



MECHANICS OF SMART STRUCTURES

Available Online at: <http://jms.qut.ac.ir/>



A review of Smart polymer hydrogels in controlled drug delivery

ARTICLE INFO

Article Type

Review article

Authors

Alireza Sabzevari*

Biomedical Engineering Department,
Meybod University, Meybod, Iran
Chemical Engineering Department,
Hamedan University of Technology,
Hamedan, Iran,

Amirreza Talebi

Faculty of Chemistry and Petroleum
Sciences, Hamedan, Iran

* Correspondence

A.sabzevari@meybod.ac.ir

Postal Code: 8961699557

Phone: 08138411435

Fax: 08138411435

Article History

Received: 20 Feb 2025

Accepted: 19 Apr 2025

ePublished: 21 May 2025

ABSTRACT

Hydrogels with exceptional water-retention capabilities, have emerged as pivotal biomaterials in the biomedical field, offering a transformative approach to addressing challenges in medicine and drug delivery. Their biocompatibility, tunability, and responsiveness to environmental stimuli position them as ideal candidates for encapsulating and releasing therapeutic agents in a controlled manner. Among these, stimuli-responsive hydrogels have demonstrated remarkable potential, responding to specific triggers such as pH, temperature, or enzymatic activity, enabling site-specific and on-demand drug release. This review synthesizes recent advancements in hydrogel technologies, focusing on their chemical composition, mechanisms of action, and innovative applications in the biomedical domain. It further explores emerging trends such as hybrid hydrogels that integrate synthetic and natural polymers to optimize performance, as well as hydrogels augmented with nanoparticles for enhanced functionality. While highlighting the achievements, the review also addresses existing challenges, including mechanical stability and degradation control, and proposes directions for future research. By providing a comprehensive analysis of the current state and potential of hydrogels, this review underscores their critical role in advancing modern medicine and drug delivery systems, bridging the gap between laboratory innovation and clinical application.

Keywords: Polymer hydrogel; Smart hydrogel; Stimulus-responsive hydrogel; Controlled drug delivery.

مروری بر هیدروژل های پلیمری هوشمند در دارو رسانی کنترل شده

علیرضا سبزواری*

گروه مهندسی پزشکی، دانشگاه میبد، میبد، ایران
گروه مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی همدان، همدان، ایران

امیر رضا طالبی

دانشکده شیمی و علوم نفت، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران

فناوری ترسیم می‌کند. با ارائه تحلیلی جامع از وضعیت فعلی و پتانسیل فناوری هیدروژل، این بررسی نقش کلیدی این مواد را در پیشرفت پزشکی مدرن و توسعه سیستم‌های نوین دارورسانی برجسته می‌سازد و ارتباط میان نوآوری‌های آزمایشگاهی و کاربردهای بالینی را تقویت می‌کند.

کلید واژه‌ها

۱. هیدروژل پلیمری ۲. هیدروژل هوشمند ۳. هیدروژل پاسخگو به محرک، ۴. دارو رسانی کنترل شده

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۲/۰۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۱/۳۰

* نویسنده مسئول: A.sabzevari@meybod.ac.ir

چکیده

هیدروژل‌ها با توانایی فوق‌العاده در حفظ مقادیر زیاد آب، جایگاه ویژه‌ای در زیست‌پزشکی یافته‌اند و راه‌حلی نوآورانه برای چالش‌های پزشکی و دارورسانی ارائه کرده‌اند. زیست‌سازگاری، قابلیت تنظیم و واکنش‌دهی آن‌ها به محرک‌های محیطی، این مواد را به گزینه‌ای ایده‌آل برای کپسوله‌سازی و آزادسازی کنترل‌شده عوامل درمانی تبدیل کرده است. هیدروژل‌های پاسخگو به محرک‌ها، با توانایی واکنش به عواملی مانند pH، دما و فعالیت آنزیمی، پتانسیل بالایی برای تحویل دارو به‌صورت دقیق و بر اساس نیاز نشان داده‌اند. این بررسی به تحلیل پیشرفت‌های اخیر در فناوری‌های هیدروژل با تمرکز بر ترکیب شیمیایی، مکانیسم‌های عملکرد و کاربردهای نوآورانه در زیست‌پزشکی می‌پردازد. همچنین، روندهای نوظهوری همچون هیدروژل‌های هیبریدی که پلیمرهای طبیعی و مصنوعی را برای بهبود خواص ترکیب می‌کنند و هیدروژل‌های تقویت‌شده با نانوذرات که قابلیت‌های عملکردی بیشتری ارائه می‌دهند، مورد بررسی قرار می‌گیرند. در کنار ارائه دستاوردهای علمی، چالش‌های موجود مانند محدودیت‌های پایداری مکانیکی، نرخ تخریب کنترل‌شده و بهینه‌سازی سینتیک آزادسازی عوامل درمانی نیز تحلیل می‌شوند. این مرور با شناسایی این چالش‌ها، مسیرهای تحقیقاتی آینده را برای پیشرفت این

۱ مقدمه

هیدروژل‌ها شبکه‌های پلیمری سه‌بعدی و نامحلول در آب هستند که به دلیل وجود گروه‌های آب‌دوست در ساختارشان، قابلیت جذب مقادیر زیادی آب یا مایعات زیستی را دارند [۱-۱۱]. این مواد به دو روش شیمیایی و فیزیکی تولید می‌شوند. اتصال عرضی شیمیایی شامل پلیمریزاسیون نوری و واکنش‌های آنزیمی بوده و اتصال عرضی فیزیکی با استفاده از عوامل محیطی مانند دما، pH و برهمکنش‌های یونی انجام می‌گیرد [۱۲، ۱۳]. هیدروژل‌ها خواصی چون تورم، زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری دارند که آنها را برای کاربردهای مختلف پزشکی مناسب می‌سازد [۱۲، ۱۴]. این کاربردها شامل مهندسی بافت، رهایش کنترل‌شده دارو، لنزهای تماسی و پوشش زخم هستند [۱۵، ۱۶]. همچنین، پاسخ‌دهی هیدروژل‌ها به محرک‌هایی مانند دما و pH آنها را برای طراحی سیستم‌های پیشرفته پزشکی جذاب کرده است [۱۷]. استفاده از پلیمرهای طبیعی مانند آلژینات و کلاژن و پلیمرهای مصنوعی مانند پلی‌اکریل‌امید و پلی‌اتیلن‌گلیکول در ساخت این مواد رایج است [۱۸، ۱۹]. هیدروژل‌ها به دلیل شباهت ساختاری

با وجود پیشرفت‌های چشمگیر، چالش‌های قابل توجهی در بهینه‌سازی سیستم‌های هیدروژل برای استفاده بالینی باقی مانده است. مسائلی همچون استحکام مکانیکی ناکافی، نرخ تخریب نامطلوب، و نیاز به کنترل دقیق سینتیک رهایش دارو، نیازمند تحقیقات عمیق‌تر هستند. تلاش‌های اخیر بر توسعه هیدروژل‌های هیبریدی متمرکز شده است که پلیمرهای طبیعی و مصنوعی را ترکیب می‌کنند تا تعادلی بهینه بین زیست‌سازگاری و استحکام مکانیکی ایجاد شود.

علاوه بر این، استفاده از نانومواد و توسعه هیدروژل‌های چند واکنش‌دهنده برای بهبود عملکرد، از جمله قابلیت پاسخ‌دهی به محرک‌های مختلف، در حال بررسی است. این نوآوری‌ها به گسترش مرزهای علمی در این حوزه کمک می‌کنند و پتانسیل‌های کاربردی جدیدی را معرفی می‌نمایند [۳۴].

هدف این بررسی، ارائه‌ی نمای جامع از پیشرفت‌های اخیر در سیستم‌های مبتنی بر هیدروژل برای کاربردهای زیست‌پزشکی، با تمرکز ویژه بر دارورسانی است. این مرور، انواع مختلف هیدروژل‌ها، مکانیسم‌های عملکرد آن‌ها، چالش‌های موجود، و مسیرهای تحقیقاتی آینده را تحلیل می‌کند. با ادغام یافته‌های جدید از پژوهش‌های اخیر، این بررسی تلاش می‌کند پتانسیل هیدروژل‌ها را به‌عنوان سامانه‌هایی همه‌کاره برای تحویل درمانی و مهندسی بافت برجسته کند.

۱-۱ هیدروژل‌های پاسخگو به محرک هوشمند

در دارو رسانی کنترل شده

ژانگ^۱ و همکاران به بررسی توسعه هیدروژل‌ها و نانوزل‌های حساس به pH به‌عنوان حامل‌های هوشمند دارورسانی پرداختند [۳۵]. هیدروژل‌های پاسخگو به محرک‌های محیطی، به‌ویژه نوع حساس به pH، به‌عنوان سامانه‌های هوشمند در تحویل

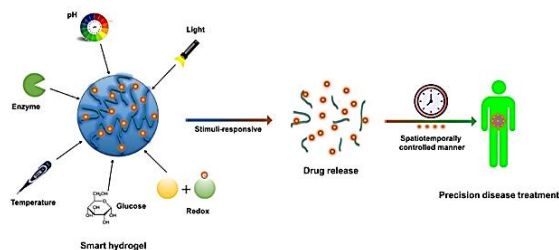
به ماتریس خارج سلولی و قابلیت محبوس‌سازی داروها و سلول‌ها، جایگاه ویژه‌ای در مهندسی بافت و درمان‌های نوین پزشکی پیدا کرده‌اند [۱۲، ۲۰].

هیدروژل‌ها به‌عنوان سیستم‌های پیشرفته تحویل دارو مورد توجه قرار گرفته‌اند و به‌دلیل خواص فیزیکی و شیمیایی منحصربه‌فردشان، قابلیت بالایی در تنظیم فرآیند رهایش دارو دارند [۲۱، ۲۲]. این مواد شامل هیدروژل‌های حساس به محرک‌هایی مانند pH، دما و نور هستند که می‌توانند پاسخ‌های قابل تنظیم و کنترل‌شده‌ای به شرایط محیطی ارائه دهند [۲۳، ۲۴] [۱۴، ۱۵]. هیدروژل‌های ترموحساس برای درمان‌های هدفمند از طریق تغییر حالت ژل استفاده می‌شوند [۲۵، ۲۶].

روش‌های نوین چاپ سه‌بعدی نیز امکان تولید هیدروژل‌های پیچیده با قابلیت‌های کنترل‌شده را برای کاربردهای درمانی و مهندسی بافت فراهم کرده‌اند [۲۷، ۲۸]. این سیستم‌های پیشرفته به‌طور بالقوه می‌توانند در درمان سرطان و سایر بیماری‌های پیچیده پزشکی مورد استفاده قرار گیرند [۲۹، ۳۰]. طراحی هوشمند این مواد به‌عنوان یک زمینه تحقیقاتی بین‌رشته‌ای، فرصت‌های نوآورانه‌ای برای بهبود اثربخشی درمان و کاهش عوارض جانبی ارائه می‌دهد [۳۱، ۳۲].

هیدروژل‌ها فراتر از دارورسانی، در زمینه‌های مهندسی بافت و پزشکی بازساختی نقش مهمی ایفا کرده‌اند. این مواد به‌عنوان داربست‌هایی که ویژگی‌های شبکه خارج سلولی را تقلید می‌کنند، امکان چسبندگی، تکثیر و تمایز سلول‌ها را فراهم می‌سازند. خواص مکانیکی هیدروژل‌ها به‌گونه‌ای قابل تنظیم هستند که با ویژگی‌های بافت‌های بومی تطبیق یابند و قابلیت عامل‌دار شدن با مولکول‌های فعال زیستی را دارند که بازسازی بافت را تسهیل می‌کنند. این ویژگی‌ها آن‌ها را در کاربردهایی نظیر بازسازی غضروف و استخوان، ترمیم زخم و توسعه اندام‌های مهندسی‌شده زیستی برجسته کرده است [۳۳].

نوآورانه در تحویل هدفمند دارو، با ویژگی‌هایی نظیر پاسخ‌دهی به محرک‌های محیطی، پایداری ساختاری و ظرفیت بالای بارگذاری دارو، توانایی بالقوه‌ای برای بهبود نتایج درمانی و کاهش عوارض جانبی سیستماتیک نشان می‌دهند. در شکل ۱ هیدروژل‌ها و نانوذلهای پاسخگو به محرک نشان داده شده است. این ژل‌ها می‌توانند پس از قرار گرفتن در معرض محرک‌ها، تغییرات برگشت‌پذیر یا برگشت‌ناپذیری در خواص فیزیکی یا شیمیایی داشته باشند و الگوی آزادسازی دارو را بسیار قابل کنترل می‌سازند. هیدروژل‌ها و نانوذلهای پاسخگو به محرک می‌توانند داروی کپسوله‌شده را به‌صورت کنترل‌شده و با دقت مکانی-زمانی آزاد کرده و به محل هدف منتقل کنند. این قابلیت، امکان دستیابی به درمانی دقیق‌تر و مؤثرتر برای بیماری‌ها را فراهم می‌آورد.



شکل ۱- هیدروژل‌ها و نانوذلهای پاسخگو به محرک، دارو را به‌صورت کنترل‌شده و هدفمند آزاد می‌کنند و درمان مؤثرتری ارائه می‌دهند. [۳۵]

هیدروژل‌های هوشمند، به‌ویژه نمونه‌های دارای پاسخ‌دهی به دو محرک، به‌عنوان یک نوآوری کلیدی در سامانه‌های پیشرفته تحویل دارو مطرح شده‌اند. در پژوهشی، خیابانی و همکاران طراحی و ارزیابی هیدروژل‌هایی با قابلیت پاسخ‌دهی به pH و دما را مورد بررسی قرار دادند [۳۶]. این هیدروژل‌ها با استفاده از پلی‌وینیل الکل (PVA) و پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) به‌عنوان شبکه پایه، و ترکیبات حساس به محرک مانند N-ایزوپروپیل‌اکریلامید (NIPAM) و پلی‌اکریلیک اسید (PAA) ساخته شده‌اند. گروه‌های عاملی این مواد با ایجاد پیوندهای هیدروژنی و برهم‌کنش‌های الکترواستاتیکی، امکان تورم و جمع‌شدگی کنترل‌شده را در واکنش به تغییرات محیطی فراهم می‌کنند.

دارو توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. این مواد با واکنش به تغییرات محیطی، امکان رهاسازی کنترل‌شده و هدفمند دارو را فراهم می‌کنند. مقاله حاضر به بررسی هیدروژل‌های حساس به pH پرداخته است که با استفاده از تکنیک‌های پلیمریزاسیون با پیوندهای عرضی تهیه شده‌اند. در ساخت این هیدروژل‌ها از پلی (اکریلیک اسید) و مشتقات آن، همراه با N,N'-متیلن‌بیس‌اکریل‌امید به‌عنوان عامل اتصال عرضی استفاده شده است. این ترکیبات به دلیل حساسیت بالا به تغییرات pH، در محیط‌های بازی متورم و در شرایط اسیدی منقبض می‌شوند؛ این ویژگی کلیدی، امکان رهاسازی دارو را در مکان‌های خاص، مانند محیط‌های توموری یا بخش‌های مشخصی از دستگاه گوارش، فراهم می‌آورد. بررسی ویژگی‌های ساختاری و عملکردی این هیدروژل‌ها با استفاده از روش‌های تحلیلی گوناگون صورت گرفته است. آزمایش‌های رفتار تورم نشان دادند که این مواد در شرایط pH قلیایی به دلیل یونیزاسیون گروه‌های کربوکسیلی متورم و در محیط‌های اسیدی به دلیل پروتون‌دهی این گروه‌ها منقبض می‌شوند. طیف‌سنجی مادون‌قرمز تبدیل فوریه (FTIR) وجود گروه‌های کربوکسیلی و هیدروکسیلی را در ساختار این هیدروژل‌ها تأیید کرد و تصاویری که با میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) ثبت شده‌اند، ساختار متخلخل این مواد را نشان دادند که این ویژگی برای بارگذاری و رهایش مؤثر دارو ضروری است.

مطالعات رهایش دارو با استفاده از مدل داروهایی مانند دوکسوروبیسین نیز نشان داد که این هیدروژل‌ها رهایش وابسته به pH را با سرعت بیشتری در محیط‌های اسیدی، مشابه شرایط تومور، انجام می‌دهند. از سوی دیگر، آزمایش‌های مکانیکی پایداری ساختاری این مواد را در چرخه‌های متعدد تورم و انقباض تأیید کردند. علی‌رغم پتانسیل بالای این سامانه‌ها، چالش‌هایی همچون بهینه‌سازی سینتیک تورم برای رهایش سریع و کنترل‌شده، تضمین زیست‌سازگاری و پایداری ساختاری در شرایط فیزیولوژیکی، از مسائل مهمی هستند که نیاز به بررسی‌های بیشتر دارند. به‌طور کلی، هیدروژل‌های حساس به pH به‌عنوان ابزارهای

گرما را با راندمان بالا دارند [۳۷]. این ویژگی امکان پاسخ های حرارتی دقیق و کنترل شده را فراهم می آورد. این هیدروژل ها با تحریک نور در طیف نزدیک به مادون قرمز (NIR) فعال می شوند و امکان رهایش کنترل شده دارو را فراهم می کنند. مکانیزم غیرتهاجمی فعال سازی با نور، کنترل دقیق مکانی و زمانی را ممکن می سازد و از عوارض جانبی سیستمیک می کاهد. ساختار شیمیایی این هیدروژل شامل شبکه ای متقاطع از پلیمرهای PEG است که نانوذرات فوتوترمال در آن تعبیه شده اند. این ساختار برای تورم یا جمع شدگی در اثر نور طراحی شده و از این طریق، رهایش دارو را تنظیم می کند.

ویژگی ها و عملکرد این سامانه با استفاده از روش های گوناگون مورد ارزیابی قرار گرفت. طیفسنجی UV-Vis برای بررسی ویژگی های نوری نانوذرات طلا و یکپارچگی آن ها در هیدروژل استفاده شد که نتایج آن نشان دهنده جذب قوی در طیف NIR و مناسب بودن این نانوذرات برای کاربردهای فوتوترمال بود. با استفاده از تصویربرداری حرارتی مادون قرمز، تغییرات دمایی هیدروژل در پاسخ به نور رصد شد و افزایش سریع و قابل پیش بینی دما تأیید شد. در مطالعات رهایش دارو، هیدروژل با داروی دوکسوروبیسین بارگذاری شد و پروفایل رهایش آن تحت نور NIR بررسی گردید. نتایج نشان داد که رهایش دارو به طور دقیق توسط نور کنترل شده و در غیاب نور، حداقل میزان رهایش صورت می گیرد. این امر توانایی هیدروژل را در تحویل داروی مبتنی بر تقاضا تأیید می کند. آزمون های زیست سازگاری نشان داد که این مواد سمیت بسیار کمی دارند و برای استفاده بالینی مناسب هستند. این مطالعه نشان می دهد که هیدروژل های حساس به نور، بستری مؤثر برای تحویل کنترل شده دارو هستند. با استفاده از نانوذرات فوتوترمال، این سامانه ها توانستند دارو را در پاسخ به نور NIR به طور دقیق آزاد کنند. این سامانه با کاهش دوزهای اضافی و بهبود اثربخشی درمانی، رویکردی غیرتهاجمی را برای پزشکی شخصی سازی شده ارائه می دهد. چالش هایی نظیر بهبود نفوذ نور

ویژگی های ساختاری و عملکردی این هیدروژل ها با استفاده از روش های تحلیلی متنوع بررسی شده است. مطالعات رئولوژیکی نشان داد که این مواد از پایداری مکانیکی مناسبی در شرایط مختلف pH و دما برخوردارند، که برای حفظ یکپارچگی ساختاری در طول چرخه های تورم و رهایش دارو ضروری است. آزمایش های کارایی بارگذاری دارو، با استفاده از طیفسنجی UV-Vis، نشان داد که این هیدروژل ها قادر به بارگذاری دارو با کارایی بالای بیش از ۸۵٪ هستند. همچنین، بررسی های رهایش دارو در شرایط مختلف نشان داد که این مواد در محیط های اسیدی (شبه به محیط تومورها) و در دماهای بالا، رهایش سریع تری دارند که با طراحی پاسخ گوی آن ها سازگار است.

برای ارزیابی زیست سازگاری، آزمایش های سمیت زایی سلولی بر روی خطوط سلولی پستانداران انجام شد که نتایج نشان دهنده سمیت بسیار کم این مواد بود و استفاده طولانی مدت آن ها را در شرایط فیزیولوژیکی ممکن می سازد. علاوه بر این، آزمایش های پایداری نشان داد که این هیدروژل ها می توانند خواص عملکردی و مکانیکی خود را حتی پس از چرخه های متعدد تورم و جمع شدگی حفظ کنند. این مطالعه نشان می دهد که هیدروژل های هوشمند با قابلیت پاسخ دهی به دو محرک می توانند به طور مؤثری داروها را بارگذاری کرده و در واکنش به تغییرات محیطی به صورت کنترل شده آزاد کنند. پایداری مکانیکی بالا، کارایی بالای بارگذاری دارو و زیست سازگاری عالی، این مواد را به گزینه ای مناسب برای کاربردهای بالینی، به ویژه در مدیریت بیماری های مزمن، تبدیل می کند.

هیدروژل های حساس به نور به عنوان یک پیشرفت چشمگیر در سامانه های کنترل شده تحویل دارو شناخته می شوند. زینگ^۱ و همکاران به بررسی کاربرد هیدروژل های پاسخ دهنده به نور برای دارورسانی کنترل شده پرداختند. در این پژوهش، هیدروژل هایی بر پایه پلی اتیلن گلیکول (PEG) با نانوذرات فوتوترمال نظیر نانو میله های طلا (AuNRs) ساخته شدند که توانایی تبدیل نور به

میکروسکوپ الکترونی و آنالیزهای مختلف، تأثیر مطلوب این سیستم در کاهش التهاب و فیبروز پروستات در مدل حیوانی موش نشان داده شد.

در آزمایش‌های بالینی در مدل موش، هیدروژل تحویلی EMO با نانوذرات هدفمند، التهاب پروستات را به‌طور مؤثری کاهش داد و منجر به کاهش قابل‌توجه نشانگرهای التهابی در ناحیه پروستات شد. همچنین، در آزمایش‌های ذخیره‌سازی دارو و ردیابی فلورسانس، مشخص شد که دارو به مدت ۲۴ ساعت در محل موردنظر باقی می‌ماند، که این زمان ماندگاری طولانی‌تر نسبت به درمان‌های معمول را نشان می‌دهد. همچنین هیچ‌گونه سمیت قابل‌توجهی در ارگان‌های حیاتی نظیر قلب، کبد، طحال، کلیه و ریه مشاهده نشد.

این مطالعه نشان می‌دهد که سیستم هیدروژل ترموحساس بارگذاری شده با نانوذرات هدفمند امودین، پتانسیل قابل‌توجهی برای درمان پروستاتیت غیر باکتریایی مزمن از طریق تحویل دارو به‌طور هدفمند و پایدار دارد. این سیستم به دلیل ویژگی‌های ترموحساس خود قادر است دارو را در ناحیه آسیب‌دیده به‌صورت پایدار و به‌طور مؤثری رها کند، بدون اینکه عوارض جانبی سیستمیک ایجاد کند. این رویکرد جدید می‌تواند به‌عنوان یک درمان غیرتهاجمی و جایگزینی برای درمان‌های مرسوم در بیماری‌های التهابی و دیگر مشکلات پزشکی مرتبط با مشکلات نفوذ دارو باشد.

ژانگ^۲ و همکاران به مرور پیشرفت‌های مربوط به هیدروژل‌های حساس به محیط زیست پرداختند که برای آزادسازی کنترل‌شده دارو طراحی شده‌اند. این تحقیق بر قابلیت این هیدروژل‌ها در واکنش به تغییرات محیطی از جمله pH، دما و فعالیت آنزیمی تأکید داشت [۳۹]. هیدروژل‌های حساس به محیط زیست به دلیل توانایی واکنش به محرک‌های محیطی نظیر pH، دما و فعالیت آنزیمی، به‌عنوان یکی از نوآورانه‌ترین سیستم‌های تحویل دارو شناخته می‌شوند. این هیدروژل‌ها با ترکیبی از پلیمرهای طبیعی

برای کاربردهای بافت‌های عمیق و جلوگیری از گرمایش بیش‌ازحد، زمینه‌های پژوهشی آینده را تشکیل می‌دهند. این یافته‌ها نقش تحول‌آفرین هیدروژل‌های حساس به نور را در ارتقای سامانه‌های تحویل دارو و پزشکی دقیق برجسته می‌سازند.

در پژوهشی دیگر، یان^۱ و همکاران یک سیستم تحویل داروی مبتنی بر هیدروژل حساس به دما برای درمان پروستاتیت غیر باکتریایی مزمن (GNP) با استفاده از نانوذرات هدفمند سه‌گانه بارگذاری‌شده با امودین (EMO) را مورد بررسی قرار دادند [۳۸]. این هیدروژل ترکیبی از کیتوزان (CS) و دی‌سدیم گلیسرئوفوسفات (β -GP) است که در دماهای بدن از حالت مایع به ژل تبدیل می‌شود و امکان آزادسازی مداوم و محلی دارو را فراهم می‌آورد. نانوذرات موجود در این سیستم با استفاده از پوشش‌های لاکتوفرین (LF) و هیالورونیک اسید (HA) طراحی شده‌اند تا توانایی هدف‌گیری را بهبود بخشند و به این ترتیب تحویل دارو را به سمت سلول‌های اپیتلیالی پروستات و ماکروفاژها هدایت کنند. این هیدروژل قادر است از مانع خون-پروستات عبور کرده و نفوذ دارو را بهبود دهد و در عین حال باعث ماندگاری دارو در محل التهاب شود. استفاده از این سیستم هدفمند به‌طور مؤثری مشکل زمان نگهداری کوتاه دارو در درمان‌های معمول را حل می‌کند و از عوارض جانبی سیستماتیک ناشی از تجویز خوراکی یا وریدی دارو جلوگیری می‌کند.

ترکیب نانوذرات با پوشش‌های لاکتوفرین و هیالورونیک اسید باعث افزایش جذب هدفمند دارو می‌شود، به‌طوری‌که نانوذرات امودین در مقایسه با داروهای آزاد، به‌طور مؤثری میزان التهاب را کاهش می‌دهند. نانوذرات امودین بارگذاری‌شده در هیدروژل به شکل نانوذرات یونی به‌صورت همگن و کروی در می‌آیند و در دماهای جسمی به‌طور منظم و با سرعت قابل کنترل، دارو را آزاد می‌کنند. این سیستم هیدروژلی همچنین در مطالعات درون‌کشتگاهی توانست تأثیر چشمگیری بر کاهش نشانگرهای التهابی از جمله TNF- α ، IL-1 β و IL-6 داشته باشد. از طریق ارزیابی‌های

تخریب آنزیمی نیز نشان دادند که این هیدروژل ها تحت شرایط فیزیولوژیکی به طور پیش بینی پذیر تخریب می شوند و با زمان بندی مطلوب رهایش دارو همخوانی دارند.

این پژوهش نشان می دهد که هیدروژل های حساس به محیط زیست پتانسیل قابل توجهی برای کاربرد در تحویل دارو دارند. استفاده از این سیستم ها می تواند مشکلاتی نظیر سمیت سیستماتیک، دسترسی زیستی پایین و اثرات خارج از هدف را کاهش دهد. کاربرد این هیدروژل ها در حوزه های انکولوژی و درمان بیماری های التهابی قابل توجه است، چرا که این سیستم ها امکان رهایش هدفمند و کنترل شده دارو را در محیط های خاص فراهم می کنند.

با وجود این مزایا، چالش هایی نظیر توازن بین استحکام مکانیکی و رفتار تورمی، مقیاس پذیری فرآیند سنتز برای تولید صنعتی، و بهبود ترکیبات پلیمرها برای افزایش عملکرد و پایداری، همچنان باقی است. تحقیقات آینده باید بر روی بهینه سازی فرمولاسیون این هیدروژل ها متمرکز شود تا بتوان از این فناوری در کاربردهای گسترده تر پزشکی بهره برداری کرد. با حل این چالش ها، هیدروژل های حساس به محیط زیست می توانند به عنوان یک ابزار کلیدی در پیشرفت پزشکی دقیق و بهبود نتایج درمانی مورد استفاده قرار گیرند.

۱-۲ سامانه های هیدروژلی تحویل موضعی دارو

ژی^۱ و همکاران سیستم های دارورسانی موضعی مبتنی بر هیدروژل را برای درمان تومورهای بدخیم مورد بررسی قرار دادند [۴۰]. هیدروژل های طراحی شده برای تحویل موضعی دارو به تومورهای بدخیم، به ویژه تومورهای مغزی، پتانسیل بالایی برای حل چالش های درمان های سنتی شیمی درمانی دارند. این سامانه ها از پلیمرهای زیست سازگار نظیر پلی اتیلن گلیکول (PEG) و پلی ساکاریدهای طبیعی مانند آلژینات ساخته شده اند و در برخی

و مصنوعی طراحی شده اند که رفتار چندگانه ای از خود نشان می دهند. در این پژوهش، از پلیمرهای طبیعی مانند کیتوسان و آلژینات به همراه پلیمرهای مصنوعی نظیر پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید) و پلی اتیلن گلیکول استفاده شده است. ساختار شیمیایی این هیدروژل ها شامل شبکه ای نیمه نفوذی است که با گروه های عملکردی و عوامل اتصال دهنده تقویت شده تا هم واکنش پذیری محیطی و هم استحکام مکانیکی مطلوب را تضمین کند.

این هیدروژل ها به طور خاص برای تحویل هدفمند و کنترل شده ی دارو طراحی شده اند. به عنوان مثال، در محیط های اسیدی مانند بافت های توموری یا در دماهای بالا، ساختار هیدروژل دچار تغییر شده و رهایش داروی درون گیر شده تسریع می شود. این ویژگی موجب کاهش عوارض جانبی سیستماتیک و تضمین تأثیر درمانی موضعی می شود. نتایج این پژوهش نشان داد که این هیدروژل ها از کارایی بالایی در بارگذاری دارو برخوردارند؛ به طوری که بیش از ۸۰ درصد از داروهای آزمایش شده درون ساختار هیدروژل جای گرفتند و این امر نشان دهنده ی سازگاری قوی میان مواد هیدروژل و عوامل درمانی است.

برای ارزیابی رفتار هیدروژل ها تحت محرک های مختلف، آزمایش های برون تنی انجام شد. این آزمایش ها نشان داد که در شرایط pH اسیدی و دماهای بالا، رهایش دارو به طور قابل توجهی افزایش یافت، در حالی که در شرایط عادی، رهایش دارو به حداقل رسید. این رفتار به دلیل تغییرات تورم هیدروژل ها در پاسخ به محرک های محیطی است که موجب افزایش جذب مایعات و گسترش ساختار می شود. همچنین آزمایش های تورم نشان دادند که نسبت تورم این هیدروژل ها به طور مستقیم با نرخ رهایش دارو همبستگی دارد. برای ارزیابی ایمنی این مواد، تست های سمیت سلولی با استفاده از رده های سلولی انسانی انجام شد که نتایج آن نشان دهنده ی زیست سازگاری بالای هیدروژل ها بود، به طوری که بیش از ۹۰ درصد از سلول ها زنده ماندند. علاوه بر این، آزمایش های

ایجاد نمی‌کنند. این ویژگی‌ها، قابلیت بالای این سامانه‌ها برای استفاده‌ی بالینی را تأیید می‌کند.

توانایی این سامانه‌ها در رهایش هدفمند و کنترل‌شده دارو در محیط‌های توموری، کاهش سمیت سیستمیک و افزایش اثربخشی درمانی را ممکن می‌سازد. به‌ویژه در درمان تومورهای مغزی، این هیدروژل‌ها با عبور از سد خونی-مغزی، امکان تحویل مستقیم دارو به بافت‌های سرطانی را فراهم می‌کنند.

برای گسترش این فناوری، تحقیقات آینده باید بر بهبود فرمولاسیون هیدروژل‌ها برای انطباق با انواع مختلف تومورها، افزایش پایداری در حین تزریق و ترکیب این سامانه‌ها با روش‌های درمانی پیشرفته مانند ایمونوتراپی و تصویربرداری زنده متمرکز کند. با رفع این چالش‌ها، سامانه‌های هیدروژلی می‌توانند نقش کلیدی در پزشکی دقیق و بهبود نتایج درمانی بیماران ایفا کنند.

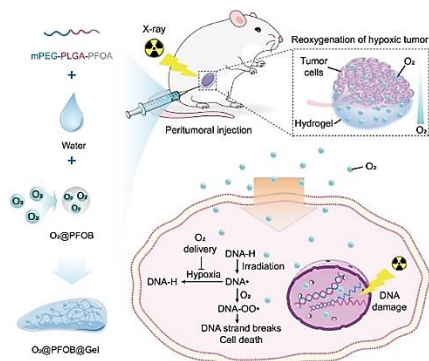
به عنوان مثال، در پژوهشی یانگ^۱ و همکاران، یک هیدروژل حساس به حرارت غنی‌شده با اکسیژن طراحی کردند که به‌طور پیوسته اکسیژن اگزوزن را آزاد کرده و نقش مؤثری در تقویت حساسیت پرتویی سلول‌های تومور ایفا می‌کرد [۴۱]. این هیدروژل کامپوزیتی (O2@PFOB@Gel)، از یک کopolymer دبلوک mPEG-PLGA که با PFOA و PFOB اصلاح شده است، ساخته شد و ویژگی مهم آن، قابلیت تغییر برگشت‌پذیر بین حالت‌های سل و ژل در پاسخ به تغییرات حرارتی بود.

پس از تزریق پری‌تومورال این سیستم، اکسیژن موجود در هیدروژل به‌طور مداوم و کنترل‌شده آزاد شد و ریزمحیط هیپوکسیک تومور، که یکی از عوامل اصلی مقاومت در برابر پرتودرمانی است، به‌طور چشمگیری بهبود یافت. اکسیژن آزادشده نه‌تنها موجب افزایش سطح اکسیژن در بافت تومور شد، بلکه با ایجاد واکنش با آسیب‌های القاشده در رشته‌های DNA ناشی از تابش اشعه ایکس، فرایند ترمیم شکست‌های DNA را مهار کرد. این فرآیند در نهایت منجر به مرگ سلول‌های تومور و ایجاد اثری حساس‌کننده پرتویی قوی شد.

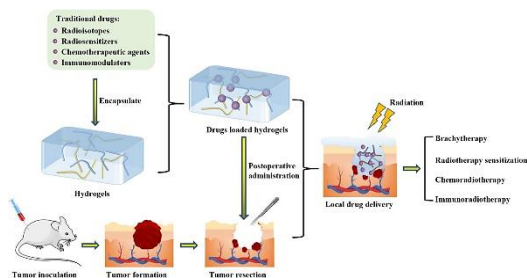
فرمولاسیون‌ها از پلیمرهای حساس به دما مانند پلی(N-ایزوپروپیل‌آکریل‌آمید) نیز بهره برده شده است. این ترکیبات باعث رهایش کنترل‌شده‌ی دارو و ایجاد واکنش‌های هدفمند در میکرو محیط تومورها می‌شوند. ساختار شیمیایی این هیدروژل‌ها شامل شبکه‌ای متقاطع از پلیمرهای طبیعی و مصنوعی است که گروه‌های عملکردی حساس به آنزیم‌های خاص تومورها را در بر می‌گیرد. این ساختار، استحکام مکانیکی لازم را برای تزریق فراهم کرده و امکان تجزیه‌ی هدفمند در محیط‌های خاص را ایجاد می‌کند. پاسخ به محرک‌های محیطی مانند دما و فعالیت آنزیمی، هیدروژل را قادر می‌سازد تا دارو را تنها در محل تومور آزاد کند. این ویژگی برای غلبه بر موانعی همچون عبور از سد خونی-مغزی (BBB) و کاهش سمیت سیستماتیک در درمان تومورهای مغزی، حیاتی است.

آزمایش‌ها نشان دادند که هیدروژل‌ها از کارایی بالایی در بارگذاری دارو برخوردارند؛ به‌طوری‌که باردهی بارگذاری داروها بیش از ۸۵ درصد بود و این امر نشان‌دهنده‌ی سازگاری قوی بین داروها و ماتریکس هیدروژل است. مطالعات رهایش دارو در شرایط برون‌تنی و شبیه‌سازی‌شده‌ی محیط تومور، نشان دادند که هیدروژل‌ها رهایش پایدار دارو را در طی چند روز فراهم می‌کنند و در حضور آنزیم‌های خاص تومور، سرعت رهایش به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابد. از سوی دیگر، آزمایش‌های سمیت سلولی روی رده‌های سلولی سرطان، مانند گلیوبلاستوما، اثربخشی درمانی این هیدروژل‌ها را تأیید کردند. نتایج نشان دادند که این سامانه‌ها موجب کاهش قابل‌توجه بقای سلول‌های سرطانی شدند، در حالی که تأثیر منفی بر سلول‌های سالم حداقل بود. همچنین، مطالعات روی مدل‌های حیوانی نشان دادند که هیدروژل‌ها می‌توانند به‌طور مؤثری از سد خونی-مغزی عبور کرده و در بافت‌های تومور مغزی تجمع یابند. آزمایش‌های زیست‌سازگاری و تخریب‌پذیری نیز نشان دادند که هیدروژل‌ها در محیط‌های توموری به‌طور پیش‌بینی‌پذیری تجزیه می‌شوند و واکنش‌های ایمنی ناخواسته‌ای

نیز به حداقل می‌رساند. در نتیجه، این رویکرد نوین پتانسیل بالایی برای بهبود درمان‌های ترکیبی و افزایش موفقیت رادیوتراپی پس از عمل نشان می‌دهد.



شکل ۲- شماتیک از تهیه هیدروژل کامپوزیتی حساس به حرارت غنی شده با اکسیژن (O₂@PFOB@Gel) و اثر حساس‌کننده پرتوی آن بر تومور. [۴۱].



شکل ۳- شماتیک کاربرد سیستم‌های دارورسانی موضعی مبتنی بر هیدروژل برای رادیوتراپی بعد از عمل [۴۰].

وانگ و همکاران در مطالعه‌ای جامع، رفتار نانوذرات (NPs) را در هیدروژل‌های حساس به حرارت، به‌ویژه شبکه‌های پلی (N-ایزوپروپیل آکریلامید) (PNIPAM)، مورد بررسی قرار دادند [۴۲]. هیدروژل‌های حساس به دما، به‌ویژه نمونه‌های ساخته‌شده از پلی (N-ایزوپروپیل آکریلامید) (PNIPAM)، به دلیل توانایی منحصربه‌فردشان در تغییر ساختار شبکه بر اساس دما، به عنوان یکی از فناوری‌های پیشرو در سامانه‌های دارورسانی کنترل‌شده

همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، آزادسازی کنترل‌شده اکسیژن از O₂@PFOB@Gel باعث اکسیژن‌رسانی مجدد به تومور هیپوکسیک شد. این عمل به‌طور موفقیت‌آمیزی مقاومت پرتویی ناشی از هیپوکسی را کاهش داد و رشد تومور را به‌طور قابل توجهی سرکوب کرد. یافته‌های این مطالعه نشان‌دهنده پتانسیل بالای این سیستم در بهبود اثربخشی پرتودرمانی و مقابله با چالش‌های مرتبط با ریزمحیط‌های هیپوکسیک تومورها است. این پژوهش، استفاده از اکسیژن به‌عنوان یک حساس‌کننده پرتوی قوی برای سلول‌های هیپوکسیک را تأیید کرده و نوآوری در طراحی مواد جدید برای ارتقای عملکرد پرتودرمانی را برجسته می‌کند.

به‌طور کلی، استراتژی استفاده همزمان از داروهای مختلف می‌تواند از طریق سیستم‌های تحویل مبتنی بر هیدروژل تحقق یابد. این رویکرد نه تنها بر مقاومت دارویی غلبه می‌کند، بلکه اثربخشی درمانی را نیز به‌طور قابل توجهی افزایش می‌دهد. سیستم‌های دارورسانی هیدروژلی به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد خود، نقش مؤثری در بهبود رادیوتراپی پس از عمل دارند.

در این زمینه، داروهای سنتی مانند رادیوایزوتوپ‌ها، حساس‌کننده‌های پرتوزا، عوامل شیمی‌درمانی، یا تعدیل‌کننده‌های ایمنی، با کپسوله شدن در هیدروژل‌ها و ترکیب با رادیوتراپی پس از عمل، برای مهار عود تومور به کار گرفته شده‌اند (شکل ۳). استفاده از این روش دارورسانی محلی، مزایای قابل توجهی را ارائه می‌دهد. این مزایا شامل جلوگیری از توزیع غیراختصاصی داروهای سنتی، حساس کردن تومور به رادیوتراپی و دستیابی به ترکیبی از روش‌های درمانی متعدد در یک پلتفرم واحد است.

سیستم‌های هیدروژلی به دلیل قابلیت تنظیم و تطابق با نیازهای درمانی مختلف، امکان کنترل دقیق میزان و زمان آزادسازی دارو را فراهم می‌کنند. این ویژگی نه تنها ایمنی درمان را افزایش می‌دهد، بلکه عوارض جانبی ناشی از توزیع غیراختصاصی دارو را

ایجاد مکانیزم طبیعی "روشن/خاموش" در آزادسازی دارو می‌شود، که امکان زمان‌بندی و تحویل موضعی دارو را فراهم می‌سازد. این هیدروژل‌ها با ویژگی‌های قابل تنظیم، می‌توانند در حوزه‌هایی نظیر درمان سرطان، ترمیم زخم و آزادسازی داروهای حساس به دما به‌طور موثری مورد استفاده قرار گیرند. از دیگر کاربردهای بالقوه این سامانه‌ها، می‌توان به تحویل داروهای چندگانه با کنترل مستقل اشاره کرد. برای توسعه بیشتر این فناوری، بررسی هیدروژل‌های چند حساسیتی که به محرک‌های ترکیبی نظیر دما و pH واکنش نشان می‌دهند، ضروری است. گسترش مطالعات به محیط‌های زیستی واقعی و استفاده از سامانه‌های هیدروژلی در ترکیب با نانوذرات دارویی می‌تواند راهگشای طراحی سامانه‌های پیشرفته برای پزشکی دقیق باشد.

سپینو و همکاران، هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی حساس به دما را به‌عنوان یک سامانه نوین برای رهایش داخل زجاجیه‌ای سفروکسیم معرفی کردند که می‌تواند محدودیت‌های روش‌های متداول تجویز داروهای چشمی را برطرف کند [۴۳]. این پژوهش یک هیدروژل نانوکامپوزیتی حساس به دما را بر پایه پلیمر Pluronic® F127 طراحی کرده است که در ترکیب با دو سامانه نانومقیاس شامل نانوذرات لیپیدی جامد (SLN) و میکروامولسیون‌های روغن در آب (O/W) برای افزایش کارایی رهایش سفروکسیم استفاده شده است. در این مطالعه، سفروکسیم از طریق استریفیکاسیون با-n دودکانول اصلاح شد تا مشتق dCEF با افزایش لیپوفیلیته و پایداری حاصل شود. نانوذرات لیپیدی جامد بر پایه تری‌لورین^۱ به‌عنوان حامل دارو مورد استفاده قرار گرفتند تا از تخریب زودهنگام آن جلوگیری شود، درحالی‌که هیدروژل Pluronic® F127 به‌عنوان ماتریس ژلی عمل کرده و یک سامانه پایدار برای رهایش کنترل‌شده فراهم می‌کند.

سامانه طراحی‌شده قادر است در دمای فیزیولوژیکی (~۳۵ درجه سانتی‌گراد) از حالت محلول به ژل تبدیل شود و در نتیجه دارو را

شناخته شده‌اند. این هیدروژل‌ها، که در دمای پایین‌تر از LCST (~۳۲ درجه سانتی‌گراد) در حالت هیدراته و متورم باقی می‌مانند، با افزایش دما به دلیل تقویت تعاملات هیدروفوبیک، دچار فروپاشی شبکه‌ای شده و به حالت متراکم و غیرهیدراته درمی‌آیند. این رفتار برگشت‌پذیر، امکان کنترل دقیق آزادسازی ذرات نانو و مولکول‌های درمانی را فراهم می‌آورد. ساختار شیمیایی این هیدروژل‌ها شامل زنجیره‌های پلیمری نیمه‌انعطاف‌پذیری است که به‌صورت سه‌بعدی متصل شده‌اند. تغییرات میان حالت‌های هیدروفیلیک و هیدروفوبیک در پاسخ به دما، به دلیل تغییر در پیوندهای هیدروژنی بین زنجیره‌های پلیمری و مولکول‌های آب رخ می‌دهد. چنین ویژگی‌هایی، شبکه‌ای با قابلیت تنظیم انتقال ذرات نانو فراهم می‌کند که در مطالعات اخیر، از طریق شبیه‌سازی‌های مزوسکوپیک برای تحلیل دقیق رفتار ذرات درون شبکه مورد بررسی قرار گرفته است. در این پژوهش، از مدلی شبیه‌سازی‌شده برای بررسی رفتار انتشار ذرات نانو در شبکه‌های PNIPAM استفاده شد. این مدل امکان مطالعه دقیق تأثیر تغییرات دما، تراکم اتصال عرضی و تخلخل شبکه را بر روی حرکت و آزادسازی ذرات نانو فراهم ساخت. تحلیل انتقالی ذرات نانو، از جمله محاسبات میانگین جابه‌جایی مربعی (MSD) و توزیع جابه‌جایی ون هوو، نشان داد که زیر LCST، شبکه در حالت متورم باقی می‌ماند و ذرات نانو رفتاری زیرانتشاری از خود نشان می‌دهند. در این حالت، شبکه هیدراته و انعطاف‌پذیر بوده و امکان جابه‌جایی ذرات را به‌صورت کنترل‌شده فراهم می‌آورد. در مقابل، در بالای LCST، شبکه دچار فروپاشی ساختاری شده و به دلیل تراکم بیشتر، نفوذ ذرات به شدت محدود می‌شود و عملاً آزادسازی ذرات متوقف می‌شود.

تنظیم چگالی اتصال عرضی در هیدروژل‌های PNIPAM نشان داد که شبکه‌های با تراکم بیشتر، حتی زیر LCST نیز می‌توانند نفوذ ذرات نانو را محدود کنند. این نتایج نشان می‌دهد که می‌توان از طریق تنظیم ویژگی‌های شبکه، آزادسازی ذرات را برای کاربردهای خاص تنظیم کرد. همچنین، تغییرات در دمای محیط منجر به

آزمایش های ضدباکتریایی شامل اندازه گیری حداقل غلظت مهاری (MIC) بر روی استافیلوکوکوس اپیدرمیس^۱ نشان داد که dCEF پس از آزادسازی و هیدرولیز، فعالیت ضد میکروبی مشابهی با سفوروکسیم آزاد دارد. تست انتشار آنتی بیوتیک (-Kirby Bauer) نیز نشان داد که فرمولاسیون حاوی dCEF-SLN درون هیدروژل، ناحیه مهار رشد باکتری قابل توجهی را ایجاد کرده است که اثربخشی آن را تأیید می کند.

نتایج این پژوهش نشان داد که هیدروژل نانوکامپوزیتی Pluronic® F127 بارگذاری شده با نانوذرات لیپیدی جامد، یک سامانه کارآمد برای رهایش پایدار داخل زجاجیه ای سفوروکسیم است. مزایای کلیدی این سامانه شامل رهایش دارو به مدت ۷ روز، افزایش زیست دسترسی چشمی، کاهش دفعات تجویز دارو، و کاهش عوارض جانبی تزریق های داخل زجاجیه ای است. این فرمولاسیون دارای زیست سازگاری مناسب با سلول های شبکه، پایداری ساختاری کافی، و اثربخشی ضد میکروبی قوی علیه استافیلوکوکوس اپیدرمیس است و می تواند به عنوان یک جایگزین نوین برای روش های تزریقی داخل زجاجیه ای در پیشگیری از آندوفتالمیتیس پس از جراحی آب مروارید مورد استفاده قرار گیرد.

در نهایت، این تحقیق مسیر جدیدی را برای توسعه سامانه های هوشمند رهایش دارو در درمان بیماری های چشمی باز می کند. در آینده، انجام مطالعات درون تنی و بهینه سازی بیشتر فرمولاسیون می تواند به کاربرد بالینی این سامانه کمک کند. همچنین، این رویکرد می تواند برای رهایش داروهای ضد VEGF در درمان دژنراسیون ماکولا آوایسته به سن (AMD) و سایر بیماری های شبکه ای مورد بررسی قرار گیرد.

به صورت موضعی و پایدار در زجاجیه نگه دارد. این ویژگی می تواند مشکلاتی از جمله عدم نفوذ داروهای چشمی رایج به ناحیه خلفی چشم، نیاز به تجویز مکرر آنتی بیوتیک پس از جراحی آب مروارید، و عوارض جانبی ناشی از تزریق های داخل چشمی را برطرف کند. در این پژوهش، مشخصات فیزیکوشیمیایی، پایداری، نرخ رهایش دارو، سمیت زدایی و کارایی ضدباکتریایی این سامانه مورد ارزیابی قرار گرفته است.

آنالیزهای فیزیکوشیمیایی نشان داد که نانوذرات SLN با اندازه متوسط ۳۲۶ نانومتر و پتانسیل زتا ۱۸- میلی ولت دارای توزیع اندازه یکنواخت و پایداری مناسبی هستند. اندازه گیری شاخص چندپراکنی ($PDI < 0.3$) نشان داد که ذرات به طور یکنواخت پراکنده شده اند. مطالعات کالریتری روبشی تفاضلی (DSC) تأیید کرد که dCEF به طور موفقیت آمیز درون نانوذرات SLN بارگذاری شده و تغییرات حرارتی مناسبی ایجاد کرده است. بررسی های رئولوژیکی نشان داد که هیدروژل در دمای ۳۵ درجه سانتی گراد وارد فاز ژلی می شود و در عین حال ویسکوزیته و استحکام مکانیکی کافی برای ماندگاری در محیط زجاجیه را دارا است.

مطالعات رهایش دارو نشان داد که سفوروکسیم آزاد در مدت زمان ۱۲ ساعت به طور کامل آزاد می شود، در حالی که dCEF بارگذاری شده در SLN، در ترکیب با هیدروژل Pluronic® F127، رهایش کنترل شده ای را تا ۷ روز فراهم می کند. مقایسه این سامانه با میکرومولسیون های O/W نشان داد که سامانه SLN دارای نرخ رهایش آهسته تری بوده و در نتیجه، حفظ دارو در محیط زجاجیه طولانی تر خواهد بود. آزمایش های سمیت زدایی با استفاده از آزمایش Sulforhodamine B بر روی سلول های اپیتلیال رنگدانه ای شبکه (ARPE-19) نشان داد که این سامانه فاقد سمیت سلولی قابل توجه است و بیش از ۹۰ درصد بقای سلولی پس از ۷۲ ساعت مشاهده شد.

۳-۱ کامپوزیت ها و نانوکامپوزیت ها هیدروژلی پاسخگو به محرک های هوشمند

خان^۱ و همکاران توسعه هیدروژل های نانو کامپوزیتی حساس به حرارت را برای کاربردهای مختلف زیست پزشکی، از جمله دارورسانی، بررسی کردند [۴۴]. این هیدروژل های حساس به دما به عنوان یک ابزار نوآورانه برای سامانه های تحویل داروی موضعی، به ویژه در درمان عفونت ها و مراقبت از زخم، پتانسیل بالایی نشان داده اند. این مطالعه به بررسی هیدروژل های مبتنی بر پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید) (PNIPAM) به عنوان جزء اصلی، همراه با پلیمرهای زیست سازگار و زیست تخریب پذیر مانند پلی اتیلن گلیکول (PEG) و کیتوسان پرداخته است. هیدروژل ها با استفاده از عوامل اتصال عرضی طراحی شده اند تا پایداری مکانیکی و کنترل انتقال بین حالت های محلول و ژل را بهبود بخشند. این هیدروژل ها به دلیل حساسیت دمایی خود، در دماهای پایین در حالت محلول و در دماهای فیزیولوژیکی (~۳۷ درجه سانتی گراد) در حالت ژل قرار می گیرند. این ویژگی برای تحویل موضعی و درخواستی دارو بسیار مفید است. ساختار شیمیایی هیدروژل شامل شبکه ای از زنجیره های PNIPAM است که در آن گروه های هیدروفیل و هیدروفوب وجود دارند. در دماهای زیر دمای بحرانی محلول (LCST)، گروه های هیدروفیل غالب هستند و هیدروژل در حالت محلول باقی می ماند. در حالی که در دماهای بالاتر از LCST، تعاملات هیدروفوب غالب شده و ساختار ژلی تشکیل می شود. مطالعات نشان دادند که این هیدروژل ها دارای پایداری مکانیکی مناسب برای کاربردهای تزریقی هستند و انتقالات بین حالت های محلول و ژل در دمای بدن به صورت پیش بینی پذیری رخ می دهد. آزمایش های آزادسازی دارو نیز نشان دادند که این سامانه ها می توانند آزادسازی دارو را به صورت پایدار و کنترل شده فراهم کنند و آزادسازی در دماهای بالاتر از LCST تسریع می شود. آزمایش های سمیت زدایی و زیست سازگاری نیز نشان دادند که

هیدروژل ها غیرسمی هستند و رشد سلولی را حمایت می کنند. مطالعات درون تنی روی مدل های حیوانی نیز اثبات کردند که این هیدروژل ها توانایی تحویل دارو به نواحی عفونت زده را دارند و نتایج درمانی بهتری نسبت به روش های متداول ارائه می دهند. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل های حرارتی با استفاده از روش های گرماسنجی تفاضلی (DSC) تأیید کردند که رفتار حرارتی هیدروژل ها و دمای LCST در حدود ۳۷ درجه سانتی گراد ثابت است.

این مطالعه نشان داد که هیدروژل های حساس به دما یک سامانه تحویل داروی هوشمند و پایدار ارائه می دهند که در دمای بدن فعال می شود و آزادسازی هدفمند دارو را ممکن می سازد. این سامانه ها با کاهش سمیت سیستماتیک و بهبود اثربخشی درمانی، نسبت به روش های سنتی مزیت دارند. کاربردهای آن ها در پیچ های هوشمند، کرم ها و درمان های تزریقی به ویژه در درمان عفونت های پوستی، به عنوان یک پیشرفت چشمگیر برجسته شده است.

در پژوهشی، قمی و همکاران هیدروژل بارگذاری شده با نانوکامپوزیت پاسخگوی زیستی را برای درمان سرطان سینه با کمک تصویربرداری زیستی سنتز کردند. این مطالعه بر توسعه و ارزیابی یک نانوذله کامپوزیت به نام Her-LI-NG-CDS متمرکز است که با ترکیب نانوذله های لیسیتین-اینونین و نقاط کربنی فلورسانس دار برای درمان هدفمند سرطان سینه و تصویربرداری زیستی طراحی شده است [۴۵]. نانوذله Her-LI-NG-CDS با استفاده از ترکیب نانوذله های بیوپلیمر و نقاط کربنی فلورسانس دار، ویژگی های منحصر به فردی در زمینه دارورسانی هدفمند و تصویربرداری زیستی از خود نشان می دهد. این سیستم به طور خاص برای درمان سرطان سینه HER2-مثبت طراحی شده و دارای مزایای قابل توجهی مانند توانایی هدفگیری سلول های HER2-مثبت، کاهش سمیت سیستمیک و ارائه پاسخ درمانی مؤثر است.

یافته های آزمایش های بیولوژیکی نشان می دهند که نانوذله Her-LI-NG-CDS قادر است به طور انتخابی سلول های سرطان سینه

گسترده‌ای در درمان‌های شخصی‌سازی‌شده، به‌ویژه در حوزه سرطان‌ها، داشته باشد.

در مطالعه ای دیگر، لو و همکاران به بررسی یک هیدروژل حساس به دما (PELG-PEG-PELG) برای تحویل هم‌زمان دو داروی شیمی‌درمانی، دوکسوروبیسین (DOX) و سیسپلاتین (CDDP) به‌صورت موضعی و پایدار در درمان سرطان پرداختند [۴۶]. هیدروژل‌های حساس به دما به دلیل ویژگی منحصر به فرد خود، قادر به تغییر حالت از مایع به ژل با افزایش دما هستند. این ویژگی باعث می‌شود که تزریق این هیدروژل‌ها به آسانی انجام گیرد و دارو به‌طور مؤثر در محل تومور قرار گیرد. این سیستم‌ها به‌ویژه در درمان تومورهای مقاوم به دارو و حساس به دارو پتانسیل بالایی دارند.

هدف اصلی این تحقیق کاهش مقاومت دارویی چندگانه (MDR) و افزایش اثر درمانی در تومورهایی بوده است که به دارو مقاوم هستند. نتایج آزمایش‌ها نشان داده‌اند که هم‌بارگذاری دو داروی دوکسوروبیسین و سیسپلاتین در هیدروژل، اثرات ضدتوموری هم‌افزایی ایجاد کرده است. این اثرات با کاهش بیان ژن‌های مقاومت دارویی (MDR1 و LRP) و تحریک آپاپتوز در سلول‌های سرطانی همراه بوده است. علاوه بر این، این سیستم توانسته است رشد تومور را در مدل‌های حیوانی کاهش دهد و سمیت سیستماتیک دارو را به میزان قابل توجهی کاهش دهد.

در این مطالعه، هیدروژل حساس به حرارت حاوی پلیمرهای PELG-PEG-PELG، همان‌طور که در شکل ۴ A نشان داده شده است، بر روی مدل‌های تومور A549 و CDD آزمایش شد. نتایج نشان داد که داروهای دوگانه، به‌طور مؤثر هر دو مدل تومور را مهار کرده و از بیان مقاومت چندگانه دارویی جلوگیری می‌کنند. این تحقیق یک استراتژی نوآورانه برای درمان تومورهای مقاوم به دارو ارائه داد و نتایج آن در شکل‌های ۴ A و B به‌طور برجسته نمایش داده شده است.

این یافته‌ها نشان‌دهنده پتانسیل بالای هیدروژل‌های ترموسنسیتیو در بهبود اثربخشی درمان‌های شیمی‌درمانی، به‌ویژه در درمان

HER2-مثبت را هدف قرار دهد و در مقایسه با سلول‌های غیر HER2-مثبت، سمیت کمتری ایجاد کند. به‌ویژه در سلول‌های SK-BR-3 که مثبت برای گیرنده HER2 بودند، نانوذله‌ها به‌طور مؤثر جذب شده و موجب کاهش تکثیر تومور و القای آپوپتوز شد. در مقابل، سلول‌های MDA-MB-231 که فاقد گیرنده HER2 بودند، تحت تأثیر این نانوذله‌ها قرار نگرفتند، که نشان‌دهنده دقت بالای این سیستم در هدف‌گیری سلول‌های سرطانی و کاهش اثرات جانبی در بافت‌های سالم است.

یکی از ویژگی‌های کلیدی این نانوکامپوزیت، قابلیت آن در تصویربرداری فلورسانس است که علاوه بر کاربردهای درمانی، امکان نظارت در زمان واقعی بر پاسخ‌های درمانی را فراهم می‌کند. این ویژگی باعث می‌شود که درمان‌ها به‌طور دقیق‌تری انجام شوند و اثربخشی درمان افزایش یابد. علاوه بر این، ترکیب هرسپتین با نانوذله، امکان هدف‌گیری دقیق‌تر سلول‌های HER2-مثبت را فراهم می‌آورد و در نتیجه، فرآیند درمانی را بهبود می‌بخشد.

نتایج حاصل از آزمایش‌های درون‌زیک نشان داد که نانوذله Her-LI-NG-CDS به‌طور مؤثر رشد تومور را در مدل‌های موشی سرطان سینه مهار کرده است. این یافته‌ها نشان‌دهنده پتانسیل بالای نانوذله در درمان سرطان و همچنین در ارائه نتایج درمانی مطلوب با حداقل عوارض جانبی هستند. همچنین، مطالعات تصویربرداری فلورسانس نشان داد که نانوذله قادر به ارائه تصویربرداری زیستی دقیق و بهبود نظارت بر درمان‌های سرطان در مدل‌های حیوانی می‌باشد.

با توجه به نتایج به‌دست‌آمده، نانوذله‌های Her-LI-NG-CDS نه تنها به‌عنوان یک سیستم درمانی هدفمند، بلکه به‌عنوان ابزاری برای تصویربرداری درون‌زیک و نظارت بر درمان‌های سرطان سینه نیز شناخته می‌شوند. این تحقیق اهمیت نانوکامپوزیت‌های چندمنظوره را در درمان سرطان‌ها و تصویربرداری زیستی برجسته می‌کند. از آنجایی که این نانوذله قادر به ارائه هم‌زمان درمان‌های دارویی و تصویربرداری زیستی است، می‌توان آن را به‌عنوان یک سیستم تراگنستیک در نظر گرفت که در آینده می‌تواند کاربردهای

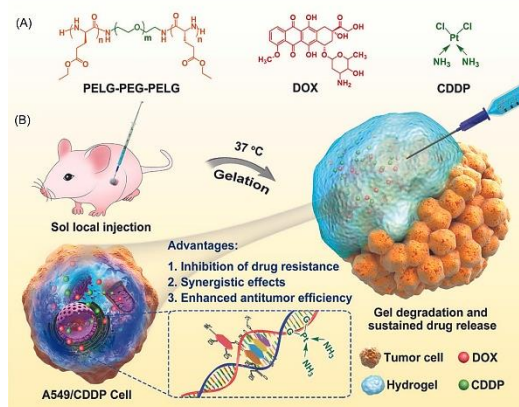
۸۰ نانومتر (NC-80) و ۳۳۰ نانومتر (NC-330)، که تأثیر آن‌ها بر خواص رهایشی و زیست‌سازگاری مورد بررسی قرار گرفته است. ساختار شیمیایی این هیدروژل شامل شبکه‌ای فیزیکی از PNVCL است که مولکول‌های دارو را درون حوزة‌های آب‌دوست و آب‌گریز خود محصور می‌کند. نانوذرات سیلیکا نیز با استفاده از عامل اتصال‌دهنده متاکریلوکسی‌پروپیل‌تری‌متوکسی‌سیلان (MPS) به این ماتریکس پلیمری متصل شده‌اند که باعث بهبود استحکام مکانیکی و کنترل بیشتر بر رهایش دارو می‌شود. این نانوهیدروژل‌های حساس به دما به عنوان یک سامانه دارورسانی پیشرفته قادرند مدت زمان حضور دارو در محل هدف را افزایش داده و اثرات جانبی سیستمیک را کاهش دهند، که این امر در درمان‌های سرطان و بیماری‌های مزمن بسیار حائز اهمیت است.

نتایج آزمایش‌های فیزیکوشیمیایی نشان دادند که این نانوهیدروژل‌ها دارای دمای انتقال فازی (LCST) در حدود ۳۴ درجه سانتی‌گراد هستند که امکان تزریق در حالت مایع و تشکیل ژل در محل مورد نظر را فراهم می‌کند. آنالیزهای FTIR وجود پیوندهای کووالانسی بین نانوذرات سیلیکا و ماتریکس پلیمری را تأیید کرده است. مطالعات DSC و آزمون‌های رئولوژی نیز نشان دادند که با افزایش دما، استحکام و ویسکوزیته این هیدروژل‌ها افزایش می‌یابد که باعث بهبود پایداری و کاهش احتمال مهاجرت دارو از محل تزریق می‌شود.

بررسی‌های رهایش دارو نشان دادند که نارینجین (داروی آب‌گریز) طی ۷ روز تنها ۱۷ درصد آزاد شده است، که نشان‌دهنده برهم‌کنش قوی بین دارو و پلیمر است. در مقابل، دوکسوروبیسین (DOX، داروی آب‌دوست) طی ۷ روز ۳۰ درصد رها شده است که حاکی از سازوکارهای ترکیبی انتشار و فرسایش پلیمری است.

آزمایش‌های سمیت سلولی و زیست‌سازگاری روی سلول‌های فیروپلاست L929 (سلول‌های سالم) نشان دادند که این

تومورهای مقاوم به دارو هستند. همچنین این رویکرد می‌تواند کمک شایانی به کاهش عوارض جانبی درمان‌های شیمی‌درمانی کرده و اثربخشی درمانی را افزایش دهد. این تحقیق همچنین پتانسیل این سیستم‌ها را برای بهینه‌سازی ترکیبات دارویی و درمان‌های موضعی سرطان برجسته می‌کند.



شکل ۴- مروری بر هیدروژل حساس به حرارت دو دارویی

(الف) ساختارهای شیمیایی دوکسوروبیسین، سیس‌پلاتین و PELG-PEG-PELG.

(ب) تصویر شماتیک از مزایای هیدروژل حساس به حرارت PELG-PEG-PELG بارگذاری شده با دوکسوروبیسین و سیس‌پلاتین برای درمان ترکیبی موضعی در مدل موش برهنه تومور MDR [۴۶].

در پژوهشی ریبریو^۱ و همکاران به بررسی نانوکامپوزیت‌های تزریقی حساس به دما مبتنی بر پلی‌(N-وینیل‌کاپرولاکتام) (PNVCL) و نانوذرات سیلیکا (SiO₂) برای رهایش کنترل‌شده داروهای آب‌دوست و آب‌گریز پرداخته اند [۴۷]. این نانوکامپوزیت‌ها قابلیت انتقال محلول به ژل در دمای ۳۴ درجه سانتی‌گراد را دارند که باعث می‌شود در دمای بدن به ژل جامد تبدیل شده و دارو را در محل مورد نظر حفظ کنند. در این پژوهش، دو اندازه مختلف نانوذرات سیلیکا مورد استفاده قرار گرفته است:

(Chondrosarcoma) توسعه داده شد [۴۸]. این هیدروژل قادر است دو داروی شیمی‌درمانی، دوکسوروبیسین (Dox) و ABT-737 (مهارکننده Bcl-2)، را به صورت ترکیبی و به‌طور راتیومتریک در خود جای دهد. دوکسوروبیسین یکی از داروهای شیمی‌درمانی رایج است که با کاهش تکثیر سلول‌های سرطانی عمل می‌کند و ABT-737، یک مهارکننده Bcl-2، توانایی افزایش حساسیت سلول‌های سرطانی به داروهای شیمی‌درمانی را دارد. هدف اصلی این تحقیق، طراحی و ارزیابی یک هیدروژل حساس به دما بود که تحویل دارو به صورت راتیومتریک را برای درمان سرطان غضروفی مقاوم به دارو ممکن سازد. از آنجا که سرطان غضروفی به داروهای شیمی‌درمانی مقاوم است و با سطح بالای Bcl-2 باعث جلوگیری از مرگ سلولی می‌شود، این تحقیق به دنبال غلبه بر مقاومت دارویی با استفاده از ترکیب دو دارو و آزادسازی کنترل‌شده دارو در محل تومور بود.

هیدروژل نانوکامپوزیتی طراحی‌شده در این تحقیق از کوپلیمر تری‌ای‌بلاک PLGA-PEG-PLGA تشکیل شده است که در آن PEG هیدروفیلیک و PLGA هیدروفوبیک به‌طور متناوب قرار دارند. این ساختار به هیدروژل اجازه می‌دهد که در دمای فیزیولوژیکی (۳۷ درجه سلسیوس) از یک حالت مایع به ژل تبدیل شود. این ویژگی باعث می‌شود که هیدروژل در هنگام تزریق به صورت مایع باشد و پس از تزریق در محل تومور جامد شود و دارو را به‌طور محلی و پیوسته آزاد کند. این ویژگی ترموسنسیتیو بودن به ویژه در درمان سرطان‌ها مهم است زیرا امکان آزادسازی دارو به‌طور محلی و متمرکز را فراهم می‌آورد و در عین حال از عوارض جانبی سیستمیک جلوگیری می‌کند.

در این تحقیق، دو داروی شیمی‌درمانی دوکسوروبیسین و ABT-737 به‌صورت لیپوزوم‌هایی با نسبت وزنی ۵:۱ در هیدروژل قرار گرفتند. این نسبت به‌گونه‌ای انتخاب شد که اثر هم‌افزایی در مهار Bcl-2 و تسهیل آزادسازی داروها را تضمین کند. این ترکیب

نانوکامپوزیت‌ها فاقد سمیت سلولی هستند. در مقابل، در سلول‌های سرطانی مثانه MB49، نانوهیدروژل‌های بارگذاری‌شده با DOX موجب کاهش ۷۰ درصد بقا در نمونه‌های NC-80 و کاهش ۸۰ درصد بقا در نمونه‌های NC-330 شدند که نشان‌دهنده اثر درمانی قوی‌تر نانوذرات سیلیکا با اندازه بزرگ‌تر در رساندن دارو به سلول‌های سرطانی است.

تحقیقات انجام‌شده بر روی پایداری و فرسایش این نانوکامپوزیت‌ها نشان دادند که میزان تجزیه و کاهش وزن PNVCCL طی ۷ روز حدود ۴.۷ درصد و برای NC-80 و NC-330 به ترتیب ۷.۲ و ۶.۰ درصد بوده است. نتایج کروماتوگرافی اندازه‌طرودی (SEC) تأیید کرد که زنجیره‌های پلیمری در طول دوره بررسی تخریب نشدند و این نشان می‌دهد که فرایند رهایش بیشتر از طریق تورم کنترل‌شده و انحلال تدریجی پلیمر اتفاق افتاده است.

نتایج این پژوهش نشان می‌دهند که نانوهیدروژل‌های PNVCCL-SiO₂ می‌توانند به‌عنوان یک سامانه مؤثر برای رساندن داروهای شیمی‌درمانی و سایر عوامل درمانی استفاده شوند. امکان تزریق آسان، تشکیل ژل در محل، افزایش زمان ماندگاری دارو و کاهش اثرات جانبی سیستمیک از جمله ویژگی‌های کلیدی این سامانه دارورسانی است. استفاده از نانوذرات سیلیکا نه تنها باعث افزایش ویسکوزیته و استحکام ژل شده بلکه بازده بارگذاری و کنترل رهایش دارو را نیز بهبود داده است. در مجموع، این تحقیق نشان داد که نانوکامپوزیت‌های ترموسناس گزینده‌ای مناسب برای کاربردهای درمانی موضعی در سرطان و بیماری‌های مزمن هستند و با تحقیقات بیشتر در مدل‌های زنده، می‌توانند به سمت کاربردهای کلینیکی حرکت کنند.

در پژوهشی که توسط ژو^۱ و همکاران انجام گرفت، یک هیدروژل نانوکامپوزیتی حساس به دما قابل تزریق مبتنی بر کوپلیمر PLGA-PEG-PLGA برای درمان سرطان غضروفی مقاوم به دارو

مؤثرتری از رشد تومور جلوگیری کند و تعداد سلول‌های توموری مرده را افزایش دهد. رنگ‌آمیزی TUNEL برای ارزیابی آپوپتوز در بافت تومور نشان داد که درمان با هیدروژل باعث افزایش قابل توجه آپوپتوز در مقایسه با درمان‌های دیگر شد. در مدل‌های متاستاز، موش‌هایی که با این هیدروژل درمان شدند، نشان دادند که نرخ متاستاز کبدی به طور معناداری کاهش یافت.

برای ارزیابی ایمنی و سازگاری بیولوژیکی هیدروژل، آزمایش‌هایی بر روی همولیز و سازگاری بافتی انجام شد. نتایج نشان داد که هیچ واکنش التهابی و همولیز معناداری در بافت‌های موش‌ها مشاهده نشد و همچنین، آزمایش‌های بیوشیمیایی خون (از جمله ALT، AST، BUN و CRE) نشان داد که هیچ سمیت قابل توجهی در عملکرد کبد یا کلیه‌ها مشاهده نشده است. همچنین، تجزیه‌پذیری هیدروژل در حدود ۴۲ روز تایید شد که نشان‌دهنده زیست‌تجزیه‌پذیری آن است.

این تحقیق نشان می‌دهد که هیدروژل نانوکامپوزیتی PLGA-PEG-PLGA حاوی دوکسوروبیسین و ABT-737 قادر است به‌طور مؤثری مقاومت شیمی‌درمانی را در سرطان غضروفی کاهش دهد و از طریق آزادسازی کنترل‌شده دارو به‌صورت محلی، سمیت سیستمیک را کاهش دهد. ترکیب این دو دارو باعث افزایش حساسیت به شیمی‌درمانی و کاهش متاستاز در مدل‌های *in vivo* شد. این هیدروژل همچنین زیست‌سازگار، زیست‌تجزیه‌پذیر و ایمن است و می‌تواند به‌عنوان یک درمان جدید برای سرطان‌های مقاوم به دارو در آینده بالینی مورد استفاده قرار گیرد. نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی ترموسنسیتیو قابل تزریق می‌توانند یک رویکرد نوین برای درمان تومورهای مقاوم به شیمی‌درمانی در آینده ارائه دهند، اما برای انتقال بالینی به مطالعات و بهینه‌سازی‌های بیشتری نیاز است.

درمان سرطان غضروفی را از طریق کاهش اثرات مخرب Bcl-2 و افزایش حساسیت به شیمی‌درمانی بهبود می‌بخشد.

برای بررسی ویژگی‌های فیزیکی‌شیمیایی، اندازه و بار سطحی نانوذرات لیپوزومی اندازه‌گیری شد. اندازه نانوذرات لیپوزومی برابر با ۱۲۸.۳ نانومتر و پتانسیل زتای منفی (-۶ mV) بود که نشان‌دهنده پایداری کلئیدی مطلوب برای فرمولاسیون لیپوزومی است. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل‌های رئولوژیکی نشان داد که انتقال از حالت مایع به ژل در دمای حدود ۳۶ درجه سلسیوس رخ می‌دهد که دقیقاً با دمای فیزیولوژیکی بدن انسان تطابق دارد.

در آزمایش‌های آزادسازی دارو در شرایط *in vitro*، مشخص شد که داروهای آزاد (دوکسوروبیسین و ABT-737) به‌سرعت در عرض ۱۲ ساعت آزاد می‌شوند، در حالی که هیدروژل فرمول‌بندی‌شده باعث آزادسازی تدریجی و کنترل‌شده داروها می‌شود و این آزادسازی به مدت چند روز ادامه می‌یابد. این ویژگی به‌ویژه برای درمان تومورهایی که نیاز به آزادسازی مداوم و طولانی‌مدت دارو دارند، حیاتی است.

برای بررسی اثرات درمانی هیدروژل، مطالعات مختلفی مانند وسترن بلات و ایمونوهیستوشیمی انجام شد. در این آزمایشات، مشخص شد که سرطان غضروفی (CS) دارای بیان بالای Bcl-2 است که ضرورت مهار این پروتئین برای افزایش اثر داروهای شیمی‌درمانی را تأیید می‌کند. همچنین، استفاده از ترکیب دو داروی Dox و ABT-737 در نسبت ۵:۱ به‌طور معنی‌داری باعث افزایش آپوپتوز در سلول‌های سرطانی نسبت به استفاده از داروهای آزاد شده است. تحلیل ترکیب (CI) نیز نشان داد که این ترکیب دارای اثر هم‌افزایی قوی در القای مرگ سلولی بوده و نتایج آن در مطالعات سیتوتوکسیستی تأیید شد.

برای ارزیابی کارایی ضدتوموری هیدروژل، مدل‌های زیرپوستی و ارثوپتیک سرطان غضروفی در موش‌های آزمایشگاهی استفاده شد. نتایج نشان داد که هیدروژل L-Dox/ABT-737 قادر است به‌طور

۴-۱ مدل سازی ساختاری و عملکردی هیدروژل های هوشمند در دارو رسانی کنترل شده

$k(r)$ ثابت سرعت آزادسازی دارو است که با موقعیت هیدروژل تغییر می کند و نحوه انتشار مولکول های دارو در طول زمان را منعکس می کند. این معادله انتشار دارو (ترم اول) و آزادسازی دارو (ترم دوم) را محاسبه می کند. نرخ رهاسازی $k(r)$ به مکان در هیدروژل بستگی دارد و فرآیند انتشار توسط خواص ماتریس هیدروژل کنترل می شود.

برای دستیابی به رهایش کنترل شده، این مطالعه خطا بین پروفایل های عددی انتشار دارو (پیش بینی شده توسط مدل) و پروفایل های آزادی سازی آزمایشی هدف را به حداقل رساند. تابع خطا ϵ توسط معادله زیر تعریف می شود (معادله ۲):

$$\epsilon = \sum_i (C_{target}(r_i, t) - C_{model}(r_i, t))^2 \quad \text{معادله ۲}$$

که در آن، $C_{target}(r_i, t)$ نمایه غلظت هدف در موقعیت r_i و زمان t و $C_{model}(r_i, t)$ غلظت پیش بینی شده توسط مدل در همان موقعیت و زمان است. این معادله از تابع خطا برای تنظیم توزیع اولیه دارو در هیدروژل استفاده می شود تا پروفایل آزادی سازی دارو مدل با پروفایل های تجربی مورد نظر یا مشاهده شده مطابقت داشته باشد. این فرآیند بهینه سازی تضمین می کند که دارو به تدریج و بدون اثر انفجاری آزاد می شود.

همچنین سفتی هیدروژل بر سینتیک انتشار دارو تأثیر می گذارد. سفتی مرتبط با مدول الاستیک E است که بر سرعت انتشار دارو تأثیر می گذارد. نرخ رهاسازی $R(t)$ به عنوان تابعی از سفتی E به وسیله معادله زیر توصیف می شود (معادله ۳):

$$R(t) = \frac{D}{E} \int_0^{r_{max}} \nabla C(r, t) dr \quad \text{معادله ۳}$$

متیو جی^۱ و همکاران یک مدل ریاضی برای بهینه سازی توزیع اولیه مولکول های دارو در هیدروژل های کروی با هدف دستیابی به پروفایل های رهاسازی کنترل شده دارو ایجاد کردند [۴۹]. این مدل کشت غیرخطی شبکه پلیمری و ترمودینامیک تورم را با فرض رقت مولکول های داروی رقیق نشان می دهد. با به حداقل رساندن خطا بین پروفایل های عددی رهاسازی دارو و پروفایل های هدف، محققان پیکربندی های اولیه بهینه را شناسایی کردند که معمولاً شامل یک هسته مرکزی بارگذاری شده با دارو و بسته های دارویی جدا شده در نزدیکی سطح هیدروژل است. این پیکربندی به طور مؤثر اثر انفجار را کاهش می دهد، جایی که مقدار زیادی دارو به سرعت آزاد می شود. علاوه بر این، این مطالعه نشان داد که سفتی هیدروژل بر سینتیک انتشار دارو تأثیر می گذارد. ژل های سفت تر، علی رغم کاهش تورم، به دلیل کاهش فواصل انتشار، انتشار سریع تری از خود نشان دادند. این تحقیق چارچوبی را برای طراحی سیستم های دارورسانی مبتنی بر هیدروژل با ویژگی های آزادی سازی مناسب ارائه می دهد.

این مدل با توصیف توزیع مولکول های دارو در هیدروژل با استفاده از معادله توزیع غلظت آغاز می شود. برای آزادی سازی دارو از هیدروژل های کروی، در معادله ۱، غلظت $C(r, t)$ دارو در فاصله شعاعی r از مرکز کره در یک زمان t به دست می آید:

$$\frac{\partial C(r, t)}{\partial t} = D \nabla^2 C(r, t) - k(r) C(r, t) \quad \text{معادله ۱}$$

که در آن، $C(r, t)$ نمایانگر غلظت مولکول های دارو در موقعیت r و زمان t ، D ضریب انتشار دارو در ماتریس هیدروژل، ∇^2 عملگر لاپلاس است که نشان دهنده تنوع مکانی غلظت دارو می باشد و

بر هیدروژل با نرخ‌های آزادسازی قابل تنظیم که توسط سفتی، رفتار تورم و توزیع اولیه دارو در ماتریس هیدروژل تعیین می‌شود، ارائه می‌کند. این رویکرد بینش‌های ارزشمندی را برای ایجاد سیستم‌های دارورسانی سفارشی برای کاربردهای مختلف درمانی ارائه می‌دهد.

۵-۱ هیدروژل‌های پاسخگو به محرک‌های پویا: نوآوری‌ها در مهندسی بافت و تحویل هدفمند دارو

در پژوهشی دیگر، نیومن^۱ و همکاران بر توسعه هیدروژل‌های هوشمند و پاسخ‌دهنده به محرک‌ها تمرکز کردند که با تقلید از فرآیندهای دینامیکی ماتریکس خارج سلولی (ECM)، به منظور تنظیم رفتار سلولی برای کاربردهای مهندسی بافت و پزشکی بازساختی طراحی شده‌اند. هیدروژل‌های حساس به محرک، به ویژه آن‌هایی که برای شبیه‌سازی ماتریس خارج سلولی (ECM) طراحی شده‌اند، در پژوهش‌های اخیر به عنوان بیو مواد پیشرفته با ویژگی‌های حساس به محرک‌های محیطی مورد توجه قرار گرفته‌اند [۵۰]. این هیدروژل‌ها با استفاده از پلیمرهای سنتزی مانند پلی (N-ایزوپروپیل آکرلامید) (PNIPAM) و بیوپلیمرهای مشتق‌شده از منابع طبیعی همچون اسید هیالورونیک و ژلاتین ساخته شدند. ویژگی بارز این هیدروژل‌ها قابلیت واکنش به انواع محرک‌های محیطی همچون pH، دما و علائم بیومولکولی است که امکان تغییرات ساختاری کنترل‌شده در آن‌ها را فراهم می‌آورد. این هیدروژل‌ها به‌طور ویژه برای تطابق با شرایط پیچیده فیزیولوژیکی و شبیه‌سازی خواص دینامیکی ECM انتخاب شدند. تغییرات ساختاری قابل برگشت در این هیدروژل‌ها باعث می‌شود که این مواد بتوانند به‌طور مؤثر بر رفتار سلولی همچون چسبندگی، تکثیر و تمایز تأثیر بگذارند. به علاوه، پاسخ به محرک‌های مختلف،

در این معادله، $R(t)$ نرخ رهاسازی دارو در زمان t ، D ضریب انتشار، E مدول الاستیک (سفتی هیدروژل) و r_{max} حداکثر فاصله شعاعی در هیدروژل است. این معادله نشان می‌دهد که برای هیدروژل‌های سفت‌تر (E بزرگتر) ضریب انتشار D کمتر است که به دلیل فواصل انتشار کوتاه‌تر برای مولکول‌های دارو، باعث تورم کندتر و انتشار سریع‌تر می‌شود. تعادل بین سفتی و تورم برای بهینه‌سازی نرخ رهاسازی دارو حیاتی است.

پیکربندی بهینه مولکول‌های دارو در هیدروژل با در نظر گرفتن یک هسته مرکزی بارگذاری شده با دارو که توسط بسته‌های دارویی جدا شده در نزدیکی سطح هیدروژل احاطه شده است، تعیین می‌شود. این پیکربندی برای کاهش اثر انفجار طراحی شده است، جایی که مقدار زیادی از دارو در ابتدا به سرعت آزاد می‌شود. توزیع بهینه دارو $C_{opt}(r)$ با حل توزیعی تعیین می‌شود که نوسانات نرخ انتشار کلی را به حداقل می‌رساند (معادله ۴):

$$C_{opt}(r) = C_0 \left(1 - \frac{r}{r_{max}}\right) \quad \text{معادله 4}$$

که در آن، C_0 حداکثر غلظت دارو در هسته و r_{max} حداکثر شعاع کره هیدروژل است. این فرمول پروفایل توزیع دارو را توصیف می‌کند که با فاصله شعاعی از مرکز کاهش می‌یابد و اطمینان حاصل می‌کند که هسته بالاترین غلظت دارو را دارد. این پیکربندی به دستیابی به انتشار پایدار کمک می‌کند و انتشار سریع اولیه (اثر انفجار) را کاهش می‌دهد.

نتیجه نهایی این مدل نشان می‌دهد که تنظیمات اولیه بهینه برای هیدروژل‌های بارگذاری شده با دارو، که با یک هسته بارگذاری شده با دارو و پاکت‌های دارویی جدا شده در نزدیکی سطح مشخص می‌شود، می‌تواند به‌طور مؤثر اثر انتشار ترکیدیگی را کاهش دهد و تحویل کنترل‌شده و پایدار دارو را ارائه دهد. چارچوب ریاضی ارائه‌شده، روشی قوی برای طراحی سیستم‌های دارورسانی مبتنی

پلیمرهای سنتزی و طبیعی را برای دستیابی به تعادل بین کارایی و سازگاری بیولوژیکی برجسته کرد و بر اهمیت تنظیم ویژگی های هیدروژل ها برای تطابق با کاربردهای خاص پزشکی تأکید داشت. این هیدروژل ها به دلیل تطبیق پذیری و قابلیت تنظیم خود، به عنوان داربست های دینامیک می توانند به طور مؤثر از چسبندگی سلولی، تکثیر و تمایز پشتیبانی کنند. علاوه بر این، ترکیب حساسیت به چند محرک می تواند دامنه کاربرد این هیدروژل ها را گسترش دهد و راه حل های جدیدی در دارورسانی و مهندسی بافت ایجاد کند.

۲ نتیجه

هیدروژل ها، با ویژگی های بی نظیر خود، به ویژه توانایی نگهداری آب، زیست سازگاری، و پاسخ دهی به محرک های محیطی، به عنوان یکی از پیشرفته ترین مواد زیستی در زیست پزشکی و دارورسانی شناخته می شوند. این مواد نه تنها امکان کنترل دقیق رهایش دارو را فراهم می کنند، بلکه ظرفیت های نوآورانه ای برای پاسخ به محرک های خاص مانند pH، دما، و آنزیم ها دارند که این ویژگی ها به طور خاص در درمان هایی نظیر سرطان و مدیریت داروهای حساس به شرایط محیطی بسیار حائز اهمیت است.

پژوهش های اخیر به وضوح نشان داده اند که طراحی دقیق و بهینه سازی خواص شیمیایی و مکانیکی هیدروژل ها نقش کلیدی در افزایش کارایی سیستم های دارورسانی دارد. مدل های ریاضی توسعه یافته امکان پیش بینی و تنظیم دقیق رفتار تورم، نرخ آزادسازی دارو و سینتیک تخریب هیدروژل را فراهم کرده اند. به ویژه، نتایج تحقیقات تأکید دارند که استفاده از هیدروژل های چندلایه با هسته مرکزی بارگذاری شده با دارو و پاکت های دارویی نزدیک به سطح، علاوه بر کاهش اثرات انتشار ناگهانی، منجر به آزادسازی پایدار و هدفمند دارو می شود.

ادغام نانوذرات در ساختار هیدروژل ها، مرزهای جدیدی در کاربردهای درمانی ایجاد کرده است. این ترکیبات خواصی مانند

این هیدروژل ها را قادر می سازد تا به طور دقیق با محیط زیستی که در آن قرار دارند سازگار شوند.

هیدروژل های مورد استفاده در این مطالعه شبکه هایی از پلیمرهای متقاطع بودند که تغییرات ساختاری برگشت پذیری را در پاسخ به محرک ها از خود نشان می دهند. ساختار شیمیایی این هیدروژل ها ترکیبی از پلیمرهای سنتزی برای تنظیم پذیری و بیوپلیمرهای طبیعی برای سازگاری با بدن است. در این تحقیق، هدف اصلی توسعه و ارزیابی هیدروژل هایی بود که بتوانند به طور دینامیک با محیط زیستی که در آن قرار دارند تعامل کنند و امکان کاربردهای پیشرفته در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی را فراهم آورند.

در مطالعات سلولی *in vitro* این هیدروژل ها، توانایی هیدروژل ها در حمایت از رشد و چسبندگی سلول ها بررسی شد. نتایج نشان داد که هیدروژل هایی که ویژگی های شبیه سازی ECM را دارند، نرخ های چسبندگی و تکثیر سلولی بالاتری نسبت به گروه های شاهد غیرحساس از خود نشان دادند. همچنین، آزمایش های تمایز سلولی نشان داد که گنجاندن علائم بیوشیمیایی در هیدروژل ها به طور قابل توجهی تمایز سلول های بنیادی به رده های سلولی هدف را ارتقا داد، که نشان دهنده پتانسیل کاربردی آن ها در ایجاد بافت های خاص است.

در بخش آزمایش های حساسیت به محرک ها، این هیدروژل ها نشان دادند که انتقال های ساختاری قابل پیش بینی در پاسخ به تغییرات دما و pH انجام می دهند. تغییرات در دما باعث تغییرات قابل کنترل در ویژگی های فیزیکی هیدروژل، مانند تغییر در رفتار تورم و انقباض، شد که این امر برای تحویل کنترل شده دارو بسیار مهم است. علاوه بر این، آزمایش های تخریب آنزیمی نشان دادند که هیدروژل ها به طور هدفمند در برابر محرک های بیوشیمیایی تخریب می شوند، که این ویژگی امکان تطبیق پذیری بیشتر مواد و جلوگیری از تخریب غیرمستقیم را فراهم می آورد. این مواد به دلیل توانایی در پاسخ به محرک های محیطی به طور دقیق، می توانند به عنوان داربست های مهندسی بافت و سامانه های دارورسانی هوشمند استفاده شوند. این تحقیق همچنین موفقیت ترکیب

در چشم‌انداز آینده به نظر می‌رسد که تمرکز تحقیقات بر طراحی و توسعه هیدروژل‌های چندپاسخ‌گو با قابلیت واکنش هم‌زمان به مجموعه‌ای از محرک‌های زیستی و فیزیکی از جمله pH، دما، آنزیم‌ها و سیگنال‌های نوری متمرکز خواهد بود. این سامانه‌ها باید به‌گونه‌ای مهندسی شوند که در ریزمحیط‌های پیچیده فیزیولوژیکی همچون نواحی توموری، بافت‌های دچار التهاب مزمن، و ساختارهای بازسازی‌شونده، عملکردی هدفمند، تطبیق‌پذیر و ایمن ارائه دهند. علاوه بر این، بهره‌گیری از الگوریتم‌های هوش مصنوعی و یادگیری ماشین می‌تواند در طراحی بهینه ساختارهای پلیمری، پیش‌بینی رفتارهای دینامیک رهایش دارو و تنظیم دقیق زمان‌بندی پاسخ‌دهی نقش کلیدی ایفا کند.

از سوی دیگر، همگرایی فناوری‌های درمانی و تصویربرداری در قالب سامانه‌های ترکیبی تشخیصی-درمانی، افق‌های جدیدی برای پزشکی شخصی‌سازی‌شده فراهم ساخته است. توسعه چنین سامانه‌هایی، زمینه را برای ردیابی بلادرنگ اثربخشی درمان، تنظیم دوز بهینه دارو در پاسخ به بازخوردهای زیستی و کاهش عوارض جانبی فراهم می‌سازد.

به‌طور کلی، جهت‌گیری‌های آتی تحقیقات باید فراتر از تحویل ساده دارو رفته و بر توسعه بسترهای هوشمندی متمرکز یابد که هم‌زمان عملکرد درمانی، نظارتی و تنظیمی داشته باشند. تحقق این رویکرد، گامی بنیادین در راستای دستیابی به سیستم‌های درمانی تطبیقی، خودتنظیم و فردمحور به‌شمار می‌آید. در این میان، هیدروژل‌های هوشمند، به دلیل انعطاف‌پذیری ساختاری، زیست‌سازگاری بالا و قابلیت طراحی هدفمند، همچنان جایگاه خود را به‌عنوان یکی از ارکان اصلی سامانه‌های نوین زیست‌پزشکی حفظ خواهند کرد.

توانایی ضدباکتریایی، تصویربرداری زیستی، و تحریک‌پذیری توسط نور یا میدان مغناطیسی را به این سیستم‌ها افزوده‌اند. به‌ویژه در کاربردهایی مانند ترمیم زخم و مهندسی بافت، هیدروژل‌های تقویت‌شده با نانوذرات عملکرد قابل‌توجهی از خود نشان داده‌اند. علاوه بر این، پژوهش‌ها نشان داده‌اند که با ترکیب پلیمرهای طبیعی و مصنوعی می‌توان به هیدروژل‌هایی با تعادل بهینه میان زیست‌سازگاری و استحکام مکانیکی دست یافت. این هیدروژل‌های هیبریدی، ضمن حفظ ساختار زیست‌فعال خود، قابلیت‌های مکانیکی مناسبی برای تحمل شرایط پیچیده زیستی دارند و در کاربردهایی مانند بازسازی غضروف و استخوان و توسعه اندام‌های زیستی، عملکرد موفقیت‌آمیزی از خود نشان داده‌اند.

از سوی دیگر، رویکردهای مدرن در طراحی هیدروژل‌ها، مانند استفاده از مواد چندواکنشی، توانایی سیستم‌ها را برای پاسخ‌دهی هم‌زمان به محرک‌های متعدد افزایش داده و موجب توسعه سیستم‌های پیشرفته دارورسانی شده‌اند. مدل‌سازی‌های پیشرفته به پژوهشگران این امکان را داده است که پروفایل‌های انتشار دارو را به‌گونه‌ای طراحی کنند که ضمن حفظ پایداری دارو، کارایی درمانی آن افزایش یابد.

در نهایت، نتایج این پژوهش‌ها نشان می‌دهد که هیدروژل‌ها، با ویژگی‌های قابل تنظیم و چندمنظوره خود، پتانسیل فوق‌العاده‌ای برای تبدیل شدن به پلتفرم‌های اصلی دارورسانی و مهندسی بافت دارند. این مواد نه تنها شکاف میان نوآوری‌های آزمایشگاهی و کاربردهای بالینی را پر می‌کنند، بلکه افق‌های تازه‌ای برای درمان‌های شخصی‌سازی‌شده و نوین ایجاد می‌کنند. با ادامه تحقیقات میان‌رشته‌ای و استفاده از تکنولوژی‌های نوظهور، انتظار می‌رود که هیدروژل‌ها به یکی از ارکان اصلی پزشکی مدرن تبدیل شوند و نقش حیاتی خود را در بهبود نتایج درمانی و افزایش کیفیت زندگی بیماران ایفا کنند.

منابع

1. Sabzevari, A. and K. Kabiri, *Converting date seed biomass into highly absorbing hydrogel*. Iranian Polymer Journal, 2016. **25**(7): p. 597-606.
2. Sabzevari, A., K. Kabiri, and M. Siahkamari, *Induced superabsorbency in polyester fiber*. Iranian Polymer Journal, 2016. **25**: p. 635-646.
3. Afkhami, F., A. Sabzevari, and H. Eslami, *A Review of Thermogel with an Applied Approach in Medical Engineering*. Nashrieh Shimi va Mohandesi Shimi Iran, 2024. **43**(1): p. 1-26.
4. Ansari, M., A. Darvishi, and A. Sabzevari, *A review of advanced hydrogels for cartilage tissue engineering*. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2024. **12**: p. 1340893.
5. Sabzevari, A., et al., *Progress in bioprinting technology for tissue regeneration*. Journal of Artificial Organs, 2023: p. 1-20.
6. Bidarvandi, N., et al., *Preparation of green-stretchable hydrogel based on succinic acid-based monomer with antibacterial properties*. Polymer-Plastics Technology and Materials, 2024: p. 1-11.
7. Seyedzadeh, Z.S., et al., *Fabrication of Antibacterial and Flexible Hydrogels Based on Citric Acid Containing Tannic Acid for Wound Dressing*. Polymers for Advanced Technologies, 2024. **35**(11): p. e6636.
8. Afkhami, F., et al., *Fabrication and Characterization of Injectable Nanocomposite Hydrogel Containing PEG-PCL-PEG Copolymer/Montmorillonite Nanoparticles for Bone Tissue Regeneration*. Arabian Journal for Science and Engineering, 2025: p. 1-17.
9. Hossein Rayat Pishch, et al., *Development of HEMA-Succinic Acid-PEG Bio-Based Monomers for High-Performance Hydrogels in Regenerative Medicine*. Biopolymers, 2024.
10. Amiri, F., et al., *Conversion Lignocellulosic Bagasse Biomass into Hydrogel*. Iranian Journal of Polymer Science and Technology, 2017. **29**(5): p. 453-465.
11. Dehghani Firoozabadi, A., et al., *Removal of Tetracycline Antibiotic as a Hospital Waste by pH-Sensitive Degradable Composite Hydrogel Using Fenton-Like System*. Journal of Polymer Science, 2025.
12. Mathew, A.P., et al., *Injectable hydrogels for delivering biotherapeutic molecules*. International journal of biological macromolecules, 2018. **110**: p. 17-29.
13. Alexander, A., et al., *Polyethylene glycol (PEG)-Poly (N-isopropylacrylamide)(PNIPAAm) based thermosensitive injectable hydrogels for biomedical applications*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2014. **88**(3): p. 575-585.
14. Nguyen, Q.V., J.H. Park, and D.S. Lee, *Injectable polymeric hydrogels for the delivery of therapeutic agents: A review*. European Polymer Journal, 2015. **72**: p. 602-619.
15. Drury, J.L. and D.J. Mooney, *Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications*. Biomaterials, 2003. **24**(24): p. 4337-4351.
16. Naahidi, S., et al., *Biocompatibility of hydrogel-based scaffolds for tissue engineering applications*. Biotechnology advances, 2017. **35**(5): p. 530-544.
17. Kurnia, J.C., E. Birgersson, and A.S. Mujumdar, *Analysis of a model for pH-sensitive hydrogels*. Polymer, 2012. **53**(2): p. 613-622.
18. Gyles, D.A., et al., *A review of the designs and prominent biomedical advances of natural and synthetic hydrogel formulations*. European Polymer Journal, 2017. **88**: p. 373-392.
19. Yang, J., et al., *Cell-laden hydrogels for osteochondral and cartilage tissue engineering*. Acta biomaterialia, 2017. **57**: p. 1-25.
20. Zhou, Y., et al., *Photopolymerized maleilated chitosan/thiol-terminated poly (vinyl alcohol) hydrogels as potential tissue engineering scaffolds*. Carbohydrate polymers, 2018. **184**: p. 383-389.
21. Hoare, T.R. and D.S. Kohane, *Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges*. polymer, 2008. **49**(8): p. 1993-2007.

22. Li, J. and D.J. Mooney, *Designing hydrogels for controlled drug delivery*. Nature Reviews Materials, 2016. **1**(12): p. 1-17.
23. Bruneau, M., et al., *Systems for stimuli-controlled release: Materials and applications*. Journal of Controlled Release, 2019. **294**: p. 355-371.
24. Li, L., J.M. Scheiger, and P.A. Levkin, *Design and applications of photoresponsive hydrogels*. Advanced Materials, 2019. **31**(26): p. 1807333.
25. Mao, H., et al., *Poly (lactic acid)/poly (ethylene glycol) stereocomplexed physical hydrogels showing thermally-induced gel-sol-gel multiple phase transitions*. Materials Chemistry Frontiers, 2018. **2**(2): p. 313-322.
26. Yassine, O., et al., *Highly efficient thermoresponsive nanocomposite for controlled release applications*. Scientific reports, 2016. **6**(1): p. 28539.
27. Lim, S.H., et al., *3D printed drug delivery and testing systems—a passing fad or the future?* Advanced drug delivery reviews, 2018. **132**: p. 139-168.
28. Xing, J.-F., M.-L. Zheng, and X.-M. Duan, *Two-photon polymerization microfabrication of hydrogels: an advanced 3D printing technology for tissue engineering and drug delivery*. Chemical Society Reviews, 2015. **44**(15): p. 5031-5039.
29. Zeng, J., et al., *Injectable and near-infrared-responsive hydrogels encapsulating dopamine-stabilized gold nanorods with long photothermal activity controlled for tumor therapy*. Biomacromolecules, 2019. **20**(9): p. 3375-3384.
30. Zhang, Z.-Q. and S.-C. Song, *Multiple hyperthermia-mediated release of TRAIL/SPION nanocomplex from thermosensitive polymeric hydrogels for combination cancer therapy*. Biomaterials, 2017. **132**: p. 16-27.
31. Said, S.S., S. Campbell, and T. Hoare, *Externally addressable smart drug delivery vehicles: current technologies and future directions*. Chemistry of Materials, 2019. **31**(14): p. 4971-4989.
32. Evangelidis, A., et al., *Flexible delivery patch systems based on thermoresponsive hydrogels and submicronic fiber heaters*. Scientific Reports, 2018. **8**(1): p. 17555.
33. Lu, P., et al., *Harnessing the potential of hydrogels for advanced therapeutic applications: current achievements and future directions*. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2024. **9**(1): p. 166.
34. Raina, N., et al., *Drug Delivery Strategies and Biomedical Significance of Hydrogels: Translational Considerations*. Pharmaceutics, 2022. **14**(3).
35. Zhang, Y. and B.M. Wu, *Current advances in stimuli-responsive hydrogels as smart drug delivery carriers*. Gels, 2023. **9**(10): p. 838.
36. Bordbar-Khiabani, A. and M. Gasik, *Smart hydrogels for advanced drug delivery systems*. International Journal of Molecular Sciences, 2022. **23**(7): p. 3665.
37. Xing, Y., B. Zeng, and W. Yang, *Light responsive hydrogels for controlled drug delivery*. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2022. **10**: p. 1075670.
38. Ye, Y., et al., *Thermosensitive hydrogel with emodin-loaded triple-targeted nanoparticles for a rectal drug delivery system in the treatment of chronic non-bacterial prostatitis*. Journal of Nanobiotechnology, 2024. **22**(1): p. 33.
39. 张圆圆, 杜丽娜, and 金义光, *环境敏感型水凝胶在药物递送中的应用*. 药化学报, 2021. **56**(5): p. 1314-1331.
40. Xie, Y., et al., *Recent progress of hydrogel-based local drug delivery systems for postoperative radiotherapy*. Frontiers in Oncology, 2023. **13**: p. 1027254.
41. Yang, X., et al., *An oxygen-enriched thermosensitive hydrogel for the relief of a hypoxic tumor microenvironment and enhancement of radiotherapy*. Biomaterials Science, 2021. **9**(22): p. 7471-7482.
42. Wang, Y., et al., *Controlled release of entrapped nanoparticles from thermoresponsive hydrogels with tunable network characteristics*. Soft matter, 2020. **16**(20): p. 4756-4766.
43. Sapino, S., et al., *Thermosensitive nanocomposite hydrogels for intravitreal delivery of cefuroxime*. Nanomaterials, 2019. **9**(10): p. 1461.
44. Khan, B., et al., *Recent progress in thermosensitive hydrogels and their applications in drug delivery area*. MedComm-Biomaterials and Applications, 2023. **2**(3): p. e55.
45. Ghomi, M., et al., *A multifunctional bioresponsive and fluorescent active nanogel composite for breast cancer therapy and bioimaging*. Advanced Composites and Hybrid Materials, 2023. **6**(1): p. 51.
46. Lv, Q., et al., *Thermosensitive polypeptide hydrogels Co-loaded with two anti-tumor agents to reduce multi-drug resistance and enhance local tumor treatment*. Advanced Therapeutics, 2020. **3**(3): p. 1900165.
47. Ribeiro, L.S., et al., *Injectable Thermosensitive Nanocomposites Based on Poly (N-vinylcaprolactam) and Silica Particles for*

- Localized Release of Hydrophilic and Hydrophobic Drugs*. Langmuir, 2023. **39**(6): p. 2380-2388.
48. Zhu, J., et al., *Development of Injectable Thermosensitive Nanocomposite Hydrogel for Ratiometric Drug Delivery to Treat Drug Resistant Chondrosarcoma In Vivo*. Small, 2024: p. 2310340.
49. Penn, M.J. and M.G. Hennessy, *Optimal loading of hydrogel-based drug-delivery systems*. Applied Mathematical Modelling, 2022. **112**: p. 649-668.
50. Neumann, M., et al., *Stimuli-Responsive Hydrogels: The Dynamic Smart Biomaterials of Tomorrow*. Macromolecules, 2023. **56**(21): p. 8377-8392.