

مروری بر هیدروژل‌ها، خواص و کاربرد آن‌ها در پزشکی

نرجس کویایی^۱، مهدی طاقه دلشاد^۲، احمدرضا قاسمی امینه^۲

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

Properties and Applications of Hydrogels in Medicine: A Review

N. Koupaei^{1*}, M. Taghe Delshad², A. Ghasemi Amineh²

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 زیست‌موادی 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 ($-NH_2$) و سولفات ($-SO_3H$) 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

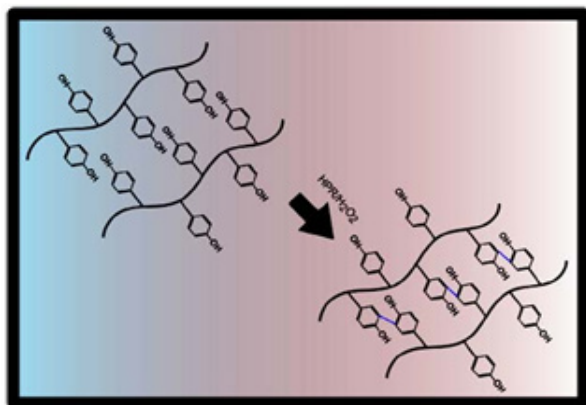
پلیمریزاسیون نوری یکی از روش‌های اتصال عرضی شیمیایی در تشکیل هیدروژل‌ها می‌باشد که دارای مزایایی از جمله انرژی کم و عدم نیاز به حلال برای انجام واکنش می‌باشد. در این روش از پلیمرهای آبدوست که دارای مولکول‌های حساس به نورند، استفاده می‌شود. به هنگام در معرض قرار دادن محلول پلیمری به وسیله تاباندن اشعه 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

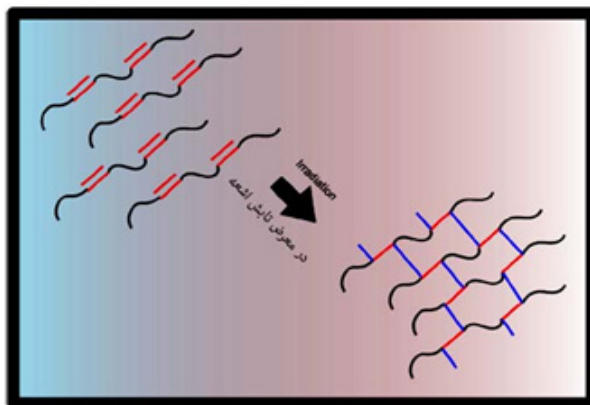


شکل ۲: مکانیسم شماتیک از واکنش‌های آنزیمی [۱۵].

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 واکنش های اتصال عرضی شیمیایی

علاوه بر مطالب گفته شده در بخش های قبل، دیگر روش های اتصال عرضی شیمیایی نیز برای ساخت هیدروژل ها در مصارف پزشکی مورد کاربرد قرار گرفته است که این روش ها شامل واکنش های سنتز دی سولفید، واکنش های اپوکسی، اتصال عرضی زنجیر و اتصال شیمیایی لیگاند می باشد. اگرچه این راهکارها احتیاجات اساسی برای تشکیل هیدروژل نظیر بازده شیمیایی بالا و شرایط مطلوب واکنش را در شرایط آب دوست فراهم می کند، با این وجود هنوز محدودیت هایی 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

هیدروژل های تشکیل یافته از طریق اتصال فیزیکی را می توان به وسیله تغییر در نیروهای درون مولکولی نظیر برقراری پیوند هیدروژنی، برهم کنش آب گریزی و نیروی یونی الکترواستاتیکی بدست آورد. به دلیل جلوگیری از افزایش احتمالی سمی بودن اتصال دهنده عرضی در روش شیمیایی، این روش آماده سازی هیدروژل ها را با فرایندهای ساده و ایمن امکان پذیر می سازد. روش های اتصال عرضی فیزیکی شامل روش های یونی، روش های وابسته به دما و روش های وابسته به pH برای اتصال عرضی می باشند [۲۰].

۲-۲-۱- اتصال عرضی یونی

از جمله روش های فیزیکی اتصال عرضی، واکنش اتصال عرضی یونی بدون تشکیل پیوند کووالانسی بین زنجیره های پلیمرها می باشد، که در این روش از عامل اتصال عرضی یونی برای تشکیل ژل استفاده می شود [۱۳۶]. از این روش برای دستیابی به چقرمگی بالا برای هیدروژل ها استفاده می گردد [۲۲]. آلزینات از پلی ساکاریدهای طبیعی می باشد و محلول پلیمری آن در برابر کاتیون های دو ظرفیتی مانند Ca^{2+} توانایی تشکیل ژل را دارد. این یون ها منجر به پیوند گروه های گلوکونیک اسید در زنجیره آلزینات و تشکیل پیوندهای یونی در داخل زنجیره پلیمری می شود. هیدروژل های آلزینات به طور معمول به عنوان ECM استفاده می شوند. اخیراً محققین بر روی بهینه کردن زمان ژل شدن، خواص مکانیکی آن ها و همچنین بهبود برهم کنش های زیستی تاکید کرده اند. می توان با کنترل نمودن پارامترهایی نظیر وزن مولکولی، غلظت آلزینات و کلسیم و ترکیب آلزینات در هیدروژل ساخته شده، آن ها 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 می توان به کیتوسان اشاره نمود که از آن در کاربردهایی نظیر رهایش دارو استفاده شده است [۷].

۲-۲-۲- روش های وابسته به دما

دما پارامتر مهمی در تشکیل هیدروژل ها به روش اتصال عرضی فیزیکی می باشد. هیدروژل های حساس به دما، در دمای پایین به حالت مایع و در دمای بدن به حالت ژل در می آیند [۲۳]. پلیمرهای محلول در آب، دارای خاصیت ژل شدن تحت تغییرات دمایی هستند که از این هیدروژل ها، برای کاربردهای مهندسی بافت استفاده شده است. این هیدروژل ها نیازی به هیچ گونه تحریک کننده شیمیایی برای تشکیل خود ندارند. نقطه ژل شدن آن ها می توان در دمای نزدیک به دمای طبیعی بدن تنظیم شود، بنابراین می توانند به شکل مایع تزریق و در داخل بدن به شکل جامد درآیند. از هر دو نوع پلیمرهای طبیعی و مصنوعی در این روش استفاده می شوند. از میان پلیمرهای طبیعی می توان به مشتقات سلولز، کیتوسان و ژلاتین اشاره نمود و از پلیمرهای مصنوعی می توان به پلی ان-ایزوپروپیل آکریل امید (PNIPAAm) و کوپلیمرهایش و نیز پلوکسامر اشاره نمود. تحقیقات اخیر، بر روی استفاده از کوپلیمرهای PNIPAAm در کاربردهای مهندسی بافت برای رهایش کندروسیت ها و فاکتورهای رشد متمرکز گردیده است. همچنین پلوکسامرها نیز برای مهندسی بافت ریه آزمایش شده اند. ژل شدن فیزیکی پلوکسامر همراه با یک عامل اتصال دهنده عرضی شیمیایی به منظور بهبود خواص مکانیکی برای محبوس کردن سلول ها استفاده شده است [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- روش های وابسته به pH

ویژگی pH یک پارامتر قابل توجه محیطی می باشد که می تواند به عنوان عامل تحریک کننده هیدروژل ها مورد استفاده قرار گیرد زیرا هر موضعی از بدن انسان به pH خاصی مرتبط است [۱۵]. در میان هیدروژل های پاسخگو به محرک، هیدروژل های حساس به pH به طور گسترده در مطالعات و تحقیقات استفاده شده اند. هیدروژل های حساس به pH به صورت دینامیکی توانایی متورم شدن و انقباض را با توجه به pH متوسط محیط اطراف خود دارا می باشند. یک ویژگی معمول هیدروژل های حساس به pH حضور گروه های اسیدی جانبی می باشد که می تواند در pH مشخص یونی شود. هیدروژل های حساس به pH به دلیل دارا بودن توانایی تحریک شدن و پاسخ دادن به تغییرات محیطی، به طور گسترده در کاربردهای پزشکی نظیر سیستم های کنترل شده رهایش دارو و درجه های قلبی مورد استفاده قرار گرفته اند. در بعضی کاربردها مخصوصاً رهایش دارو هیدروژل ها

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 تامین 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

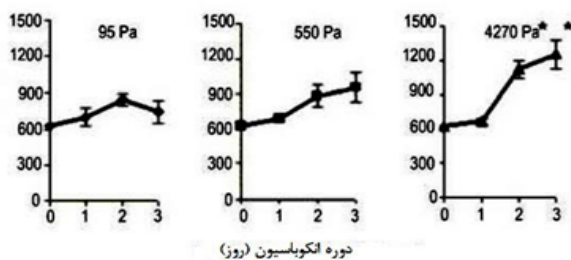
هیدروژل های طبیعی، آن دسته از ژل هایی هستند که پلیمرشان از منابع طبیعی به دست می آید. استفاده از پلیمرهای طبیعی برای تشکیل هیدروژل دارای مزایایی از جمله زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری و غیر سمی بودن می باشد. استفاده از پلیمرهای طبیعی در ساخت هیدروژل وابسته به هدف استفاده زیست مواد است. برای مثال هیدروژل 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 آنژیومی، 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

هیدروژل های تزریقی شیمیایی دارای خواص مکانیکی بهتر و ثبات و دوام طولانی مدت نسبت به هیدروژل های فیزیکی هستند، اما استفاده از عامل های اتصال عرضی سمی در هیدروژل های شیمیایی برای آماده سازی می تواند تاثیر منفی بر روی زیست سازگاری داشته باشد، در حالیکه در هیدروژل های فیزیکی برهمکنش های فیزیکی-شیمیایی برقرار شده و در آن ها از چنین آغازگر های سمی اجتناب می کنند [۶]. خواص مکانیکی هیدروژل، یکی از پارامتر های مهم برای طراحی مهندسی هیدروژل برای کاربردهای پزشکی در نظر گرفته می شوند. در زمینه مهندسی بافت، خواص مکانیکی داربست در هر دو مقیاس ماکروسکوپی و میکروسکوپی نقش مهمی در تنظیم رفتار سلول دارند. سیگنال های بیومکانیکی و برهمکنش های بین سلول ها و ECM به طور مستقیم بر روی شکل سلول ها تاثیر گذار است. برای مثال، سفتی ECM بر فیبروبلاست های پوستی انسان بالغ تاثیر می گذارد. همچنین سلول هایی که در معرض زیر لایه های محکم تر قرار دارند، مدول الاستیک بالاتری را در غشای پلازما با یک اسکلت سلولی بهتر سازماندهی می کنند. علاوه بر این، سلول های کشت شده بر روی زیر لایه های سفت تر در مقایسه با زیر لایه های نرم تر سرعت تکثیر و مهاجرت بیشتری دارند. خواص مکانیکی زیست موادهای هیدروژل در درجه اول با استفاده از تئوری های کشسانی مستقل از زمان و ویسکوالاستیکی وابسته به زمان برای تحلیل ساختار هیدروژل و تخمین میزان اتصال عرضی موثر تعریف می شود (شکل ۴) [۳۱].

هیدروژل PNIPAAm که توسط روش پلیمریزاسیون رادیکال آزاد تهیه شده است بسیار ضعیف است و نمی توان برای تعیین خواص مکانیکی آن ها از روش های شناسایی استاندارد مکانیکی استفاده کرد. برخی از پارامتر های موثر بر روی خواص مکانیکی هیدروژل ها عبارت است از غلظت مونومر اولیه، مقدار عامل اتصال دهنده عرضی، دمای پلیمریزاسیون، درجه تورم در زمان اندازه گیری و روش اندازه گیری آن. این امر مقایسه دقیق هر پارامتر مکانیکی را بسیار دشوار می سازد [۳۲].

رضا عبداللهی و همکارانش به منظور افزایش خواص مکانیکی PAA پیوند داده شده با آمیلوز از اکسید گرافن استفاده کردند. آن ها معتقدند که اکسید گرافن به علت نسبت ابعاد گسترده و استحکام مکانیکی متمایز، دارای اثر تقویت مناسب برای خواص کششی می باشد. شکل

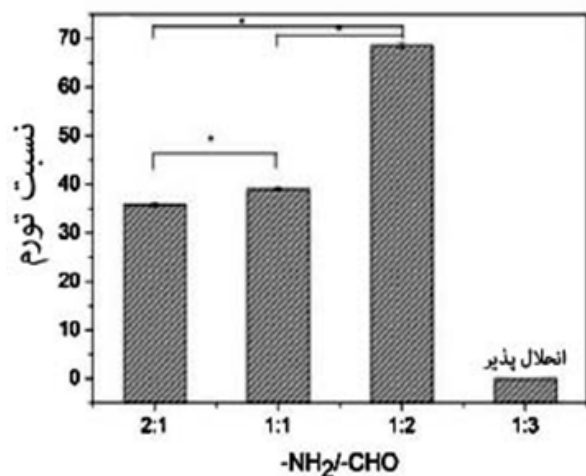


شکل ۴: نمودار مقایسه سفتی هیدروژل نسبت به تکثیر سلولی [۳۱].

تورم بالا بوده و بالاترین میزان تورم می تواند به ۷۰٪ برسد. شکل ۳ نشان می دهد 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 پلی گلوتامین 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 آن ها نشان داد نسبت مولی NH_2/CHO می تواند 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 پلیمر های حساس به pH (به عنوان مثال پلی آکریل اسید (PAA)) به منظور رهایش کنترل شده عوامل دارویی استفاده شده است. وزن مولکولی یک پلیمر و اتصال عرضی بین دو نقطه، مهمترین ویژگی هایی است که رفتار تورم، سرعت رهایش دارو و نفوذپذیری اکسیژن را کنترل می کند [۱۴].

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



شکل ۳: شکل ۳: نسبت تورم هیدروژل های آدیپیک اسید دهیدراته/پلی گلوتامین اسید و هیالورونیک اسید [۲۴].

هیدروژل های طبیعی مشابه ECM هستند، زیست سازگارشان بیشتر از هیدروژل های مصنوعی می باشد. ساختار هیدروژل باید با سلول ها، بافت ها و مایع های بدن سازگار باشد، غیر سمی و غیر سرطانی باشد و نباید واکنش های فیزیولوژیکی یا التهابی مزمن را پس از تخریب آن ایجاد کند [۶].

۵- کاربرد هیدروژل ها در پزشکی

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

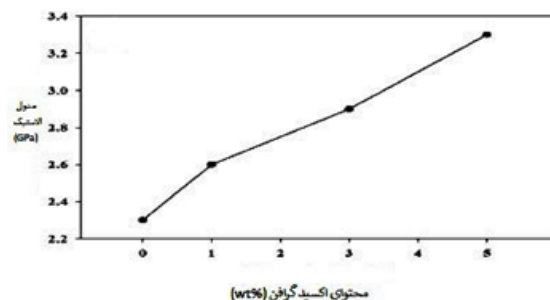
۵-۱- مهندسی بافت

هیدروژل های شبکه های پلیمری بسیار هیدراته شبیه به ECM هستند که توجه زیادی را برای کاربردهای مهندسی بافت و پزشکی احیا کننده به سمت خود جلب کرده اند. تا به امروز انواع مختلفی از هیدروژل های مشتق شده از پلیمرهای طبیعی یا ترکیبی، برای بازسازی رابط های استئوکور دارای نقص یا بافت های غضروف مفصلی استفاده شده اند. آلژینات یکی از پلیمرهای پلی ساکارید طبیعی است که معمولاً از جلبک دریایی قهوه ای و باکتری های مختلف به دست می آید. یکی از ویژگی های منحصر به فرد آلژینات، توانایی اتصال عرضی فیزیکی توسط کاتیون های دو ظرفیتی مانند Ca^{2+} در دمای اتاق است، که آن را در روش های مختلف بیوتکنیک از جمله قالب گیری، اسپری یا پاشیده شدن و پرینت سه بعدی بسیار مفید می سازد. هیدروژل های 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 می گیرند. آلژینات همچنین برای ارائه سلول های اولیه استخوان از جمله سلول های بنیادی مزانشیمی (MSC_S) برای بازسازی استخوان استفاده می شود. MSC_S کپسوله شده می توان 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 زباله های صنایع دریایی به دست می آید. 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 می شود می تواند

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

۴-۳- خواص بیولوژیکی

از خصوصیات ضروری هیدروژل های تزریقی برای کاربردهای مختلف پزشکی می توان 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 می شود [۶]. ژائو و همکاران در مطالعات متعددی تلاش کرده اند تا با استفاده از ترکیب روش های 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 می تواند با تغییر زمان نوردی تغییر کند [۳۳]. برای تقلید از بافت های 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 می کند، بلکه یک سطح مرطوب و ناهموار را نیز نشان می دهد که ویژگی های 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 سلول ها بدون ایجاد سمیت یا واکنش های 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].

۲-۵- زخم‌پوش

مین هه 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]. حسن نمازی 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 نفوذ پذیری 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°C به میزان قابل توجهی تغییر نکرد. پس می توان نتیجه گرفت که محلول کیتوسان بدون نمک گلیسرول فسفات حساسیت دمایی ندارد و برای مدت زمان طولانی در دمای 37°C بدون تغییر فاز باقی مانده است. اما، در محلول کیتوسان/گلیسرول فسفات با گذشت زمان در دمای 37°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 می شود، نقطه‌ی تشکیل ژل است. این آزمایش نشان داده است افزودن نمک گلیسرول فسفات به محلول کیتوسان باعث کاهش پایداری این محلول در دمای 37°C شده و در یک مدت زمان کوتاه از حالت محلول به حالت ژل تغییر فاز داده است [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 نشده است. بنابراین می توان گفت که عفونت باکتریایی در مراحل اولیه عفونت استخوان می تواند با داربست بغدادیت/وانکومایسین کنترل شود [۴۳].

۵-۴- لنزهای تماسی

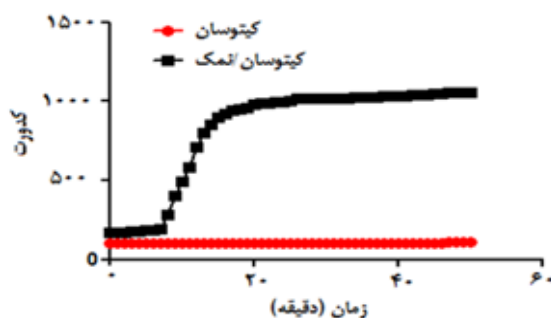
استفاده از هیدروژل‌ها به سال ۱۹۶۰ بر می‌گردد، زمانی که ویچترل و لیم استفاده از شبکه‌های آبدوست پلی (۲- هیدروکسی اتیل متاکریلات) به عنوان مواد لنز نرم معرفی کردند. این مواد از دهه ۱۹۶۰ برای کاربردهایی مانند لنزهای تماسی و لنزهای داخل چشمی به دلیل عدم واکنش بدن نسبت به جسم خارجی و نفوذپذیری بالای اکسیژن 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 داده است. 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 شده است. 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°C برای محلول‌های کیتوسان و کیتوسان/گلیسرول فسفات [۴۲].

استفاده شد [۴۵].

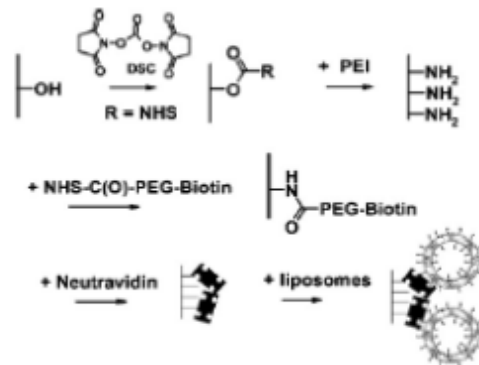
۶- نتیجه گیری

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 رهایش 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. رهایش 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 رهایش 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 زیست ماده جذاب برای کاربردهای مختلف پزشکی مطرح هستند.

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

- ۱: هیدروژل‌های پلیمری برای لنزهای معمولی برای جذب و رهایش 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 گنجانیدن 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 رهایش 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 (γ -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, Desiree Alesa, 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.