REVIEW ARTICLE

Smart Stimuli Responsive Hydrogels; Fascinating platform for Therapeutic Applications

Fatemeh Farjadian[1],
Fatemeh Mohseni[2],
Amin Raeisi[2],
Razieh Sabet[3],
Saeid Daneshamouz[4]

[1] Associate Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, School of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
[2] PharmD, Students Research Committee, School of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
[4] 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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

مجلـــه دانشـــگاه عـلـــوم پـزشـــکـــی مـــازنـــدران
دوره سی و سوم شماره ۲۲۸ دی سال ۱۴۰۲ (۱۹۰-۱۶۱)

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

فاطمه فرجادیان[۱]
فاطمه محسنی[۲]
امین رئیسی[۲]
راضیه ثابت[۳]
سعید دانش آموز[۴]

چکیده

هیدروژل‌ها به دلیل خواص منحصربه‌فرد خود مانند محتوای آب بالا، نرمی، انعطاف‌پذیری و زیست سازگاری بسیار محبوب شده‌اند. در همین راستا کاربردهای فراوانی را در پزشکی پیدا کرده‌اند. از میان ساختارهای مختلف هیدروژلی می‌توان به هیدروژل‌های هوشمند اشاره کرد. این ساختارها توانایی پاسخ به محرک‌های محیطی را دارند. محرک‌های محیطی می‌توانند فیزیکی، شامل دما و یا شیمیایی مانند pH باشند. در این مطالعه کاربرد هیدروژل‌های هوشمند در زمینه‌های دارو، ژن و پروتئین رسانی و مهندسی بافت تقسیم‌بندی شده است. نتایج مطالعه نشان می‌دهد که انواع مختلفی از هیدروژل های هوشمند شناسایی شده‌اند که دارای قابلیت‌های گوناگون می‌باشند. در حال حاضر، هیدروژل‌ها برای ساخت عدسی‌های تماسی، محصولات بهداشتی، داربست‌های مهندسی بافت، سامانه‌های دارو رسانی و پانسمان زخم استفاده می‌شوند و بیش‌ترین مطالعه در زمینه دارو رسانی هوشمند به‌ویژه در داروهای ضد سرطان مورد بررسی قرارگرفته است و همچنین در زمینه مهندسی بافت که می‌توان به نتایج مطلوب‌تری در آینده نزدیک رسید.

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

مقدمه

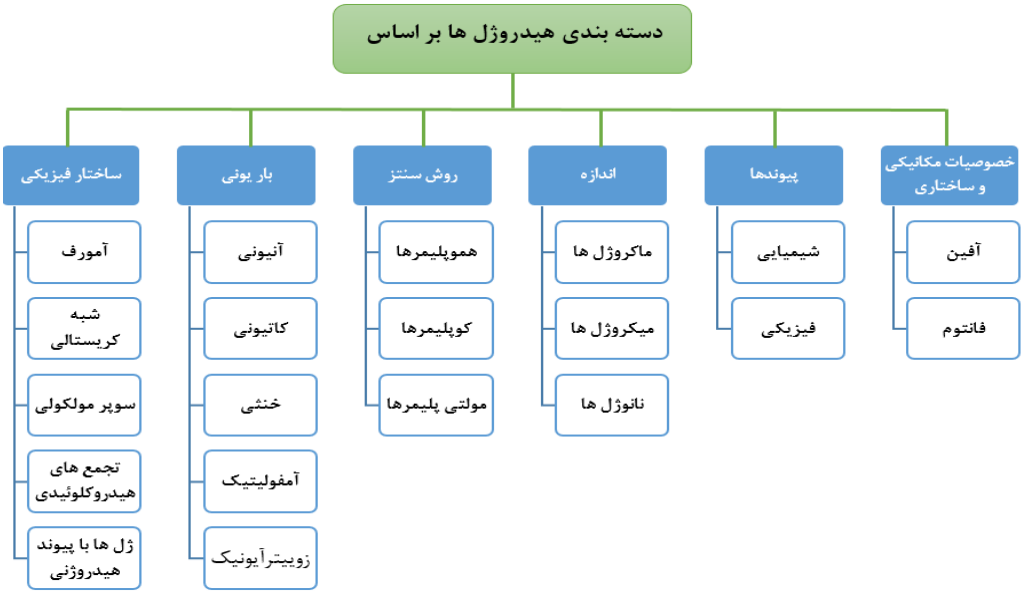
هیدروژل‌ها مواد پلیمری هستند که به علت ساختار خاصی که دارند مقادیر زیادی آب را در شبکه‌های سه بعدی خود نگه می‌دارند و به علت خاصیت منحصربه‌فرد درحوزه‌های مختلف صنعتی و زیست‌محیطی کاربرد دارند. هیدروژل‌های طبیعی به‌تدریج با انواع سنتزی جایگزین شده‌اند، زیرا این هیدروژل‌ها علاوه بر دارا بودن طول عمر بیش‌تر، از منابع شیمیایی مختلفی قابل سنتز هستند و دارای ظرفیت جذب آب بالایی نیز می‌باشند. در سال‌های گذشته، کاربردهای جدید در زمینه مهندسی پزشکی، محصولات بهداشتی، کشاورزی، جداسازی زیستی و افزایش بازیافت نفت برای هیدروژل‌ها معرفی شده‌اند. از هیدروژل‌ها به‌عنوان مواد سوپر جاذب به دلیل قابلیت جذب بالا در دارورسانی، کپسوله‌سازی سلولی و ترمیم بافت استفاده می‌شود(۲،۱).

مولف مسئول: فاطمه فرجادیان– شیراز: دانشگاه علوم پزشکی شیراز، دانشکده داروسازی E-mail: farjadian_f@sums.ac.ir
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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

هیـدروژل‌ها را می‌تـوان براسـاس منشـاء، ترکیبـات پلیمـری، سـاختار، شـکل فیزیکـی، نـوع پیونـد و شـارژ الکتریکی دسته‌بندی کرد. هیدروژل‌ها بر اساس منشأ بـه دو دسته اصلی طبیعی و مصـنوعی طبقه‌بنـدی می‌شـوند. طبقه‌بندی بر اساس ترکیب پلیمری منجر به تشـکیل سـه دسته متفاوت هیدروژل‌های هموپلیمری، هیـدروژل‌های کـوپلیمری و هیـدروژل‌های چنـد پلیمـری شـده اسـت. طبقه‌بندی هیدروژل‌ها براساس ساختار فیزیکی و ترکیب شیمیایی نیز انجام می‌شود که به سـه دسـته غیـر بلـوری، نیمـه بلـوری و بلـوری تقسـیم‌بندی می‌شـود. دسـته‌بندی هیدروژل‌ها براساس نوع اتصالات منجر به ایجاد دو گـروه دارای اتصالات پایدار و موقت می‌شـود. هیـدروژل‌ها را می‌توان بر اساس بار الکتریکی در زنجیره‌های متصل بـه چهار گروه غیر یونی (خنثی)، یـونی (شـامل آنیـونی یـا کاتیونی)، الکترولیت آمفوتریک (گروه اسیدی و بازی) و Zwitterionic (متشکل از گروه‌های آنیونی و کـاتیونی در واحد ساختاری تکراری) طبقه‌بنـدی کـرد(۴،۳). روش‌هـای مختلفی برای طبقه‌بندی هیدروژل‌ها وجود دارد. تصـویر شماره ۱ مهم‌ترین پارامترها را برای طبقه‌بنـدی هیـدروژل‌ها نشان می‌دهد.

هیدروژل‌ها علاوه بر مزیت‌هایی کـه دارنـد، دارای معـایبی نیـز می‌باشـند. از جملـه معایـب آن‌هـا در دارو رسانی این است که اکثر داروها آب‌گریز هستند و هسته پلیمر شبکه‌های هیدروژل بـرای نگهـداری ایـن داروهـا مناسب نمی‌باشند و دارو قبل از رسیدن بـه بافـت هـدف آزاد می‌شود که امروزه برای حل این مشـکل داروهـا را کپسوله می‌کنند تا خاصیت آب‌گریـزی آن‌هـا منجـر بـه آزادسازی زود هنگـام نشـود. ویژگـی فیزیکـی جـذاب هیـدروژل‌ها تخلخـل آن‌هـا می‌باشـد کـه منجـر بـه آزادسازی دارو به‌صورت پایدار می‌شود که می‌توان آن را به‌وسـیله عوامـل مختلـف شـیمیایی یـا محرک‌هـای محیطـی کنتـرل کـرد(۵). در ایـن پـژوهش خـواص هیـدروژل‌هـا، مونومرهـای مـورد اسـتفاده در سـنتز هیدروژل‌ها، دسـته بنـدی هیـدروژل‌هـا، هیـدروژل‌هـای هوشمند، هیدروژل‌های تجاری شده و آینده تحقیقاتی و کلینیکال هیدروژل‌ها در مقالات معتبر جمع‌آوری شـد. در مرحله بعد با توجه به گستردگی علم هیدروژل‌ها تنها چهار نقش هیدروژل ها در دارو، پروتئین و ژن‌رسـانی و مهندسـی بافـت مـورد بررسـی قـرار گرفـت و مطالعـات مروری و تحقیقاتی مرتبط با هر آیتم دسته بندی شد. در این مطالعـه نقـش هیـدروژل‌هـا در دارو رسـانی از سـال ۲۰۰۱ تا ۲۰۲۳ جمع آوری گردید.



تصویر شماره ۱: طبقه‌بندی هیدروژل‌ها از جنبه‌های مختلف

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

پایگاه مقالات مرتبط با هیدروژل‌ها در فرمولاسیون‌های مختلف و کاربرد آن‌ها در فرمولاسیون‌های استخراج شده شامل Google Scholar، Pubmed، Scopus، Science Direcrt، SID و... می‌باشد.که هرکدام از آیتم‌ها 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 آب‌دوست برای سنتز هیدروژل‌ها منجر به جذب آب بیش‌تر و تعامل بهتر با بافت‌های بیولوژیکی (بافت‌های اپیتلیال و غشاهای مخاطی) می‌شود که در زیست‌پزشکی بسیار سودمند می‌باشد و منجر به عدم ایجاد پاسخ ایمنی و افزایش زیست سازگاری آن‌ها می‌شود(۶). یکی از مهم‌ترین 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 بیش‌تر 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) حساس‌اند. محرک‌های شیمیایی و بیولوژیکی درونی هستند، درحالی‌که 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 دافعه 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).

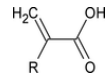
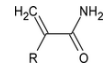
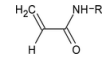
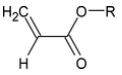
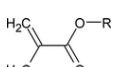
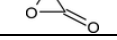
۲. مونومرهای مورد استفاده در سنتز هیدروژل ها

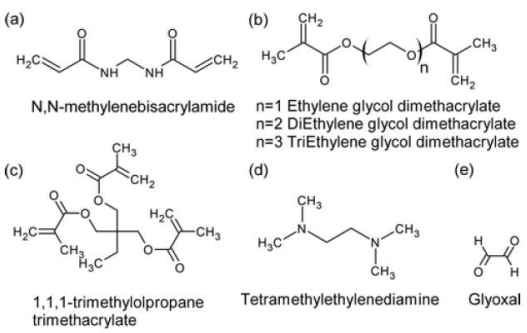
هیدروژل‌ها از زنجیره‌های پلیمری تشکیل شده‌اند، پس خواص پلیمری بر هیدوژلی تقدم دارند و چون ویژگی اصلی هیدروژل جذب آب است، لذا همه پلیمرها برای ساخت هیدروژل مطلوب نیستند(۱۱). جدول شماره ۱، برخی از رایج ترین مونومرهای مورد استفاده در تهیه هیدروژل‌های مصنوعی را نشان می‌دهد. در هیدروژل‌ها، زنجیره‌های پلیمری از طریق پیوندهای عرضی به هم متصل می‌شوند و یک شبکه سه بعدی را تشکیل می دهند. اتصال متقابل بین زنجیره‌های پلیمری بر خواص فیزیکی از جمله الاستیسیته، ویسکوزیته، حلالیت، دمای انتقال شیشه (Tg)، استحکام و نقطه ذوب آن‌ها تأثیر می گذارد. 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

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(۱۳،۱۲). 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	مثال ها
آکریلیک اسیدها	-H -CH_3		آکریلیک اسید متاکریلیک اسید
آکریل آمیدها	-H -CH_3		آکریل آمید متا آکریل آمید
N-ایزوپروپیل آکریل آمید			N-ایزوپروپیل آکریل آمید
آکریلات ها	-C_2H_4OH -$CH_2(CH_2)_{16}CH_3$		۲-هیدروکسی اتیل آکریلات اکتا دسیل آکریلات
متا آکریلات ها	-$C_2H_4OCH_3$ -C_2H_4OH -C_4H_9 		۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات اتیل متاکریلات بوتیل متاکریلات 2-3دی هیدروکسی پروپیل متاکریلات
وینیل ها	-OH   		وینیل الکل ۴-وینیل پیریدین N-وینیل کاپرولاکتام N-وینیل پیرولیدون
لاکتون ها	C_5H_{10}		ε-کاپرولاکتون ها



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

علاوه بر عوامل اتصال‌دهنده، برخی از واکنش‌های شیمیایی در شکل‌گیری هیدروژل‌ها نقش ایفا می‌کنند. از جمله این واکنش‌ها می‌توان به دیلز الدر و شیف- باز اشاره کرد. در پی واکنش دیلز-آلدر یک حلقه شش‌تایی از طریق واکنش (۴+۲) 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).

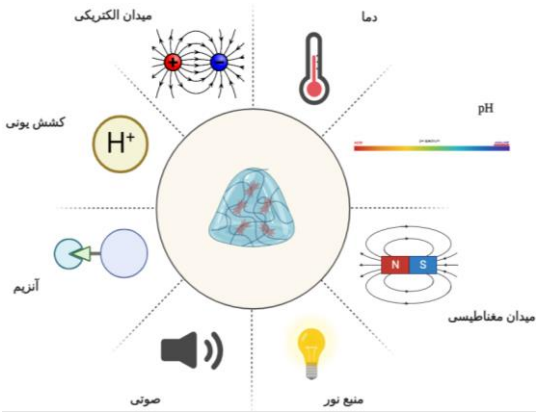
پلیمرهای آبدوست دارای گروه‌های آمین می‌توانند در حضور عامل‌های دی الدهیدی در شرایط ملایم با تشکیل پیوند شیف-باز شبکه‌ای می‌شوند. از واکنش شیف باز، که شامل تشکیل پیوند کربن نیتروژن بین گروه‌های آمینو و آلدهید است، می‌توان برای در جا شبکه‌ای شدن استفاده کرد. این روش به‌ویژه برای سنتز پروتئین‌های شبکه‌ای 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 می تواند 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

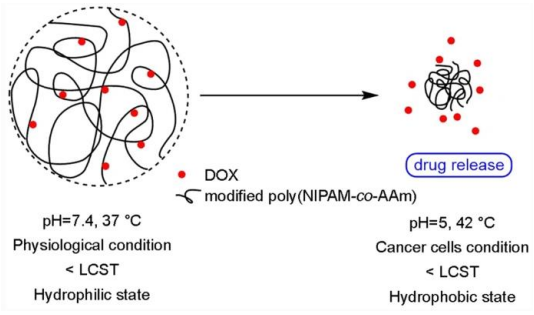
عمر، هدف پذیری، نفوذ درون سلولی، بار کانتراست و حساسیت به محرک می‌توان دسته‌بندی کرد (تصویر شماره ۳)(۱۸،۱۷). محرک‌ها را می‌توان به دو دسته فیزیکی و شیمیایی تقسیم‌بندی نمود. محرک‌های فیزیکی معمولا از خارج سلول یا محیط اعمال می‌شوند که می‌توان به تغییر دما، نور میدان مغناطیسی، الکتریکی یا تابش اولتراسوند، 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 محرک ها به شرایط مختلفی حساس می‌باشد و در صورت حضور محرک قابلیت متورم شدن و از دست دادن تورم را دارند که از جمله محرک ها می‌توان به pH، میدان مغناطیسی، آنزیم، دما، نور، صدا و میدان الکتریکی اشاره نمود(۱۳)

۱-۳. *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 آپوپتوزی نیز می‌باشند(۲۱). یکی دیگر از هیدروژل‌های پاسخ‌دهنده به محرک‌ها که اخیراً توسعه‌یافته است، از پلیمرهای زیست سازگار پاسخ‌گوی حرارتی استفاده می‌کند که پارگی سلول‌های سرطانی را تسهیل می‌کند. این ذرات هیدروژل دارای پپتیدهای RGD (آرژنین، گلیسین، آسپارتات) هستند که در سطح قرار گرفته‌اند و می‌توانند به سلول‌های سرطانی متصل شوند(۲۲). نتایج استفاده از دوکسوروبیسین در درمان سرطان به‌وسیله نانو حامل پلیمری در دمای ۴۲ درجه سانتی‌گراد در محیط با pH5، 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 به‌عنوان حامل داروهای آب‌گریزی که از کوپلیمرهای سه‌گانه آمفی‌فیلیک ساخته شده‌اند، استفاده شوند. این کوپلیمرهای سه‌گانه از میسل‌هایی که دارای اجزای آب‌گریز و پاسخ دهنده به دما هستند تشکیل می‌شوند(۲۴). هیدروژل‌های حساس به دما بر پایه پلی‌ایزوپروپیل اکریل امید در دارورسانی دوکسوروبیسین و سیس پلاتین در سلول‌های سرطان سینه مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند(۲۵، ۲۶).



تصویر شماره ۴: تصویر شماتیک آزادسازی DOX از نانو حامل پلیمری در دمای ۴۲ درجه سانتی گراد و pH5 (گروه تحقیقاتی فرجادیان(Farjadian et al.)) (۲۳).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

۲-۳. هیدروژل‌های حساس به pH

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 هنگامی‌که در میکروسیستم‌ها ترکیب می‌شوند، اهمیت زیادی دارند(۲۷). در مطالعات مختلف نشان داده‌شده است که از گرادیان pHدر غشای سلولی می‌توان برای تحریک و فعال کردن حامل‌ها و خروج دارو از اندوزوم ها 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 گسترده ی 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(۳۱-۲۹).

پلیمرهای حساس به pH با گروه‌های آنیونی کوپلیمرهایی هستندکه شامل بخش‌های مختلفی ازجمله که آکریلیک اسید و آلکیل آکریلات‌ها، مونومرهای آب‌گریز و اسیدهای آلکیل آکریلیک، یا پلی استایرن آلت-مالئیک انیدرید ((Poly(Styrene-alt-maleic Aanhydride) 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) 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 کانژوگه با دوکسوروبیسین حساس به pH و دما در رده سلولی سرطان پستان MCF-7 مورد بررسی قرار دادند، نتایج نشان دادکه جذب سلولی دوکسوروبیسین افزایش یافته است(۳۴). در همین راستا دارو رسانی سیس پلاتین حساس به pH از طریق نانوهیدروژل اصلاح شده با هستیدین بر پایه پلی امینواتیل متاکریل امید انجام گردید(۳۰). در مطالعه ی دیگری نشان داده شد که عامل‌های سطحی نانوبلورهای سلولز (CNCs) با بخش‌های آمینی (CNC-NH2) به CNC ها ویژگی پاسخگویی به pH را می‌دهد(۳۵). هیدروژل‌های حاوی کورکامین بر پایه پلی‌وینیل کاپرولاکتام به‌عنوان عامل مهارکننده فیبرزایی انسولین معرفی شده‌اند(۳۶).

۳-۳. هیدروژل‌های حساس به آنزیم

درمحیط‌های سلولی، بیش‌تر سازوکارهای پاسخ‌گو به محرک در کنترل آنزیم‌هاست. بنابراین، هیدروژل‌های پاسخ‌گو به آنزیم می‌توانند راهکاری امید بخش برای هدف گیری مستقیم به سلول هدف باشند. این سامانه‌ها می‌توانند براساس 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 واکنش پذیری بسیار انتخابی عمل می‌کنند، پاسخ‌گویی اختصاصی است. دسترسی آنزیم به ژل‌های خود مونتاژ آمده منجر به تغییر ساختار

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

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

آنزیم‌ها، زیست کاتالیزور های مهمی هستند که در بسیاری از فرایندهای شیمیایی و زیستی در بدن موجودات زنده نقش برجسته‌ای دارند. هیدروژل‌های پاسخگو به آنزیم، نوع جدید از مواد هوشمند هستند که به وسیله ی کاتالیز انتخابی آنزیم‌های خاص، متحمل تغییرات ماکروسکوپی می‌شوند و به انتقال فاز سل-ژل منجر می‌شوند(۳۸). بسترهای حساس به آنزیم در دارو رسانی هوشمند داروهای سرطان معده و روده از طریق دهان اهمیت ویژه‌ای را یافته است(۳۹).

۴-۳. هیدروژل‌های حساس به نور

پلیمرهای پاسخگو به نور، درشت مولکول‌هایی هستند که خواص آن‌ها هنگام پرتودهی به‌وسیله نور با طول موج مناسب تغییر می‌کند. به‌طور معمول این تغییرات نتیجه تحولات ساختاری ناشی از نور در گروه‌های ویژه‌ای درون پیکر پلیمر یا زنجیره‌های جانبی آن است. هیدروژل‌های حساس به نور به دو گروه هیدروژل‌های حساس به نور UV و نور مرئی دسته‌بندی می‌شوند(۴۰).

۵-۳. هیدروژل‌های حساس به میدان مغناطیسی، صوتی و الکتریکی

هیدروژل‌های حساس الکتریکی می‌توانند با اعمال میدان الکتریکی، متحمل تورم یا جمع‌شدگی شوند. در پدیده‌ای متداول، هیدروژل‌ها از یک طرف متورم شده و از طرف دیگر دستخوش تغییر می‌شوند. این موضوع به خمش یا حتی تغییر شکل هیدروژل‌ها منجر می‌شود. پاسخ‌گویی الکتریکی این هیدروژل‌ها ازمهاجرت جهت‌دار یون‌های آزاد در محلول و در حضور میدان الکتریکی حاصل می‌شود. چنین مهاجرت جهت‌داری به توزیع غیر یکنواخت غلظت یون در داخل و خارج ژل منجر شده، موجب اختلاف فشار اسمزی و در نتیجه تغییر شکل ژل می‌شود. مهاجرت جهت‌دار یون‌های آزاد هم‌چنین موجب pH غیر یکنواخت در سامانه ژل و حالت یونش متفاوت‌تر در پلی‌الکترولیت می‌شود(۴۱). هیدروژل‌هایی که قابلیت پاسخ‌گویی به میدان مغناطیسی را دارند، به‌عنوان هیدروژل‌های حساس مغناطیسی شناخته می‌شوند. این هیدروژل ها شامل نانو ذرات مغناطیسی معدنی (MNPs) هستند که به‌طور فیزیکی درون هیدروژل حبس شده یا به‌طور کووالانسی درون شبکه هیدروژل تثبیت می‌شوند. پاسخ مغناطیسی این هیدروژل‌ها، به ماتریکس پلیمر، MNPهای استفاده شده، غلظت، اندازه و توزیع MNPهای در هیدروژل بستگی دارد. هم‌چنین، پلیمرهایی که به میدان‌های مغناطیسی پاسخ می‌دهند، می‌توانند به شکل زنجیرهای آزاد در محلول وجود داشته باشند و به سطوح تثبیت شده یا درون شبکه‌های پلیمری اتصالات عرضی داده و شبکه‌ای شوند(۴۲). این دسته از ترکیبات کاربردهای ترانوستیک پیدا کرده‌اند، بدین معنی که همزمان جهت درمان و تشخیص استفاده می‌شوند. مطالعه‌ای 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). هیدروژل‌های حساس به امواج صوتی ممکن است در پدیده هایپرترمی و خلأزایی نقش داشته باشند. با افزایش دما ناشی از امواج اولتراسوند در ناحیه کوچکی از بافت، مکانیسم هایپرترمی اتفاق می‌افتد. در دارورسانی به‌وسیله هیدروژل‌ها، این پدیده به همجوشی حامل و دارو کمک می‌کند و گرم شدن دارو و بافت اطراف آن، نفوذپذیری دارو را افزایش می‌دهد(۴۳).

۶-۳. هیدروژل‌های حساس به اکسید-احیا

محرک‌های پاسخگو به احیا برای درمان بیماری بسیار مهم هستند و به‌طور گسترده در سامانه‌های دارو رسانی پلیمری استفاده می‌شوند. پیوند دی سولفید نسبت به احیا

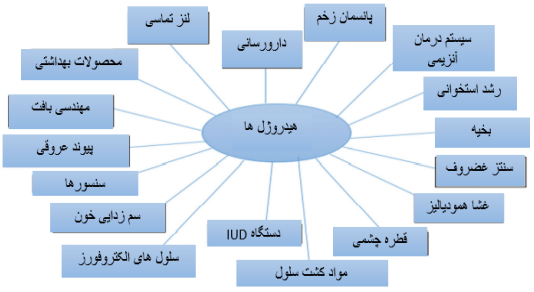
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

حساس است و به راحتی توسط غلظت بالایی از GSH جدا می‌شود. GSH، یک تری پپتید متشکل از گلوتامات، سیستئین و گلیسین 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 دی سولفید، اکسیداسیون گروه‌های تیول و واکنش تبادل دی سولفید-تیول تهیه کنند(۴۴).

۴. کاربرد هیدروژل ها

۴-۱. کاربرد هیدروژل ها 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 زیست مواد 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 قرارگرفته است(۴۸-۴۵).



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

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 استئوکور 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 زیست سازگاری 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).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

هیدروژل‌های متشکل از مواد طبیعی اغلب به‌عنوان داربست‌های مهندسی بافت استفاده می شوند، زیرا آن‌ها می‌توانند ساختار ECM بافت بدن را شبیه‌سازی کرده و سیگنال‌های بیوشیمیایی برای حمایت از تکثیر و تمایز سلول‌ها ارائه نماید. اتصال عرضی نوری برای ساخت داربست پلیمری مهندسی بافت به‌طور گسترده مورد توجه قرارگرفته است. علت آن پخت سریع آن‌ها تحت شرایط بیولوژیکی در دمای فیزیولوژیکی با کنترل زمانی- مکانی بر روی کینتیک ژل می‌باشد که به این هیدروژل‌ها قابلیت ساخت داربست‌هایی با اشکال پیچیده می‌دهد. برای هیدروژل‌هایی که در حوزه زیست پزشکی و مهندسی بافت به‌کار برده می‌شوند، لازم است که خواص مکانیکی آن‌ها شبیه به بافت طبیعی باشد(۵۴).

زخم پوش‌های بر پایه هیدروژل چندین برابر وزن خشک خود می‌توانند آب جذب‌کنند و برای جذب ترشحات زخم‌ها و کمک به کاهش دما در محل زخم و ایجاد محیط مرطوب مفید خواهند بود. زخم پوش‌های موجود دارای معایبی مانند فقدان فعالیت ضد باکتری، نفوذپذیری ناکافی نسبت به اکسیژن، نفوذپذیری نسبت به آب و خواص مکانیکی ضعیف می‌باشند(۵۷-۵۵).

کاربردهای مختلفی از هیدروژل‌ها را می‌توان در مطالعات مربوط به پزشکی احیاکننده یافت، مانند داربست برای سازمان‌دهی سلولی، چسب‌های زیستی، مخزن دارو، ماتریکس برای تحویل عوامل زیست فعال که برای کپسوله کردن و یا تحویل سلول‌ها است. ECM یک شبکه ساختاری پیچیده است که سلول‌های بافت‌های طبیعی بدن را احاطه کرده و از آن‌ها حمایت می‌کند و هم‌چنین یک محیط زیست فعال و پویا را تشکیل می‌دهد که واسطه عملکرد سلولی است(۵۸).

در سال ۱۹۶۰ استفاده از شبکه‌های آب‌دوست پلی (۲- هیدروکسی اتیل متاکریلات) را به‌عنوان مواد لنز نرم معرفی کردند. این مواد از دهه ۱۹۶۰ برای کاربردهایی مانند عدسی‌های تماسی و عدسی‌های داخل چشمی به دلیل عدم واکنش بدن نسبت به جسم خارجی و نفوذپذیری بالای اکسیژن استفاده شده‌اند. رهایش داروهای چشم پزشکی را می‌توان با استفاده از یک سیستم دارو رسانی بر پایه لنز نرم بهبود داد(۵۹). هیدروژل‌های پاسخ دهنده به محرک‌ها، که نسبت به تغییرات ساختاری یا مکانیکی به محرک‌های محیطی واکنش انجام می‌دهند، یکی از مهم‌ترین زیر شاخه‌ها در زمینه هیدروژل‌ها می‌باشند. ویژگی‌های متمایز پلیمرهای هیدروژل هوشمند کارآیی آن‌ها برای تطبیق با کاربردهای متعدد در پزشکی از جمله مهندسی بافت، دارو رسانی هدفمند و حسگرهای زیستی می‌باشد که در جدول شماره ۲ برخی از این کاربردها ارائه شده است(۶۰).

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

هیدروژل‌ها کاندیدای مناسبی برای دارو رسانی هستند زیرا زیست سازگار هستند و هم‌چنین پلیمرهای زیست تخریب پذیر سازنده‌ی آن‌ها قابلیت تجزیه شدن را دارند. هنگامی که هیدروژل‌ها وارد بدن می‌شوند، پس از تجزیه به آرامی دارو را آزاد می‌کنند. سیستم

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

منبع	کاربرد در پزشکی	محرک	پلیمر هیدروژل هوشمند	نوع هیدروژل هوشمند
(۶۱)	پانسمان برای زخم‌های پوستی، دارورسانی هدفمند	دما	ژلاتین متیل آکریلات	هیدروژل‌های 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	هیدروژل‌های واکنش گر شیمیایی
(۶۷)	مهندسی بافت، تحویل دارو	PH، انزیم	کلاژن	
(۶۸)	مهندسی بافت غضروف	PH، نمک	کایتوزان	
(۶۹)	تحویل دارو	گلوکز	گاما پلی گلوتامیک اسید پیوند با فنیل بورونیک اسید	
(۷۰)	تحویل دارو	قدرت یونی	ژلاتین	
(۷۱)	مهندسی بافت، تحویل دارو	آنزیم	هیالورونیک اسید، ژلاتین	

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

ایمنی ما ورود هیدروژل‌ها به بدن را رد نمی‌کند. مشکلی که در دارورسانی به‌وسیله 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 نگه‌داشتن 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، به‌عنوان 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 به‌وسیله اینترلوکین ۲ و اینترفرون گاما مبتنی بر هیدروژل پلی (γ-اتیل L-گلوتامات)-پلی (اتیلن گلیکول)-پلی (γ-اتیل L-گلوتامات) 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 طولانی‌مدت (۲۶ روز بعد) را نشان می‌دهد. هیدروژل به‌طور 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 MoS2/Bi2S3-PEG (MBP) و داروی دوکسوروبیسین با خاصیت حساسیت به دما برای هایپرترمی 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 در دارو رسانی موجب درمان تومور با کارایی بالا شده است(۷۴). هیدروژل‌های پپتیدی پاسخگو به pH به‌عنوان 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 درون‌تنی نشان داده‌اند که هیدروژل پپتید FER-8 بارگذاری شده با پاکلیتاکسل به‌طور قابل توجهی مقدار داروها را در بافت‌های تومور افزایش داده و ماندگاری طولانی‌مدت 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 نانوهیدروژل بارگذاری شده با دوکسوروبیسین متشکل از poly (N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) ساختند که با پپتیدهای iRGD برای افزایش نفوذپذیری عروق و بافت به‌صورت اختصاصی برای تومور طراحی کردند. پپتیدهای iRGD برای شناسایی گیرنده‌های خاص خود در محل تومور مورد نظر استفاده شده است، و به‌طور انتخابی غلظت دارو و/یا نفوذپذیری دارو را به سلول‌های تومور یا به محل تومور بر اساس مکانیسم وابسته به اینتگرین (αvβ3 یا αvβ5) 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 براساس شناسایی مولکولی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

باشد. بنابراین، هیدروژل‌ها را می‌توان با زیست مولکول‌هایی مانند آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و لیگاندهای فعال‌کننده، هدفمند کرد(۸۰-۷۸). سلول‌های سرطان سینه به‌طور گسترده گیرنده‌های استروژن و اینتگرین αvβ3 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 سلول های 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 مولکول های 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 آن ها را شبیه به ماتریکس طبیعی خارج سلولی می‌کند(۸۳). علاوه بر این، ساختار متخلخل آن ها 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(۸۵،۸۴). 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 گلوتارآلدئید 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 پروتئین های 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 می گیرند، تشکیل می شود. 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 (mRNA, iRNA) 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

مولکول‌هـای RNA بلنـد ۱۹-۲۵ نوکلئوتیـدی تـک رشته‌ای هستند که نقشی محـوری در تنظیم ژن درون‌زا دارند. علاوه بر واسطه‌گری در خاموش کردن ژن مشابه siRNA، miRNA می‌توانـد بیـان ژن را مسـتقیماً تنظـیم کند و بیان mRNA های دیگـر را نیـز تنظـیم نمایـد(۸۸). اگرچه تحویل مولکول‌های اسید نوکلئیکی بدون حامل بـه داخـل سـلول‌ها امن‌تـرین راه انتقـال در نظـر گرفتـه می‌شود، اما این فرآیند به دلیـل دافعـه‌های الکترواسـتاتیکی که در pH فیزیولوژیکی بین مولکول‌های اسید نـوکلئیکی آنیونی و غشای پلاسمایی با بار منفی رخ می‌دهد، بسـیار ناکارآمـد اسـت. بنـابراین، بـرای وارد کـردن آن هـا بـه سـلول معمـولاً از حامل‌هـای ژن یـا وکتورهـا بـه‌منظور دستیابی به انتقال ژن مؤثر استفاده می‌شـود کـه هیـدروژل‌ها از بهترین حامل‌ها برای این منظور می‌باشـند و مطالعـات گسترده‌ای تاکنون در این زمینه گزارش شده‌است(۸۸).

تحقیقات کنونی در رابطه با ژن درمانی برای درمان سرطان به دلیل پتانسیل بالای آن برای بیماری‌های ارثـی و اکتسابی توجه زیادی را بـه خـود جلـب کـرده اسـت. تجمع دقیق در محل هدف و رهاسازی برحسب تقاضای دارو از عوامل حیاتی بـرای ژن درمـانی کارآمـد اسـت. ازآن‌جایی‌که تحویل مناسب ژن تا حد زیادی بـه حامـل آن بستگی دارد، طراحی حامل انتقـال ژن مناسـب بـرای رهاسازی پایدار ژن در سایت هدف، توجه فزاینده‌ای را در میان محققان به خود جلب کرده است. در مطالعـه‌ای توسط دان ژائو(Dan Zhao) و همکاران یک سیسـتم انتقـال ژن مـؤثر و نسـبتاً راحـت تهیـه کردنـد کـه بـه واسـطه برهمکنش الکترواستاتیکی بین الیگونوکلئوتیـد سـوروایوین (Survivin) بـــار منفـــی (Sur-ASON) و کـــوپلیمر PHB-b-PDMAEMA با بار مثبـت (PHB-P) و سـپس القای هیدروژل PF127 حسـاس بـه حـرارت هیـدروژل ایجـاد شـد. ایـن سـامانه می‌توانـد پـس از تزریـق، بـه آزادسازی پایدار ژن در ناحیه پرداخته و اثر الیگونوکلئوتیـد آنتی سنس Survivin را افزایش دهد و هم‌زمان با جذب دارو، اختلال P-gp را مهار می‌کند(۸۹).

در مطالعـه دیگـری از یـک سیسـتم نـانو ذرات هیبریدی (NP) هیدروژل مبتنـی بـر پلـی‌اتـیلن گلیکـول برای تحویل موضعی، پایدار و کنترل‌شده کمپلکس‌های siRNA/NP در درمـان شکسـتگی اسـتخوان ران میـانی موش استفاده شد. نتایج نشان‌دهنـده آزادسـازی کنتـرل شـده siRNA/NPs در شکسـتگی بـه مـدت ۲۸ روز بـوده اسـت کـه موجـب بهبـود شکسـتگی شـد(۹۰). در دوران همه‌گیری کرونا تحقیقات وسیعی در تهیه واکسـن‌هـای بـر پایه مواد ژنی انجام گردید که هیدروژل‌ها به عنـوان بسـتر مناسبی در این زمینه مورد استفاده قرار گرفتند(۹۲،۹۱).

۴-۴. کاربرد هیدروژل‌ها در پروتئین رسانی

پروتئین‌ها مولکول‌های ضروری هسـتند کـه تقریبـاً در تمام فرآیندهای بیولوژیکی دخیل می‌باشند. به لطـف پیشرفت در فناوری‌های DNA نوترکیب، کشت سـلولی و جداسـازی بیولـوژیکی، آن‌هـا را می‌تـوان در مقیـاس بزرگ با هزینه نسبتاً کم تولید کرد. بنـابراین، پروتئین‌هـا مواد امیدوار کننده‌ای برای درمان بسیاری از بیماری‌های انسانی هستند(۹۳). با این حال، تحویل پروتئین در داخـل بدن به‌دلیل ساختارهای شکننده‌ی آن‌ها، نیمه عمر کوتاه در داخل بدن و سمیت بالا چالش برانگیز بوده است. بـه همین علت، در چند دهه گذشته تلاش‌های زیادی برای توسعه سامانه‌های تحویل پلیمـری، بـه‌ویژه هیـدروژل‌ها، برای تحویل پروتئین‌ها انجام شـده اسـت(۸۴). بافت‌هـای انسانی می‌توانند مولکول‌هـای سـیگنال‌دهـی را در زمـان نیاز با دوز معین و برای مدت زمان مناسب تولید، حفـظ و آزاد کنند. مکانیسم اساسی تشخیص مولکـولی اسـت. پیوند غیر کووالانسی ویژه بـین دو یـا چنـد مولکـول در درجه اول توسط اثرات الکترواستاتیک، پیوند هیدروژنی، نیروهای آب‌گریز و نیروهای واندروالس تعیین می‌شود. نمونـه‌های معمـولی شـامل، کمـپلکس پـروتئین-پلـی ساکارید، اتصال لیگاند به گیرنده سلول، اتصال آنزیم به سوبسترا، هیبریداسیون اسید نوکلئیک، و کمپلکس اسید نوکلئیـک-پـروتئین و ... مـی‌باشـد(۹۴). بـه‌عنـوان مثـال،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

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 سوپرامولکولی 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 شده‌است، 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 اینترلوکین ۱۰ و TGF(Transforming Growth Factor) برای درمان بیماری مزمن کلیه (Chronic kidney disease) استفاده شده است(۹۶).

۵-۴. 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(۹۸،۹۷).

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، کلاژن ها، آکاسیا، اسید نوکلئیک اسید و غیره ایمن هستند و به طور 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

حاوی آلفا توکوفرول داربست‌های توسعه یافته دارای تخلخل ۸۹/۲ درصد، با منافذ به‌هم پیوسته و زیست‌تخریب‌پذیری 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 پلی کاپرولاکتون 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، کلسی‌تونین 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 به‌طورگسترده 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 براساس 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 تعیین کننده 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 پلی‌آکریلیک (PA)، کربوکسی متیل سلولز (CMC)، پلی وینیل الکل (PVA)، هیدروکسی پروپیل متیل سلولز (HPMC) و کایتوزان، است. استفاده از پلیمرهای سلولزی یا آکریلیک 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 آنژین استفاده می شوند، 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

استفاده می‌شود؛ سامانه‌های ماتریکس و سامانه‌های مخزنی می‌باشند. در مورد سامانه‌های ماتریکسی، دارو به‌طور کامل در توده پلیمری پراکنده می‌شود، معمولاً این نتیجه با اختلاط مکانیکی پودرهای خشک به دست می‌آید.

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

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

هنگامی‌که این ماتریکس‌ها در تماس با سیالات بیولوژیکی قرار می‌گیرند، حلال در ماتریکس پخش می‌شود و باعث تشکیل ژل و تورم پلیمر می‌شود.

از طریق منافذ ژل، داروی محلول می‌تواند به راحتی پخش شده و در محیط آزاد شود. در همین حال، زنجیره‌های پلیمری به مرور حل شده و باعث فرسایش ماتریکس می‌شوند(۱۲۰). سامانه‌های مخزن توسط یک هسته دارویی که توسط یک پوسته پلیمری احاطه شده است تشکیل می شوند. در این سامانه‌ها، 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 می‌شود(۱۲۲،۱۲۱). برخی از محصولات تجاری مبتنی بر هیدروژل برای دارو رسانی خوراکی موجود در بازار در جدول شماره ۴ شده است. یکی از پرمصرف ترین محصولاتی 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، بی‌اختیاری ادرار یا بوی ناشی از عدم تعادل باکتری‌ها استفاده می‌شود(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 می‌شود

منبع	اکسیپانت	کمپانی 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 وینیل الکل، هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز، پلی اتیلن گلیکول	Eisai Inc.	Belviq XR®
(۱۲۶)	هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز(هایپرملوز) و پلی اتیلن اکساید	Alza Corporation	Concerta® Jurnista®
(۱۲۷)	سدیم آژینات و کربومر 974P	Reckitt Benckiser Healthcare Ltd.	Gaviscon®
(۱۲۸)	پلی وینیل الکل	AbbVie Ltd	Kaletra®
(۱۲۹)	کروسکارملوز 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 می‌شود

منبع	اکسیپانت	کمپانی سازنده	محصول تجاری
(۱۳۹)	متیل هیدروکسی پروپیل سلولوز	Bayer AG	Canesbalance BV Gel
(۱۴۰)	پلی اتیلن اکساید	Ferring PHarmaceuticals Inc.	Cervidil®
(۱۴۱)	سدیم کربوکسی متیل سلولوز	Caldwell Consumer Health	Conceptrol® Gynol II
(۱۴۲)	کربوپل	Serono	Crinone®
(۱۲۵)	کربومر	Dermofarm S.A.	Deligyn
(۱۴۳)	هیدروکسی اتیل سلولوز	Grünspecht Naturprodukte GMBH	Elanee Intimate Hydrogel
(۱۴۴)	پلی اتیلن گلیکول	Blairex Laboratories Inc.	Encare®
(۱۴۵)	هیالورونیک اسید	Fidia PHarma USA Inc.	Hyalo gyn®
(۱۴۶)	هیدروکسی اتیل سلولوز	Johnson&Johnson	K-Y® jelly
(۱۴۷)	کربوپل	3M PHarmaceuticals	Metrogel Vaginal®
(۱۴۸)	هیدروکسی اتیل سلولوز	Sandoz	MiPHil®
(۱۴۹)	هیدروکسی اتیل سلولوز	Aurium PHarma Inc.	PHemme® Revive
(۱۵۰)	کربوپل	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™

هیدروژل‌ها برای دارو رسانی محصولات پوستی به اشکال مختلف مانند پچ یا کرم استفاده می‌شوند. آن‌ها نفوذ پوستی داروها را از طریق افزایش آب‌رسانی به پوست به واسطه اثر مرطوب کنندگی که دارند تسهیل می‌کنند و به همین علت برای کاربردهای موضعی مناسب هستند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

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	کمپانی سازنده	محصول تجاری
(۱۵۴)	پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰	Gensco PHarma	Astero®
(۱۵۵)	کلاژن و سدیم هیالورونات	Skin Republic	Collagen Hydrogel Mask
(۱۵۶)	ژلاتین و کربوکسی متیل سلولوز	IBSA Farmaceutici Italia	Flector® Patch
(۱۵۷)	سدیم کربوکسی متیل سلولوز	Teikoku PHarma USA	Lidoderm®
(۱۵۸)	هیالورونیک اسید	Johnson & Johnson	Neutrogena®
(۱۵۹)	کربومر، هیدروکسی 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	کمپانی سازنده	محصول تجاری
(۱۶۲)	آلژینات کلاژن	Smith & NePHew	Algisite M Condress
(۱۶۳)،	غشای آمنیوتیک و ترکیبات مایع	Derma Sciences Inc.	Amniomatrix®4
(۱۶۴)	آلژینات		Medihoney® Adhesive Dressings
(۱۶۵)	کربوکسی متیل سلولوز	Coloplast Corp.	Comfeel® Plus Contour Dressing
(۱۶۶)	هیدرو کلوئید ها	Covalon Technologies, Ltd.	CovaWound™ Hydrocolloid dressing
(۱۶۷)	کربومر ۹۴۰	Bsn Medical Gmbh	Cutimed® Gel
(۱۶۸)	هیدرو کلوئید ها	DermaRite Industries, LLC	DermaFilm®
(۱۶۹)،	کربوکسی متیل سلولوز	Gentell Corp.	Gentell CMC Fiber Dressing
(۱۷۰)	آلژینات		Ca-alginate dressing
(۱۷۱)	کلاژن	Amerx Health Care Corp.	Helix3-cm®
(۱۷۲)،	پلی اتیلن گلیکول	Systagenix	Inadine™
(۱۷۳)	آلژینات		NU-Derm™ Hydrogel
(۱۷۴)	آلژینات	Convatec	Kaltostat®
(۱۷۵)	فرمولاسیون گلیسرین	Cardinal Health	Kendall™ Hydrogel Dressing
(۱۷۶)	کربوپل 974P	Sofar	Sofargel
(۱۷۷)	هیدرو کلوئید ها	3M Health Care	Tegaderm™ Hydrocolloid Dressing

کاربردهای مختلفی از هیدروژل‌ها را می‌توان در مطالعات مربوط به پزشکی احیا کننده یافت، که می 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 محیط‌زیست 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 کاملا 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 قرنیه، 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 آزاد سازی کنترل شده عوامل فعال زیستی یا به عنوان انبارهای دارو می‌کند(۱۷۹). به‌عنوان مثال از هیدروژل‌ها برای تقلید از عملکرد ECM به عنوان مخزن فاکتورهای رشد استفاده شده است. بعضی از این محصولات تجاری که موجود در بازار هستند در جدول شماره ۸ فهرست شده‌اند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

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
(۱۸۲)	سلول های زنده و پروتئین های ساختاری برای ساخت ماتریکس	کلاژن و فیبروبلاست	Organogenesis	Apligraf®
(۱۸۳)	بازسازی رباط صلیبی	پلی لاکتیک اسید	De Puy	Biocryl® Milagro Advance
(۱۸۴)	بخیه مصنوعی یا تجهیزات داخلی فیکس کننده استخوان پچ هموستاتیک قابل جذب درز گیر جراحی	پلی گلیکولیک اسید پلی اتیلن گلیکول	Medtronic	Dexon™ Veriset™ Hemostatic patch DuraSeal®
(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 تندون ها	هیالورونیک اسید	Anika Therapeutics, Inc.	Hyaloglide® Hyalonect® Orthovisc-T®
(۱۸۹)	ترمیم بافت نرم در فرآیند های اسکلتی عضلانی	کلاژن	Pegasus Biologics, Inc.	OrthADAPT™ Bioimplant
(۱۹۰)	ترمیم دیواره شکم	کلاژن	Tissue Science Laboratories	Permacol™
(۱۹۱)	بافت اورتوپدیک	کلاژن و آب	DePuy, Inc.	Restore™ Orthobiologic Soft Tissue Implant
(۱۹۲)	ماتریکس ترمیمی بافت نرم	کلاژن	Stryker Orthopaedics	TissueMend™
(۱۹۳)	بخیه های قابل جذب	پلی لاکتید کو گلیکولاید	Ethicon Inc.	Vicryl®
(۱۹۴)	ترمیم تاندون روتاتور کاف	کلاژن و الاستین	Zimmer	Zimmer® Collagen Repair Patch
(۱۹۵)	ترمیم غضروف	کایتوزان	Piramal Life Sciences	BTS-CarGel®

محققان به‌طور مداوم در حال توسعه پروتکل‌های جدید در زمینه‌ی فناوری مهندسی بافت بوده‌اند و بیماری‌هایی مانند سرطان، بیماری‌های خودایمنی، دیابت، نارسایی اندام‌ها و آسیب‌های پوستی معدود نام‌هایی هستند که نیاز به مدل‌های شخصی‌سازی شده برای درمان دارند(۵۴). در توسعه بافت‌های مهندسی شده، فقدان عروق یک چالش دائمی برای محققان بوده است، به همین دلیل استفاده از مدل‌های توسعه یافته برون‌تن بسیار محدود است(۱۹۶). کشت ارگانوئیدی مبتنی بر هیدروژل دیدگاه جدیدی را به محققان ارائه کرده است تا مکانیسم‌های بدن انسان را آشکار کنند(۱۹۷). همچنین در چند سال اخیر، چاپ زیستی سه بعدی در تحقیقات کشت سلولی مورد استقبال قرارگرفته است و فناوری ارزشمندی را برای توسعه مدل‌های سه بعدی عروقی به اثبات رسانده است که می‌توانند برای غربالگری سریع دارو، پزشکی شخصی، ارزیابی سمیت، مهندسی بافت و پزشکی بازساختی مورد استفاده قرار گیرند(۱۹۸). هیدروژل‌های هوشمند حساس به pH، دما، نور و میدان مغناطیسی در دارو رسانی داروهای شیمی درمانی بیش‌تر مورد توجه قرار گرفته‌اند و در زمینه کاربردهای پزشکی و درمان بیماری‌های مختلف به‌وسیله ژن و پروتئین درمانی استفاده شد و در سطح تجاری نیز تولید می‌شوند. نقش هیدروژل ها در ژن رسانی غالبا با استفاده از پلیمرهای هیالورونیک اسید و فیبرین بوده است.

برای تحویل موضعی پروتئین‌ها با کینتیک 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 سلول‌های آسیب دیده عصبی، پوست و زخم پوستی استفاده می‌شود. در مقوله توسعه هیدروژل‌ها با استفاده از ترکیبات سنتزی و طبیعی که در پزشکی کاربردهای مختلفی یافته اند می‌توان در آینده انتظار پیشرفت‌های چشمگیرتر و هدفمندانه‌تری را داشت.

سپاسگزاری

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

فرجادیـــان مـــی باشـــد و بـــا کـــد ۲۶۷۱۱ و کـــد اخلاق IR.SUMS.REC.1401.708 در سامانه پژوهشیار دانشگاه علوم پزشکی شیراز و وزارت بهداشت به ثبت رسیده است.

References

1. Ahmed EM. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. J Adv Res 2015;6(2): 105-121.
2. Ganji F, Vasheghani S, Vasheghan E. Theoretical description of hydrogel swelling: Areview. Iranian Polymer Journal 2010; 19(5): 375-398.
3. Narayanaswamy R, Torchilin VP. Hydrogels and their applications in targeted drug delivery. Molecules 2019; 24(3): 603.
4. Sahu N, Gupta D, Nautiyal U. Hydrogel: Preparation, Characterization and Applications. Asian Pacific Journal of Nursing and Health Sciences 2020; 3(1): 1-11.
5. Ghasemiyeh P, Mohammadi-Samani S. Hydrogels as drug delivery systems; pros and cons. Trends Pharmacol Sci 2019; 5(1): 7-24.
6. 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.
7. Buenger D, Topuz F, Groll J. Hydrogels in sensing applications. Progress in Polym Sci 2012; 37(12): 1678-1719.
8. Fu J, Panhuis M. Hydrogel properties and applications. J Mater Chem B 2019; 7(10): 1523-1525.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Madduma-Bandarage SK, Madihally SV. Synthetic hydrogels: Synthesis, novel trends, and applications. J Appl Polym Sci 2021; 138(19): 50376.
15. Mohammadi A, Fatahi A. A Review on Bio-Based Click Hydrogels Prepared by Diels-Alder Reactions. Basparesh 2021; 11(2): 20-30.
16. Xu J, Liu Y, Hsu Sh. Hydrogels based on Schiff base linkages for biomedical applications. Molecules 2019; 24(16): 3005.
17. Torchilin, V., Multifunctional and stimuli-sensitive pharmaceutical nanocarriers. Eur J Pharm Biopharm 2009; 71(3): 431-444.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

18. Hosseini M Farjadian F Makhlouf 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 α-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 nanoplatform 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(γ-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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

lysine-modified poly (vinylcaprolactam). Int J Nanomedicine 2019: 6901-6915.

35. Fan X, Yang L, WangT, 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

insulin and liraglutide on diabetic nephropathy of rats. Acta Biomater 2021; 122: 111-132.

70. Jătariu 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 A2011; 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-γ 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

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, Vandenhaute M, Schelfhout J, Van Vlierberghe S, Dubruel 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

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-Jouzdani 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 Receivingβ-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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

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. Stojkovska 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

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, Yánez A, Cuadrado A. Does thread shape affect the fixation strength of the bioabsorbable interference screws for anterior cruciate ligament reconstructions? A biomechanical study. BMC Musculoskelet 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 Hyalonect. 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-24]