

هیدروژل های پاسخگو به محرک (مطالعه مروری)

محمدحسین کرمی^۱، مجید عبدوس^{۲*}، محمدرضا کلایی^۳، امید مرادی^۴

۱- پژوهشگر پسا دکتری، مهندسی پلیمر و شیمی، دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، مرکز تحقیقات فن آوری نانو،

دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، تهران

۲- دکتری شیمی، دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران

۳- دکتری، مهندسی پلیمر، گروه مهندسی پلیمر، دانشکده فنی و مهندسی و مرکز تحقیقات فن آوری نانو دانشگاه آزاد اسلامی

واحد تهران جنوب

۴- دکتری، شیمی فیزیک، گروه شیمی، دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرقدس، تهران

*phdabdouss44@aut.ac.ir

ارسال: خرداد ماه ۱۴۰۲ پذیرش: مرداد ماه ۱۴۰۲

چکیده

هیدروژل ها، شبکه های پلیمری اشباع از آب هستند که به دلیل تنوع ساختار در زمینه های گوناگون مانند مصارف پزشکی، داروسازی، جداسازی مولکول های زیستی یا سلول ها و زیست حسگرها استفاده می شوند. در سال های اخیر، به دلیل داشتن ساختار پایدار و انعطاف پذیر در پدیده های انتقال، به هیدروژل ها توجه بسیار شده است شبکه ی پلیمری هیدروژل های نانو کامپوزیتی در مقایسه با هیدروژل های مرسوم، دارای خواص ارتجاعی و رئولوژیکی بهبود یافته است. از هیدروژل ها برای رهایش هر دو داروی آبدوست و آبگریز استفاده می شود که میتوان به طور هم زمان هر دو داروی آبدوست و آبگریز را درون هیدروژل قرار داد. هیدروژل ها به دلیل دارا بودن ساختاری شبیه به ماتریس خارج سلولی و توانایی جذب آب در کاربردهای مختلف پزشکی از قبیل مهندسی بافت، لنزهای تماسی، زخم پو شها و رهایش عوامل درمانی استفاده میشوند. رهایش کنترل شده دارو به منظور حفظ غلظت درمانی بهینه دارو در خون است که باعث افزایش ماندگاری و مدت فعالیت داروهای با نیمه عمر کوتاه می شود. رهایش کنترل شده دارو موجب می شود که سرعت رهایش دارو برای داروهای با رهایش طولانی، مدت قابل پیش بینی و تکرار پذیر داشته باشد. این مقاله در مورد هیدروژل نانو کامپوزیت ها، خصوصیات و کاربرد آنها در زمینه توسعه سامانه های دارورسانی هدفمند می پردازد.

واژگان کلیدی: هیدروژل نانو کامپوزیت ها، دارو رسانی هدفمند، نانو حامل، رهایش دارو، شبکه ای شدن.

۱- مقدمه

رهایش کنترل شده دارو به منظور حفظ غلظت درمانی بهینه دارو در خون است که باعث افزایش ماندگاری و مدت فعالیت داروهای با نیمه عمر کوتاه می شود. رهایش کنترل شده دارو موجب می شود که سرعت رهایش دارو برای داروهای با رهایش طولانی، مدت قابل پیش بینی و تکرار پذیر داشته باشد. از مزایای این روش به کاهش عوارض جانبی دارو، نیاز به مصرف مکرر دارو، اتلاف مصرف دارو و بهبود شرایط درمانی اشاره کرد که در نهایت منجر به بالا بردن کیفیت زندگی برای بیماران خواهد

شد [۱]. تفاوت در حلالیت داروها به ویژه برای داروهایی که دارای حلالیت کم در محلولهای آبی می باشند، یکی از معضلاتی است که پژوهشگران در زمینه دارورسانی با آن مواجه هستند. برای حل این مشکل در سیستم های دارو رسانی یکی از ابزار مفید استفاده از نانو ذرات حفره دار به دلیل ویژگی های منحصر به فردشان می باشد [۲]. نانو حامل های دارویی دسته ای از مواد نانو حفره دار بر پایه مواد مختلفی مانند پلیمرها، ذرات فلزی، لیپیدها، و ترکیبات مزدوج شده دارویی هستند که بسته به روش سنتز و تهیه آنها می توان اندازه های متفاوت ذرات در اشکال متفاوت تولید نمود [۳]. هیدروژل ها شبکه های سه بعدی از پلیمرهای آبدوست هستند که قابلیت جذب مقدار زیادی آب را دارند. هیدروژل ها را می توان به صورت شیمیایی و یا فیزیکی شبکه ای کرد. به وسیله چگالی شبکه ای شدن، ساختار پر از منفذ هیدروژل ها، کنترل می شود. به دلیل محتوای زیاد آب، زیست سازگاری، کشش سطحی کم و خواص مکانیکی مشابه این ژل ها با بافتهای بدن انسان، می توان از هیدروژل ها برای اهداف رهایش دارو و مهندسی بافت استفاده کرد [۴]. از هیدروژل ها برای رهایش هر دو داروی آبدوست و آبگریز استفاده می شود. می توان به طور هم زمان هر دو داروی آبدوست و آبگریز را درون هیدروژل قرار داد. به عنوان مثال، از هیدروژل حساس به دما و pH به مانند آمینو استر یورتان برای کنترل رهایش داروی ضد سرطان و آبدوست دوکسوروبین استفاده می شود [۵].

اخیرا توجه پژوهشگران به هیدروژل های پاسخگو به شرایط بیولوژیکی افزایش یافته است. با استفاده از این نوع هیدروژل ها که هیدروژل های قابل تزریق نیز نامیده می شوند، بیمار از عوارض ناشی از عمل جراحی از نظیر درد و التهاب رهایی می یابد. هیدروژل های قابل تزریق از نوع هیدروژلهایی هستند که از طریق تزریق ترکیبات هیدروژلی در محل مورد نظر در بدن انسان و با توجه به شرایط بیولوژیکی تهیه می شوند [۵]. در چنین رهایش دارویی و یا سیستم هایی، محلول پلیمری به صورت مایع به بدن تزریق شده و با استفاده از عوامل اتصالات عرضی فیزیکی و شیمیایی به هیدروژل جامد تبدیل می شود [۶]. تغییرات دما، pH، حضور یونها و تابش اشعه ماوراء بنفش از عوامل محرک برای تشکیل هیدروژلها می باشد. فرآیند اتصال عرضی بر روی عواملی همچون مقاومت در برابر گرما و حلال، استحکام مکانیکی، و جرم مولکولی تاثیر گذار است. هر دو نوع اتصال عرضی شیمیایی و فیزیکی باعث ایجاد ساختار سه بعدی هیدروژل می شود که اجازه محبوس شدن دارو و رهایش آنها از ساختار را فراهم می سازد [۷]. این مقاله مروری، در مورد هیدروژل نانو کامپوزیت ها، خصوصیات و کاربرد آنها در زمینه توسعه هدفمند سامانه های دارورسانی می پردازد.

۲- انواع نانو ذرات در نانو حامل های دارویی

۲-۱- نانو ذرات پلیمری

نانومتر به طور عمومی به ذراتی گفته می شود که اندازه های ذرات ۱ تا ۱۰۰ نانومتر باشد. مواد نانو متخلخل بسیار متنوع هستند و دارای حفره هایی کمتر از ۱۰۰ نانومتر می باشند. مساحت ویژه بالا، و دارا بودن حفره هایی با حجم زیاد، از ویژگی های خواص منحصر به فرد این نانو ذرات می باشد [۸]. مواد نانو حفره براساس اندازه حفره شامل سه گروه میکرو حفره (اندازه حفرات کمتر از ۲ نانومتر)، مزو حفره (اندازه حفرات بین ۲ تا ۵۰ نانومتر) و ماکرو حفره ها (اندازه حفرات بزرگتر از ۵۰ نانومتر) می باشند. پلیمرهای به کار رفته در رهایش کنترل شده دارو باید دارای مشخصه های خاصی مانند زیست سازگاری مناسب، غیر سمی بودن، ساختار مناسب فیزیکی و نیمه عمر دلخواه باشند [۹].

۲-۲- نانو ذرات فلزی

از ذرات مختلفی از جنس فلزات متعدد تولید شده اند که طلا و نقره پر کاربردترین آنها محسوب می شوند. این ذرات کاربردهای وسیع و گوناگونی در امر دارورسانی، تشخیص بیماریها، زیست حسگرها و غیره دارند. از ویژگی های خاص نانو ذرات فلزی، تغییر رفتار نوری آنها با تغییر اندازه ذرات است بدین معنی که نانوذرات با اندازه های مختلف، رنگهای متفاوتی را در طول موجهای مرئی از خود نشان می دهند [۱۰].

۲-۳- نانو ذرات لیپیدی

این نانو ذرات بر پایه لیپید (چربی) طراحی و سنتز می شوند که دارای دو بخش آبگریز و آبدوست هستند و نانو ذرات لیپیدی جامد عضو مهمی از این گروه می باشد. نانو ذرات لیپیدی دارای اندازه های کمتر از ۱ میکرومتر می باشند و از این نانو ذرات میتوان برای حمل داروهایی با حلالیت بسیار کم در محیط آبی استفاده نمود تا مواد دارو در مدت زمان مشخصی رهایش کرده و با روش های مختلف مانند روش خوراکی، تزریقی و غیره به موضع مورد نظر برسانند [۱۱]. این ترکیبات کلونیدی، در مایعات بیولوژیکی بدن انسان بسیار پایدار می باشند. نوع جنس نانو ذرات لیپیدی، قابلیت محافظت مواد تشکیل دهنده خود در برابر تخریب های شیمیایی را دارد. نانو ذرات لیپیدی در پوسته چند لایه می تواند شامل لسیتین، ترهالوز و سلوتول باشد که مجموع آنها علاوه بر پایداری موجب سازگار با محیط شیمیایی بدن بوده و دارو را در در این محیط بدن انسان به آسانی رهایش می کند و در نتیجه، دارو درون روغن هسته های کلونیدی حل می شود. به نظر می رسد که کور کومین به کار رفته در نانوامولسیون ها پراکندگی بهتری نسبت به کور کومین خام دارد. به عنوان مثال، حلالیت کور کومین از حدود ۰/۳۹ میکروگرم در میکرولیتر به ۰/۵۴۸ میلی گرم در میکرولیتر (۱۴۰۰ برابر) پس از فرموله شدن در یک نانوامولسیون با اندازه قطره ۱۱۴ نانومتر افزایش می یابد [۱۲]. آنو چاپریدا و همکاران در سال ۲۰۱۲، مشاهده کردند که وقتی مقدار کور کومین اعمال شده از ۱۵ به ۲۴۰ میلی گرم افزایش یافت، قطر قطره نانوامولسیون از ۴۸ به ۷۸ نانومتر افزایش می یابد. کپسوله کردن کور کومین در نانوامولسیون ها به طور قابل توجهی ذخیره سازی و پایداری شیمیایی کور کومین تحت تنش های محیطی مختلف را بهبود می بخشد، که در فرآیند محصولات زیستی از جمله تجزیه اکسیداسیون^۱، pH متغیر و قدرت یونی، عملیات حرارتی و تابش UV رایج است. لی و همکارانش در سال ۲۰۱۶ پایداری تابش UV را در مقایسه با میزان سرعت تخریب کور کومین بین کور کومین کپسوله شده در یک نانو امولسیون متشکل از روغن MCT، Tween80 و لیسیتین^۲ و بدون لیسیتین، با پوشش کیتوزان ارزیابی کردند. نتایج نشان داد که هیچ تفاوت قابل توجهی بین نمونه های امولسیونی تا ۲۴ ساعت اصلاح بوسیله تابش UV وجود نداشت [۱۳-۱۵].

این یافته ها نشان می دهد که کور کومین کپسوله شده بسیار پایدار است و به راحتی در طول دوره نگهداری و قبل از ورود به دستگاه گوارش از سیستم گوارش آزاد نمی شود. اما هنوز هم تنش های شدیدی در مقابل سیستم گوارش وجود دارد، از جمله وجود املاح و مخاط در بزاق و در نتیجه pH پایین، قدرت یونی بالا، شرایط برشی و لیپاز معده^۳ که می تواند باعث تجمع و ناپایداری نانو قطره ها شود. بنابراین، قابلیت نانوامولسیون به عنوان یک سیستم تحویل موثر برای محافظت از کور کومین کپسوله شده باید در طول عبور از دهان و معده تا زمانی که به اندام هدف (روده کوچک) برسد، حفظ شود [۱۵-۱۸].

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 لها بایستی زیست سازگار، زیست تخریب پذیر و در بعضی از کاربردها که هیدروژل در تماس با خون است بایستی خون سازگار باشند [۲۰].

۳-۱- هیدروژل های طبیعی

هیدروژل های طبیعی، آن دسته از ژلهایی 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 میشوند بایستی زیست سازگار، زیست تخریب پذیر و غیر سمی باشند [۲۱]. پلیمرهای طبیعی شامل پلی ساکاریدها و

¹ oxidative degradation

² lecithin

³ gastric lipase of the stomach

پروتئینها 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 آنها 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 [۲۲-۲۴]. از جمله هیدروژل‌های 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 بافتهای عروقی بهره برده اند. ژلاتین را می توان برای ساخت رگهای مصنوعی مورد کاربرد قرار داد و از فیبرین میتوان برای مهندسی بافت و همچنین به عنوان ماده ای چسبنده و ضد انعقاد در طی عمل جراحی استفاده کرد [۲۵].

۳-۲- هیدروژل های مصنوعی

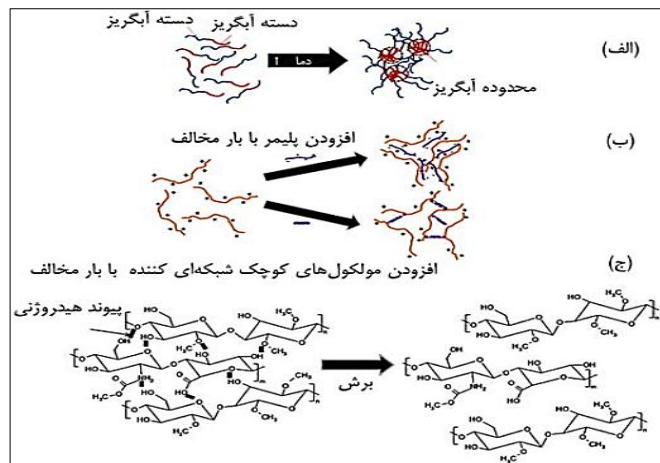
هیدروژل های مصنوعی از پلیمرهای سنتزی نظیر پلی آمیدها یا پلی اتیلن گلیکول (PEG) به دست می آیند. اخیرا از پلیمرهای سنتزی به عنوان جانشینی برای پلیمرهای طبیعی در ساخت هیدروژل به دلیل مزایایی نظیر طول عمر زیاد، استحکام ژل و توانایی بیشتر در جذب آب استفاده شده است [۲۶]. پلیمرهای سنتزی که برای ساخت هیدروژل مورد استفاده قرار می گیرند در کاربردهای مختلف پزشکی استفاده می شوند [۲۷]. پلیمرهای سنتزی آبتگریز بوده و از لحاظ ساختار مکانیکی و شیمیایی نسبت به پلیمرهای طبیعی مطلوبتر می باشند. از جمله این پلیمرها می توان به پلی آکریل آمید و مشتقات آن، پلی وینیل الکل و پلی اتیلن گلیکول اشاره کرد. پلی اتیلن گلیکول از معروف ترین پلیمرهای مورد استفاده برای هیدروژل‌های سنتزی در کاربردهای مختلف پزشکی از قبیل رهایش دارو، مهندسی بافت، پروتزه‌های استخوانی و زخم پوشها می باشد. این پلیمر به دلیل خواصی نظیر زیست سازگاری، عدم تحریک سیستم ایمنی و مقاوم بودن در برابر جذب سطحی پروتئینها برای کاربردهای مختلف پزشکی مورد استفاده قرار می گیرد. به تنهایی توانایی تشکیل ساختار شبکه های غیر محلول را می باشد. با این حال اضافه کردن گروه های عاملی به آن سبب بهبود اتصال عرضی در ساختار شبکه هیدروژلها می گردد [۲۷-۳۰].

۴- تقسیم بندی هیدروژلها

هیدروژل ها بر اساس ویژگی های گوناگون آنها به گروههای مختلف تقسیم می شوند. در این میان، تقسیم بندی بر مبنای نوع شبکه ای شدن از اهمیت خاصی برخوردار است.

۴-۱- شبکه ای شدن فیزیکی

در ژل های شبکه ای شده به طور فیزیکی، پیوند کووالانسی بین زنجیرها برقرار نیست و برهمکنش های بین زنجیرها نقش اتصال بین آنها را بر عهده دارند [۳۱]. برهمکنش بین بخش های آبتگریز و افزون بر آن، برهم کنش بین بارهای مخالف و پیوند هیدروژنی بین زنجیرها، از جمله برهمکنش هایی است که می تواند بین زنجیرهای پلیمر رخ دهد (شکل ۱).



شکل ۱- سازوکار های ژل شدن فیزیکی: (الف) برهم کنش های آبتگریز، (ب) برهم کنش بین بارهای مخالف، (ج) پیوند هیدروژنی

۴-۲- شبکه ای شدن شیمیایی

در این گونه هیدروژل ها پیوند کووالانسی بین زنجیرها برقرار است. پیوند کووالانسی از پیوند غیر کووالانسی قویتر است و پایداری مکانیکی بسیار خوبی ایجاد می کند [۳۲].

۴-۳- شبکه ای شدن پلیمر در مجاورت ریزمولکول های شبکه ای کننده

مولکول های کوچک شبکه ای کننده می توانند هیدروژل های شبکه ای تولید کنند به عنوان مثال، هیدروژل های دکستران-تیرامین^۱ و هیالورونیک اسید-تیرامین^۲ که با استفاده از پراکسیداز ترب کوهی^۳ و هیدروژن پراکسید به عنوان عامل شبکه ای کننده تهیه می شوند [۳۳].

سرم انسانی آلبومین به شکل استری فعال شده تارتاریک اسید شبکه ای می شود و یک هیدروژل برای رهایش دکسورویسین تولید می کند. از دارو نیز می توان به عنوان عامل شبکه ای کننده برای ساخت هیدروژل استفاده کرد. مثلاً پریماکوئین^۴ که یک داروی دوآمین است، برای شبکه ای کردن صمغ عربی اکسید شده به وسیله پریدات از راه واکنش بین گروه های آمین دارو و گروه های آلدهید پلیمر به کار می رود [۳۴-۳۶].

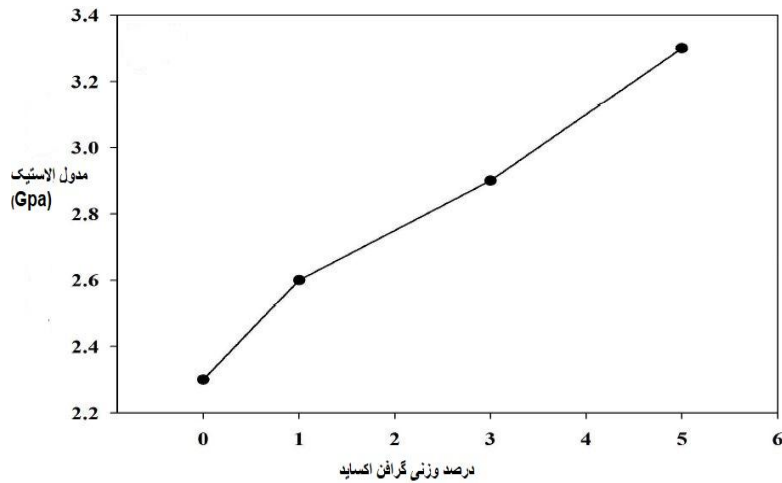
این روش زمانی کاربرد دارد که دارو حداقل دارای دو گروه عاملی باشد. از مضرات استفاده از ریزمولکول ها به عنوان عامل شبکه ای کننده سمیت آنهاست. ممکن است پس از سنتز هیدروژل، مقداری از مولکول های واکنش نکرده در سامانه باقی بماند. برای مثال، گلو تار آلدهید^۵ برای ساختن هیدروژل های بر پایه کربوهیدرات استفاده می شود [۳۳].

۵- خواص مکانیکی هیدروژل ها

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 آنها از چنین آغازگر های سمی اجتناب می کنند. 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. خواص مکانیکی زیست موادهای هیدروژل در درجه اول با استفاده از تئور یهای کشسانی مستقل از زمان و ویسکوالاستیکی وابسته به زمان برای تحلیل ساختار هیدروژل و تخمین میزان اتصال عرضی موثر تعریف می شود [۳۵].

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. رضا عبداللهی و همکارانش به منظور افزایش خواص مکانیکی پلی آکرلیک اسید پیوند داده شده با آمیلوز از اکسید گرافن استفاده کردند [۳۲]. آنها معتقدند که اکسید گرافن به علت نسبت ابعاد گسترده و استحکام مکانیکی متمایز، دارای اثر تقویت مناسب برای خواص کششی می باشد. شکل ۲، خواص مکانیکی پلی آکرلیک اسید پیوند داده شده با آمیلوز پیوند داده شده با درصد های وزنی مختلف گرافن اکساید مشاهده می کنید.

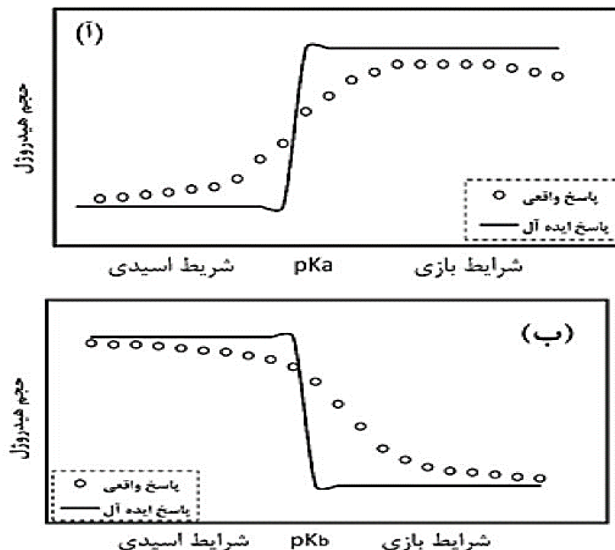
1 Dextran-tyramine
2 Hyaluronic acid-tyramine
3 Horseradish peroxidase
4 Primaquine
5 Glutaraldehyde



شکل ۲- خواص مکانیکی پلی آکرلیک اسید پیوند داده شده با آمیلوز با درصد های وزنی مختلف گرافن اکساید

۶- هیدروژل های نانوکامپوزیت پاسخ گو به محرک

پلیمرهای پاسخگو به محرک در پاسخ به تغییرات شرایط محیطی، تغییرات فیزیکی و شیمیایی ناگهانی نشان می دهند. این نوع پلیمرها با، اسامی دیگری مانند هوشمند یا حساس به محیط نیز شناخته می شوند. عملکرد مواد هوشمند دارای سه بخش اصلی دریافت تغییر در شرایط محیطی، فراورش اطلاعات دریافتی و در نهایت ارائه پاسخ در برابر محرک است. محرک های فیزیکی شامل نور، فشار، دما، میدان های الکتریکی میدان های مغناطیسی و تنش مکانیکی هستند، که برهم کنش های مولکولی در نقاط بحرانی را تغییر می دهند [۳۲]. گروه های یونی و عوامل شیمیایی که برهم کنش های بین زنجیره های پلیمری یا بین زنجیره های پلیمری با حال در سطح مولکولی را تغییر داده و به صورت پاسخ، بروز خارجی می یابند. برخی از این هیدروژل ها توانایی پاسخ گویی به چند نوع محرک را در آن واحد دارند و این خصوصیت سبب می شود تا هیدروژل بتواند در شرایط محیطی مختلف و برای کاربرد های مختلف، بازدهی بهتری نشان دهد. کاربردهای زیستی هیدروژل های آنیونی و کاتیونی در شکل ۳، آورده شده است [۳۶].



شکل ۳- پاسخ هیدروژل حساس به pH الف) هیدروژل آنیونی ب) هیدروژل کاتیونی

۷- هیدروژل های نانوکامپوزیتی پاسخ گو به دما

هیدروژل های پاسخ گو به دما از محرک های مرسوم در طراحی سامانه های پاسخ گو به محیط است که در پاسخ گو به محرک در رسانش هیدروژل نانو کامپوزیت ها دارو، زیست مواد، حسگرها و کشت سلولی نشان داده شده است. که در ادامه به بررسی

دو نوع از پرکاربردترین آن ها، یعنی هیدروژل های نانو کامپوزیتی پرداخته شده است. اصلی ترین پاسخ به حساسیت دمایی، رفتار تورم یا تخریب است که از طریق کاهش یا افزایش دمای محیط تورم تا درجه حرارت خاصی تحت عنوان درجه حرارت انتقال فاز رخ می دهد [۳۷]. به طور کلی به دو گروه دما مثبت و دما منفی تقسیم بندی می شوند. حساس به دما مثبت منجر به افزایش درجه تورم و تورم تحت دما شده و دمای محیط تورم به بالاتر از درجه حرارت انتقال فاز افزایش می یابد. در کمتر از این درجه حرارت، زنجیره های پلیمری هیدروژل، آب گریز می شوند و با افزایش دما به بالاتر از آن، ماهیت زنجیره ها به آب دوست تغییر پیدا می کند. فرایند حساسیت دمایی مثبت، برگشت پذیری دمایی نیز نامیده می شود. در مورد دما منفی، ماهیت آب دوست زنجیره های، پلیمری هیدروژل، آب گریز می شوند و در نتیجه کاهش دما به مقدار پایین تر از انحلال بحرانی، باعث افزایش تورم می شود.

۸- هیدروژل ها در دارورسانی

امروزه ابزارهای دارورسانی بر پایه هیدروژل ها گستره عمده ای از زمینه های پژوهشی را شامل شده است. هدف از طراحی و کاربرد سامانه های دارورسانی، کاهش دفعات مصرف دارو، افزایش اثربخشی و کاهش عوارض جانبی ناشی از مصرف آن هاست. ماهیت نرمی و آب دوستی هیدروژل ها، این ترکیبات را به طور ویژه به عنوان سامانه های دارورسانی نوین مناسب کرده است. وجود منافذ در هیدروژل های پلیمری شبکه ای شده موجب قرار گرفتن راحت دارو در این سامانه ها می شود که به شکل قطعه، میکروذرات، نانوذرات، پوشش یا فیلم برای داروهای آب دوست و آب گریز استفاده می شوند. تخلخل زیاد که از مشخصه هیدروژل هاست، امکان بارگذاری دارو درون ماتریس ژل و سپس رهایش آن را در سرعتی از پیش طراحی شده فراهم می کند [۳۸]. تخلخل هیدروژل به راحتی می تواند با کنترل چگالی شبکه ای شدن و تمایل به آب ماتریس هیدروژل تنظیم شود. هیدروژل ها دارو را از محیط های ناسازگار مانند وجود pH کم در معده محافظت می کنند. آنزیم و رهایش دارو با چند سازوکار شامل کنترل شده با نفوذ، با تورم، با روش شیمیایی یا پاسخ گویی محیطی انجام می شود. با طراحی مناسب، هیدروژل ها می توانند در کاربردهای مختلف شامل رهایش پایدار، هدفمند یا رهایش زیست مولکول استفاده شوند. در جدول ۱، انواع هیدروژل نانو کامپوزیت ها در رهایش دارو به همراه ویژگی و روش ساخت آنها آورده شده است [۳۹-۴۱].

جدول ۱- انواع هیدروژل نانو کامپوزیت ها در رهایش دارو

مرجع	ویژگی ها	روش ساخت	نوع هیدروژل نانو کامپوزیت
[۵]	<ul style="list-style-type: none"> پاسخ گو به محرک مغناطیسی بهبود پایداری حرارتی جذب و رهایش کنترل شده 	بسپارش محلولی	اکسید آهن-سلولز
[۷]	<ul style="list-style-type: none"> پاسخ گو به محرک های دما و pH کاهش نرخ تورم بهبود رهایش در PH اسیدی 	بسپارش درجا	نانونقره-اکریلو-پیپرآزین
[۱۱]	<ul style="list-style-type: none"> کاهش بلورینگی و دمای انتقال شیشه ای بهبود مدول ویسکوز 	بسپارش درجا	نانو رس- پلی وینیل الکل
[۲۲]	<ul style="list-style-type: none"> افزایش رفتار تورمی با افزایش نانوذرات بهبود در رهایش عدم پیروی از سازوکار فیک در رهایش و تورم 	تابش گاما	نانو نقره- پلی وینیل الکل
[۲۴]	<ul style="list-style-type: none"> بهبود استحکام کاهش درجه تورم افزایش مدول الاستیک 	بسپارش رادیکال آزاد	گرافن اصلاح شده - آکریل امید
[۳۲]	<ul style="list-style-type: none"> خود ترمیم شوندگی بهبود استحکام مکانیکی خاصیت چسبندگی 	بسپارش رادیکال آزاد	دندریمرز- پلی اتیلن گلیکول

[۲۵]	<ul style="list-style-type: none"> • بهبود خواص الاستیک • بهبود استحکام مکانیکی • بهبود پایداری فیزیولوژیک 	بسیارش رادیکال آزاد	هیدروکسی آباتیت- پلی اتیلن گلیکول
[۱۱]	<ul style="list-style-type: none"> • بهبود خواص مکانیکی • بهبود چسبندگی سلولی 	بسیارش رادیکال آزاد	سیلیکا- پلی اتیلن گلیکول
[۱۰]	<ul style="list-style-type: none"> • بهبود استحکام مکانیکی 	اتصالات عرضی	پلی آمیدوآمین-کلاژن
[۸]	<ul style="list-style-type: none"> • کاهش رهایش دارو در pH=7.4 • پاسخ گو به محرک pH • استحکام برهم کنش بین نانوذره و پلیمر 	اتصالات عرضی فیزیکی	گرافن اکساید- کربوکسی متیل سلولز
[۹]	<ul style="list-style-type: none"> • بهبود خواص مکانیکی • بهبود پایداری حرارتی • بهبود پاسخ گویی به محرک های مغناطیسی و الکتریکی • پیروی رفتار تورمی از هم دمای لانگمویر • بهبود ظرفیت جذب 	بسیارش رادیکال آزاد	آهن اکسید - سدیم کربوکسی متیل سلولز اصلاح شده
[۷]	<ul style="list-style-type: none"> • بهبود استحکام مکانیکی • خود ترمیم شونده 	بسیارش محلولی	گرافن اکساید- آکریلویل- ۶ آمینو کاپروئیک اسید
[۶]	<ul style="list-style-type: none"> • بهبود در رهایش • پاسخ گو به محرک دما 	بسیارش درجا	لیپوزوم-کیتوسان

۹- نتیجه گیری

بر اساس تحقیقات و مطالعات انجام شده حضور نانوذره در ساختار هیدروژل باعث افزایش استحکام ساختاری، پایداری حرارتی و بهبود رفتار رئولوژیکی هیدروژل ها خواهد شد. البته در برخی از موارد افزودن نانوذره منجر به از بین رفتن خاصیت ویسکوالاستیک یا کاهش این محدوده شده است. نانوذله ها به خاطر پایداری زیاد، نانو حامل های خوبی برای دارو رسانی هدفمند محسوب می شوند. روش های انتخابی سنتز هیدروژل نانو کامپوزیت ها، بر ویژگی نهایی آنها تاثیر میگذارد. استفاده از نانو ذرات در ساختار هیدروژل ها با هدف تولید هیدروژل نانو کامپوزیت منجر به برقراری برهم کنش های متنوع تری نظیر هیدروژنی و الکترواستاتیک نسبت به برهم کنش کووالانسی بین پلیمر و هیدروژل می شود و همچنین به دلیل داشتن خواص زیست تخریب پذیری، زیست سازگاری و خواص درمانی می توانند راه حلی جایگزین و قابل قبول برای درمان های سنتی آنتی بیوتیکی باشند. تنوع گسترده ای از هیدروژل های زیست نانو کامپوزیت به مانند، دارو بارهایش طولانی از جمله مزایای مهم رهایش دارو می باشد که دقیقاً همان چیزی است که برای طراحی زیست مواد ضد باکتری در حال حاضر نیاز است.

۱۰- مراجع

1. Tang J.D., Mura C., Lampe K.J., Stimuli-Responsive, Pentapeptide, Nanofiber Hydrogel for Tissue Engineering, Journal of the American Chemical Society, 141, 4886-99, 2019.
2. Khorasani MT., Joorabloo A., Adeli H., Mansoori-Moghadam Z, Moghaddam A., Design and Optimization of Process Parameters of Polyvinyl (alcohol)/ Chitosan/Nano Zinc Oxide Hydrogels as Wound Healing Materials, Carbohydrate Polymers, 207,542-54,2019.
3. Ali A., Ahmed S., A Review on Chitosan and its Nanocomposites in Drug Delivery, International Journal of Biology Macromolecule,109,273-86,2018.
4. Haraguchi K., Nanocomposite Hydrogels, Current Opinion Solid State Material Science, 11:47-54,2017.
5. Satarkar NS., Biswal D., Hilt JZ., Hydrogel Nanocomposites: A Review of Applications as Remote Controlled Biomaterials, Soft Matter, 6,2364,71,2010.
6. Gooneh-Farahani S., Naimi-Jamal MR., Naghib SM., Stimuliresponsive Grapheme Incorporated Multifunctional Chitosan for Drug Delivery Applications: A Review, Expert Opinion Drug Delivery, 16:79-99,2019.
7. Kaur R., Kaur S., Roles of Polymers in Drug Delivery, Journal of Drug Delivery, 4(3),32,2014.
8. LaftahWA., Hashim S., Ibrahim AN., Polymer Hydrogels: A Review, Polymer-Plastics Technology and Materials, ,50,1475-86,2011.

9. Zhao F., Yao D., Guo R., Deng L., Dong A., Zhang J., Composites of Polymer Hydrogels and Nanoparticulate Systems for Biomedical and Pharmaceutical Applications, *Nanomaterial*, 5, 2054-130,2015.
10. Sannino A., Demitri C., Madaghiele M., Biodegradable Cellulosebased Hydrogels: Design and Applications. *Material*, 2,353- 73,2019.
11. Ma J., Li X., Bao Y., Advances in Cellulose-Based Superabsorbent Hydrogels,RSC Advanves, 5,59745-57,2015.
12. Gholamali I., Stimuli-Responsive Polysaccharide Hydrogels for Biomedical Applications: A Review, *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 1- 24,2019.
13. HeM., Zhao Y., Duan J.,Wang Z., ChenY., Zhang L., Fast Contact of Solid-Liquid Interface Created High Strength Multi-layered Cellulose Hydrogels with Controllable Size, *ACS Applies Material Interfaces*, 6(3),1872–8,2014.
14. Qiu X., Hu S.,Smart., Materials Based on Cellulose: A Review of the Preparations, properties and applications. *Material*, 6,738- 81,2013.
15. Barkhordari S., Yadollahi M., Carboxymethyl Cellulose Capsulated Layered Double Hydroxides/Drug Nanohybrids for Cephalexin Oral Delivery, *Applied Clay Science*,121, 77-85,2016.
16. Yadollahi M., Gholamali I., Namazi H., Aghazadeh M., Synthesis and Characterization of Antibacterial Carboxymethyl Cellulose/ZnO Nanocomposite Hydrogels, *International Journal of Biological Macromolecules*, 74,136–41,2015.
17. Yadollahi M., Namazi H., Aghazadeh M., Antibacterial Carboxymethyl Cellulose/Ag Nanocomposite Hydrogels Crosslinked with Layered Double Hydroxides ,*International Journal of Biological Macromolecules*, 79:269-77,2015.
- 18.Yadollahi M., Gholamali I., Namazi H., Aghazadeh M., Synthesis and Characterization of Antibacterial Carboxymethylcellulose/CuO Bio-Nanocomposite Hydrogels, *International Journal of Biological Macromolecules*, 73,109-14,2014.
19. Gholamali I., Facile Preparation of Carboxymethyl Cellulose/Cu Bio-Nanocomposite Hydrogels for Controlled Release of Ibuprofen, *Regenerative Engineering and Translational Medicine*, 6,115,24,2020.
20. Foroutan R., Ahmadlouydarab M., Ramavandi B., Mohammadi R.,Studying the Physicochemical Characteristics and Metals Adsorptive Behavior of CMC-g-HAp/Fe3O4 Nanobiocomposite., *The Journal of Environmental Chemical Engineering*, 6,6049,58,2018.
21. Shen J., Song Z., Qian X., Yang F., Carboxymethyl Cellulose,*Journal of Non-Crystalline Solids*, 511,201–11,2019.
22. Che Nan NF., Zainuddin N., Ahmad M.,Preparation and Swelling Study of CMC Hydrogel as Potential Superabsorbent, *Journal of Science & Technology*, 27(1),489-98,2019.
23. Behzadi Nia S., Pooresmaeil M., Namazi H., CarboxymethylCellulose/ Layered Double Hydroxides Bio-Nanocomposite Hydrogel: a Controlled Amoxicillin Nanocarrier for Colonic Bacterial Infections Treatment, *International Journal of Biological Macromolecules*,155,1401–9,2020.
24. Youssef AM., El-Sayed SM.,Bionanocomposites Materials for Food Packaging Applications: Concepts and Future Outlook. *Carbohydrate Polymers*, 193,19-27,2018.
25. Rakhshaei R., Namazi H. A., Potential Bioactive Wound Dressing Based on Carboxymethyl Cellulose/ ZnO Impregnated MCM-41 Nanocomposite Hydrogel, *Materials Science and Engineering: C*, 73,456–64,2017.
26. Javanbakht S., Shaabani A., Carboxymethyl Cellulose-Based Oral Delivery Systems, *International Journal of Biological Macromolecules*, 133,9–21,2019.
- 27.Farhoudian S., Yadollahi M., Namazi H., Facile Synthesis of Antibacterial Chitosan/CuO Bio-Nanocompositehydrogel Beads ,*International Journal of Biological Macromolecules*, 82,837–843,2016.
28. Upadhyaya L., Singh J., Agarwal V., Tewari RP.,The Implications of Recent Advances in Carboxymethyl Chitosan Based Targeted Drug Delivery and Tissue Engineering Applications, *Journal of Control Release*, 186,54–87,2014.
29. Yamada M., Foote M., Prow TW., Therapeutic Gold, Silver, and Platinum Nanoparticles, *Wires Nanomed Nanobiotechnology*, 7,428–445,2015.
30. Karami M.H.,Abdouss M., Kalae M.R., MoradiO., Application of Hydrogel Nanocomposites in Biotechnology: A Review Study, *Iran polymer technology, research and development*, In Press,2023.
31. Karami M.H.,Abdouss M., Kalae M.R., MoradiO., Application of Nano Hydrogels In Improving The Performance Of Wound Dressings and Drug Delivery: A Review Study. *Journal of applied research in chemisry*, In Press,2023.

32. Karami M.H., Abdouss M., Kalae M.R., Moradi O., Application of Chitosan-Based Nanocarriers in Improving the Release of the Anticancer Drug Quercetin: A Review Study, *Nano World*, In Press, 2023.
33. Zhang Z., He Z., Liang R., Ma Y., Huang W., Jiang R., Fabrication of a Micellar Supramolecular Hydrogel for Ocular Drug Delivery, *Biomacromolecules*, 17, 798, 807, 2016.
34. Satarkar NS., Biswal D., Hilt JZ., Hydrogel Nanocomposites: A Review of Applications as Remote Controlled Biomaterials, *Soft Matter*, 6, 2364–71, 2010.
35. Sun X., Liu C., Omer AM., Lu W., Zhang S., Jiang X., pH Sensitive ZnO/Carboxymethyl Cellulose/Chitosan Bionanocomposite Beads for Colon-specific Release of 5-fluorouracil, *International Journal of Biological Macromolecules*, 128, 468–79, 2019.
36. Karami M. H., Kalae M. R., Investigation of Curing Kinetics Modeling of Epoxy Nanocomposites in the Presence of Nano Graphene Oxide: A Review Study, *Iranian Chemical Engineering Journal*, 21(124), 71-83, 2022.
37. Karami M. H., Kalae M.R., Khajavi R., Moradi O., Zaarei D., Effect of Nano Diamond on Thermal Behavior and Thermal Stability of Epoxy Resin, *Nano World*, 18(67), 11-19, 2022.
38. Lombardo D., Kiselev MA., Caccamo MT., Smart Nanoparticles for Drug Delivery Application: Development of Versatile Nanocarrier Platforms in Biotechnology and Nanomedicine, *International Journal of Nanomedicine*, 1-29, 2019.
39. Karami M.H., Abdouss M., Kalae M.R., Moradi O., Investigating the Antibacterial Properties of Chitosan Nanocomposites Containing Metal Nanoparticles For Using in Wound Healings: A Review Study, *Basparesh*, In Press, 2023.
40. Karami M.H., Kalae M.R., Khajavi R., Moradi O., Zaarei D., Thermal Degradation Kinetics of Epoxy Resin Modified with Elastomeric Nanoparticles, *Advanced Composite and Hybrid Materials*, 5, 390-401, 2022.
41. Karami M.H., Kalae M.R., Mazinani S., Shakiba M., Shafiei N.S., Abdouss M., Beig Mohammadi A., Zhao W., Koosha M., Song Z., Li T., Curing Kinetics Modeling of Epoxy Modified by Fully Vulcanized Elastomer Nanoparticles Using Rheometry Method, *Molecules*, 27, 2870, 2022.

Stimuli-Responsive Hydrogels (A Review)

M.H. Karami¹, M. Abdouss^{2*}, M. R. Kalae³, O.Moradi⁴

1-Department of Chemistry, Amirkabir University of Technology, NanoTechnology
Research Center, Islamic Azad University, South Tehran Branch, Iran

2-Department of Chemistry, Amirkabir University of Technology, Tehran

3-Department of Polymer Engineering, Faculty of Engineering and NanoTechnology
Research Center, Islamic Azad University, South Tehran Branch, Tehran, Iran

4-Department of Chemistry, Faculty of Basic Sciences, Shahre-Qods Branch, Islamic Azad
University, Tehran, Iran

*phdabdouss44@aut.ac.ir

Abstract

Due to the variety of their structural makeup, hydrogels polymer networks that are saturated with water are used in a wide range of industries, including medicine, pharmaceuticals, cell or biomolecule separation, and biosensors. Hydrogels have received a lot of attention recently because of their flexible and stable structure in transition phenomena. In comparison to traditional hydrogels, the polymer network of nanocomposite hydrogels has better elastic and rheological properties. Hydrophilic and hydrophobic drugs can both be present in hydrogels at the same time, which is why they are used to release both types of medications. Hydrogels are used in many medical applications, including tissue engineering, contact lenses, wound dressings, and the release of therapeutic agents, because they have a structure similar to the extracellular matrix and the capacity to absorb water. Drugs with a short half-life have an extended shelf life and duration of action due to the controlled release of the drug, which helps to maintain the best therapeutic concentration of the drug in the blood. For drugs with a prolonged release, controlled drug release makes the drug release rate dependable. This article discusses the properties of hydrogel nanocomposites and how they can be used to create targeted drug delivery systems.

Keywords: Hydrogel Nanocomposites, Targeted Drug Delivery, Nanocarrier, Drug Release, Crosslink