

## مروری بر هیدروژل‌ها، خواص و کاربرد آن‌ها در پزشکی

نرجس کویایی<sup>۱</sup>، مهدی طاقه دلشاد<sup>۲</sup>، احمدرضا قاسمی امینه<sup>۲</sup>

۱ استادیار، مرکز تحقیقات مواد پیشرفته، دانشکده مهندسی مواد، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران

۲ کارشناسی، مرکز تحقیقات مواد پیشرفته، دانشکده مهندسی مواد، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران



تاریخ دریافت:

۹۸/۰۲/۲۴

تاریخ پذیرش:

۹۸/۰۴/۱۲

هیدروژل، شبکه پلیمری سه بعدی نا محلول در آب است که توانایی جذب مایعات بدن را در محیط بیولوژیکی دارد. چنین شبکه پلیمری از طریق مکانیسم‌های اتصال عرضی شیمیایی از جمله پلیمریزاسیون نوری، واکنش‌های آنزیمی و اتصال عرضی فیزیکی نظیر روش‌های وابسته به دما و pH و اتصالات عرضی یونی تشکیل می‌شود. هیدروژل فیزیکی از طریق نیروی ثانویه ضعیف و هیدروژل شیمیایی از طریق نیروهای کوالانس تشکیل می‌شوند. پلیمرهای مختلفی با منشا طبیعی و مصنوعی برای ساخت هیدروژل‌ها استفاده می‌شود. تورم، خواص مکانیکی و خواص بیولوژیکی از جمله مهمترین خصوصیات هیدروژل است که هر کدام از این خصوصیات می‌تواند بر روی ساختار و مورفولوژی هیدروژل تاثیرگذار باشد. هیدروژل‌ها به دلیل دارا بودن ساختاری شبیه به ماتریس خارج سلولی (ECM) و توانایی جذب آب در کاربردهای مختلف پزشکی از قبیل مهندسی بافت، لنزهای تماسی، زخم پوش‌ها و رهایش عوامل درمانی استفاده می‌شوند. این مقاله در مورد مکانیسم‌های مختلف تشکیل هیدروژل، انواع هیدروژل‌ها، خصوصیات و کاربرد آن‌ها در زمینه پزشکی بحث می‌کند.

چکیده

هیدروژل، مهندسی بافت، تورم، زیست‌سازگاری، زیست تخریب پذیری.

واژگان کلیدی



# AMNC

## Properties and Applications of Hydrogels in Medicine: A Review

N. Koupaei<sup>1\*</sup>, M. Taghe Delshad<sup>2</sup>, A. Ghasemi Amineh<sup>2</sup>

1. Assistant Professor, Advanced Materials Research Center, Department of Materials Engineering, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

2. B. Sc., Advanced Materials Research Center, Department of Materials, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

### Abstract

Hydrogel is a three dimensional water insoluble polymeric network that can absorb body fluids in a biological environment. Its polymer network structure can be formed by chemical cross-linking such as photo-polymerization, enzyme-catalyzed reactions, and physical cross-linking induced by temperature, pH, and ionic interaction. Physical hydrogel is formed by weak secondary interaction. Covalent bonds are normally formed among polymer chains in a chemically crosslinked hydrogel. To synthesize hydrogels, natural and synthetic polymers were applied. Swelling, mechanical and biological properties of the hydrogels are the most important parameters that can be affected on its structure and morphology. The large volume of water that they can absorb and an ability to mimic the extracellular matrix environment are the main reasons for use the hydrogels for many biomedical applications such as tissue engineering, contact lenses, wound healing, and the controlled delivery of therapeutic agents. This review covers the various mechanisms of hydrogel formation, types of hydrogels, their properties and applications in the medicine.

### Keywords

Hydrogel, Tissue Engineering, Swelling, Biocompatibility, Biodegradability

## ۱- مقدمه

تحقیقات علمی زیادی در زمینه زیست‌مادی که در سلامت انسان نقش دارد، انجام شده‌است [۱]. در این مقاله، مروری بر هیدروژل‌ها که یکی از موضوعات اصلی در زمینه تحقیقات زیست‌مواد است، انجام شده‌است. هیدروژل‌ها، شبکه‌های پلیمری سه بعدی نامحلول در آب هستند که به علت حضور گروه‌های آب دوست در ساختارشان، توانایی جذب مقادیر زیادی آب یا مایع بیولوژیکی بدن را دارا می‌باشند [۵-۳]. از گروه‌های عاملی آب دوست موجود در زنجیره اصلی پلیمری هیدروژل‌ها می‌توان به گروه‌های هیدروکسیل (OH-)، کربوکسیل (COOH-)، آمین (NH<sub>2</sub>-) و سولفات (SO<sub>3</sub>H-) اشاره کرد [۶]. ساختار شبکه‌های پلیمری هیدروژل‌ها می‌تواند از طریق اتصال عرضی فیزیکی، اتصال عرضی شیمیایی و یا ترکیبی از هر دو نوع اتصال تشکیل شوند [۷]. ساختار شیمیایی هیدروژل، مورفولوژی و تورم تعادلی آن بر خصوصیات از قبیل استحکام مکانیکی و انتقالات داخل و خارج سلولی تاثیرگذار است [۱]. هیدروژل‌ها به دلیل جذب آب، دارا بودن ساختار نرم، زیست‌سازگاری، جذب کم پروتئین به علت کشش سطحی پایین و شبیه بودن به ساختار ECM، جذابیت خاصی برای کاربردهای مختلف پزشکی از جمله مهندسی بافت، ره‌ایش عوامل درمانی (پروتئین‌ها، داروها، ژن‌ها)، لنزهای تماسی و زخم‌پوش‌ها دارند [۱۰-۷]. هیدروژل‌ها را می‌توان از چند دیدگاه از جمله منبع اصلی هیدروژل (پلیمر طبیعی یا سنتزی)، ساختار هیدروژل (شبکه هموپلیمر، شبکه کوپلیمر و شبکه درهم نفوذ)، روش اتصالات عرضی (فیزیکی و شیمیایی)، بار هیدروژل (آنیونی و کاتیونی) و زیست‌تخریب‌پذیری (زیست‌تخریب‌پذیر، زیست‌پایدار) تقسیم کرد [۴ و ۱]. اخیراً توجه محققین به هیدروژل‌های پاسخگو به شرایط بیولوژیکی افزایش یافته‌است [۱۱]. با استفاده از این نوع هیدروژل‌ها که هیدروژل‌های قابل تزریق نیز نامیده می‌شوند، بیمار از عوارض ناشی از عمل جراحی برای کاشت کاشتنی نظیر درد و التهاب ره‌ایی می‌یابد. هیدروژل‌های قابل تزریق دسته‌ای از هیدروژل‌ها هستند که از طریق تزریق ترکیبات هیدروژلی در محل مورد نظر در بدن و با توجه به شرایط بیولوژیکی تهیه می‌شوند [۶]. در چنین سیستم‌هایی محلول پلیمری به صورت مایع به بدن تزریق شده و با استفاده از عوامل اتصال عرضی فیزیکی و شیمیایی به هیدروژل جامد تبدیل می‌شود [۶، ۷]. از عوامل محرک برای تشکیل هیدروژل‌ها می‌توان به تغییرات دما، pH، حضور یون‌ها و تابش اشعه ماوراء بنفش اشاره کرد [۱۲، ۱۳]. فرایند اتصال عرضی بر روی عواملی همچون جرم مولکولی، استحکام مکانیکی و مقاومت در برابر گرما و حلال تاثیرگذار است. هر دو نوع اتصال عرضی فیزیکی و شیمیایی باعث ایجاد ساختار سه بعدی هیدروژل می‌شود که اجازه محبوس شدن عوامل درمانی (دارو و بیومولکول‌ها) و ره‌ایش آن‌ها از ساختار را فراهم می‌سازد [۱]. در این مقاله مروری، درباره انواع هیدروژل‌ها و مکانیزم تشکیل آن، خصوصیات هیدروژل‌ها و کاربرد آن‌ها در زمینه‌های مختلف پزشکی بحث شده‌است.

## ۲- مکانیسم تشکیل هیدروژل

پلیمرهای مواد کربوهیدراتی هستند که به دلیل در دسترس بودن، حضور گروه‌های عاملی قابل تغییر، زیست‌سازگاری و دیگر خصوصیات، به طور گسترده برای ساخت هیدروژل‌های فیزیکی و شیمیایی مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۶]. هیدروژل‌ها را می‌توان با انتخاب نوع مونومر یا پلیمر و نوع واکنش‌های تشکیل هیدروژل برای کاربردی خاص طراحی نمود. هیدروژل‌ها با دو روش اتصال عرضی شیمیایی و اتصال عرضی فیزیکی تشکیل می‌شوند [۱۴].

## ۲-۱- اتصال عرضی شیمیایی

هیدروژل‌های با قابلیت برقراری اتصال عرضی شیمیایی، نوعی از هیدروژل‌ها هستند که توانایی تبدیل از حالت مایع به جامد، از طریق برقراری پیوند کووالانسی را دارا می‌باشند. از این روش در سیستم‌های هیدروژلی در محل تشکیل شده نیز استفاده می‌شود. در این روش از واکنش‌های مختلفی نظیر پلیمریزاسیون نوری، واکنش‌های آنزیمی و واکنش‌های کلیک برای تشکیل هیدروژل استفاده می‌شود که در این بخش روش‌های مذکور برای ساخت این هیدروژل‌ها مورد بحث قرار خواهد گرفت [۱۵]. هیدروژل‌های تشکیل یافته به وسیله اتصال عرضی شیمیایی به دلیل استحکام مکانیکی خوبی که دارند، مورد توجه قرار گرفته‌اند [۱۶].

## ۲-۱-۱- پلیمریزاسیون نوری

پلیمریزاسیون نوری یکی از روش‌های اتصال عرضی شیمیایی در تشکیل هیدروژل‌ها می‌باشد که دارای مزایایی از جمله انرژی کم و عدم نیاز به حلال برای انجام واکنش می‌باشد. در این روش از پلیمرهای آبدوست که دارای مولکول‌های حساس به نورند، استفاده می‌شود. به هنگام در معرض قرار دادن محلول پلیمری به وسیله تاباندن اشعه UV یا نور مرئی، آغازگر نوری تجزیه و رادیکال‌های آزاد تشکیل و فرایند پلیمریزاسیون انجام می‌شود. پلیمرهایی که به این روش اتصال عرضی می‌شوند، معمولاً دارای گروه‌های آکریلات و متاکریلات می‌باشند که این گروه‌ها در اثر تابش به وسیله نور پلیمریزه می‌شوند. سرعت ژل شدن در این روش قابل کنترل است و از این هیدروژل‌ها می‌توان برای ره‌ایش عوامل درمانی نظیر پروتئین‌ها و مواد دارویی استفاده نمود [۱۵]. این روش یکی از موثرترین روش‌هایی است که مونومر از طریق آغازگر نوری به پلیمر تبدیل می‌شود [۱۷]. پلیمریزاسیون نوری سبب استحکام هیدروژل می‌شود و در حین تشکیل ژل، اجازه محبوس‌سازی سلول‌ها را می‌دهد که از این نوع هیدروژل‌ها برای کاربردهای کلینیکی استفاده می‌گردد. این روش همچنین سبب به وجود آمدن ساختار شبکه‌ای متخلخل برای هیدروژل می‌شود [۱۸]. پلیمریزاسیون نوری به آسانی در دما و pH فیزیولوژیکی درون تن یا برون تن انجام می‌شود. برای هیدروژل‌هایی که در زمینه‌های پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند باید از یک آغازگر نوری غیر سمی با تابش

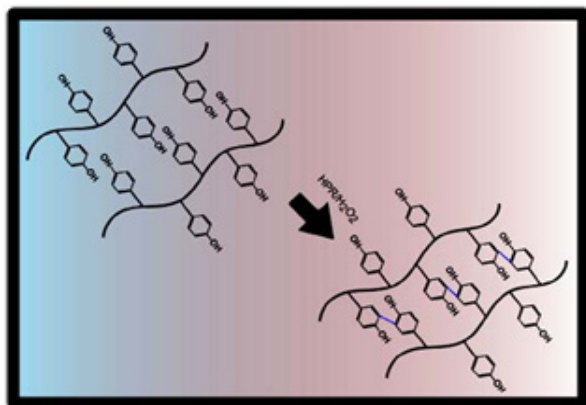


مناسبی برای تشکیل هیدروژل می‌باشد. شکل ۲ مکانیسم شماتیک از واکنش‌های آنزیمی با استفاده از کاتالیست‌های آنزیمی HPR و  $H_2O_2$  را نشان می‌دهد [۱۵].

### ۲-۱-۳- واکنش‌های کلیک

شیمی کلیک که توسط شارپلس و همکاران تعریف گردید، به عنوان نوعی از واکنش‌های معین در حضور کاتالیزور است که دارای سرعت و بازدهی بالا، ویژگی عالی زیست‌شناختی و شرایط واکنش مطلوب می‌باشد [۲۰ و ۲۱]. شیمی کلیک نقش قابل توجهی را در سنتز پلیمر و فعالسازی آن‌ها ایفا می‌کند و به عنوان یک روش مؤثر و منعطف برای عامل‌دار کردن مولکول‌ها استفاده می‌شود. باتوجه به مزایای شیمی کلیک، این روش برای ساخت هیدروژل‌ها، نانوذله‌ها و میکروژل‌ها و همچنین به عنوان بستری برای مهندسی بافت و رهایش دارو استفاده شده است. شیمی کلیک به عنوان بستری درحال ظهور برای اتصالات عرضی شیمیایی هیدروژل‌های بر پایه پلی ساکارید شناخته می‌شود. واکنش‌های کلیک عموماً واکنش‌های متنوع و گسترده‌ای از جمله: واکنش‌های مس (I) کاتالیزور شده با آلکین آزید سیکواستر، واکنش‌های کاتالیزی جفت آزاد آلکین آزید، واکنش سیلکواستر با دیس‌آلدر (DA) را شامل می‌شوند که در میان این واکنش‌ها، واکنش بین گروه‌های آلکین و آزید بارزترین مثال برای شیمی کلیک محسوب می‌شود که علت آن مزایایی از قبیل بازدهی بالا در شرایط فیزیولوژیکی بدن و حالت انتخابی زیاد می‌باشد [۱]. همچنین واکنش سیلکواستر با دیس‌آلدر دارای اهمیت زیادی می‌باشد که علت آن انجام واکنش تحت شرایط مطلوب و در غیاب محصولات جانبی که از لحاظ دمایی برگشت‌پذیر بوده و اجازه کنترل درجه واکنش را دارد می‌باشد. این واکنش در غیاب کاتالیزور یا آغازگر انجام می‌شود و از زیست‌سازگاری مواد محافظت می‌کند [۲۰].

در یک کار تحقیقاتی که توسط لی و همکاران انجام شد، هیدروژل بر پایه نشاسته از طریق واکنش کلیک بین گروه‌های تیول و آلیل نشاسته برای کاربردهای زیست‌پزشکی و مهندسی بافت سنتز گردیده که هیدروژل حاصل، رفتار تورمی و زیست تخریب‌پذیری خوبی را

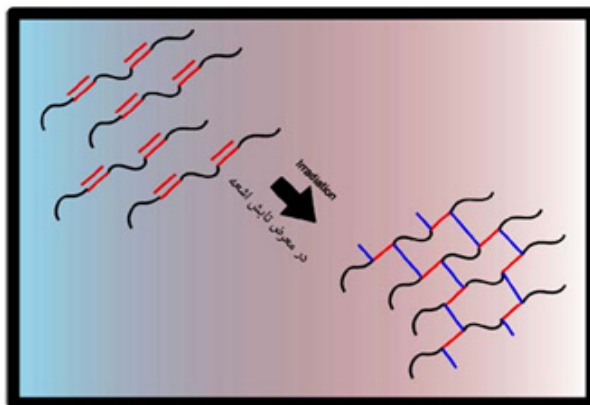


شکل ۲: مکانیسم شماتیک از واکنش‌های آنزیمی [۱۵].

طول موج نوری مناسبی از منبع نور استفاده شود. شکل ۱ نمایی از مکانیسم ژل شدن به وسیله اتصال عرضی نوری را از طریق شکست گروه‌های وینیل در تماس با اشعه UV نشان می‌دهد [۱۹].

### ۲-۱-۲- واکنش‌های آنزیمی

واکنش‌های آنزیمی در حضور آنزیم موجود در محیط بیولوژیک انجام می‌شود به همین دلیل، این روش توجهات زیادی را برای کاربردهای سلولی به خود جلب کرده است. برای ایجاد اتصال عرضی از طریق واکنش‌های آنزیمی نیاز به شرایط مطلوب برای انجام واکنش از جمله pH طبیعی، محیط بیولوژیک و دمای مطلوب می‌باشد. از مزایای مهم این روش برای تشکیل هیدروژل‌ها، زیرلایه مخصوص آنزیم است که توانایی جلوگیری از ورود مواد سمی را که به وسیله واکنش‌های جانبی ایجاد می‌شوند، دارا می‌باشد. هورس رادیش پراکسیداز (HPR)، گلوتامین‌های تغییر یافته و تیروسیناز از جمله موادی هستند که به عنوان کاتالیست آنزیمی برای تهیه سیستم‌های هیدروژلی مورد استفاده در مهندسی بافت استفاده می‌شوند. HPR از جمله آنزیم‌هایی است که به دلیل پایداری مکانیکی بالا و خالص سازی آسان آن، برای تشکیل هیدروژل در این روش استفاده می‌شود و به همین دلیل از آن در کاربردهای مختلف پزشکی نظیر رهایش دارو، بازسازی و ترمیم و مهندسی بافت استفاده می‌شود. سیستم آنزیمی HPR-آب اکسیژنه ( $H_2O_2$ ) به طور گسترده در تشکیل هیدروژل‌های طبیعی مثل کیتوسان، هیالورونیک اسید، دکستران و ژلاتین برای تشکیل هیدروژل مورد استفاده قرار می‌گیرد. در یک کار تحقیقاتی به وسیله کوروساوا و همکاران، هیدروژلی قابل تزریق از هیالورونیک اسید به وسیله واکنش‌های آنزیمی تهیه شد و برای رهایش پروتئین‌های درمانی مورد استفاده قرار گرفت. در این تحقیق هیالورونیک اسید با استفاده از تیرامین عامل دار شد و به وسیله برچسب فلئورسنتی آمینوفلورسین نشانه گذاری شد. نتایج نشان داد افزایش غلظت HPR باعث افزایش مدول ذخیره و کاهش زمان ژل شدن زیر پوستی شد. بنابراین استفاده از واکنش‌های آنزیمی برای برقراری اتصالات عرضی به دلیل دارا بودن حالت انتخابی و نیز سازگاری با سلول‌های



شکل ۱: مکانیسم ژل شدن به وسیله اتصال عرضی نوری [۱۹].

نشان داد [۲۱].

### ۲-۱-۴- سایر واکنش‌های اتصال عرضی شیمیایی

علاوه بر مطالب گفته شده در بخش‌های قبل، دیگر روش‌های اتصال عرضی شیمیایی نیز برای ساخت هیدروژل‌ها در مصارف پزشکی مورد کاربرد قرار گرفته است که این روش‌ها شامل واکنش‌های سنتز دی سولفید، واکنش‌های اپوکسی، اتصال عرضی زنجیر و اتصال شیمیایی لیگاند می‌باشد. اگرچه این راهکارها احتیاجات اساسی برای تشکیل هیدروژل نظیر بازده شیمیایی بالا و شرایط مطلوب واکنش را در شرایط آب‌دوست فراهم می‌کند، با این وجود هنوز محدودیت‌هایی برای رهایش عوامل درمانی وجود دارد. اخیراً هیدروژلی بر پایه اتصال عرضی واکنش اپوکسی توسط لندرین و همکاران گزارش گردیده که رهایش کنترل شده تریامسینولون را فراهم کرده و به عنوان بستری برای رهایش داروی شبکیه به منظور جلوگیری از مهاجرت و تکثیر سلولی بعد از پارگی شبکیه به کار گرفته شد [۱].

### ۲-۲- اتصال عرضی فیزیکی

هیدروژل‌های تشکیل یافته از طریق اتصال فیزیکی را می‌توان به وسیله تغییر در نیروهای درون مولکولی نظیر برقراری پیوند هیدروژنی، برهم کنش آب‌گریزی و نیروی یونی الکترواستاتیکی بدست آورد. به دلیل جلوگیری از افزایش احتمالی سمی بودن اتصال دهنده عرضی در روش شیمیایی، این روش آماده‌سازی هیدروژل‌ها را با فرایندهای ساده و ایمن امکان‌پذیر می‌سازد. روش‌های اتصال عرضی فیزیکی شامل روش‌های یونی، روش‌های وابسته به دما و روش‌های وابسته به pH برای اتصال عرضی می‌باشند [۲۰].

### ۲-۲-۱- اتصال عرضی یونی

از جمله روش‌های فیزیکی اتصال عرضی، واکنش اتصال عرضی یونی بدون تشکیل پیوند کووالانسی بین زنجیره‌های پلیمرها می‌باشد، که در این روش از عامل اتصال عرضی یونی برای تشکیل ژل استفاده می‌شود [۱۳۶]. از این روش برای دستیابی به چقرمگی بالا برای هیدروژل‌ها استفاده می‌گردد [۲۲]. آلزینات از پلی ساکاریدهای طبیعی می‌باشد و محلول پلیمری آن در برابر کاتیون‌های دو ظرفیتی مانند  $Ca^{2+}$  توانایی تشکیل ژل را دارد. این یون‌ها منجر به پیوند گروه‌های گلورونیک اسید در زنجیره‌ی آلزینات و تشکیل پیوندهای یونی در داخل زنجیره پلیمری می‌شود. هیدروژل‌های آلزینات به طور معمول به عنوان ECM استفاده می‌شوند. اخیراً محققین بر روی بهینه کردن زمان ژل شدن، خواص مکانیکی آن‌ها و همچنین بهبود برهمکنش‌های زیستی تاکید کرده‌اند. می‌توان با کنترل نمودن پارامترهایی نظیر وزن مولکولی، غلظت آلزینات و کلسیم و ترکیب آلزینات در هیدروژل ساخته شده، آن‌ها را برای کاربرد در بیومواد قابل تزریق و کشت در شرایط آزمایشگاهی آماده نمود [۱۳ و ۱۴]. از دیگر

پلیمرهای طبیعی که توانایی برقراری اتصال عرضی به روش یونی را دارد می‌توان به کیتوسان اشاره نمود که از آن در کاربردهایی نظیر رهایش دارو استفاده شده است [۷].

### ۲-۲-۲- روش‌های وابسته به دما

دما پارامتر مهمی در تشکیل هیدروژل‌ها به روش اتصال عرضی فیزیکی می‌باشد. هیدروژل‌های حساس به دما، در دمای پایین به حالت مایع و در دمای بدن به حالت ژل در می‌آیند [۲۳]. پلیمرهای محلول در آب، دارای خاصیت ژل شدن تحت تغییرات دمایی هستند که از این هیدروژل‌ها، برای کاربردهای مهندسی بافت استفاده شده‌است. این هیدروژل‌ها نیازی به هیچ‌گونه تحریک‌کننده شیمیایی برای تشکیل خود ندارند. نقطه ژل شدن آن‌ها می‌تواند در دمای نزدیک به دمای طبیعی بدن تنظیم شود، بنابراین می‌تواند به شکل مایع تزریق و در داخل بدن به شکل جامد درآیند. از هر دو نوع پلیمرهای طبیعی و مصنوعی در این روش استفاده می‌شوند. از میان پلیمرهای طبیعی می‌توان به مشتقات سلولز، کیتوسان و ژلاتین اشاره نمود و از پلیمرهای مصنوعی می‌توان به پلی‌ان-ایزوپروپیل آکریل آمید (PNIPAAm) و کوپلیمرهایش و نیز پلوکسامر اشاره نمود. تحقیقات اخیر، بر روی استفاده از کوپلیمرهای PNIPAAm در کاربردهای مهندسی بافت برای رهایش کندروسیت‌ها و فاکتورهای رشد متمرکز گردیده است. همچنین پلوکسامرها نیز برای مهندسی بافت ریه آزمایش شده‌اند. ژل شدن فیزیکی پلوکسامر همراه با یک عامل اتصال دهنده عرضی شیمیایی به منظور بهبود خواص مکانیکی برای محبوس کردن سلول‌ها استفاده شده‌است [۱۳]. همچنین هیدروژل حساس به دما و قابل تزریق هیالورونیک اسید نیز به دلیل دارا بودن زیست سازگاری بالا و حساسیت بالا به دمای بدن مورد توجه محققان قرار گرفته است [۲۴].

### ۲-۲-۳- روش‌های وابسته به pH

ویژگی pH یک پارامتر قابل توجه محیطی می‌باشد که می‌تواند به عنوان عامل تحریک‌کننده هیدروژل‌ها مورد استفاده قرار گیرد زیرا هر موضعی از بدن انسان به pH خاصی مرتبط است [۱۵]. در میان هیدروژل‌های پاسخگو به محرک، هیدروژل‌های حساس به pH به طور گسترده در مطالعات و تحقیقات استفاده شده‌اند. هیدروژل‌های حساس به pH به صورت دینامیکی توانایی متورم شدن و انقباض را با توجه به pH متوسط محیط اطراف خود دارا می‌باشند. یک ویژگی معمول هیدروژل‌های حساس به pH حضور گروه‌های اسیدی جانبی می‌باشد که می‌تواند در pH مشخص یونی شود. هیدروژل‌های حساس به pH به دلیل دارا بودن توانایی تحریک شدن و پاسخ دادن به تغییرات محیطی، به طور گسترده در کاربردهای پزشکی نظیر سیستم‌های کنترل شده رهایش دارو و درجه‌های قلبی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. در بعضی کاربردها مخصوصاً رهایش دارو هیدروژل‌ها

### ۳-۲- هیدروژل های مصنوعی

هیدروژل های مصنوعی از پلیمرهای سنتزی نظیر پلی آمیدها یا پلی اتیلن گلیکول (PEG) به دست می آیند. اخیراً از پلیمرهای سنتزی به عنوان جانشینی برای پلیمرهای طبیعی در ساخت هیدروژل به دلیل مزایایی نظیر طول عمر زیاد، استحکام ژل و توانایی بیشتر در جذب آب استفاده شده است. پلیمرهای سنتزی که برای ساخت هیدروژل مورد استفاده قرار می گیرند در کاربردهای مختلف پزشکی استفاده می شوند. پلیمرهای سنتزی آبیگریز بوده و از لحاظ ساختار مکانیکی و شیمیایی نسبت به پلیمرهای طبیعی مطلوب تر می باشند. از جمله این پلیمرها می توان به پلی آکریل آمید و مشتقات آن، پلی وینیل الکل و PEG اشاره کرد. PEG از معروف ترین پلیمرهای مورد استفاده برای هیدروژل های سنتزی در کاربردهای مختلف پزشکی از قبیل رهایش دارو، مهندسی بافت، پروتزهای استخوانی و زخم پوش ها می باشد. این پلیمر به دلیل خواصی نظیر زیست سازگاری، عدم تحریک سیستم ایمنی و مقاوم بودن در برابر جذب سطحی پروتئین ها برای کاربردهای مختلف پزشکی مورد استفاده قرار می گیرد. PEG به تنهایی توانایی تشکیل ساختار شبکه ای غیر محلول را دارا می باشد. با این حال اضافه کردن گروه های عاملی به آن سبب بهبود اتصال عرضی در ساختار شبکه هیدروژل ها می گردد [۲۷].

### ۴- خصوصیات هیدروژل ها

هیدروژل ها پلیمرهای شبکه ای هستند که قابلیت جذب و نگهداری آب را درون خود دارند و این خاصیت آن ها، سبب تورم هیدروژل می شود [۳۰].

#### ۴-۱- تورم

تورم تعادلی هیدروژل ها از فرمول زیر به دست می آید:

$$\text{Swelling ratio (\%)} = \frac{W_s - W_d}{W_d} \times 100 \quad [8] \quad (1)$$

که در آن  $W_s$  وزن هیدروژل های متورم و  $W_d$  وزن هیدروژل های خشک شده در خشکاندن انجامی است.

در سیستم های هیدروژل استاندارد، رهایش دارو عمدتاً از طریق تورم یا انقباض هیدروژل و نفوذ دارو از طریق شبکه پلیمرها رخ می دهد. هنگامی که خواص یک هیدروژل مانند رفتار تورم، ساختار، استحکام مکانیکی یا نفوذ پذیری آن بتواند در پاسخ به محرک های مختلف تغییر کند، می توان آنرا یک هیدروژل پاسخگو به محرک یا هیدروژل حساس به محیط بیولوژیکی نامید. این محرک ها می توانند به طور موثر در تغییر رهایش عوامل دارویی از هیدروژل برای رهایش کنترل شده عوامل دارو مورد استفاده قرار گیرند [۶]. در شکل ۳ نسبت تورم هیدروژل های آدیپیک اسید دهیدراته/پلی گلو تاملین اسید و هیالورونیک اسید نشان داده شده است. تمام هیدروژل ها دارای درصد

در معرض دماهای مختلفی در بدن قرار می گیرند که بدین منظور برای درک تشکیل هیدروژل های حساس به pH باید تغییرات دمایی نیز در نظر گرفته شود [۱۵]. در یک کار تحقیقاتی که به وسیله هو و همکارانش انجام گردید از کربوکسی متیل کیتوسان به همراه یک عامل اسیدی ناپایدار اتصال دهنده عرضی در شرایط مطلوب برای ساخت هیدروژلی حساس به pH استفاده شد. کربوکسی متیل کیتوسان ماده ای غیر سمی، زیست تخریب پذیر و زیست سازگار می باشد که بطور گسترده ای در زمینه های دارویی و پزشکی استفاده شده است [۲۵].

### ۳- انواع هیدروژل ها

بر اساس نوع پلیمر سازنده، هیدروژل ها را به دو دسته هیدروژل های طبیعی و مصنوعی تقسیم بندی می کنند. هیدروژل های تشکیل شده به وسیله پلیمرهای طبیعی یا مصنوعی به عنوان مواد اولیه برای کاربردهای پزشکی محسوب می شوند. پلیمرهای طبیعی و مصنوعی مورد استفاده برای ساخت هیدروژل ها بایستی زیست سازگار، زیست تخریب پذیر و در بعضی از کاربردها که هیدروژل در تماس با خون است بایستی خون سازگار باشند [۲۶].

### ۳-۱- هیدروژل های طبیعی

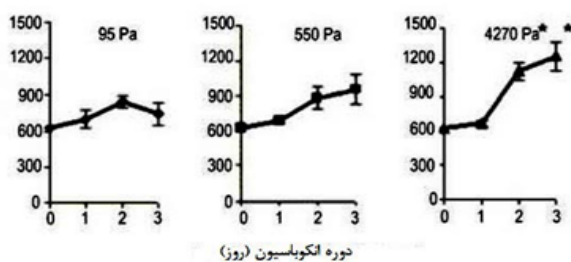
هیدروژل های طبیعی، آن دسته از ژل هایی هستند که پلیمرشان از منابع طبیعی به دست می آید. استفاده از پلیمرهای طبیعی برای تشکیل هیدروژل دارای مزایایی از جمله زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری و غیر سمی بودن می باشد. استفاده از پلیمرهای طبیعی در ساخت هیدروژل وابسته به هدف استفاده زیست مواد است. برای مثال هیدروژل هایی که برای رهایش کنترل شده مواد استفاده می شوند بایستی زیست سازگار، زیست تخریب پذیر و غیر سمی باشند [۲۷]. پلیمرهای طبیعی شامل پلی ساکاریدها و پروتئین ها می باشند که به طور گسترده به عنوان حامل برای رهایش مواد مورد استفاده قرار می گیرند. نتایج آزمون درون تن این پلیمرها، زیست سازگاری آن ها را نشان داد که از این میان، پلی ساکاریدها به دلیل زیست سازگاری، تخریب آنزیمی، ماندگاری بالا و غیر سمی بودن مناسب تر می باشند [۲۸]. از جمله هیدروژل های طبیعی که در کاربردهای کلینیکی مورد استفاده قرار می گیرند می توان به آلژینات، کلاژن، ژلاتین و فیبرین اشاره نمود. به عنوان مثال از آلژینات برای بازگشت فعالیت بطن چپ به حالت طبیعی پس از سکته قلبی استفاده شده است. همچنین از کلاژن به عنوان جایگزینی برای بافت های عروقی بهره برده اند. ژلاتین را می توان برای ساخت رگ های مصنوعی مورد کاربرد قرار داد و از فیبرین می توان برای مهندسی بافت و همچنین به عنوان ماده ای چسبنده و ضد انعقاد در طی عمل جراحی استفاده کرد [۲۹].



#### ۴-۲- خواص مکانیکی

هیدروژل‌های تزریقی شیمیایی دارای خواص مکانیکی بهتر و ثبات و دوام طولانی مدت نسبت به هیدروژل‌های فیزیکی هستند، اما استفاده از عامل‌های اتصال عرضی سمی در هیدروژل‌های شیمیایی برای آماده‌سازی می‌تواند تاثیر منفی بر روی زیست‌سازگاری داشته باشد، در حالیکه در هیدروژل‌های فیزیکی برهمکنش‌های فیزیکی-شیمیایی برقرار شده و در آن‌ها از چنین آغازگرهای سمی اجتناب می‌کنند [۶]. خواص مکانیکی هیدروژل، یکی از پارامترهای مهم برای طراحی مهندسی هیدروژل برای کاربردهای پزشکی در نظر گرفته می‌شوند. در زمینه مهندسی بافت، خواص مکانیکی داربست در هر دو مقیاس ماکروسکوپی و میکروسکوپی نقش مهمی در تنظیم رفتار سلول دارند. سیگنال‌های بیومکانیکی و برهمکنش‌های بین سلول‌ها و ECM به طور مستقیم بر روی شکل سلول‌ها تاثیرگذار است. برای مثال، سفتی ECM بر فیبروبلاست‌های پوستی انسان بالغ تاثیر می‌گذارد. همچنین سلول‌هایی که در معرض زیرلایه‌های محکم‌تر قرار دارند، مدول الاستیک بالاتری را در غشای پلازما با یک اسکلت سلولی بهتر سازماندهی می‌کنند. علاوه بر این، سلول‌های کشت شده بر روی زیرلایه‌های سفت‌تر در مقایسه با زیرلایه‌های نرم‌تر سرعت تکثیر و مهاجرت بیشتری دارند. خواص مکانیکی زیست‌مواد هیدروژل در درجه اول با استفاده از تئوری‌های کشسانی مستقل از زمان و ویسکوالاستیکی وابسته به زمان برای تحلیل ساختار هیدروژل و تخمین میزان اتصال عرضی موثر تعریف می‌شود (شکل ۴) [۳۱].

هیدروژل PNIPAAm که توسط روش پلیمریزاسیون رادیکال آزاد تهیه شده است بسیار ضعیف است و نمی‌توان برای تعیین خواص مکانیکی آن‌ها از روش‌های شناسایی استاندارد مکانیکی استفاده کرد. برخی از پارامترهای موثر بر روی خواص مکانیکی هیدروژل‌ها عبارت است از غلظت مونومر اولیه، مقدار عامل اتصال دهنده عرضی، دمای پلیمریزاسیون، درجه تورم در زمان اندازه‌گیری و روش اندازه‌گیری آن. این امر مقایسه دقیق هر پارامتر مکانیکی را بسیار دشوار می‌سازد [۳۲]. رضا عبداللهی و همکارانش به منظور افزایش خواص مکانیکی PAA پیوند داده شده با آمیلوز از اکسید گرافن استفاده کردند. آن‌ها معتقدند که اکسید گرافن به علت نسبت ابعاد گسترده و استحکام مکانیکی متمایز، دارای اثر تقویت مناسب برای خواص کششی می‌باشد. شکل

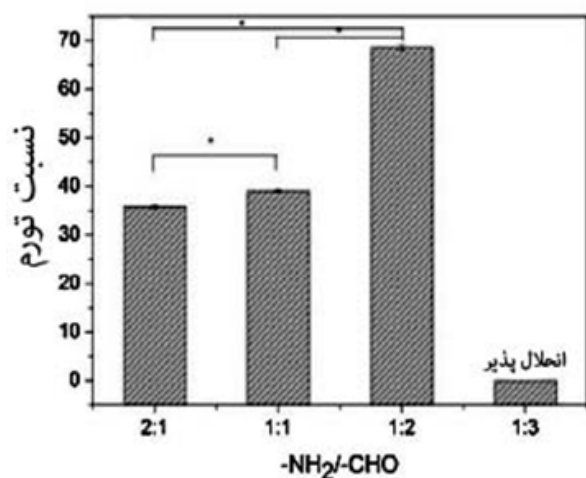


شکل ۴: نمودار مقایسه سفتی هیدروژل نسبت به تکثیر سلولی [۳۱].

تورم بالا بوده و بالاترین میزان تورم می‌تواند به ۷۰٪ برسد. شکل ۳ نشان می‌دهد وقتی محتوای جامد یک درصد وزنی بود، هیدروژل در محلول نمک فسفات بافری حل شد. ژیبوین و همکارانش با استفاده از کوپلیمر کردن هیالورونیک اسید و پلی‌گلوتامین اسید هیدروژل تزریقی با تورم بالا برای کنترل رهایش پروتئین تهیه کردند. با افزایش درصد وزنی اجزای پلیمری، درصد تورم کاهش یافت که این کاهش را مرتبط با افزایش میزان اتصال عرضی در ساختار دانستند. همچنین تحقیقات آن‌ها نشان داد نسبت مولی  $NH_2/CHO$  می‌تواند بر روی درصد تورم هیدروژل تاثیر گذار باشد. همانطور که در شکل ۳ نشان داده شده است هنگامی که نسبت مولی  $NH_2/CHO$  به ۱:۲ رسید، درصد تورم حدود دو برابر نسبت به هیدروژل ۲:۱ بود و زمانی که  $NH_2/CHO$  ۱:۳ بود، به علت کم بودن میزان اتصال عرضی در ساختار، هیدروژل در محلول نمک فسفات بافری (PBS) حل شد [۲۴].

از رفتار تورم پلیمرهای حساس به pH (به عنوان مثال پلی‌آکریل اسید (PAA)) به منظور رهایش کنترل شده عوامل دارویی استفاده شده است. وزن مولکولی یک پلیمر و اتصال عرضی بین دو نقطه، مهمترین ویژگی‌هایی است که رفتار تورم، سرعت رهایش دارو و نفوذپذیری اکسیژن را کنترل می‌کند [۱۴].

هیدروژل‌ها قادر به متورم شدن در محیط بیولوژیکی هستند و مقدار زیادی آب را در خود حفظ می‌کنند. اتصال عرضی میان زنجیره‌های ساختار باعث عدم انحلال و حفظ ابعاد شبکه می‌شود. خواص تورم هیدروژل به شدت به عوامل خارجی مانند دما، pH، غلظت یونی و ... بستگی دارد که به نوبه خود می‌تواند به فروپاشی یا انتقال فاز هیدروژل کمک کند. رهایش داروها عمدتاً توسط تورم یک هیدروژل انجام می‌شود و رهایش دارویی می‌تواند با میزان تورم، انتشار یا هر دو مورد کنترل شود. اضافه کردن PEG به سیستم پلیمر PNIPAAm توانایی تورم کوپلیمر را بهبود می‌بخشد [۱۲].



شکل ۳: شکل ۳: نسبت تورم هیدروژل‌های آدیپیک اسید دهیدراته/پلی‌گلوتامین اسید و هیالورونیک اسید [۲۴].

هیدروژل‌های طبیعی مشابه ECM هستند، زیست سازگارشان بیشتر از هیدروژل‌های مصنوعی می‌باشد. ساختار هیدروژل باید با سلول‌ها، بافت‌ها و مایع‌های بدن سازگار باشد، غیر سمی و غیر سرطانی باشد و نباید واکنش‌های فیزیولوژیکی یا التهابی مزمن را پس از تخریب آن ایجاد کند [۶].

#### ۵- کاربرد هیدروژل‌ها در پزشکی

از جمله کاربردهای هیدروژل‌ها به عنوان بیومتریال در پزشکی زیستی، می‌توان به موارد ذیل اشاره نمود: مهندسی بافت، زخم پوش، رهایش دارو، لنزهای تماسی و ... که در ادامه به توضیح این موارد می‌پردازیم [۳۵].

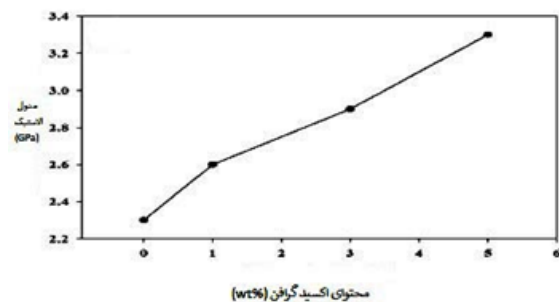
#### ۵-۱- مهندسی بافت

هیدروژل‌های شبکه‌های پلیمری بسیار هیدراته شبیه به ECM هستند که توجه زیادی را برای کاربردهای مهندسی بافت و پزشکی احیا کننده 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 استفاده شده‌اند. آلژینات یکی از پلیمرهای پلی ساکارید طبیعی است که معمولاً از جلبک دریایی قهوه‌ای و باکتری‌های مختلف به دست می‌آید. یکی از ویژگی‌های منحصر به فرد آلژینات، توانایی اتصال عرضی فیزیکی توسط کاتیون‌های دو ظرفیتی مانند  $Ca^{2+}$  در دمای اتاق است، که آن را در روش‌های مختلف بیوتکنیک از جمله قالب گیری، اسپری یا پاشیده شدن و پرینت سه بعدی بسیار مفید می‌سازد. 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 ( $MSC_S$ ) برای بازسازی استخوان استفاده می‌شود.  $MSC_S$  کپسوله شده می‌تواند ECM کلاژن خود را تولید کند که با بافت میزبان یکپارچه شود. کیتوسان مشتق شده از کیتین، دومین بیوپلیمر طبیعی فراوان است که از منابع تجدیدپذیر مثل پوسته صدف، حشرات، قارچ و زباله‌های صنایع دریایی به دست می‌آید. کیتوسان، زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری خوبی دارد و بنابراین یک ماده مناسب برای کاربردهای مهندسی بافت است. کیتوسان که توسط پیوند آنزیمی ایجاد می‌شود می‌تواند

۵ خواص مکانیکی PAA پیوند داده شده با آمیلوز و کامپوزیت PAA/اکسید گرافن را در بارگیری مختلف ورقه‌های نانو اکسید گرافن نشان می‌دهد [۳۳].

#### ۴-۳- خواص بیولوژیکی

از خصوصیات ضروری هیدروژل‌های تزریقی برای کاربردهای مختلف پزشکی می‌توان به زیست سازگاری و غیر سمی بودن، خواص مکانیکی کافی، گرانروی مناسب، پایداری، زیست تخریب پذیری و ... اشاره نمود. هیدروژل باید خواص مکانیکی و بیولوژیکی مناسب داشته باشد و این خواص باید مشابه با بافتی باشد که جایگزین آن می‌شود [۶]. ژائو و همکاران در مطالعات متعددی تلاش کرده‌اند تا با استفاده از ترکیب روش‌های اتصال عرضی و الکتروریسی به خواص مکانیکی و بیولوژیکی بهینه دست یابند. فیبرهای الکتروریسی ژلاتین متاکریلات با استفاده از نور UV اتصال عرضی شدند. نتایج نشان داد که خواص فیزیکی و بیولوژیکی هیدروژل الکتروریسی شده می‌تواند با تغییر زمان نوردی تغییر کند [۳۳]. برای تقلید از بافت‌های واقعی استخوان، مهم است که کامپوزیت هیدروکسی آپاتیت/نانولوله کربنی (HA/CNT) را با خواص مکانیکی و بیولوژیکی عالی برای استفاده از مواد جایگزین استخوانی، توسعه دهیم. ساختار متخلخل و سطح بالای خاص کامپوزیت نه تنها به گردش مایعات بدن کمک می‌کند، بلکه یک سطح مرطوب و ناهموار را نیز نشان می‌دهد که ویژگی‌های مطلوب برای چسبندگی سلولی، تکثیر و رشد است. بنابراین کامپوزیت (HA/CNT) با خواص بیولوژیکی و مکانیکی عالی، پتانسیل زیادی برای استفاده در کاربردهای جایگزینی استخوان و آماده سازی بسیار فعال داربست بافت دارد. گسترش سلول در مواد زیستی یک گام مهم برای خواص بیولوژیکی اساسی استئوبلاست است [۳۴]. برای توسعه یک هیدروژل قابل تزریق، زیست سازگاری آن باید مورد بررسی قرار گیرد زیرا هیدروژل باید از رشد و تمایز سلول‌ها بدون ایجاد سمیت یا واکنش‌های ایمنی در میزبان پشتیبانی کند. از آنجا که بیشتر اجزای تشکیل دهنده



شکل ۵: خواص مکانیکی PAA پیوند داده شده با آمیلوز و کامپوزیت PAA/GO [۳۳].



از تکثیر کندروسیت و سلول‌های بنیادی مزانشیمی حمایت کند، فنوتیپ کاندروژنی و مورفولوژی را حفظ کند و باعث افزایش رسوب ECM در شرایط آزمایشگاهی شود [۳۶]. برای مدت طولانی به عنوان یک ماده پشتیبان شناخته شده است که توسط سلول‌ها به عنوان تنها داربست که سلول‌ها روی آن قرار می‌گیرند، تولید می‌شود. مواد خنثی زیست سازگاری بهتری نسبت به سایر مواد دارند و به علت داشتن خواص بی اثر امکان استفاده از آن‌ها برای بسیاری از کاربردها از جمله مهندسی بافت، جایگزین مفصل مصنوعی ران و استنت‌ها فراهم شده است [۳۶]. الکساندر و همکاران، توانسته‌اند با کوپلیمر کردن PEG و PNIPAAm، هیدروژل تزریقی حساس به دما برای کاربردهای مهندسی بافت تهیه کنند. آن‌ها معتقدند که هیدروژل‌های بر پایه PNIPAAm دارای مدول فشاری کم و خواص مکانیکی پایین هستند. به دلیل حساس به دما بودن پلیمر PNIPAAm، این ماده یک کاندید مناسب برای توسعه یک ماده بیولوژیک تزریق کننده در محل برای استفاده در بازسازی یا جایگزینی بافت نرم است [۱۲].

هیدروژل‌های متشکل از مواد طبیعی اغلب به عنوان داربست‌های مهندسی بافت استفاده شده است، 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 به طور گسترده مورد توجه قرار گرفته است. علت آن پخت سریع آن‌ها تحت شرایط بیولوژیکی در دمای فیزیولوژیکی با کنترل زمانی-مکانی بر روی سینتیک ژل می‌باشد که توانایی این هیدروژل‌ها را برای ساخت داربست‌هایی با اشکال پیچیده فراهم می‌کند. برای هیدروژل‌هایی که در حوزه زیست‌پزشکی و مهندسی بافت به کار برده می‌شوند، لازم است که خواص مکانیکی آنها شبیه به بافت طبیعی باشد [۳۷].

## ۵-۲- زخم‌پوش

مین‌هه کیم و همکارانش موفق به ساخت هیدروژل متیل سلولز (MC) حاوی ذرات اکسید نقره به عنوان زخم‌پوش سوختگی شدند. آن‌ها از موش‌های صحرایی چهار هفته‌ای اسپراگ برای این آزمایش استفاده کردند. ارزیابی درون‌تن هیدروژل‌ها بر روی موش‌های صحرایی تحت شرایط کنترل شده دما، رطوبت و روشنایی انجام شد [۳۸]. بررسی هیستوپاتولوژی آن‌ها نشان داد آن قسمتی از زخم که توسط هیدروژل MC حاوی نانو ذرات اکسید نقره درمان شد، نسبت به زخم بدون درمان با موفقیت انجام شده است. آن‌ها گزارش کرده‌اند سرعت ترمیم زخم حاصل

از سوختگی با هیدروژل MC، به طور قابل توجهی افزایش یافته است [۳۸]. الگوی درمانی زخم‌های سوختگی برای بررسی بافت درمان نشده نیز مورد مطالعه قرار گرفت، گروه‌های MC فاقد نانو ذرات و حاوی نانو ذرات در روزهای ۱ و ۳ و ۷ و ۱۴ و ۲۱ توسط رنگ‌های بیولوژیکی مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج بررسی‌ها نشان داد هیدروژل MC فاقد نانو ذرات نقره منجر به التهاب و نکروز بافت شده، در صورتی که هیدروژل حاوی نانو ذرات نقره فاقد التهاب و نکروز بود [۳۸]. زخم پوش‌های بر پایه هیدروژل چندین برابر وزن خشک خود می‌توانند آب جذب کنند 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 اکسیژن و نفوذپذیری آب و خواص مکانیکی ضعیف می‌باشند [۳۹]. حسن‌نمازی و همکارانش برای غلبه بر این مشکلات، یک هیدروژل نانو کامپوزیت که در آن از آنتی بیوتیک استفاده شده است، از طریق ترکیب سیلیکا مزوپور و کربوکسی متیل سلولز به عنوان یک حامل نانو دارو طراحی کرده‌اند. تترا ساکلین و متیلن آبی به عنوان داروی ضدباکتری به سیستم تزریق شده و رهایش متفاوتی را نشان داد [۳۹]. تتراساکلین یک آنتی بیوتیک طیف وسیع برای درمان عفونت پوست، استخوان‌ها، بافت‌های نرم و زخم است. تتراساکلین درمان موضعی بسیار موثر در عفونت‌های باکتریایی پوست نشان دادند [۳۹]. متیلن آبی به عنوان یک رنگ کاتیونی با خواص ضد عفونی کننده شناخته می‌شود که در انسان‌ها برای درمان مسمومیت، سنگ کلیه، متموگلوبینی و سیانید استفاده می‌شود. علاوه بر این، به طور گسترده به عنوان یک ماده حساس به نور در درمان فتودینامیک استفاده می‌شود که روشی نوظهور برای مبارزه با باکتری مقاوم در برابر آنتی بیوتیک است [۳۹]. نمازی و همکاران، برای اولین بار هیدروژل نانو کامپوزیت کربوکسی متیل سلولز/سیلیکا مزوپور با خواص رهایش کنترل شده داروی تتراساکلین و متیلن آبی و جذب آب تهیه کردند. این سیستم می‌تواند با موفقیت برای زخم‌پوش با خواص جذب آب استفاده شود، زیرا به حفظ رطوبت محیط و جذب ترشحات زخم کمک می‌کند، در حالی که عامل ضد باکتری برای جلوگیری از عفونت زخم را آزاد می‌کند [۳۹]. ترمیم زخم با پانسمان مرطوب سریع‌تر از پانسمان خشک انجام می‌شود. درمان و ترمیم پوست بدون تشکیل لایه اسکار و یا التهاب تنها در محیط مرطوب امکان پذیر است. بنابراین برای ترمیم پوست و زخم از پانسمان‌های خیس یا مرطوب شده استفاده می‌شود. همچنین آن‌ها با مقدار بالای آب و نفوذپذیری ذاتی در نظر گرفته شده‌اند. یک زخم پوش ایده آل باید

داده شده است. در محلول کیتوسان تیرگی محلول با گذشت زمان در دمای  $37^{\circ}\text{C}$  به میزان قابل توجهی تغییر نکرد. پس می‌توان نتیجه گرفت که محلول کیتوسان بدون نمک گلیسرول فسفات حساسیت دمایی ندارد و برای مدت زمان طولانی در دمای  $37^{\circ}\text{C}$  بدون تغییر فاز باقی مانده است. اما، در محلول کیتوسان/گلیسرول فسفات با گذشت زمان در دمای  $37^{\circ}\text{C}$  ابتدا افزایش کوچکی در تیرگی دیده شد. پس از ۹ دقیقه تیرگی به طور ناگهانی افزایش یافت. نقطه‌ای که در آن افزایش ناگهانی تیرگی مشاهده می‌شود، نقطه‌ی تشکیل ژل است. این آزمایش نشان داده‌است افزودن نمک گلیسرول فسفات به محلول کیتوسان باعث کاهش پایداری این محلول در دمای  $37^{\circ}\text{C}$  شده و در یک مدت زمان کوتاه از حالت محلول به حالت ژل تغییر فاز داده‌است [۴۲].

بخششی و همکاران موفق به ساخت داربست نانو ساختار بغدادیت-ونکومایسین با دارا بودن قابلیت رهایش دارو، فعالیت ضد باکتری و زیست‌سازگاری مناسب شدند و رهایش دارو به صورت برون‌تنی مورد ارزیابی قرار گرفت. در مطالعه آن‌ها، افزودن ونکومایسین به عنوان مدل دارویی در داربست بغدادیت برای رفتار رهایش دارو ثبت شد [۴۳]. مکانیسم رهایش دارو از داربست مذکور هم به صورت انفجاری و هم به صورت کنترل شده بعد از غوطه‌وری در محلول نمک بافر فسفاتی (PBS) مشاهده شد. به طور خاص، در طی ۶ ساعت اول رهایش انفجاری و پس از یک دوره زمانی، یک رهایش پایدار شده مشاهده شد. با این حال، ۴۵ تا ۷۵ درصد دارو پس از ۳۶ ساعت برای تمام ترکیبات دارویی از داربست خارج شد. رهایش ونکومایسین باکتری اس اوربوس را نابود کرده است و قادر است از تکثیر آن‌ها بر روی داربست جلوگیری کند. آن‌ها گزارش کرده‌اند که ۳۵ درصد دارو در داربست باقی مانده و از آن خارج نشده‌است. بنابراین می‌توان گفت که عفونت باکتریایی در مراحل اولیه عفونت استخوان می‌تواند با داربست بغدادیت/وانکومایسین کنترل شود [۴۳].

#### ۵-۴- لنزهای تماسی

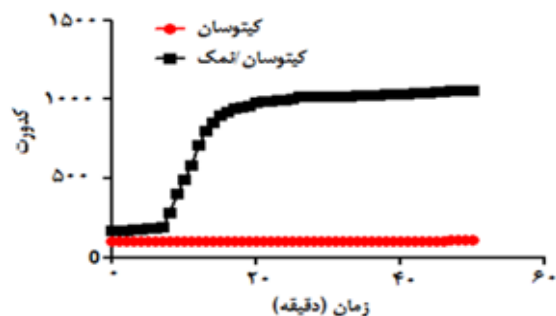
استفاده از هیدروژل‌ها به سال ۱۹۶۰ بر می‌گردد، زمانی که ویچترل و لیم استفاده از شبکه‌های آبدوست پلی (۲- هیدروکسی اتیل متاکریلات) به عنوان مواد لنز نرم معرفی کردند. این مواد از دهه ۱۹۶۰ برای کاربردهایی مانند لنزهای تماسی و لنزهای داخل چشمی به دلیل عدم واکنش بدن نسبت به جسم خارجی و نفوذپذیری بالای اکسیژن استفاده شده‌اند [۳۶]. رهایش داروهای چشم‌پزشکی را می‌توان با استفاده از یک سیستم رهایش دارویی چشم‌پزشکی بر پایه لنز نرم بهبود داد. چندین هیدروژل پلیمری

شرایط زیر را داشته باشد:

- ۱: محیط مرطوب را در اطراف زخم حفظ کند
- ۲: انتقال گازهای مفید
- ۳: ترشحات اضافی را حذف کند تا سطح خارجی زخم از ترشحات جذب شده اشباع نشود
- ۴: زخم را از میکروارگانیسم‌ها، عفونت‌ها و یا آلودگی‌ها محافظت کند
- ۵: زخم را خشک کند
- ۶: سطح نکروز زخم را کاهش دهد
- ۷: عامل رشد را تحریک کند
- ۸: دارای خواص مکانیکی مناسب باشد
- ۹: غیر آلرژیک، غیر سمی و زیست سازگار، زیست تخریب پذیر و الاستیک باشد
- ۱۰: به کاهش درد ناشی از جراحی کمک کند
- ۱۱: به راحتی استریل شود [۴۰].

#### ۵-۳- رهایش دارو

عبداللهی و همکاران موفق به ساخت هیدروژل بارگذاری شده با داروی فلوکسامین به روش فراصوت دهی شدند که این هیدروژل رهایش کنترل شده دارو را در محیط شبیه سازی شده بدن نشان داده‌است. آن‌ها معتقدند ساز و کار رهایش دارو از هیدروژل به عوامل مختلفی از جمله ترکیب هیدروژل، ساختار هندسی آن، روش تهیه، نوع دارو و شرایط محیطی در مدت رهایش بستگی دارد که عامل pH از مهمترین این عوامل است [۴۱]. در آزمایشی دیگر گنجی و همکاران موفق به رهایش آهسته داروی پیریدوستیگمین بروماید با استفاده از هیدروژل قابل تزریق و حساس به دمای کیتوسان در شرایط برون‌تنی شده‌اند. آن‌ها معتقدند که از نظر شکل ظاهری با افزودن نمک گلیسرول فسفات محلول تیره‌تری نسبت به محلول کیتوسان بدون نمک مشاهده شده‌است. تغییرات تیرگی محلول‌های کیتوسان و کیتوسان/گلیسرول فسفات با گذشت زمان برای محلول حاوی ۸ درصد وزنی/حجمی نمک در شکل ۶ نشان



شکل ۶: تغییرات تیرگی با زمان در دمای  $37^{\circ}\text{C}$  برای محلول‌های کیتوسان و کیتوسان/گلیسرول فسفات [۴۲].

استفاده شد [۴۵].

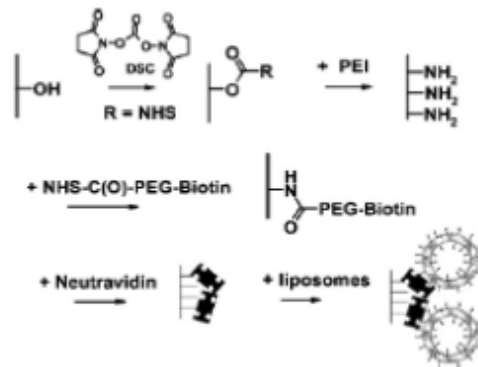
## ۶- نتیجه‌گیری

در مقاله مروری حاضر، انواع هیدروژل‌ها و خواص آن‌ها، مکانیسم تشکیل و کاربرد پزشکی آن‌ها مورد بحث قرار گرفت. در مورد مکانیسم تشکیل هیدروژل‌ها، روش‌های مختلفی برای شبکه‌ای شدن ساختار وجود دارد. هیدروژل‌هایی که به صورت فیزیکی شبکه‌ای شده‌اند برای کاربردهای مختلف پزشکی از جمله رهائش مواد بیواکتیو و محبوس شدن سلول‌ها در آن‌ها به عنوان زیرلایه‌ای برای مهندسی بافت استفاده شده‌اند. از مزیت این شبکه‌ها عدم استفاده از حلال آلی می‌باشد. رهائش عوامل دارویی از هیدروژل‌ها عمدتاً توسط تورم ساختار انجام می‌گیرد. در سال‌های اخیر توجه به هیدروژل‌های پاسخگو به محرک افزایش یافته‌است. محرک‌ها مانند دما و pH در رهائش کنترل‌شده عوامل دارویی از شبکه هیدروژل نقش دارند. هیدروژل‌ها به دلیل جذب آب، دارا بودن ساختار نرم، زیست‌سازگاری و شبیه بودن به ECM به عنوان یک زیست‌ماده جذاب برای کاربردهای مختلف پزشکی مطرح هستند.

برای سیستم‌های رهائش دارویی چشم پزشکی بر پایه لنز نرم مورد بررسی قرار گرفته است [۴۴]:

- ۱: هیدروژل‌های پلیمری برای لنزهای معمولی برای جذب و رهائش داروهای چشم پزشکی
  - ۲: هیدروژل‌های پلیمری برای لنزهای تماسی پیگی بک که با یک صفحه دارو یا محلول دارویی ترکیب شده‌اند
  - ۳: هیدروژل‌های پلیمری اصلاح شده برای قرار دادن داروها بر روی سطح لنزهای تماسی
  - ۴: هیدروژل‌های پلیمری برای گنجاندن دارو در یک ساختار کلونیدی که در لنز پراکنده شده‌است
  - ۵: لیگاند یونی حاوی هیدروژل پلیمری
  - ۶: هیدروژل‌های پلیمری که به صورت مولکولی وارد می‌شوند که لنز تماسی میل و قابلیت انتخاب بالایی برای دارو فراهم می‌کند.
- هیدروژل‌های پلیمری اصلاح شده سطحی با هدف قرار دادن داروهای چشم‌پزشکی بر روی سطح لنز تماسی یکبار مصرف مورد بررسی قرار گرفت و تبدیل آن‌ها به درمان بیماری چشم که قرار دادن داروهای چشم‌پزشکی بر روی لنز تماسی نرم در شکل ۷ نشان داده شده‌است.

در حال حاضر در سراسر جهان، تخمین زده شده که تقریباً ۱۰۰ میلیون نفر از لنزهای تماسی استفاده می‌کنند و این تعداد در حال افزایش است. اگر چه استفاده اصلی از لنزهای تماسی برای تصحیح مشکلات آمتریوپیایی است، همچنین می‌توان از آن‌ها به عنوان وسیله درمانی برای رهائش داروهای چشم‌پزشکی بهره برد [۴۴]. یکی دیگر از زمینه‌های فعالیت، توسعه پلیمرهای جدید با خواص ضد انحلال برای کاهش جذب پروتئین‌ها و سلول‌ها روی سطح لنز است. این موضوع می‌تواند به بهبود زیست‌سازگاری لنزهای تماسی نرم به ویژه در سایش طولانی مدت کمک کند. یکی از نوآوری عمده توسعه یک لنز بر پایه پلی دی‌متیل سیلوکسان (PDMS) است. در این لنزها از ترکیبی از هیدروژل‌های سیلیکونی با نفوذپذیری اکسیژن بسیار بالا (PDMS) و پلی‌هیدروکسی‌اتیل متاکریلات



شکل ۷: بی حرکت ماندن داروی چشم پزشکی رو سطح نرم لنز تماسی [۴۴]



## ۵- مراجع

- [1] Nguyen, QuangVinh, Injectable polymeric hydrogels for the delivery of therapeutic agents: A review, *European Polymer Journal*, 72, 602-619, 2015.
- [2] Radhakrishnan, Janani, Hydrogel based injectable scaffolds for cardiac tissue regeneration, *Biotechnology Advances*, 32, 449-461, 2014.
- [3] Thambi, Thavasyappan, Injectable hydrogels for sustained release of therapeutic agents, *Journal of Controlled Release*, 2017.
- [4] Hoffman, Allan S, Hydrogels for biomedical applications, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 18-23, 2012
- [5] FaheemAkhtar, Muhammad, Methods of synthesis of hydrogels A review, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24, 554-559, 2016.
- [6] Mathew, AnsujaPulickal, Injectable hydrogels for delivering biotherapeutic molecules, *International Journal of Biological Macromolecules*, 110, Pages 17-29, 2017.
- [7] Riederer, Michael S, Injectable and microporous scaffold of densely-packed, growthfactor-encapsulating chitosan microgels, *Carbohydrate Polymers*, 152, 792-801, 2016.
- [8] Pacelli, Settimio, Nanodiamond-based injectable hydrogel for sustained growth factor release: Preparation, characterization and in vitro analysis, *Acta Biomaterialia*, 58, 479-491, 2017.
- [9] Drury, Jeanie L, Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications, *Biomaterials*, 24, 4337-4351, 2003.
- [10] Luo, Ying, Injectable Hyaluronic Acid-Dextran Hydrogels and Effects of Implantation in Ferret Vocal Fold, Wiley InterScience, 2010.
- [11] Ghorbani, Masoud, Injectable natural polymer compound for tissue engineering of intervertebral disc: In vitro study, *Materials Science and Engineering C*, 80, 502-508, 2017.
- [12] Alexander, Amit, Polyethylene glycol (PEG)-Poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAAm) based thermosensitive injectable hydrogels for biomedical applications, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 88, 575-585, 2014.
- [13] Kretlow, James D, Injectable matrices and scaffolds for drug delivery in tissue engineering, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59, 263-273, 2007.
- [14] Wang, Kai, Injectable hydrogels for ophthalmic applications, *Journal of Controlled Release*, 268, 212-224, 2017.
- [15] Kurnia, Jundika C, Analysis of a model for pH-sensitive hydrogels, *Polymer*, 53, 613-622, 2012.
- [16] FaheemAkhtar, Muhammad, Methods of synthesis of hydrogels. A review, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24, 554-559, 2016.
- [17] Qin, Xuping, Frontal photopolymerization synthesis of multi-layer hydrogels with high mechanical strength, *European Polymer Journal*, 47, 1903-1911, 2011.
- [18] Monteiro, Nelson, Photopolymerization of cell-laden gelatin-methacryloyl hydrogels using a dental curing light for regenerative dentistry, *Dental materials*, 34, Pages 389-399, 2017.
- [19] Harpaz, Iris Mironi, Photopolymerization of cell-encapsulating hydrogels: Crosslinking efficiency versus cytotoxicity, *Acta Biomaterialia*, 8, 1838-1848, 2012.
- [20] O. Guaresti, Synthesis of stimuli-responsive chitosan-based hydrogels by Diels-Aldercross-linking 'click' reaction as potential carriers for drug administration, *Carbohydrate Polymers*, 183, 278-286, 2018.
- [21] Yangling Li, A biodegradable starch hydrogel synthesized via thiol-ene click chemistry, *Polymer Degradation and Stability*, PDST 8017, 2016.
- [22] Bai, Ruobing, Fatigue fracture of tough hydrogels, *Extreme Mechanics Letters*, 15, 91-96, 2017.
- [23] Wei, Lingyu, Thermo-sensitive polypeptide hydrogel for locally sequential delivery of two-pronged antitumor drugs, *Acta Biomaterialia*, 58, 44-53, 2017.
- [24] Ma, Xuebin, Injectable hydrogels based on the hyaluronic acid and poly ( $\gamma$ -glutamic acid) for controlled protein delivery, *Carbohydrate Polymers*, 179, 100-109, 2018.
- [25] Hu, Liefeng, pH-sensitive carboxymethyl chitosan hydrogels via acid-labile ortho ester linkage for potential biomedical applications, *Carbohydrate Polymers*, 178, 166-179, 2017.
- [26] Barba, Bin Jeremiah D, Hemostatic potential of natural/synthetic polymer based hydrogels crosslinked by gamma radiation, *Radiation Physics and Chemistry*, 118, 111-113, 2016.
- [27] Gyles, DesireeAlesa, A review of the designs and prominent biomedical advances of natural and synthetic hydrogel formulations, *European Polymer Journal*, 88, 373-392, 2017.
- [28] Nur, Mokhamad, Can natural polymers assist in delivering insulin orally, *International Journal of Biological Macromolecules*, 103, 889-901, 2017.
- [29] Cicha, Iwona, Biofabrication of vessel grafts based on natural Hydrogels, *Biomedical Engineering*, 2, 83-89, 2017.
- [30] خویی، سپیده، هیدروژل‌ها به عنوان حامل در سامانه های دارورسانی کنترل شده، فصلنامه علمی-ترویجی، سال دوم، شماره ۴، صفحه ۲۷-۱۶، ۱۳۹۱.
- [31] Vedadghavami, Armin, Manufacturing of hydrogel biomaterials with controlled mechanical properties for tissue engineering applications, *Acta Biomaterialia*, ACTBIO 4995, 2017.
- [32] Abdul Haq, Muhammad, Mechanical properties of PNIPAM based hydrogels: A review, *Materials Science and Engineering C*, 70, 842-855, 2017.
- [33] Abdollahi, Reza, Thermal and mechanical properties of graphene oxide nanocomposite hydrogel based on poly (acrylic acid) grafted onto amylose, *Polymer Degradation and Stability*, 147, 151-158, 2018.
- [34] Li, Haipeng, Carbon nanotube-reinforced mesoporous hydroxyapatite composites with excellent mechanical and biological properties for bone replacement material application, *Materials Science and Engineering C*, 77, 1078-1087, 2017.
- [35] Naahidi, Sheva, Biocompatibility of hydrogel-based scaffolds for tissue engineering applications, *Biotechnology Advances*, JBA 7127, 2107.
- [36] Yang, Jingzhou, Cell-Laden Hydrogels for Osteochondral and Cartilage Tissue Engineering, *Acta Biomaterialia*, ACTBIO 4671, 2017.

- [37] Yingshan Zhou, Photopolymerized Maleilated Chitosan/Thiol-terminated Poly (vinyl alcohol) hydrogels as Potential Tissue Engineering Scaffolds, carbohydrate polymers, CARP 13159, 2018.
- [38] Kim, Min Hee, Injectable methylcellulose hydrogel containing silver oxide nanoparticles for burn wound healing, Carbohydrate Polymers, 181, 579-586, 2018.
- [39] Namazi, Hassan, Antibiotic loaded carboxymethylcellulose/MCM-41 nanocomposite hydrogel films as potential wound dressing, International Journal of Biological Macromolecules, BIOMAC 5672, 2015.
- [40] Kamoun, Elbadawy A, A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings, Journal of Advanced Research, JARE 510, 2017.
- [۴۱] عبداللهی پینوندی، میترا، بررسی بارگذاری و رهایش داروی فلووکسامین در هیدروژل ساخته شده با فراصوت دهی، مجله علوم و تکنولوژی پلیمر، سال بیست و هشتم، شماره ۳، صفحه ۲۳۲-۲۲۵، ۱۳۹۳.
- [۴۲] گنجی، فریبا، رهایش آهسته ی پیریدوستیگمین بروماید از هیدروژل قابل تزریق و حساس به دمای کیتوسان در شرایط برون تنی، مجله مهندسی پزشکی زیستی، دوره هشتم، شماره ۳، ۲۶۰-۲۴۹، ۱۳۹۳.
- [43] Bakhsheshi-Rad, H.R, Novel nanostructured baghdadite-vancomycin scaffolds: In-vitro drug release, antibacterial activity and biocompatibility, Materials Letters, 209, 369-372, 2017.
- [44] Xinming, Li, Polymeric hydrogels for novel contact lens-based ophthalmic drug delivery systems: A review, Contact Lens & Anterior Eye, 31, 57-64, 2008.
- [45] Kirchof, Susanne, Hydrogels in ophthalmic applications, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 95, 227-238, 2015.