc.	Belviiq XR®
(۱۲۶)	هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز (هایپرملوز) و پلی اتیلن اکساید	Alza Corporation	Concerta® Jurnista®
(۱۲۷)	سدیم آگزینات و کریومر 974P	Reckitt Benckiser Healthcare Ltd.	Gaviscon®
(۱۲۸)	پلی وینیل الکل	AbbVie Ltd	Kaletra®
(۱۲۹)	کروسکار ملوز سدیم	Mayne PHarma Inc.	Levora®
(۱۳۰)	هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز	Pfizer Inc	Lopid®
(۱۳۱)	هایپرملوز	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	Portia®
(۱۳۲)	پلی وینیل الکل و هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز	Gilead Sciences	anexa®
(۱۳۳)	هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز	Sanofi Aventis	Suprax®
(۱۳۴)	پلی وینیل الکل و هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز	Pfizer Inc	Toviaz®
(۱۳۵)	هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز	AbbVie Ltd	Vicoprofen®
(۱۳۶)	پلی اتیلن گلیکول و هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز	GlaxoSmithKline	Voltaren®
(۱۳۷)	هیدروکسی پروپیل سلولوز و پلی وینیل الکل	Mallinckrodt Pharmaceuticals	Xartemis XR®

**جدول شماره ۵:** محصولات تجاری مبتنی بر هیدروژل که در دارو رسانی واژینال استفاده می شود

منبع	اکتیفات	شرکت سازنده	محصول تجاری
(۱۳۹)	متیل هیدروکسی پروپیل سلولوز	Bayer AG	Canesbalance BV Gel
(۱۴۰)	پلی اتیلن اکساید	Ferring Pharmaceuticals Inc.	Cervidil®
(۱۴۱)	سدیم کریوبکسی متیل سلولوز	Caldwell Consumer Health	Conceptrol® Gynol II
(۱۴۲)	کریوبیل	Serono	Crinone®
(۱۴۵)	کریومر	Dermofarm S.A.	Delign
(۱۴۳)	هیدروکسی اتیل سلولوز	Grünspecht Naturprodukte GmbH	Elahee Intimate Hydrogel
(۱۴۴)	پلی اتیلن گلیکول	Blairax Laboratories Inc.	Encare®
(۱۴۵)	هیالورونیک اسید	Fidia PHarma USA Inc.	Hyalogyn®
(۱۴۶)	هیدروکسی اتیل سلولوز	Johnson&Johnson	K-Y® jelly
(۱۴۷)	کریوبیل	3M Pharmaceuticals	Metrogel Vaginal®
(۱۴۸)	هیدروکسی اتیل سلولوز	Sandoz	MiPHil®
(۱۴۹)	هیدروکسی اتیل سلولوز	Aurium PHarma Inc.	PHemme® Revive
(۱۵۰)	کریوبیل	Church & Dwight Co., Inc.	RePHresh™ Vaginal Gel
(۱۵۱)	هیدروکسی اتیل سلولوز	Church & Dwight Co., Inc.	Replens®
(۱۵۲)	هیالورونیک اسید	Combe Inc.	Vagisil®
(۱۲۵)	هیالورونیک اسید	Searchlight PHarma Inc.	Zestica Moisture™

هیدروژل ها برای دارو رسانی محصولات پوستی به اشکال مختلف مانند پیچ یا کریم استفاده می شوند. آن ها نفوذ پوستی دارو ها را از طریق افزایش آب رسانی به پوست به واسطه اثر مرطوب کنندگی که دارند تسهیل می کنند و به همین علت برای کاربردهای موضعی مناسب هستند.



توان به داربست برای سازمان‌دهی سلولی، چسب‌های زیستی، مخزن دارو، ماتریکس برای تحویل عوامل زیست فعال یا کپسوله کردن برای تحویل سلول‌ها، اشاره کرد. ECM یک ساختار شبکه‌ای پیچیده است که سلول‌های بافت‌های طبیعی را احاطه کرده و از آن‌ها حمایت می‌کند و هم‌چنین یک محیط زیست فعال و پویا را تشکیل می‌دهد که واسطه عملکرد سلولی است (۱۰۲). بنابراین، تولید داربست‌هایی که هم ساختار و هم عملکردهای زیستی ECM طبیعی را تقلید می‌کنند، بسیار مطلوب است. یکی از پیش‌نیازهای لازم برای فرآیند رشد سلولی، اتصال سلول به ECM است تا امکان تکثیر و مهاجرت سلول‌ها فراهم شود.

باید در نظر داشت که این عملکردها تا زمانی که پلیمر کاملاً تجزیه شود؛ ادامه می‌یابند. بنابراین، اگر تجزیه زیستی سریع‌تر از بازسازی بافت باشد، داربست‌ها عملکرد حامل خود را برای رشد سلولی از دست خواهند داد. از سوی دیگر، اگر تجزیه زیستی در مقایسه با بازسازی بافت بسیار کند باشد، داربست‌ها از بازسازی بافت جلوگیری می‌کنند (۱۷۸).

باید در نظر داشت که همه کاربردهای مهندسی بافت نیاز به تخریب کامل داربست ندارند. در برخی موارد، مانند غضروف مفصلی یا جایگزینی قرینه، داربست دائمی ممکن است انتخاب بهتری باشد. هیدروژل‌ها دارای ویژگی‌های منحصربه‌فردی مانند آب دوستی، زیست سازگاری، و توانایی کنترل آزادسازی دارو با کنترل میزان تورم و تخریب زیستی به واسطه محرک‌های خارجی هستند که آن‌ها را کاندید مناسبی برای عمل به‌عنوان حامل برای آزادسازی کنترل شده عوامل فعال زیستی یا به‌عنوان انبارهای دارو می‌کند (۱۷۹). به‌عنوان مثال از هیدروژل‌ها برای تقلید از عملکرد ECM به‌عنوان مخزن فاکتورهای رشد استفاده شده است. بعضی از این محصولات تجاری که موجود در بازار هستند در جدول شماره ۸ فهرست شده‌اند.

علاوه بر این، آن‌ها به‌عنوان وسیله‌ای برای تثبیت و بهبود دارو رسانی از طریق پوست سایر سامانه‌های دارویی مانند لیپوزوم‌ها، میسل‌ها و نانو ذرات مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۱۵۳). برخی از محصولات تجاری مبتنی بر هیدروژل برای دارو رسانی پوستی موجود در بازار در جدول شماره ۶ فهرست شده‌اند.

در مراقبت و ترمیم زخم، شناسایی صحیح نیازهای قسمت آسیب دیده به‌منظور شناسایی موادی که به بهترین نحو باید مورد استفاده قرار گیرند، بسیار مهم است (۱۶۱). برخی از نمونه‌هایی که معمولاً در مراقبت از زخم و محصولات تجاری موجود در بازار استفاده می‌شوند در جدول شماره ۷ فهرست شده‌اند.

**جدول شماره ۶:** محصولات تجاری مبتنی بر هیدروژل که در دارو رسانی از طریق پوست استفاده می‌شود

منبع	اجزای اصلی	کامپانی سازنده	محصول تجاری
(۱۵۴)	پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰	Gensco PHarma	Astero®
(۱۵۵)	کالژن و سدیم هیالورونات	Skin Republic	Collagen Hydrogel Mask
(۱۵۶)	ژلاتین و کریوکی متیل سلولوز	IBSA Farmaceutici Italia	Flector® Patch
(۱۵۷)	سدیم کریوکی متیل سلولوز	Teikoku PHarma USA	Lidoderm®
(۱۵۸)	هیالورونیک اسید	Johnson & Johnson	Neutrogena®
(۱۵۹)	کریومر، هیدروکی پروپیل متیل سلولوز	Clean & Clear	Persa-Gel® 10
(۱۶۰)	پلی اتیلن گلیکول	GlaxoSmithKline	Voltaren Gel®, Voltadol®

**جدول شماره ۷:** محصولات تجاری مبتنی بر هیدروژل مورد استفاده در پانسمان زخم

منبع	اجزای اصلی	کامپانی سازنده	محصول تجاری
(۱۶۲)	آلژینات کالژن	Smith & Nephew	Algisite M Condress
(۱۶۳)	غشای آمینوئیک و ترکیبات مایع	Derma Sciences Inc.	Amniomatrix®4
(۱۶۴)	آلژینات		Medihoney® Adhesive Dressings
(۱۶۵)	کریوکی متیل سلولوز	Coloplast Corp.	Comfeel® Plus Contour Dressing
(۱۶۶)	هیدرو کلونید ها	Covalon Technologies, Ltd.	CovaWound™ Hydrocolloid dressing
(۱۶۷)	کریومر ۹۴۰	Bsn Medical GmbH	Cutimed® Gel
(۱۶۸)	هیدرو کلونید ها	DermaRite Industries, LLC	DermaFilm®
(۱۶۹)	کریوکی متیل سلولوز	Gentell Corp.	Gentell CMC Fiber Dressing Ca-alginate dressing
(۱۷۰)	آلژینات		
(۱۷۱)	کالژن	Amerx Health Care Corp.	Helix3-cm®
(۱۷۲)	پلی اتیلن گلیکول	Systagenix	Inadine™ NU-Derm™ Hydrogel
(۱۷۳)	آلژینات		
(۱۷۴)	آلژینات	Convatec	Kaltostat®
(۱۷۵)	فرمولاسیون گلیسرین	Cardinal Health	Kendall™ Hydrogel Dressing
(۱۷۶)	کریوبل 974P	Sofar	Sofargel
(۱۷۷)	هیدرو کلونید ها	3M Health Care	Tegaderm™ Hydrocolloid Dressing

کاربردهای مختلفی از هیدروژل‌ها را می‌توان در مطالعات مربوط به پزشکی احیا کننده یافت، که می

جدول شماره ۸: محصولات تجاری مبتنی بر هیدروژل مورد استفاده در کاربردهای مهندسی بافت

منبع	کاربردها	اجزای اصلی	شرکت سازنده	محصول تجاری
(۱۸۰)	کشت سلولی	آلژینات	Thermo Fisher Scientific	AlgiMatrix®
(۱۸۱)	کاربرد های بافت نرم	کلاژن و الاستین	BioHorizons	Alloderm® Regenerative Tissue Matrix Apligraf®
(۱۸۲)	سلول های زنده و پروتئین های ساختاری برای ساخت ماتریکس	کلاژن و فیبروبلاست	Organogenesis	Biocryl®
(۱۸۳)	بازسازی رباط صلیبی	پلی لاکتیک اسید	De Puy	Milagro Advance Dexon™
(۱۸۴)	بخیه مصنوعی یا تجهیزات داخلی فیکس کننده استخوان	پلی گلیکولیک اسید	Medtronic	Veriset™ Hemostatic patch DuraSeal®
	پیچ هموستاتیک قابل جذب	پلی اتیلن گلیکول		
	درز گیر جراحی			
(۱۸۵)	آرتروز زانو	هیالورونیک اسید	Zimmer Biomet	Gel-One® Hyaluronate
(۱۸۶)	حفظ کردن ماتریکس سالم که شامل کانال های عروقی میشود	کلاژن	Wright Medical	Graftjacket™
(۱۸۷، ۱۸۸)	کاهش چسبندگی ضایعات غضروفی بعد از جراحی بازگرداندن کارایی به تاندون ها	هیالورونیک اسید	Anika Therapeutics, Inc.	Hyaloglide® Hyalonnect® Orthovise-T®
(۱۸۹)	ترمیم بافت نرم در فرآیند های اسکلتی عضلانی	کلاژن	Pegasus Biologics, Inc.	OrthoADAPT™ Bioimplant
(۱۹۰)	ترمیم دیواره شکم	کلاژن	Tissue Science Laboratories DePuy, Inc.	Permacol™
(۱۹۱)	بافت اورتوپدیک	کلاژن و آب	Stryker Orthopaedics	Restore™ Orthobiologic Soft Tissue Implant TissueMend™
(۱۹۲)	ماتریکس ترمیمی بافت نرم	کلاژن	Ethicon Inc.	Vicryl®
(۱۹۳)	بخیه های قابل جذب	پلی لاکتید کو گلیکولاید	Zimmer	Zimmer® Collagen Repair Patch
(۱۹۴)	ترمیم تاندون روتاتور کاف	کلاژن و الاستین	Piramal Life Sciences	BTS-CarGel®
(۱۹۵)	ترمیم غضروف	کاپیزان		

پروتئین درمانی استفاده شد و در سطح تجاری نیز تولید می شوند. نقش هیدروژل ها در ژن رسانی غالباً با استفاده از پلیمرهای هیالورونیک اسید و فیبرین بوده است. برای تحویل موضعی پروتئین ها با کیتیک آزاد سازی مناسب هیدروژل های سوپر مولکولی، با خواص خود ترمیم شوندگی و نازک شدن، چگالی شبکه کنترل شده و رفتار بر اساس حضور محرک، پتانسیل زیادی دارند. از پلیمرهای طبیعی مانند آلژینات، سلولز، کایتوزان، کلاژن، دکستران، فیبرین، ژلاتین، اسید هیالورونیک، یا پلیمرهای مصنوعی مانند پلی اتیلن گلیکول، پلی ان-ایزوپروپیل آکریل آمید (PNIPAm)، پلی اورتان، یا پلی (ارگانوفسفازن) در مهندسی بافت برای بازسازی سلول های آسیب دیده عصبی، پوست و زخم پوستی استفاده می شود. در مقوله توسعه هیدروژل ها با استفاده از ترکیبات سنتزی و طبیعی که در پزشکی کاربردهای مختلفی یافته اند می توان در آینده انتظار پیشرفت های چشمگیر تر و هدفمندانه تری را داشت.

### سپاسگزاری

این مقاله حاصل طرح پایان نامه دکترای عمومی داروسازی فاطمه محسنی تحت نظارت دکتر فاطمه

محققان به طور مداوم در حال توسعه پروتکل های جدید در زمینه فناوری مهندسی بافت بوده اند و بیماری هایی مانند سرطان، بیماری های خودایمنی، دیابت، نارسایی اندام ها و آسیب های پوستی محدود نام هایی هستند که نیاز به مدل های شخصی سازی شده برای درمان دارند (۵۴). در توسعه بافت های مهندسی شده، فقدان عروق یک چالش دائمی برای محققان بوده است، به همین دلیل استفاده از مدل های توسعه یافته برون تن بسیار محدود است (۱۹۶). کشت ارگانوئیدی مبتنی بر هیدروژل دیدگاه جدیدی را به محققان ارائه کرده است تا مکانیسم های بدن انسان را آشکار کنند (۱۹۷). همچنین در چند سال اخیر، چاپ زیستی سه بعدی در تحقیقات کشت سلولی مورد استقبال قرار گرفته است و فناوری ارزشمندی را برای توسعه مدل های سه بعدی عروقی به اثبات رسانده است که می توانند برای غربالگری سریع دارو، پزشکی شخصی، ارزیابی سمیت، مهندسی بافت و پزشکی بازساختی مورد استفاده قرار گیرند (۱۹۸). هیدروژل های هوشمند حساس به pH، دما، نور و میدان مغناطیسی در دارو رسانی داروهای شیمی درمانی بیش تر مورد توجه قرار گرفته اند و در زمینه کاربردهای پزشکی و درمان بیماری های مختلف به وسیله ژن و

دانشگاه علوم پزشکی شیراز و وزارت بهداشت به ثبت رسیده است.

فرجادیان می باشد و با کد ۲۶۷۱۱ و کد اخلاق IR.SUMS.REC.1401.708 در سامانه پژوهشیار

## References

- Ahmed EM. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *J Adv Res* 2015;6(2): 105-121.
- Ganji F, Vasheghani S, Vasheghan E. Theoretical description of hydrogel swelling: A review. *Iranian Polymer Journal* 2010; 19(5): 375-398.
- Narayanaswamy R, Torchilin VP. Hydrogels and their applications in targeted drug delivery. *Molecules* 2019; 24(3): 603.
- Sahu N, Gupta D, Nautiyal U. Hydrogel: Preparation, Characterization and Applications. *Asian Pacific Journal of Nursing and Health Sciences* 2020; 3(1): 1-11.
- Ghasemiyeh P, Mohammadi-Samani S. Hydrogels as drug delivery systems; pros and cons. *Trends Pharmacol Sci* 2019; 5(1): 7-24.
- Kaczmarek B, Nadolna K, Owczarek A. The physical and chemical properties of hydrogels based on natural polymers. In: *Hydrogels based on natural polymers*. Amsterdam: Elsevier; 2020. p. 151-172.
- Buenger D, Topuz F, Groll J. Hydrogels in sensing applications. *Progress in Polym Sci* 2012; 37(12): 1678-1719.
- Fu J, Panhuis M. Hydrogel properties and applications. *J Mater Chem B* 2019; 7(10): 1523-1525.
- Bami MS, Raeisi MA, Khazaeli P, Ohadi M, Dehghannoudeh GH. pH-responsive drug delivery systems as intelligent carriers for targeted drug therapy: Brief history, properties, synthesis, mechanism and application. *J Drug Deliv Sci Technol* 2022; 70: 102987.
- Hu C, Long L, Cao JB, Zhang SH, Wang Y. Dual-crosslinked mussel-inspired smart hydrogels with enhanced antibacterial and angiogenic properties for chronic infected diabetic wound treatment via pH-responsive quick cargo release. *J Chem Eng* 2021; 411: 128564.
- Bao Z, Xian C, Yuan Q, Liu G, Wu J. Natural polymer-based hydrogels with enhanced mechanical performances: preparation, structure, and property. *Adv Healthcare Mater* 2019; 8(17): 1900670.
- Lapidot SA, Kost J, Buschow KHJ, Robert WC, Merton CF, et al. Hydrogels, In: K. Buschow HJ Eds. *Encyclopedia of Materials: Science and Technology*. UK: Oxford: 2001. p. 3878-3882.
- Qureshi D, Nayak SK, Maji S, Anis A, Kim D, Pal K. Environment sensitive hydrogels for drug delivery applications. *Eur Polym J* 2019; 120: 109220.
- Madduma-Bandarage SK, Madihally SV. Synthetic hydrogels: Synthesis, novel trends, and applications. *J Appl Polym Sci* 2021; 138(19): 50376.
- Mohammadi A, Fatahi A. A Review on Bio-Based Click Hydrogels Prepared by Diels-Alder Reactions. *Basparesh* 2021; 11(2): 20-30.
- Xu J, Liu Y, Hsu Sh. Hydrogels based on Schiff base linkages for biomedical applications. *Molecules* 2019; 24(16): 3005.
- Torchilin, V., Multifunctional and stimuli-sensitive pharmaceutical nanocarriers. *Eur J Pharm Biopharm* 2009; 71(3): 431-444.

18. Hosseini M, Farjadian F, Makhlof ASH. Smart stimuli-responsive nano-sized hosts for drug delivery, In: Industrial applications for intelligent polymers and coatings; New York: Springer; 2016. p. 1-26.
19. Farjadian F, Ghasemi S, Akbarian M, Hoseini-Ghahfarokhi M, Moghoofei M, Doroudian M. Physically stimulus-responsive nanoparticles for therapy and diagnosis. *Front Chem* 2022; 10: 952675.
20. Ahmadi S, Rabiee N, Bagherzadeh M, Elmi F, Fatahi Y, Farjadian F, et al. Stimulus-responsive sequential release systems for drug and gene delivery. *Nano Today* 2020; 34: 100914.
21. Huang H, Qi X, Chen Y, Wu Z. Thermo-sensitive hydrogels for delivering biotherapeutic molecules: A review. *Saudi Pharm J* 2019; 27(7): 990-999.
22. Zhang K, Xue K, Loh XJ. Thermo-Responsive Hydrogels: From Recent Progress to Biomedical Applications. *Gels* 2021; 7(3): 77.
23. Farjadian F, Ghasemi S, Andami Z, Tamami B. Thermo-responsive nanocarrier based on poly (N-isopropylacrylamide) serving as a smart doxorubicin delivery system. *Iran Polym J* 2020; 29: 197-207 (Persian).
24. Zhao S, Lee J, Xu W. Supramolecular hydrogels formed from biodegradable ternary COS-g-PCL-b-MPEG copolymer with  $\alpha$ -cyclodextrin and their drug release. *Carbohydr Res* 2009; 344(16): 2201-2208.
25. Ghasemi S, Ahmadi L, Farjadian F. Thermo-responsive PNIPAAm-b-PLA amphiphilic block copolymer micelle as nanopatform for docetaxel drug release. *J Mater Sci* 2022; 57(36): 17433-17447.
26. Ghasemi S, Owrang M, Javaheri F. Spermine modified PNIPAAm nano-hydrogel serving as thermo-responsive system for delivery of cisplatin. *Macromol Res* 2022; 30(5): 314-324.
27. Wei M, Inoue T, Hsu YI, Sung MH, Fukuoka T, Uyama H, et al. Preparation of pH-Responsive Poly( $\gamma$ -glutamic acid) Hydrogels by Enzymatic Cross-Linking. *ACS Biomater Sci Eng* 2022; 8(2): 551-559.
28. Hendi A, Umair Hassan M, Elsherif M, Alqattan B, Park S, Yetisen AK, et al. Healthcare applications of pH-Sensitive hydrogel-based devices: A review. *Int J Nanomedicine* 2020; 15: 3887-3901.
29. Roointan A, Farzanfar J, Mohammadi-Samani S, Behzad-Behbahani A, Farjadian F. Smart pH responsive drug delivery system based on poly(HEMA-co-DMAEMA) nanohydrogel. *Int J Pharm* 2018; 552(1): 301-311.
30. Entezar-Almahdi E, Heidari R, Ghasemi S, Mohammadi-Samani S, Farjadian F. Integrin receptor mediated pH-responsive nano-hydrogel based on histidine-modified poly (aminoethyl methacrylamide) as targeted cisplatin delivery system. *J Drug Deliv Sci Technol* 2021; 62: 102402.
31. Farzanfar J, Farjadian F, Roointan A, Mohammadi-Samani S, Tayebi L. Assessment of pH responsive delivery of methotrexate based on PHEMA-st-PEG-DA nanohydrogels. *Macromol Res* 2021; 29: 54-61.
32. Kim B, Shin Y. pH-sensitive swelling and release behaviors of anionic hydrogels for intelligent drug delivery system. *J Appl Polym Sci* 2007; 105(6): 3656-3661.
33. Deen GR, Loh XJ. Stimuli-responsive cationic hydrogels in drug delivery applications. *Gels* 2018; 4(1): 13.
34. Farjadian F, Rezaeifard S, Naeimi M, Ghasemi S, Mohammadi-Samani S, Welland ME, et al. Temperature and pH-responsive nano-hydrogel drug delivery system based on

- lysine-modified poly (vinylcaprolactam). *Int J Nanomedicine* 2019; 6901-6915.
35. Fan X, Yang L, Wang T, Sun T, Lu Sh. PH-responsive cellulose-based dual drug-loaded hydrogel for wound dressing. *Eur Polym J* 2019; 121: 109290.
  36. Bahmani M, Akbarian M, Tayebi L, Farjadian F. The inhibitory effect of curcumin loaded poly (vinyl caprolactam) nanohydrogel on insulin fibrillation. *Process Biochem* 2022; 117: 209-218.
  37. Secret E, Kelly SJ, Crannell KE, Andrew JS. Enzyme-responsive hydrogel microparticles for pulmonary drug delivery. *ACS Appl Mater Interfaces* 2014; 6(13): 10313-10321.
  38. Chandrawati R. Enzyme-responsive polymer hydrogels for therapeutic delivery. *Exp Biol Med (Maywood)* 2016; 241(9): 972-979.
  39. Farjadian F, Moghadam M, Monfared M, Mohammadi-Samani S. Mesoporous silica nanostructure modified with azo gatekeepers for colon targeted delivery of 5-fluorouracil. *AICHE Journal* 2022; 68(12): e17900.
  40. Ji W, Wu Q, Han X, Zhang W, Wei W, Chen L, et al. Photosensitive hydrogels: From structure, mechanisms, design to bioapplications. *Sci China Life Sci* 2020; 63: 1813-1828.
  41. Shang J, Chen X, Shao Z. The electric-field-sensitive hydrogels. *Prog Chem* 2007; 19(9): 1393-1399.
  42. Zhang J, Huang Q, Du J. Recent advances in magnetic hydrogels. *Polym Int* 2016; 65(12): 1365-1372.
  43. Yeingst TJ, Arrizabalaga JH, Hayes DJ. Arrizabalaga, and D.J. Hayes, Ultrasound-Induced Drug Release from Stimuli-Responsive Hydrogels. *Gels* 2022; 8(9): 554.
  44. Singh S, Topuz F, Hahn K, Albrecht K, Groll PJ. Embedding of Active Proteins and Living Cells in Redox-Sensitive Hydrogels and Nanogels through Enzymatic Cross-Linking. *Angewandte Chemie* 2013; 52(10): 3000-3003.
  45. Sun Z, Song C, Wang C, Hu Y, Wu J. Hydrogel-Based Controlled Drug Delivery for Cancer Treatment: A Review. *Molecular Pharmaceutics* 2020; 17(2): 373-391.
  46. Willner I. Stimuli-controlled hydrogels and their applications. *Acc Chem Res* 2017; 50(4): 657-658.
  47. Aswathy SH, Narendrakumar U, Manjubala I. Commercial hydrogels for biomedical applications. *Heliyon* 2020; 6(4): e03719.
  48. Li J, Jia X, Yin L. Hydrogel: Diversity of structures and applications in food science. *Food Rev Int* 2021; 37(3): 313-372.
  49. Kashyap N, Kumar N, Kumar MN. Hydrogels for pharmaceutical and biomedical applications. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 2005; 22(2): 107-149.
  50. Kesharwani P, Bisht A, Alexander A, Dave V, Sharma S. Biomedical applications of hydrogels in drug delivery system: An update. *J Drug Deliv Sci Technol* 2021; 66: 102914.
  51. Rosa E, Diaferia C, Gianolio E, Sibillano T, Gallo E, Smaldone G, et al., Multicomponent Hydrogel Matrices of Fmoc-FF and Cationic Peptides for Application in Tissue Engineering. *Macromol Biosci* 2022; 22(7): 2200128.
  52. Kang D, Liu Z, Qian C, Huang J, Zhou Y, Mao X, et al. 3D bioprinting of a gelatin-alginate hydrogel for tissue-engineered hair follicle regeneration. *Acta Biomater* 2022; 165: 19-30.
  53. Roquero DM, Othman A, Melman A, Katz E. Iron (III)-cross-linked alginate hydrogels: A critical review. *Materials Advances* 2022; 3(4): 1849-1873.
  54. Zhao Y, Song S, Ren X, Zhang J, Lin Q, Zhao Y. Supramolecular adhesive hydrogels

- for tissue engineering applications. *Chem Rev* 2022; 122(6): 5604-5640.
55. Quan L, Xin Y, Wu X, Ao Q. Mechanism of Self-Healing Hydrogels and Application in Tissue Engineering. *Polymers* 2022; 14(11): 2184.
  56. Akbarian M, Chen SH, Kianpour M, Farjadian F, Tayebi L, Uversky VN. A review on biofilms and the currently available antibiofilm approaches: Matrix-destabilizing hydrolases and anti-bacterial peptides as promising candidates for the food industries. *Int J Biol Macromol* 2022; 219: 1163-1179.
  57. Farjadian F, Moradi S, Hosseini M. Hosseini, Thin chitosan films containing super-paramagnetic nanoparticles with contrasting capability in magnetic resonance imaging. *J Mater Sci Mater Med* 2017; 28(3): 47.
  58. Radulescu DM, Neacsu IA, Grumezescu AM, Andronescu E. New insights of scaffolds based on hydrogels in tissue engineering. *Polymers* 2022; 14(4): 799.
  59. Cao H, Duan L, Zhang Y. Current hydrogel advances in physicochemical and biological response-driven biomedical application diversity. *Sig Transduct Target Ther* 2021; 6(1): 426.
  60. Li Z, Zhou Y, Li T, Zhang J, Tian H. Stimuli-responsive hydrogels: Fabrication and biomedical applications. *VIEW* 2022; 3(2): 20200112.
  61. Zhang K, Lv H, Zheng Y, Yao Y, Li X, Yu J, et al. Nanofibrous hydrogels embedded with phase-change materials: Temperature-responsive dressings for accelerating skin wound healing. *Composites Communications* 2021; 25: 100752.
  62. Hebeish A, Farag S, Sharaf S, Shaheen TI. Radically new cellulose nanocomposite hydrogels: Temperature and pH responsive characters. *Int J Biol Macromol* 2015; 81: 356-361.
  63. Dong M, Shi B, Liu D, Liu JH, Di Zhao, Yu ZH, et al. Conductive hydrogel for a photothermal-responsive stretchable artificial nerve and coalescing with a damaged peripheral nerve. *ACS Nano* 2020; 14(12): 16565-16575.
  64. Augurio A, Cortelletti P, Tognato R, Rios A, Levato R, Malda J, et al. A multifunctional nanocomposite hydrogel for endoscopic tracking and manipulation. *Adv Intell Syst* 2020; 2(3): 1900105.
  65. Huebsch N, Kearney CJ, Zhao X, Kim J, Cezar CA, Suo Z, et al. Ultrasound-triggered disruption and self-healing of reversibly cross-linked hydrogels for drug delivery and enhanced chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(27): 9762-9767.
  66. Rao KM, Kumar A, Han SS. Poly (acrylamidoglycolic acid) nanocomposite hydrogels reinforced with cellulose nanocrystals for pH-sensitive controlled release of diclofenac sodium. *Polymer Testing* 2017; 64: 175-182.
  67. Zheng Z, Chen A, He H, Chen Y, Chen J, Ali Albashari A, et al. pH and enzyme dual-responsive release of hydrogen sulfide for disc degeneration therapy. *J Mater Chem B* 2019; 7(4): 611-618.
  68. Liang X, Wang X, Xu Q, Lu Y, Zhang Y, Lu A, et al. Rubbery chitosan/carrageenan hydrogels constructed through an electroneutrality system and their potential application as cartilage scaffolds. *Biomacromolecules* 2018; 19(2): 340-352.
  69. Tong MQ, Luo LZ, Xue PP, Han YH, Wang LF, Zhuge DL, et al. Glucose-responsive hydrogel enhances the preventive effect of

- insulin and liraglutide on diabetic nephropathy of rats. *Acta Biomater* 2021; 122: 111-132.
70. Jätariu Cadinoiu AN, Popa M, Curteanu S, Peptu CA. Covalent and ionic co-cross-linking—An original way to prepare chitosan–gelatin hydrogels for biomedical applications. *J Biomed Mater Res A* 2011; 98(3): 342-350.
71. An YH, An Y, Kim HD, Kim K, Lee SH, Yim HG, et al. Enzyme-mediated tissue adhesive hydrogels for meniscus repair. *Int J Biol Macromol* 2018; 110: 479-487.
72. Ahsan A, Tian WX, Farooq MA, Khan DH, et al. An overview of hydrogels and their role in transdermal drug delivery. *Int J Polym Mater* 2021; 70(8): 574-584.
73. Lv Q, He C, Quan F, Yu S, Chen X. DOX/IL-2/IFN- $\gamma$  co-loaded thermo-sensitive polypeptide hydrogel for efficient melanoma treatment. *Bioact Mater* 2018; 3(1): 118-128.
74. Zheng Y, Wang W, Zhao J, Wu C, Ye C, Huang M, et al. Preparation of injectable temperature-sensitive chitosan-based hydrogel for combined hyperthermia and chemotherapy of colon cancer. *Carbohydr Polym* 2019; 222: 115039.
75. Raza F, Zhu Y, Chen L, You X, Zhang J, Khan A, et al. Paclitaxel-loaded pH responsive hydrogel based on self-assembled peptides for tumor targeting. *Biomater Sci* 2019; 7(5): 2023-2036.
76. Hajebi S, Rabiee N, Bagherzadeh M, Ahmadi S, Rabiee M, Roghani-Mamaqani H, et al. Stimulus-responsive polymeric nanogels as smart drug delivery systems. *Acta Biomater* 2019; 92: 1-18.
77. Su S, Wang H, Liu X, Wu Y, Nie G. iRGD-coupled responsive fluorescent nanogel for targeted drug delivery. *Biomaterials* 2013; 34(13): 3523-3533.
78. Shu C, Li R, Yin Y, Yin D, Gu Y, Ding L, et al. Synergistic dual-targeting hydrogel improves targeting and anticancer effect of Taxol in vitro and in vivo. *Chem Commun* 2014; 50(97): 15423-15426.
79. Steichen SD, Caldorera-Moore M, Peppas NA. Caldorera-Moore, and N.A. Peppas, A review of current nanoparticle and targeting moieties for the delivery of cancer therapeutics. *Eur J Pharm Sci* 2013;48(3): 416-427.
80. Würth R, Thellung S, Bajetto A, Mazzanti M, Florio T, Barbieri F. Drug-repositioning opportunities for cancer therapy: novel molecular targets for known compounds. *Drug Discov Today* 2016; 21(1): 190-199.
81. Paliwal SR, Paliwal R, Pal HC, Saxena AK, Sharma PR, Gupta PN, et al. Estrogen-anchored pH-sensitive liposomes as nanomodule designed for site-specific delivery of doxorubicin in breast cancer therapy. *Mol Pharm* 2012; 9(1): 176-186.
82. Alsaggar M, Liu D. Organ-based drug delivery. *J Drug Target* 2018; 26(5-6): 385-397.
83. Park H, Park K. Biocompatibility issues of implantable drug delivery systems. *Pharm Res* 1996; 13: 1770-1776.
84. Vermonden T, Censi R, Hennink WE. Hydrogels for protein delivery. *Chem Rev* 2012; 112(5): 2853-2888.
85. Fu X, Chen T, Song Y, Feng Ch, Chen H, Zhang Q, et al. mRNA Delivery by a pH-Responsive DNA Nano-Hydrogel. *Small* 2021; 17(29): 2101224.
86. George M, Abraham TE. PH sensitive alginate–guar gum hydrogel for the controlled delivery of protein drugs. *Int J Pharm* 2007; 335(1-2): 123-129.
87. Li Z, Ning W, Wang J, Choi A, Lee PY, Tyagi P, et al. Controlled gene delivery

- system based on thermosensitive biodegradable hydrogel. *Pharm Res* 2003; 20(6): 884-888.
88. Seidlits SK, Gower RM, Shepard JA, Shea LD. Hydrogels for lentiviral gene delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; 10(4): 499-509.
  89. Zhao D, Song H, Zhou X, Chen Y, Liu Q, Gao X, et al. Novel facile thermosensitive hydrogel as sustained and controllable gene release vehicle for breast cancer treatment. *Eur J Pharm Sci* 2019; 134: 145-152.
  90. Wang Y, Malcolm DW, Benoit DSW. Controlled and sustained delivery of siRNA/NPs from hydrogels expedites bone fracture healing. *Biomaterials* 2017; 139: 127-138.
  91. Zarkesh K, Entezar-Almahdi E, Ghasemiyeh P, Akbarian M, Bahmani M, Roudaki S, et al. Drug-based therapeutic strategies for COVID-19-infected patients and their challenges. *Future Microbiol* 2021; 16(18): 1415-1451.
  92. Nkanga CI, Ortega-Rivera OA, Shin MD, Moreno-Gonzalez MA, Steinmetz NF. Injectable slow-release hydrogel formulation of a plant virus-based COVID-19 vaccine candidate. *Biomacromolecules* 2022; 23(4): 1812-1825.
  93. Bae KH, Kurisawa M. Emerging hydrogel designs for controlled protein delivery. *Biomater Sci* 2016; 4(8): 1184-1192.
  94. Lee F, Chung JE, Kurisawa M. An injectable hyaluronic acid-tyramine hydrogel system for protein delivery. *J Control Release* 2009; 134(3): 186-193.
  95. Abune L, Wang Y. Affinity hydrogels for protein delivery. *Trends Pharmacol Sci* 2021; 42(4): 300-312.
  96. Lyu Y, Azevedo HS. Supramolecular hydrogels for protein delivery in tissue engineering. *Molecules* 2021; 26(4): 873.
  97. Zhu J, Marchant RE. Design properties of hydrogel tissue-engineering scaffolds. *Expert Rev Med Devices* 2011; 8(5): 607-626.
  98. Liu M, Zeng X, Ma C, Yi H, Ali Z, Mou X, et al. Injectable hydrogels for cartilage and bone tissue engineering. *Bone Res* 2017; 5(1): 1-20.
  99. El-Sherbiny IM, Yacoub MH. Hydrogel scaffolds for tissue engineering: Progress and challenges. *Glob Cardiol Sci Pract* 2013; 2013(3): 316-342.
  100. Billiet T, Vandehaute M, Schelfhout J, Van Vlierberghe S, Dubrue P. A review of trends and limitations in hydrogel-rapid prototyping for tissue engineering. *Biomaterials* 2012; 33(26): 6020-6041.
  101. Lee KY, Mooney DJ. Hydrogels for tissue engineering. *Chem Rev* 2001; 101(7): 1869-1879.
  102. Lee JH, Kim HW. Emerging properties of hydrogels in tissue engineering. *J Tissue Eng* 2018; 9: 2041731418768285.
  103. Liu H, Wang C, Li C, Qin Y, Wang Z, Yang F, et al. A functional chitosan-based hydrogel as a wound dressing and drug delivery system in the treatment of wound healing. *RSC Adv* 2018; 8(14): 7533-7549.
  104. Alven S, Aderibigbe BA. Chitosan and cellulose-based hydrogels for wound management. *Int J Mol Sci* 2020; 21(24): 9656.
  105. Caló E, Khutoryanskiy VV. Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *Eur Polym J* 2015; 65: 252-267.
  106. Bagher Z, Ehterami A, Safdel MH, Khastar H, Semiari HF, Asefnejad A, et al. Wound healing with alginate/chitosan hydrogel containing hesperidin in rat model. *J Drug Deliv Sci Technol* 2020; 55: 101379.



107. Neves SC, Moroni L, Barrias CC, Granja PL. Leveling up hydrogels: hybrid systems in tissue engineering. *Trends Biotechnol* 2020; 38(3): 292-315.
108. El-Deiry WS, Goldberg RM, Lenz HJ, Shields AF, Gibney GT, Tan AR, et al., The current state of molecular testing in the treatment of patients with solid tumors, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69(4): 305-343.
109. Sanz JL, Köchling T. Molecular biology techniques used in wastewater treatment: an overview. *Process Biochem* 2007; 42(2): 119-133.
110. Souto EB, Dias-Ferreira J, López-Machado A, Ettcheto M, Cano A, et al. Advanced formulation approaches for ocular drug delivery: state-of-the-art and recent patents. *Pharmaceutics* 2019; 11(9): 460.
111. Easa N, Alany RG, Carew M, Vangala A. A review of non-invasive insulin delivery systems for diabetes therapy in clinical trials over the past decade. *Drug Discov Today* 2019; 24(2): 440-451.
112. Baus RA, Zahir-Jouzani F, Dünnhaupt S, Atyabi F, Bernkop-Schnürch A. Mucoadhesive hydrogels for buccal drug delivery: In vitro-in vivo correlation study. *Eur J Pharm Biopharm* 2019; 142: 498-505.
113. Barbe AG, Schmidt-Park Y, Hamacher S, Derman SHM, Noack MJ. Efficacy of GUM Hydral versus Biotène Oralbalance mouthwashes plus gels on symptoms of medication-induced xerostomia: a randomized, double-blind, crossover study. *Clin Oral Investig* 2018; 22: 169-180.
114. Cascone S, Lamberti G. Hydrogel-based commercial products for biomedical applications: A review. *Int J Pharm* 2020; 573: 118803.
115. Sapna N, Vandana KL. Evaluation of hyaluronan gel (Gengigel®) as a topical applicant in the treatment of gingivitis. *Journal of investigative and clinical dentistry* 2011; 2(3): 162-170.
116. Uusitalo A. Long Term Efficacy of a Controlled-Release Formulation of Isosorbide 5-Mononitrate (Imdur) in Angina Patients Receiving  $\beta$ -Blockers. *Drugs* 1987; 33(Suppl 4): 111-117.
117. Laksmiani NPL, Leliqia NPE, Paramita NLP, Gusti Kamasan NA, Wijayanti NPAD, et al. Secang wood (*Caesalpinia sappan* L.) nanoemulgel activity as antiaging through suppressing the MMP-1 expression and the collagen degradation. *J Pharm Pharmacogn Res* 2022; 10(5): 922-937.
118. Olivier JC, Rabouan S, Couet W In vitro comparative studies of two marketed transdermal nicotine delivery systems: Nicopatch® and Nicorette. *Int J Pharm* 2003; 252(1-2): 133-140.
119. Redding SW, Haveman CW. Treating the discomfort of oral ulceration resulting from cancer chemotherapy. *Compend Contin Educ Dent* 1999; 20(4): 389-92, 394, 396.
120. Sharpe LA, Daily AM, Horava SD, Peppas NA. Therapeutic applications of hydrogels in oral drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2014; 11(6): 901-915.
121. Bajpai S, Sonkusley J. Hydrogels for oral drug delivery of peptides: Synthesis and characterization. *J Appl Polym Sci* 2002; 83(8): 1717-1729.
122. Shantha K, Harding D. Synthesis and evaluation of sucrose-containing polymeric hydrogels for oral drug delivery. *J Appl Polym Sci* 2002; 84(14): 2597-2604.
123. Honkanen O. Biopharmaceutical evaluation of orally and rectally administered hard hydroxypropyl methylcellulose capsules. 2004.
124. Ghosh B, Kirtania MD. Clinical applications

- of biopolymer-based hydrogels. In: *Plant and Algal Hydrogels for Drug Delivery and Regenerative Medicine*. Elsevier; 2021. p. 535-568.
125. Jindal S, Awasthi R, Goyal K, Kulkarni GT. Hydrogels for localized drug delivery: A special emphasis on dermatologic applications. *Dermatol Ther* 2022; 35(11): e15830.
  126. Papaseit E, Pérez-Mañá C, Torrens M, Farré M. Reacciones adversas de medicamentos relacionadas con el abuso y formas farmacéuticas disuasorias. *Medicina Clínica* 2013; 141(10): 454-458.
  127. Pouchain D, Bigard MA, Liard F, Childs M, Decaudin A, McVey D. Gaviscon vs. omeprazole in symptomatic treatment of moderate gastroesophageal reflux. a direct comparative randomised trial. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 1-8.
  128. López Aspiroz E, Santos Buelga D, Cabrera Figueroa S, López Galera RM, Ribera Pascuet E, Domínguez-Gil Hurlé A, et al. Population pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir (Kaletra) in HIV-infected patients. *Ther Drug Monit* 2011; 33(5): 573-582.
  129. Cascone S, Lamberti G. Hydrogel-based commercial products for biomedical applications: A review. *International journal of pharmaceutics*. 2020;573:118803.
  130. Fagundes C, Pérez-Gago MB, Monteiro AR, Palou L. Antifungal activity of food additives in vitro and as ingredients of hydroxypropyl methylcellulose-lipid edible coatings against *Botrytis cinerea* and *Alternaria alternata* on cherry tomato fruit. *Int J Food Microbiol* 2013; 166(3): 391-398.
  131. PORTIA-levonorgestrel and ethinyl estradiol kit [Internet]. Available from: <https://fda.report/DailyMed/c78b236b-85c4-4258-a524-cea08775100c>. Accessed May 2, 2023.
  132. Aslam S, Gray D. Ranolazine (Ranexa®) in the treatment of chronic stable angina. *Adv Ther* 2010; 27(4): 193-201.
  133. Al-Shathar AI, Aziz SH. A randomized, single dose, two treatment, two period, crossover bioequivalence study of cefixime (as trihydrate) suspension in healthy participants comparing Acacime suspension produced by ACAI/Iraq to Suprax suspension produced by Hikma/Jordan. *Al Mustansiriyah Journal of Pharmaceutical Sciences* 2017; 17(1): 7.
  134. Hizue M, Ochi Y, Imura M, Yamagami H. Pharmacological profile and clinical findings of fesoterodine (Toviaz® Tablets). *Nihon Yakurigaku zasshi* 2014; 143(4): 203-213.
  135. VanHeest JL, Stoppani J, Scheett TP, Collins V, Roti M, Anderson J, et al. Effects of Ibuprofen and Vicoprofen® on physical performance after exercise-induced muscle damage. *J Sport Rehabil* 2002; 11(3): 224-234.
  136. Riess W, Stierlin H, Degen P, Faigle JW, Gérardin A, et al. Pharmacokinetics and metabolism of the anti-inflammatory agent Voltaren. *Scand J Rheumatol Suppl* 1978; 7(sup22): 17-29.
  137. Pergolizzi JV Jr, Taylor R Jr, Raffa RB. The potential role of an extended-release, abuse-deterrent oxycodone/acetaminophen fixed-dose combination product for the treatment of acute pain. *Adv Ther* 2015; 32: 485-495.
  138. Dos Santos AM, Carvalho SG, Araujo VHS, Carvalho GC, Gremião MPD, Chorilli M. Recent advances in hydrogels as strategy for drug delivery intended to vaginal infections. *Int J Pharm* 2020; 590: 119867.
  139. Lopes MJF. Internship reports carried out at Farmácia Moderna and Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Internship report. 2020.
  140. Bartlewski PM, Candappa I.B. Assessing the usefulness of prostaglandin E2 (Cervidil) for

- transcervical artificial insemination in ewes. *Theriogenology* 2015; 84(9): 1594-1602.
141. Owen DH, Peters JJ, Katz DF. Rheological properties of contraceptive gels. *Contraception* 2000; 62(6): 321-326.
142. Yanushpolsky E, Hurwitz S, Greenberg L, Racowsky C, Hornstein M. Crinone vaginal gel is equally effective and better tolerated than intramuscular progesterone for luteal phase support in in vitro fertilization-embryo transfer cycles: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2010; 94(7): 2596-2599.
143. Noreen A, Zia KM, Tabasum S, Khalid S, Shareef R. A review on grafting of hydroxyethylcellulose for versatile applications. *Int J Biol Macromol* 2020; 150: 289-303.
144. Gandarilla S, Guadalupe JG. Asedios a la totalidad: Poder y política en la modernidad desde un encare de-colonial. *Asedios a la totalidad*; 2012: 1-354.
145. Nappi Re, Kotek M, Giordan N, Beriotto I, Tramentozzi E. Treatment of vulvo-vaginal atrophy with hyaluronate-based gel: a randomized controlled study. *Minerva Obstet Gynecol* 2022; 74(6): 480-488.
146. von Mollendorf CE, Van Damme L, Moyes JA, Rees VH, Callahan MM, Mauck CK, et al. Results of a safety and feasibility study of the diaphragm used with ACIDFORM Gel or KY® Jelly. *Contraception* 2010; 81(3): 232-239.
147. Wain A. Metronidazole vaginal gel 0.75% (MetroGel-Vaginal®): A brief review. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998; 6(1): 3-7.
148. Milani M, Molteni B. Effects of miphil, a new polycarbophil vaginal gel, in suspected bacterial vaginosis: a randomized study versus vaginal douche. *Obstet Gynecol* 2000; 95(4): S58.
149. Simkin S. Cultural constructions of the femme fatale: From Pandora's Box to Amanda Knox. London: Springer; 2014.
150. Schneider J, Seeboth A. Natural thermotropic materials for solar switching glazing. *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik: Materials Science and Engineering Technology* 2011; 32(3): 231-237.
151. van der Laak JA, de Bie LM, de Leeuw H, de Wilde PC, Hanselaar AG. The effect of Replens® on vaginal cytology in the treatment of postmenopausal atrophy: cytomorphology versus computerised cytometry. *J Clin Pathol* 2002; 55(6): 446-451.
152. Haverhoek E, Reid C, Gordon L, Marshman G, Wood J, Selva-Nayagam P. Prospective study of patch testing in patients with vulval pruritus. *Australas J Dermatol* 2008; 49(2): 80-85.
153. Lee SG, Kim SR, Cho HI, Kang MH, Yeom DW, Lee SH, et al. Hydrogel-based ultra-moisturizing cream formulation for skin hydration and enhanced dermal drug delivery. *Biol Pharm Bull* 2014; 37(10): 1674-1682.
154. Wilbur RL. Combination transdermal non-opioid, non-narcotic treatment for pain utilizing SpeedGel Rx and Astero . 2019.
155. Quattrone A, Czajka A, Sibilla S. Thermosensitive hydrogel mask significantly improves skin moisture and skin tone; bilateral clinical trial. *Cosmetics* 2017; 4(2): 17.
156. Kamal M, Sinha M, Jawaid T. Studies on Hydrogel-Based Diclofenac Epolamine Topical Patch in Comparison with Flector Patch. *Lat Am J Pharm* 2020; 39(2): 46-76.
157. Greuber E, Vought K, Patel K, Suzuki H, Usuda K, Shiramizu A, et al. Biorelevant In Vitro Skin Permeation Testing and In Vivo Pharmacokinetic Characterization of Lidocaine from a Nonaqueous Drug-in-Matrix Topical

- System. *AAPS PharmSciTech* 2021; 22(6): 215.
158. Goldman MP, Roberts TL 3rd, Skover G, Lettieri JT, Fitzpatrick RE. Optimizing wound healing in the face after laser abrasion. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(3): 399-407.
159. Vlaia L, Coneac G, Olariu L, Vlaia V, Lupuleasa D. Cellulose-derivatives-based hydrogels as vehicles for dermal and transdermal drug delivery. *Emerging concepts in analysis and applications of hydrogels* 2016; 2: 64.
160. Alexander A, Ajazuddin, Khan J, Saraf S, Saraf S. Polyethylene glycol (PEG)-Poly (N-isopropylacrylamide)(PNIPAAm) based thermosensitive injectable hydrogels for biomedical applications. *Eur J Pharm Biopharm* 2014; 88(3): 575-585.
161. Pelikh O, Stahr PL, Huang J, Gerst M, Scholz P, Dietrich H, et al. Nanocrystals for improved dermal drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2018; 128: 170-178.
162. Kibung This Review Recent Advances in Chitosan and Alginate-u C, Kondiah PP, Kumar P, Choonara YE. Based Hydrogels for Wound Healing Application. *Front Mater* 2021; 8: 681960.
163. Stafiej P, Kung F, Kruse FE, Schubert DW, Fuchsluger. Mechanical and Optical Properties of PCL Nanofiber Reinforced Alginate Hydrogels for Application in Corneal Wound Healing. *Biomater Med Appl* 2018; 2: 2.
164. Haghshenas M, Tavana S, Zand E, Montazeri L, Fathi R. Mouse ovarian follicle growth in an amniotic membrane-based hydrogel. *J Biomater Appl* 2022; 37(3): 563-574.
165. Morgan D. Alginate dressings: part 2: product guide. *J. Tissue Viability* 1997;7(1): 9-14.
166. Fletes-Vargas G, León-Mancilla B, Esquivel-Solís H. Advances in the management of skin wounds with synthetic dressings. *Clin Med Rev Case Rep* 2016; 3(9): 1-6.
167. Pirie G, Duguid K, Timmons J. Cutimed Sorbact gel: a new infection management dressing. *Wounds UK* 2009; 5(2): 74-78.
168. Ridha H, Crerar-Gilbert A, Fleming A. The use of Tegaderm™ for finger Buddy-Strapping: a dressing with many advantages. *Ann R Coll Surg Engl* 2008; 90(6): 525-525.
169. Kurakula M, Koteswara Rao G, Kiran V, Saquib Hasnain MD, Kumar Nayak A. Alginate-based hydrogel systems for drug releasing in wound healing. In: *Alginates in Drug Delivery*. Cambridge: Academic Press; 2020. p. 323-358.
170. Stojkowska J, Djurdjevic Z, Jancic I, Bufan B, Milenkovic M. Comparative in vivo evaluation of novel formulations based on alginate and silver nanoparticles for wound treatments. *J Biomater Appl* 2018; 32(9): 1197-1211.
171. Brumberg V, Astrelina T, Malivanova T, Samoilov A. Modern wound dressings: hydrogel dressings. *Biomedicines* 2021; 9(9): 1235.
172. Sibbald RG, Elliott JA. The role of Inadine in wound care: a consensus document. *Int Wound J* 2017; 14(2): 316-321.
173. Barbosa da Silva S, Salani R, de Cássia Ferreira R, Gazote Eloy Geraldo Y, Pavani C, Setúbal Destro Rodrigues MF, et al. Can Photons Pass through Primary Coatings Used to Treat Cutaneous Wounds? *Adv Skin Wound Care* 2021; 34(2): 97-102.
174. Iliescu Nelea M, Paek L, Dao L, Rouchet N, Efanov JI, Édouard C, et al. In-situ characterization of the bacterial biofilm associated with Xeroform™ and Kaltostat™ dressings and evaluation of their effectiveness on thin skin engraftment donor sites in burn patients. *Burns* 2019; 45(5): 1122-1130.

175. Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S, Speak K. Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(7).
176. Monari P, Fusano M, Moro R, Baiguini I, Calzavara-Pinton P, Vascellaro A, et al. Allergic contact versus irritant contact dermatitis in patients with hard-to-heal leg ulcer: clinical and diagnostic approach. *J Wound Care* 2021; 30(5): 394-398.
177. Yeh YW, Huang CC, Kuo WS, Liao TL, Tsai TL, Wu PC. Multifunctional Hydrogel Dressing That Carries Three Antibiotics Simultaneously and Enables Real-Time Ultrasound Bacterial Colony Detection. *ACS Omega* 2023; 8(11): 10278-10287.
178. Gu Z, Huang K, Luo Y, Zhang L, Kuang T, Chen Z, et al. Double network hydrogel for tissue engineering. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2018; 10(6): e1520.
179. Mantha S, Pillai S, Khayambashi P, Upadhyay A, Zhang Y, Tao O, et al. Smart hydrogels in tissue engineering and regenerative medicine. *Materials* 2019; 12(20): 3323.
180. Godugu C, Singh M. AlgiMatrix™-based 3D cell culture system as an in vitro tumor model: An important tool in cancer research. In: Strano, S. (eds) *Cancer Chemoprevention. Methods in Molecular Biology*, vol 1379 New York: Humana Press; 2016: 117-128.
181. Macarios D, Griffin L, Chatterjee A, Lee LJ, Milburn C, Nahabedian MY. A meta-analysis assessing postsurgical outcomes between aseptic and sterile AlloDerm regenerative tissue matrix. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015; 3(6): e409.
182. Eaglstein WH, Falanga V. Tissue engineering and the development of Apligraf®, a human skin equivalent. *Clin Ther* 1997; 19(5): 894-905.
183. Garcés GL, Martel O, Yáñez A, Cuadrado A. Does thread shape affect the fixation strength of the bioabsorbable interference screws for anterior cruciate ligament reconstructions? A biomechanical study. *BMC Musculoskeletal Disord* 2019; 20(1): 60.
184. Puoci F. *Advanced Polymers in Medicine*. New York; Springer: 2015 .
185. Ishikawa M, Yoshioka K, Urano K, Tanaka Y, Hatanaka T, Nii A. Biocompatibility of cross-linked hyaluronate (Gel-200) for the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22(11): 1902-1909.
186. Wong I, Burns J, Snyder S. Arthroscopic GraftJacket repair of rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg* 2010; 19(2): 104-109.
187. Riccio M, Battiston B, Pajardi G, Corradi M, Passaretti U, Atzei A, et al. Efficiency of Hyaloglide® in the prevention of the recurrence of adhesions after tenolysis of flexor tendons in zone II: a randomized, controlled, multicentre clinical trial. *J Hand Surg Eur* 2010; 35(2): 130-138.
188. Esenyel CZ, Tekin C, Cakar M, Bayraktar K, Saygili S, Esenyel M, et al. Surgical treatment of the neglected achilles tendon rupture with Hyalofect. *J Am Podiatr Med Assoc* 2014; 104(5): 434-443.
189. Johnson W, Inamasu J, Yantzer B, Papangelou C, Guiot B. Comparative in vitro biomechanical evaluation of two soft tissue defect products. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2021; 109(1): 149-154.
190. Parker DM, Armstrong PJ, Frizzi JD, North JH Jr. Porcine dermal collagen (Permacol) for abdominal wall reconstruction. *Curr Surg* 2006; 63(4): 255-258.

191. Mozes G, Maman E, Parnes N. Repair of massive rotator cuff tears reinforced by Restore Orthobiologic soft tissue implant. Preliminary study. *Orthop Procs* 2006; 88-B(SUPP\_II): 344-345.
192. Macleod T, Williams G, Sanders R, Green C. Histological evaluation of Permacol™ as a subcutaneous implant over a 20-week period in the rat model. *British journal of plastic surgery*. 2005;58(4):518-32.
193. VerHulst EM. Comparison of conjunctival pedicle flap to corneal adhesion achieved by Tisseel® fibrin glue, ethyl cyanoacrylate adhesive, ReSure® hydrogel sealant, and conventional suturing with 8-0 VICRYL® suture. Master Thesis, Virginia Polytechnic Institute. 2023.
194. Coons DA, Alan Barber F. Tendon graft substitutes—rotator cuff patches. *Sports Med Arthrosc Rev* 2006; 14(3): 185-190.
195. Vilá Y Rico J, Dalmau A, Chaqués FJ, Asunción J. Treatment of Osteochondral Lesions of the Talus With Bone Marrow Stimulation and Chitosan–Glycerol Phosphate/Blood Implants (BST-CarGel). *Arthrosc Tech* 2015; 4(6): e663-e667.
196. Ono K, Sumiya M, Yoshinobu N, Dode T, Katayama T, Ueda N, et al. Angiogenesis promotion by combined administration of DFO and vein endothelial cells using injectable, biodegradable, nanocomposite hydrogel scaffolds. *ACS Appl Bio Mater* 2022; 5(2): 471-482.
197. Luo X, Fong ELS, Zhu C, Lin QXX, Xiong M, Li A, et al. Hydrogel-based colorectal cancer organoid co-culture models. *Acta Biomater* 2021;132: 461-472.
198. Unagolla JM, Jayasuriya AC. Hydrogel-based 3D bioprinting: A comprehensive review on cell-laden hydrogels, bioink formulations, and future perspectives. *Appl Mater Today* 2020; 18: 100479.