

# مروری بر ترموژل‌ها با نگرش کاربردی در مهندسی پزشکی

فائزه افخمی، علیرضا سبزواری\*، حسین اسلامی

گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی، دانشگاه میبد، یزد، ایران

**چکیده:** ترموژل‌ها با داشتن خواص انتقال فاز سل-ژل منحصر به فرد، اخیراً مورد توجه بسیاری قرار گرفته‌اند. این نوع از هیدروژل‌ها با قرار گرفتن در معرض تغییرات دمایی یک انتقال فاز را از خود نشان می‌دهند. این ویژگی کلید کاربرد ترموژل‌ها در پزشکی است. رفتار ترموژل شدن، نتیجه‌ی ترکیبی از مکانیسم‌های واکنش به حرارت چندگانه است. این مکانیسم‌ها شامل رفتار پایین‌ترین دمای بحرانی محلول، مایسل سازی و تجمع مایسل پلیمرهای سازنده ترموژل است. ترموژل‌ها کاربردهای گسترده‌ای در مهندسی پزشکی و به ویژه در مهندسی بافت دارند. قابلیت تزریق یکی از مهم‌ترین خواص ترموژل‌ها برای کاربرد در مهندسی بافت است که تطابق بالا، قابلیت بارگیری راحت سلول‌ها و فاکتورهای رشد و کمک به بازسازی بافت را به این هیدروژل‌ها القا می‌کند. در سال‌های اخیر استفاده از ترموژل‌ها در دارو رسانی و مطالعه بر روی سامانه‌های دارو رسانی ترموژلی نیز بسیار متداول شده است. ترموژل‌ها می‌توانند دارو را به صورت هدفمند به محل مورد نظر برسانند و با محافظت از دارو در بدن، طول عمر دارو را افزایش دهند. ترموژل‌ها همچنین به دلیل ساختار سه بعدی متخلخلی که دارند، در پژوهش‌های مختلفی به عنوان محیط کشت سلولی مناسب مورد توجه قرار گرفته‌اند. به علاوه این مواد به عنوان غشای خود تمیز شونده به دلیل داشتن قابلیت در کاهش کپسوله سازی فیبری و تسهیل انتشار آنالیت در حسگرهای زیستی استفاده شده‌اند. در این مقاله سعی شد که در ابتدا به بررسی تحقیقات انجام شده در زمینه مکانیسم‌های عملکردی ترموژل‌ها و پیشرفت‌های حاصل شده در این زمینه پرداخته شود. در ادامه نیز با نگرشی کاربردی، تحقیقات انجام شده در زمینه استفاده از ترموژل‌ها در مهندسی پزشکی مانند استفاده در دارو رسانی، مهندسی بافت، کشت سه بعدی سلول/سلول‌های بنیادی و غشاها و حسگرها مورد بررسی قرار گرفت.

**کلمات کلیدی:** ترموژل، مهندسی پزشکی، دارو رسانی، مهندسی بافت

**KEYWORDS:** Thermogel, Medical engineering, Drug delivery, Tissue engineering

## مقدمه

خود و همچنین قابلیت جذب آب و تورم چندین برابری، شباهت زیادی به بافت بدن انسان دارند [۱-۳]. علاوه بر این هیدروژل‌ها در صورت سنتز صحیح و طراحی مناسب می‌توانند زیست سازگاری بالایی را از خود نشان دهند که آن‌ها را برای کاربردهای زیست پزشکی مناسب کرده است [۴-۶]. هیدروژل‌ها بر اساس نوع پیوند

هیدروژل‌ها را به طور کلی می‌توان نوعی شبکه ماکرومولکولی به هم پیوسته‌ی سه بعدی دانست. این شبکه‌ها از بلوک‌های نسبتاً آب‌دوست تشکیل شده‌اند که به واسطه‌ی حضور گروه‌های عاملی آب‌دوستی مانند کربوکسیلیک اسید (COOH)، سدیم کربوکسیلات (NaCOOH)، آمید (COONH<sub>2</sub>) و هیدروکسیل (OH) در ساختار

\*E-mail: a.sabzevari@meybod.ac.ir

\*عقدار مکاتبات

سوپرامولکولی و دارای خاصیت پاسخگویی به محرک هستند و از طریق برهم کنش‌های آب‌گریز ژل می‌شوند. این پلیمرها از آنجایی که از دو بخش آب‌دوست و آب‌گریز تشکیل شده‌اند، می‌توانند تحت انتقال فاز سل-ژل قرار گیرند [۱۴].

بر اساس زیست تخریب‌پذیری و با توجه به قابلیت پاسخگویی به حرارت، ترموژل‌های با کاربرد زیست پزشکی به دو دسته اصلی تقسیم می‌شوند: گروه اول، ترموژل‌های غیر قابل تجزیه زیست تخریب‌پذیر مانند پلورونیک<sup>۵</sup> است. اخیراً با ایجاد تغییراتی در ساختار پلورونیک F-127 به ویژه از طریق تهیه میسل‌های پلیمری مبتنی بر پلورونیک، تحول عظیمی در مهندسی بافت و دارو رسانی برای آزاد کردن دارو در مدت طولانی‌تر ایجاد شده است [۱۴، ۱۷-۱۹]. گروه دوم، ترموژل‌های زیست تخریب‌پذیر مانند پلی‌استرها، پلی‌پپتیدها و پلی‌ساکاریدها هستند که به دلیل زیست سازگاری، زیست تخریب‌پذیری و سمیت سلولی نسبتاً کم، مواد جذابی برای کاربردهای درون تنی<sup>۶</sup> به نظر می‌رسند. سلولز، کیتوسان و سدیم آلژینات بیشترین استفاده را در بین پلی‌ساکاریدها به خود اختصاص داده‌اند [۱۴، ۱۷-۱۹].

ترموژل‌ها قابلیت تغییر فاز از دمای اتاق به دمای بدن و به عبارتی ژل شدن در محدوده‌ی دمایی ۲۵-۳۷ درجه‌ی سلسیوس را به عنوان محدوده کاربرد و با اهمیت بالا در زمینه‌های مختلف زیست پزشکی دارند. این ترموژل‌ها به دلیل تغییر فاز در دماهای فیزیولوژیکی و ژل شدن در این دما، در جای خود ثابت شده و می‌توانند مواد دارویی را به مرور زمان از ساختار خود به بیرون نفوذ دهند. در سال‌های اخیر ترموژل‌ها به دلایل گفته شده در بالا و همچنین امکان تخریب زیستی و سمیت کم، در کاربردهای مختلف زیست پزشکی مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۲۰، ۲۱]. از این رو مطالعه ترموژل‌ها و بررسی تحقیقات انجام شده در این زمینه می‌تواند برای توسعه‌ی هرچه بیشتر این مواد و تولید ترموژل‌های جدیدتر با کارایی بالاتر کمک کننده باشد. در این مقاله، پیشرفت‌های تحقیقاتی اخیر بر روی ترموژل‌ها بررسی شدند. همچنین به طور خاص، تحقیقات مربوط به خواص ژل شدن ترموژل‌ها، مکانیسم تشکیل ژل و استفاده از آن‌ها در کاربردهای پزشکی از جمله مهندسی بافت، دارو رسانی، کشت سه بعدی سلول و غشاها و حسگرها بررسی شد. در نهایت چالش‌های پیش رو در مورد ترموژل‌ها و دیدگاه‌هایی برای رفع آن‌ها ارائه شد.

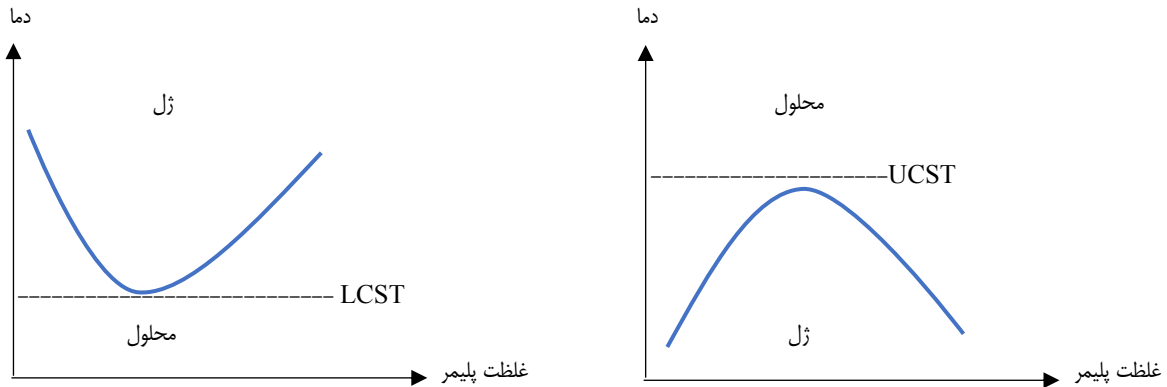
عرضی، به دو دسته‌ی هیدروژل‌های با اتصال عرضی فیزیکی و هیدروژل‌های با اتصال عرضی شیمیایی تقسیم می‌شوند. در هیدروژل‌های با اتصال عرضی شیمیایی یک اتصال عرضی دائمی و غیر قابل برگشت تشکیل می‌شود. در هیدروژل‌های با اتصال عرضی فیزیکی که یکی از انواع آن‌ها هیدروژل‌های سوپرامولکولی<sup>۱</sup> هستند، زنجیره‌های پلیمری از طریق پیوندهای غیر کووالانسی مانند برهم کنش‌های یونی و برهم کنش‌های هیدروژنی به هم متصل می‌شوند [۷، ۸].

هیدروژل‌های سوپرامولکولی، به دلیل برهم کنش‌های غیر کووالانسی برگشت‌پذیر و در نتیجه ویژگی‌هایی از قبیل ترمیم‌پذیری، برگشت‌پذیری و پاسخ‌دهی به محرک‌ها، می‌توانند در طراحی هیدروژل‌های «هوشمند<sup>۲</sup>» بسیار مفید باشند [۹، ۱۰]. در تاریخچه‌ی مواد زیست پزشکی، مواد نسل اول از نظر زیستی خنثی هستند. این دسته از مواد زیستی، حداقل پاسخ سمی و کمترین خوردگی را برای بافت میزبان ایجاد می‌کنند. آلومینا ( $Al_2O_3$ ) و زیرکونیا ( $ZrO_2$ ) در این دسته از مواد قرار دارند و در ساخت مواد کاشتنی استفاده می‌شوند. مواد نسل دوم و سوم، به عنوان مواد زیست فعال شناخته می‌شوند و می‌توانند باعث تحریک پاسخ سلولی شوند. مواد نسل دوم، مواد زیست فعالی هستند که قابل جذب بوده و توانایی تخریب در حین بازسازی و التیام بافت جدید را دارند. سرامیک‌های زیست فعال، شیشه سرامیک‌ها و پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر مانند پلی‌لاکتیک اسید<sup>۳</sup> (PLA) در این دسته قرار دارند. مواد نسل سوم، ترکیبی از مواد زیست فعال و زیست تخریب‌پذیر هستند. این مواد قادر به فعال کردن ژن‌هایی هستند که بازسازی بافت زنده را تحریک می‌کنند [۱۱]. هیدروژل‌های سوپرامولکولی دارای قابلیت تقلید از ماتریکس خارج سلولی (ECM)<sup>۴</sup> هستند و می‌توانند به تکثیر، تمایز و مهاجرت سلول‌ها کمک کنند. این دسته از هیدروژل‌ها، مواد هوشمندی هستند که می‌توانند به محرک‌های خارج سلولی پاسخ دهند و از این رو به عنوان نسل چهارم مواد زیست پزشکی در نظر گرفته شده‌اند؛ بنابراین هیدروژل‌های سوپرامولکولی به دلیل پتانسیل بالای کاربردی در زمینه زیست پزشکی، نظر محققان بسیاری را به خود جلب کرده و به عنوان یک زمینه تحقیقاتی جدید مورد توجه قرار گرفته‌اند [۱۲].

ترموژل‌ها، هیدروژل‌های حساس به حرارت هستند که با افزایش یا کاهش دما می‌توانند تغییر فاز دهند و به فاز سل یا ژل تبدیل شوند [۱۳]. اکثر ترموژل‌ها زیرمجموعه‌ای از هیدروژل‌های

(۱) Supramolecular hydrogels  
(۳) Poly lactic acid  
(۵) Pluronic

(۲) Smart  
(۴) Extra Cellular Matrix  
(۶) In vivo



شکل ۱- پلیمرهای حساس به حرارت LCST و UCST

دمای انتقال فاز پلیمرهای LCST با غلظت پلیمر تغییر می‌کند و در این صورت فقط پایین‌ترین دمای LCST نامیده می‌شود. گاهی اوقات دماهای بالاتر از LCST که باعث تغییر فاز شده و دمای نقطه‌ی ابری ( $T_{cp}$ ) نامیده می‌شوند به اشتباه به عنوان LCST در نظر گرفته می‌شوند. همانطور که در شکل ۱ نشان داده شده است، پلیمرهای با رفتار LCST در زیر دمای نقطه‌ی بحرانی، محلول هستند و وقتی در دمایی بالاتر از این دما قرار می‌گیرند، انتقال فاز اتفاق افتاده و تبدیل به ژل می‌شوند و در حالت تک فاز قرار می‌گیرند. در حالی که پلیمرهای با رفتار UCST بالاتر از دمای بحرانی به صورت محلول هستند و با قرار گرفتن در دمایی پایین‌تر از این دما، تبدیل به ژل می‌شوند و در حالت تک فاز قرار می‌گیرند [۲۶].

تاکنون پلیمرهای متعددی با رفتار LCST مورد بررسی قرار گرفته است و تعداد مطالعات انجام شده در زمینه‌ی این پلیمرها روز به روز در حال افزایش است [۲۷]. در جدول ۱ تعدادی از پلیمرهای حساس به حرارت معمول که به صورت رایج‌تری در تحقیقات مختلف مورد استفاده قرار گرفته‌اند آورده شده است.

مطالعات متعددی پیرامون طراحی و ساخت ترموزل، بر پایه‌ی پلیمرهای جدول ۱ انجام شده است. به عنوان مثال پلی اتیلن گلیکول و پلی پروپیلن گلیکول حساسیت حرارتی بسیار مناسبی را از خود نشان داده‌اند. افزایش دما در بسیاری از موارد منجر به کاهش تورم هیدروژل‌های پلی اتیلن گلیکول متاکریلات شده است. در ترموزل‌های بر پایه‌ی این پلیمر به علت تغییر حلالیت پلیمر با تغییر دما، پاسخ دمایی با طول زنجیره‌ی پلی اتیلن گلیکول قابل تنظیم است به طوری که زنجیره‌های طولانی‌تر منجر به حلالیت کمتر در دماهای پایین می‌شوند. همانطور که انتظار می‌رود

### مکانیسم عملکردی ترموزل

#### رفتار پایین‌ترین و بالاترین دمای بحرانی محلول در مکانیسم عملکردی ترموزل

در طراحی ترموزل‌ها، حداقل یکی از پلیمرهای سازنده باید انحلال‌پذیری وابسته به دما داشته باشد. در واقع پلیمرهای تشکیل دهنده‌ی هیدروژل بایستی در کمتر یا بیشتر از یک دمای مشخص، نامحلول باشند. این دما، دمای بحرانی محلول نامیده شده و تبدیل فاز سل-ژل در این دما رخ خواهد داد. در توصیف و طراحی پلیمرهای پاسخگو به حرارت، رفتار پایین‌ترین دمای بحرانی محلول<sup>۱</sup> (LCST) و بالاترین دمای بحرانی محلول<sup>۲</sup> (UCST) از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. به طور کلی پلیمرهای با رفتار UCST به عنوان پلیمرهای ترموزل شونده تعریف می‌شوند. در این پلیمرهای پاسخگو به حرارت انتقال فاز از سل به ژل، در پایین دمای UCST اتفاق می‌افتد و بالاتر از این دما، ماده تبدیل به محلول خواهد شد. این پلیمرها فقط در دمای پایین قابل تزریق هستند و به همین دلیل مطالعات کمتری برای استفاده از آن‌ها به عنوان ترموزل با کاربردهای زیست پزشکی وجود دارد [۲۲]. با این وجود در تعدادی از مطالعات صورت گرفته، بعضی از انواع هیدروژل‌های روتاکسان<sup>۳</sup> سوپرامولکولی با انتقال سل به ژل از نوع UCST، برای ساخت هیدروژل‌های خود ترمیم شونده و همچنین آزادسازی کنترل شده‌ی داروها استفاده شده‌اند [۲۳، ۲۴]. در مقابل اگر پلیمر در حین گرم شدن، تغییر فازی از محلول در آب به نامحلول از خود نشان دهد، LCST به عنوان حداقل دمای مورد نیاز برای تبدیل پلیمر به ژل معرفی می‌شود. به عبارتی در پلیمرهای پاسخگو به حرارت از نوع LCST، در محیط بالاتر از دمای LCST تغییر فاز رخ می‌دهد و ماده می‌تواند تبدیل به ژل شود [۲۵].

(۱) Lower critical solution temperature

(۲) Upper critical solution temperature

(۳) Rotaxane

جدول ۱- برخی از پلیمرهای حساس به حرارت

| مرجع    | LCST(°C) | نام اختصاری     | پلیمر                                     |
|---------|----------|-----------------|---|
| [۲۸]    | ۱۰۶-۱۱۵  | PEG             | پلی اتیلن گلیکول <sup>۱</sup>             |
| [۲۹]    | ۱۰-۴۰    | PPG             | پلی پروپیلن گلیکول <sup>۲</sup>           |
| [۳۰]    | ۱۲۵      | PVA/ PVAl       | پلی وینیل الکل <sup>۳</sup>               |
| [۳۱]    | ۳۲       | PNIPAM/ PNIPAAm | پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید <sup>۴</sup> |
| [۳۳,۳۲] | ۲۸-۳۴    | PMVE            | پلی متیل وینیل اتر <sup>۵</sup>           |
| [۳۵,۳۴] | ۳۰-۵۰    | PNVC/ PVCL      | پلی-ان-وینیل کاپرولاکتام <sup>۶</sup>     |

در محیط آبی و در دمای اتاق با آرایش مارپیچی محلول دیده می‌شود؛ در حالی که با افزایش دما، این پلیمر به آرایش گلوبولی نامحلول انتقال می‌یابد (انتقال از حالت مارپیچی به گلوبولی). در حالت عکس این روند با کاهش دما، یک انتقال گلوبولی به مارپیچی مشاهده شده است. بررسی مجموعه حالت‌های ساختاری انتقالات مارپیچی و گلوبولی از طریق شبیه سازی دینامیکی-مولکولی نشان داد که با وجود پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید، یک حجم مستثنی (EV)<sup>۹</sup> ایجاد می‌شود که برای مراکز مولکول‌های آب در کل سیستم غیر قابل دسترس است. از طرفی حضور یک مولکول آب، یک حجم مستثنی دیگر برای سایر مولکول‌های آب ایجاد می‌کند؛ بنابراین بین مولکول‌های آب از نظر آنتروپیک یک همبستگی ایجاد شده و در نهایت تجمع مولکول‌های آب را به دنبال دارد. طبق این بررسی، این مکانیسم مشابه دناتورده شدن<sup>۱۰</sup> (از بین رفتن ساختمان) سرد پروتئین‌ها است [۳۷].

در مطالعه‌ای دیگر نیز که از شبیه سازی دینامیکی-مولکولی برای مطالعه‌ی پایین‌ترین دمای بحرانی کولپلیمرهای مبتنی بر پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید استفاده شده است، برای تجزیه و تحلیل مشاهدات صورت گرفته در این تحقیقات از بررسی بر هم کنش‌های بین مولکولی میکروسکوپی بهره گرفته شد. یافته‌ها نشان داد که فروپاشی زنجیره‌ی پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید در دماهای بالا، مرتبط با کاهش بر هم کنش هر دو گروه آمید و گروه ایزوپروپیل با آب است که با افزایش پیوند هیدروژنی مونومر-مونومر همراه شده است. همچنین حضور مونومرهای اکریل آمید در پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید، به دلیل هیدراته شدن قوی‌تر در مراکز اکریل آمیدی منجر به افزایش LCST پلیمر شده است [۳۸]. در مطالعه‌ای دیگر ترمودینامیک مونومر NIPAM بررسی شد که نتایج این تحقیقات کنترل بهتر رفتار فازی پلی-ان-ایزوپروپیل

در پلی پروپیلن گلیکول نیز مانند پلی اتیلن گلیکول، با افزایش طول زنجیره‌ی پلیمری و جرم مولکولی، حلالیت کاهش می‌یابد؛ با این تفاوت که در پلی پروپیلن گلیکول گروه‌های هیدروکسیل ثانویه نسبت به پلی اتیلن گلیکول واکنش‌پذیری کمتری دارند [۲۹,۲۸]. پلی-ان-وینیل کاپرولاکتام یک پلیمر پاسخگو به دمای دیگر است که پس از پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید، به عنوان محبوب‌ترین پلیمر پاسخگو به دما شناخته می‌شود. دمای انتقال فاز این پلیمر بسیار نزدیک به دمای فیزیولوژیکی بدن است و به همین دلیل در کاربردهای زیستی بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۳۴]. در بین پلیمرهایی که در جدول ۱ آورده شده است رایج‌ترین پلیمر ترموژل شونده، پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید (PNIPAM) است. پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید یک هموپلیمر با سمیت سلولی کم است که LCST آن در محدوده دمایی حدود ۳۲ درجه‌ی سلسیوس قرار دارد. LCST در این محدوده‌ی دمایی، این پلیمر را برای پاسخگویی حرارتی فیزیولوژیکی به یک گزینه مناسب تبدیل کرده است. محققان دریافته‌اند که پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید از طریق انقباض زنجیره پلیمری به دلیل اثر آب‌گریزی و افزایش آنتروپی سیستم، تحت یک انتقال مارپیچی به گلوبولی<sup>۷</sup> قرار می‌گیرد [۳۶]. در این حالت اگرچه ممکن است که پلیمر تحت یک انتقال سل به ژل از حالت بی‌نظم خارج شود و نظم پیدا کند، اما مولکول‌های آب اطراف با انتقال مارپیچی به گلوبولی می‌توانند آزادانه حرکت کنند و به همین دلیل آنتروپی کل سیستم افزایش می‌یابد. اخیراً در مطالعاتی مکانیسم تعامل پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید و پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید/آب، مورد بررسی قرار گرفته است. کینوشیتا<sup>۸</sup> و همکاران، برای بررسی تغییرات انرژی و آنتروپی در انتقال معکوس مارپیچی به گلوبولی از یک نظریه‌ی مکانیکی آماری استفاده کرده‌اند. پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید در عمل،

(۱) Poly (ethylene glycol)

(۳) Poly (vinylalcohol)

(۵) Poly (methyl vinyl ether)

(۷) Coil- to- globule

(۹) Excluded volume

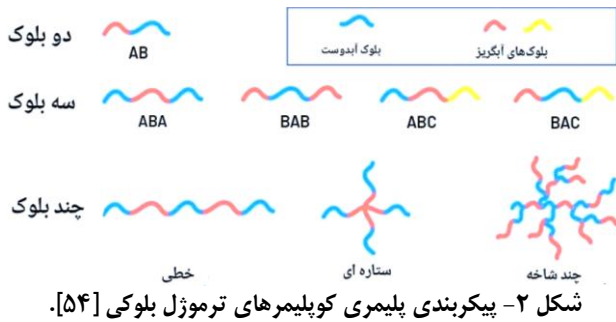
(۲) Poly (propylene glycol)

(۴) Poly (N- isopropylacrylamide)

(۶) Poly (N- vinyl caprolactam)

(۸) Masahiro Kinoshita

(۱۰) Denaturation



### اثر پیکربندی پلیمرهای ترموژل شونده و تشکیل مایسل‌ها در مکانیسم عملکردی ترموژل

به جز پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید و بعضی از ترموژل‌های مبتنی بر کیتوسان، پلیمرهای ترموژل شونده معمولاً کوپلیمرهای بلوکی آمفی‌فیلیک<sup>۹</sup> با هر دو خاصیت آبدوستی و چربی دوستی هستند که می‌توانند پیکربندی‌های مختلفی اختیار کنند. بر اساس شماره‌ی بلوک، کوپلیمرهای بلوکی آمفی‌فیلیک با خاصیت ترموژل شدن به دو بلوک، سه بلوک و چند بلوک طبقه بندی می‌شوند.

کوپلیمرهای سه بلوکی به انواع ABA، BAB، ABC و BAC طبقه بندی می‌شوند که در آن "A" نشان‌دهنده‌ی بلوک آبدوست و "B" و "C" نشان‌دهنده‌ی بلوک‌های آب‌گریز هستند. در سیستم‌های با خاصیت ترموژلی، کوپلیمرهای آمفی‌فیلیک سه بلوکی غالب بوده و دو خانواده‌ی پلورونیک (برای مثال پلورونیک F-127 [۱۷]) و پلی‌لاکتیک گلیکولیک اسید<sup>۱۰</sup> پلی اتیلن گلیکول (PLGA/PEG) (برای مثال PLGA-PEG-PLGA [۴۹]) بیشتر مورد توجه قرار گرفته‌اند. همانطور که در شکل ۲ نشان داده شده است، کوپلیمرهای چند بلوکی به سه دسته‌ی خطی [۵۰]، ستاره‌ای [۵۱] و چند شاخه تقسیم می‌شوند [۵۲، ۵۳].

در این میان، ترموژل‌های ستاره‌ای و چند شاخه در مطالعات، کمتر مورد بررسی قرار گرفته‌اند. این دو پیکربندی می‌توانند باعث کاهش قابل توجه غلظت ژل و افزایش استحکام مکانیکی ترموژل شوند. از این رو تحقیقات بیشتری بر روی کوپلیمرهای چند شاخه، به عنوان یک ماده‌ی ترموژل کننده بسیار مفید، انجام شده است [۵۵]. طبق تحقیقات اخیر از آنجایی که شاخه‌ها به طور فضایی بر هم کنش‌های زنجیره‌ی پلیمری را برای تشکیل مایسل‌ها محدود می‌کنند؛ ترموژل‌های پلی‌یورتانی شاخه‌دار می‌توانند غلظت بحرانی مایسل<sup>۱۱</sup> (CMC)

اکریل آمید را فراهم کرد [۳۹]. تانگ<sup>۱</sup> و همکاران به طور مستقیم تبدیل آبدوستی- آب‌گریزی و جداسازی میکرو فاز وابسته به ترکیب پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید را با استفاده از لومینوژن‌ها<sup>۲</sup> و با انتشار ناشی از تجمع به عنوان شاخص‌های فلورسنت مشاهده کردند. طبق مشاهدات مورفولوژیکی و اندازه‌گیری‌های مکانیکی، مفهوم مورفومکانیک<sup>۳</sup> پیشنهاد شد. طبق این مطالعه، تغییر آب‌گریزی زنجیره‌های پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید ناشی از تشکیل پیوندهای هیدروژنی چندگانه بین زنجیره‌ای/ درون زنجیره‌ای است [۴۰].

تاکنون فناوری‌های پیشرفته‌ی گوناگونی برای بررسی مکانیسم پلیمرهای LCST استفاده شده است. با استفاده از این مطالعات می‌توانیم علاوه بر درک بهتر هموپلیمرهای ترموژل شونده، کامپوزیت‌های هیدروژلی جدید مقاوم به حرارت طراحی کنیم. برای مثال مقدار LCST برای پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید با کوپلیمریزاسیون با سایر مونومرهای آبدوست/ آب‌گریز تنظیم می‌شود. طبق مطالعات، استفاده از بعضی از مونومرهای آبدوست مثل هیدروکسیل اتیل اکریل آمید<sup>۴</sup> (HEAm) باعث افزایش LCST تا ۵۰ درجه‌ی سلسیوس و استفاده از مونومرهای آب‌گریزی مثل ترت بوتیل اکریل آمید<sup>۵</sup> (TBAM) یا بوتیل اکریلات<sup>۶</sup> باعث کاهش میزان LCST و در نهایت باعث سفت‌تر شدن ژل شده است [۴۳-۴۱]. همچنین آرایش فضایی خاصی از پلیمرهای مبتنی بر پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید که دارای LCST متفاوت هستند، منجر به ایجاد یک انقباض غیر یکنواخت و در نتیجه ایجاد خمش، چین خوردگی و سایر تغییرات شکل هیدروژل در دماهای مختلف شده است [۴۴]. این در حالی است که پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید، غیر قابل تجزیه است و تاکنون نظر جامعی در مورد زیست سازگار بودن آن ارائه نشده است [۴۵، ۱۸]. طبق تحقیقات صورت گرفته در زمینه‌ی زیست پزشکی، با کوپلیمر کردن یا کامپوزیت کردن پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید می‌توان مشکل تخریب آن را تا حدود زیادی حل کرد. برای این کار می‌توان پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید را با کیتوسان<sup>۷</sup> و یا پپتیدهای<sup>۸</sup> مختلف پیوند زد [۴۶-۴۸]. در مقایسه با هموپلیمرها، به دلیل پیچیدگی و تنوع، گزارش‌های کمی در مورد مکانیسم LCST کوپلیمرهای بلوکی وجود دارد.

(۱) Ben Zhong Tang

(۳) Morphomechanics

(۵) Tertbutyl acrylamide

(۷) Chitosan

(۹) Amphiphilic

(۱۱) Critical micell concentration

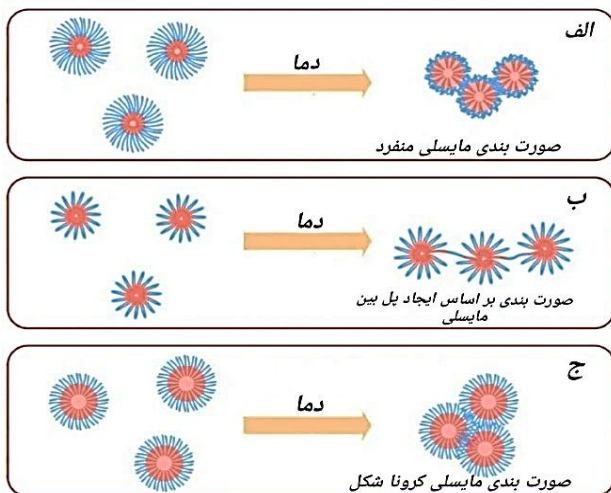
(۲) Luminogen

(۴) Hydroxyl ethylacrylamide

(۶) Butyl acrylate

(۸) Peptide

(۱۰) Poly- Lactic- Glycolic Acid



شکل ۳- انواع صورت بندی مایسلی. الف، صورت بندی مایسلی منفرد، ب، صورت بندی بر اساس ایجاد پل بین مایسلی، ج، صورت بندی مایسلی کرونا شکل [۵۴].

### مکانیسم ژل شدن ترموژل و اثر تجمع مایسل‌ها در مکانیسم عملکردی ترموژل

مکانیسم نهایی ژل شدن پلیمر و تبدیل شدن آن به ترموژل به تجمع مایسل نسبت داده شده است. مشابه با فرآیند مایسلی شدن، حداقل غلظت و دمای مورد نیاز برای تبدیل شدن مایسل به هیدروژل با غلظت بحرانی ژل<sup>۳</sup> (CGC) و دمای بحرانی ژل<sup>۴</sup> (CGT) نشان داده می‌شوند. پس از اینکه هر دو شرط غلظتی و دمایی ایجاد شد، تجمع مایسل‌ها یک شبکه‌ی سه بعدی محکم ایجاد می‌کند. این ساختار شبکه‌ی سه بعدی، متخلخل است و می‌تواند آب را درون خودش به دام بیندازد و در نهایت یک انتقال سل به ژل مشاهده خواهد شد. یک تفاوت جزئی در مکانیسم تشکیل صورت بندی بین انواع مختلف مایسل‌های پلیمری حساس به دما وجود دارد. همانطور که در شکل ۳ مشاهده می‌شود انواع ایجاد صورت بندی مایسل‌های پلیمری عبارتند از:

۱- صورت بندی مایسلی منفرد

۲- صورت بندی بر اساس ایجاد پل بین مایسلی

۳- صورت بندی مایسلی کرونا شکل

صورت بندی مایسلی منفرد روی کopolymerهای دو بلوکی با وزن پایین و سه بلوک که به صورت ABA باشند اتفاق می‌افتد. با افزایش دما نیروی آب‌گریز به سادگی باعث سوق دادن مایسل به سمت تجمع می‌شود. پلورونیک زنجیره کوتاه از این تجمع پیروی می‌کند [۶۲]. امکان ایجاد صورت بندی بر اساس ایجاد پل بین

را افزایش دهند [۵۶]. مایسلی شدن به معنی رفتار منحصر به فرد مولکول‌های آمفی‌فیلیک در محلول آبی است. این رفتار از نظر ترمودینامیکی تا زمان رسیدن به غلظت و دمای بحرانی مطلوب است. CMC حداقل غلظت و دمای بحرانی مایسل<sup>۱</sup> (CMT)، حداقل دما در زمان تبدیل مولکول‌های آمفی‌فیلیک از یونیم به مایسل در آب را توصیف می‌کنند. قبل از اینکه مایسل به حالت تعادل برسد، مولکول‌های کopolymer تحت یک فرآیند سریع قرار گرفته و یونیم‌های آزاد به سرعت وارد مایسل‌های موجود می‌شوند [۵۷].

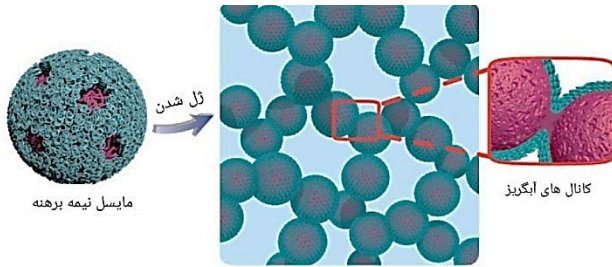
پیکربندی و وزن مولکولی پلیمر نیز می‌توانند در تشکیل مایسل موثر باشند. برای مثال مایسل‌های ساخته شده از پلورونیک‌های زنجیره کوتاه می‌توانند ساختارهای کرم مانند و در مقابل مایسل‌های ساخته شده از پلورونیک‌های زنجیره بلند، ساختارهای کروی شکل را تشکیل دهند [۵۸]. تترونیک<sup>۲</sup> یکی از پلیمرهای خانواده پلورونیک‌ها با پیکربندی ستاره‌ای شکل و دارای یک گروه دی‌آمین مرکزی است. رفتار مایسل سازی این گروه از پلیمرها، در pH معمولی مشابه با پلورونیک‌های خطی ولی با اندازه مایسل‌های کوچک‌تر است. علاوه بر این تشکیل مایسل در pH اسیدی فقط در دمای بالاتر اتفاق افتاده و فرآیند ژل شدگی در این pHها به طور کامل سرکوب خواهد شد [۵۹].

عوامل مختلفی می‌توانند پایداری مایسل‌ها را پس از تشکیل تحت تاثیر قرار دهند. محققان معتقدند که پایداری مایسل‌های پلیمری به طور مستقیم مرتبط با آب‌گریزی کopolymerهاست، به طوری که هر چه آب‌گریزی کopolymer قوی‌تر باشد تمایل کopolymer به CMC کمتر افزایش می‌یابد. عامل مهم دیگر نسبت بخش‌های آب‌دوست و آب‌گریز است. اگر تاج آب‌دوست هسته‌ی آب‌گریز را به طور کامل در برگیرد، قرار گرفتن در معرض هسته‌ی آب‌گریز باعث بی‌ثباتی مایسل‌ها می‌شود [۶۰]. رفتار تبادل زنجیره‌ای نیز در بین مایسل‌ها وجود دارد. طبق مطالعات انجام شده، نرخ تبادل زنجیره با افزایش وزن مولکولی بخش آب‌دوست کاهش می‌یابد. مطالعات نشان می‌دهد که طول زنجیره، طول بلوک و پیکربندی‌های کopolymer بر سینتیک و ترمودینامیک مایسل تاثیر می‌گذارند [۶۱].

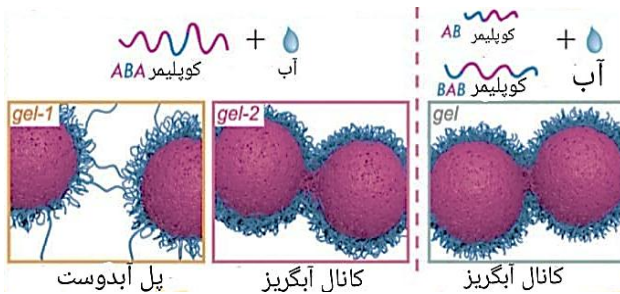
یکی دیگر از عواملی که مکانیسم ژل شدن را تحت تاثیر قرار می‌دهد، فرآیند تجمع مایسل‌ها است. از آنجایی که مایسل سازی یک رفتار بنیادی خودآرایی ترموژل است، در ادامه مکانیسم‌های خودآرایی ثانویه که باعث ایجاد ژل می‌شوند بررسی خواهند شد.

(۱) Critical micell temperature  
(۳) Critical gelation concentration

(۲) Tetronic  
(۴) Critical gelation temperature



شکل ۴- مدل نیمه برهنه ترموژل PEG/PLGA [۶۷].



شکل ۵- شماتیک ایجاد پیوند عرضی با ایجاد کانال آب‌گیر و تشکیل ژل ثانویه [۶۸].

هستند، دو فاز ژل را با یک مرز مشخص می‌کنند. پیوندهای عرضی نیمه برهنه و اتصال داخلی، فاز ژل اولیه را تشکیل داده و سپس با افزایش دما پل‌های آب‌دوست منقبض می‌شوند. در این حالت کانال‌های آب‌گیر تشکیل شده، به نقطه‌ی اتصال عرضی اصلی برای تشکیل فاز ژل ثانویه قوی‌تر تبدیل می‌شوند (شکل ۵) [۶۸].

### کاربرد ترموژل‌ها در مهندسی پزشکی

هیدروژل‌ها و به ویژه هیدروژل‌های ساخته شده از پلیمرهای طبیعی، دارای ویژگی‌های منحصر به فردی مانند زیست تخریب‌پذیری، خواص مشابه با بافت بدن، زیست سازگاری و توانایی بالایی در حفظ ویژگی داروها هستند که منجر به پتانسیل بالایی برای عملکرد مناسب این مواد در گستره وسیعی از کاربردهای پزشکی و رهایش کنترل شده‌ی دارو شده است. انتقال فاز از سل به ژل و بر عکس، الهام بخش کاربردهای متعدد ترموژل‌ها در زمینه‌های زیست پزشکی است. طیف وسیعی از داروها را می‌توان از طریق ترموژل‌ها به صورت هدفمند تحویل داد. طبق تحقیقات، با رگیری و آزاد سازی پروتئین‌ها، DNA و آنتی بیوتیک‌ها با ترموژل‌ها امکان پذیر است [۶۹-۷۱]. علاوه بر این، شبکه‌ی سه بعدی ترموژل‌ها با بخش‌های شیمیایی موضعی قابل طراحی می‌تواند الزامات کشت سلولی سه بعدی را برآورده کند. از طرف دیگر بر هم کنش‌های

مایسلی برای کوپلیمرهای سه بلوک BAC، BAB و چند بلوک وجود دارد. در این مورد اتصال بخش‌های آب‌گیر، از زنجیره‌های پلیمری به دو یا چند مایسل اتفاق می‌افتد که می‌تواند منجر به کاهش CGC شود و یک ارتباط قوی را در ترموژلاسیون ایجاد کند [۶۳]. صورت بندی مایسلی کرنا شکل معمولاً در کوپلیمرهای ساخته شده از پلیمر با LCST نسبتاً پایین مانند پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل امید دیده می‌شود. مایسل‌های کرنا شکل تمایل دارند به هم برخورد کنند و در نتیجه تجمع در این حالت سریع اتفاق می‌افتد [۶۴]. با وجود اینکه مایسل سازی کوپلیمر آمفی فیلک رایج است، ترموژل سازی کوپلیمر آمفی فیلک به علت محدود شدن مکانیسم ژل شدن توسط عواملی مانند ترکیب قطعه و وزن مولکولی کمتر مشاهده می‌شود. به طوری که برای کوپلیمر با قطعات آب‌دوست طولانی، مایسل هیچ رفتار ترموژلی را از خود نشان نمی‌دهد [۶۵]. تصویر برداری انتقال انرژی رزونانس فلورسانس<sup>۱</sup> (FRET) یک پدیده‌ی فلورسانس است که برای تشخیص فواصل بین مولکولی در مقیاس نانو کاربرد دارد. لیو<sup>۲</sup> و همکاران این تکنیک را برای ردیابی رفتار تجمع و انتشار مایسل‌ها در ترموژل‌ها و برای شرایط برون تنی<sup>۳</sup> و درون تنی به کار برده‌اند. طبق اطلاعات به دست آمده از این تحقیقات، ردیابی مایسل‌ها در سطح مولکولی با تکنیک FRET امکان پذیر و مناسب است [۶۶]. در تحقیقاتی، مکانیسم جدیدی برای تجمع مایسلی کوپلیمرهای دو بلوک پلی (اتیلن گلیکول)/ پلی (لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید)<sup>۴</sup> (PEG/PLGA) از روش FRET و شبیه سازی کامپیوتری ارائه شد. در این تحقیقات با انقباض و جمع شدگی تاج پلی اتیلن گلیکول بیرونی مایسل کوپلیمری، امکان تشکیل یک مدل نیمه برهنه فراهم شد که در آن هسته‌ی آب‌گیر به طور کامل در ناحیه‌ی برهنه و در معرض دید قرار دارد (شکل ۴). نوع سوم صورت بندی مایسلی با تجمع کرنا شکل نشان داده شده در شکل ۳، شباهت‌های زیادی به مدل نیمه برهنه ارائه شده دارد. منطقه‌ی برهنه به عنوان نقطه‌ی اتصال عرضی، مایسل‌های مجاور را به هم متصل کرده و باعث ایجاد کانال آب‌گیر شده است [۶۷].

محققان با توسعه تحقیقات خود در این زمینه، مکانیسم عملکرد ترموژل‌های بر پایه‌ی پلی لاکتیک گلیکولیک اسید/ پلی اتیلن گلیکول (PEG/PLGA) به عنوان نوعی از کوپلیمرهای بلوکی ABA و BAB را با استفاده از روش تحقیق مشابه پیشنهاد کردند. در این مکانیسم صورت بندی‌های متصل شده‌ی داخلی ترموژل پلی لاکتیک گلیکولیک اسید/ پلی اتیلن گلیکول که به صورت BAB

(۱) Fluorescence Resonance Energy Transfer

(۳) In vitro

(۲) Jinjian Liu

(۴) Poly (lactide- co- glycolic acid)

جدول ۲- خلاصه‌ای از سیستم‌های ترموژل مورد استفاده برای دارو رسانی

| مرجع | نام پلیمر  | دارو   | کاربرد   | مکانیسم عملکرد پلیمر                             |
|------|--|--|--|--|
| [۷۴] | پلی کاپرولاکتون- کو گلیکولیک اسید / پلی اتیلن گلیکول / پلی کاپرولاکتون- کو گلیکولیک اسید | لیراگلویتید  | درمان دیابت نوع ۲ و عوارض ناشی از آن               | افزایش طول عمر دارو                              |
| [۷۵] | ترموژل الاستین مانند   | پپتید C انسانی   | درمان دیابت  | آزاد سازی آهسته‌ی دارو                           |
| [۷۶] | پلورونیک F-۱۲۷   | بریمونیدین تارتارات <sup>۱</sup> (BT) و برینزولامید <sup>۲</sup> (BRZ) | قطره چشم   | کنترل آزاد سازی دارو                             |
| [۷۷] | پلی (اتیلن گلیکول)- پلی (سولفامتازین کربنات یورتان)                                      | لیزوزیم  | تحویل پروتئین در محل                               | تحویل پایدار دارو از طریق تخریب ملوم             |
| [۷۸] | کامپوزیت کیتوسان- ژلاتین مبتنی بر نانو الماس   | فاکتور رشد اندوتلیال عروقی   | آزاد کردن فاکتور رشد اندوتلیال هنگام القای رگ زایی | افزایش زمان آزاد سازی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی |
| [۷۹] | ترموژل پلی یورتان مبتنی بر پلی کاپرولاکتون   | ضد فاکتور رشد اندوتلیال عروقی  | درمان بیماری‌های عروقی پرولیفراتیو                 | کنترل نرخ رهایش دارو                             |
| [۸۰] | پلی لاکتیک گلیکولیک اسید- پلی اتیلن گلیکول- پلی لاکتیک گلیکولیک اسید                     | ۵- آمینول- وولینیک اسید  | تحویل دارو از طریق پوست                            | تحویل سریع دارو از طریق انتقال فاز               |
| [۸۳] | پلی-ان- ایزوپروپیل اکریل آمید پیوند زده شده با آلزینات                                   | دوکسوروبیسین   | درمان سرطان  | آزاد سازی پایدار دارو و افزایش جذب سلولی دارو    |
| [۸۴] | پلی استر مبتنی بر پلی [(R)-۳- هیدروکسی بوتیرات]  | دوکسوروبیسین و پاکلیتاکس   | درمان کارسینوم کبدی                                | آزاد سازی دارو به صورت موضعی                     |
| [۸۵] | پلی (دی و ال، لاکتاید)- (دی-۱- لاکتاید)- پلی (اتیلن گلیکول)                              | فسفر سیاه <sup>۳</sup>   | فتوترمال درمانی برای درمان تومر                    | ایجاد محیط مناسب برای عملکرد فتوترمال            |

به محل مورد نظر رساند [۳، ۶۹]. در دارو رسانی کنترل شده به کمک پلیمرها، نوع پلیمر استفاده شده نقش مهمی در عملکرد سیستم‌های دارو رسانی دارد. پلیمرهای طبیعی به دلیل ویژگی‌هایی از قبیل زیست تخریب‌پذیری و زیست سازگاری بهتر و همچنین غیر سمی بودن، نسبت به پلیمرهای مصنوعی بیشتر در سیستم‌های هیدروژلی دارو رسانی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. از جمله معمول‌ترین پلیمرهای طبیعی مورد استفاده در سیستم رهایش دارو کیتوسان و سدیم آلزینات هستند [۷۲]. به دلیل اینکه ترموژل‌ها توانایی تشکیل ژل در بدن را دارند و می‌توانند از یک ساختار منبسط به یک ساختار منقبض تغییر حالت دهند، می‌توانند دارویی که در آن‌ها بارگذاری شده است را در محل مورد نظر به صورت کنترل شده و تدریجی آزاد کنند. همچنین وقتی دارو توسط ترموژل به محل مورد نظر رسانده می‌شود، امکان از بین رفتن دارو به حداقل می‌رسد. علاوه بر آن وقتی دارو در حالت عادی به بدن تزریق می‌شود یا از طریق خوراکی مصرف می‌شود، مقدار زیادی از دارو در مسیر رسیدن به محل مورد نظر از بین می‌رود و مقدار بسیار کمی از آن به بافت مورد نظر می‌رسد. ولی با انتقال دارو از طریق ترموژل‌ها کل دارو به بافت هدف رسانده می‌شود [۷۶، ۸۳، ۸۴]. در سال‌های اخیر نیز توجه دانشمندان به استفاده هرچه بیشتر از سیستم‌های ترموژلی برای دارو رسانی هوشمند جلب شده است که در جدول ۲ خلاصه‌ای از ویژگی‌های این مطالعات آورده شده است.

زیست فعال همراه با خواص مکانیکی مناسب ترموژل‌ها را به عنوان داربست بافت موثر معرفی کرده است. همچنین ترموژل در حسگرهای زیستی برای کنترل انتشار آنالیت استفاده شده است. در ادامه کاربردهای گفته شده به طور کامل تری بررسی خواهد شد.

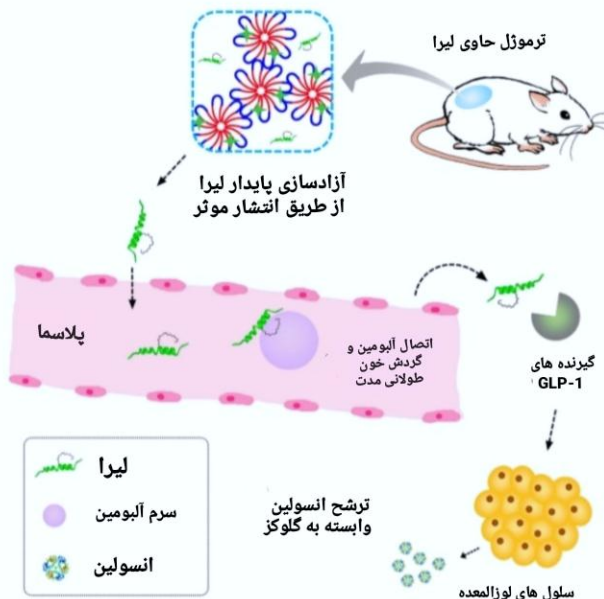
### کاربرد در دارو رسانی کنترل شده

امروزه فناوری طراحی و ساخت داروهای بیشتری نسبت به گذشته توسعه پیدا کرده است. در نتیجه بسیاری از بیماری‌هایی که در گذشته قابل درمان نبودند، اکنون قابل درمان شده‌اند. علاوه بر دارو، فرآیند تحویل کنترل شده‌ی دارو در اهداف از پیش تعیین شده از اهمیت بالایی برخوردار گشته است. از جمله روش‌های اولیه‌ی تحویل دارو را می‌توان تزریق مستقیم یا مصرف به صورت خوراکی دانست. برای رسیدن به اثر درمانی مطلوب، حفظ غلظت دارو از نکات کلیدی است که باید در نظر گرفته شود. نیمه‌ی عمر کوتاه برخی داروها می‌تواند کارایی آن‌ها را محدود کند. برای غلبه بر این مشکلات محققان از سیستم‌های هیدروژلی پاسخگو به محرک استفاده کرده‌اند. وقتی دارویی در یک سامانه‌ی محیطی بارگذاری می‌شود، با قرار گرفتن در برابر محرک‌های محیطی به صورت تدریجی آزاد خواهد شد. با بارگذاری دارو در هیدروژل‌های پاسخگو به محرک‌های محیطی مانند pH، غلظت مواد خاص و دما، می‌توان دارو را به صورت کنترل شده

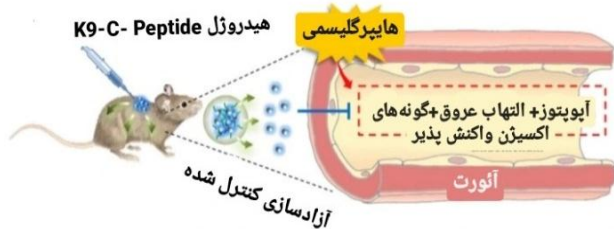
(۱) Brimonidine Tartrate

(۳) Black Phosphorus

(۲) Brinzolamide



شکل ۶- شماتیک کنترل سطح گلوکز خون توسط فرمولاسیون ترموژل PCGA-PEG-PCGA بارگذاری شده با لیراگلویتید [۷۴].



شکل ۷- شماتیک آزاد سازی کنترل شده پیپتید C برای جلوگیری از استرس اکسیداتیو، التهاب و آپوپتوز [۷۵].

از طریق افزودن پلورونیک F-127 به قطره‌ی چشمی افزایش داده شده است. در این روش پس از استفاده، قطره‌ی چشم به طور یکنواخت روی سطح چشم پخش شده و در واقع جذب آب، باعث تمرکز بیشتر پلیمر روی سطح چشم شده است. از این طریق یک ژل نازک، یکنواخت و شفاف روی سطح چشم ایجاد خواهد شد که می‌تواند داروهای آب‌دوست، آب‌گریز و پیپتیدی را به آرامی در چشم آزاد کند. قطره‌های چشمی حساس به دما، می‌توانند آزاد سازی دوزهای دارو را کنترل کنند و باعث کاهش سوزش چشم شوند که راحتی بیشتر بیماران در هنگام استفاده و در نتیجه استقبال بیشتر آن‌ها از این قطره‌ها را به دنبال دارد [۷۶].

دیابت نوع ۲، نوعی بیماری شایع است که در نهایت باعث اختلال عملکرد قلب، عروق، مغز و در بعضی موارد مرگ می‌شود. داروهای پیپتیدی که تاکنون شناخته شده‌اند، علاوه بر هزینه‌ی بالا و نیمه‌ی عمر کوتاه، عملکرد ضعیفی در درمان بالینی دیابت نشان داده‌اند [۷۳]. کوپلیمر پلی (ε- کاپرولاکتون- کو گلیکولیک اسید/ پلی اتیلن گلیکول/ پلی کاپرولاکتون- کو گلیکولیک اسید) (PCGA-PEG-PCGA) محلول در آب است که محلول غلیظ آن تحت انتقال سل- ژل ناشی از تغییر دما قرار می‌گیرد. استفاده از ترموژل بارگذاری شده با لیراگلویتید<sup>۲</sup> (یک پلی پیپتید ضد دیابت)، یک روش پایدار رهایش دارو را طی یک هفته در آزمایشات درون تنی و برون تنی نشان داد. لیراگلویتید بارگذاری شده در ترموژل‌های PCGA-PEG-PCGA طول عمر دارو را افزایش خواهد داد. این ویژگی به فعل و انفعال مناسب دارو/ پلیمر و تحرک بالای زنجیره‌ی پلیمر حامل دارو نسبت داده شده است. پس از تزریق زیر جلدی این فرمولاسیون به مدت یک هفته در موش‌ها، تحمل گلوکز به طور قابل توجهی بهبود یافته و گردش لیراگلویتید از طریق اتصال غیر کووالانسی آن به سرم آلبومین به طور قابل ملاحظه‌ای طولانی‌تر شده است. در این مطالعه بیان شده است که گیرنده‌های GLP-1 روی سلول‌های لوزالمعده توسط لیراگلویتید فعال شده و با افزایش ترشح انسولین منجر به کاهش هوشمند گلوکز خون گشته است (شکل ۶). از این رو این ترموژل بارگذاری شده با لیراگلویتید، یک فرمول ضد دیابت امیدوار کننده با اثر طولانی مدت ایجاد کرده است [۷۴]. محققان پیپتید K9-C (پیپتید C انسانی کونژوگه<sup>۳</sup> به یک پلیمر زیستی شبیه الاستین) را توسعه داده و تاثیر طولانی مدت آن را بر اختلال عملکرد عروقی ناشی از هایپرگلیسمی<sup>۴</sup> با استفاده از مدل موش دیابتی بررسی کرده‌اند. در این روش تزریق زیر جلدی پلی پیپتید گفته شده یک هیدروژل را تشکیل می‌دهد که طبق نتایج درون تنی، پیپتید C انسانی به آرامی از این هیدروژل به داخل سیستم گردش خون آزاد خواهد شد. آزاد سازی آهسته‌ی پیپتید C از این هیدروژل از استرس اکسیداتیو، پاسخ‌های التهابی و آپوپتوز اندوتلیال<sup>۵</sup> که شاخص‌های اختلال عملکرد عروق دیابتی هستند به صورت طولانی مدت پیشگیری خواهد کرد (شکل ۷) [۷۵].

استفاده از قطره‌های چشمی، روش اصلی انتقال دارو به صورت غیر تهاجمی به چشم هستند. ولی زمان تماس قطره‌های چشمی معمولی با چشم کوتاه است. در نتیجه راندمان و تحویل دارو در این روش پایین خواهد بود. در مطالعه‌ای، زمان تحویل داروی چشمی

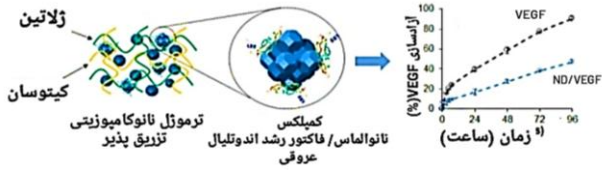
(۱) Poly ε-caprolactone-co-glycolic acid

(۳) Conjugation

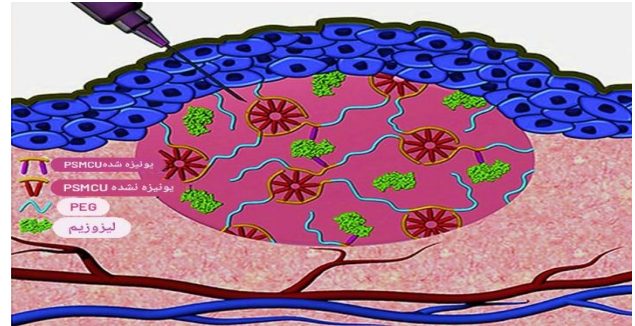
(۵) Endothelial Apoptosis

(۲) Liraglutide

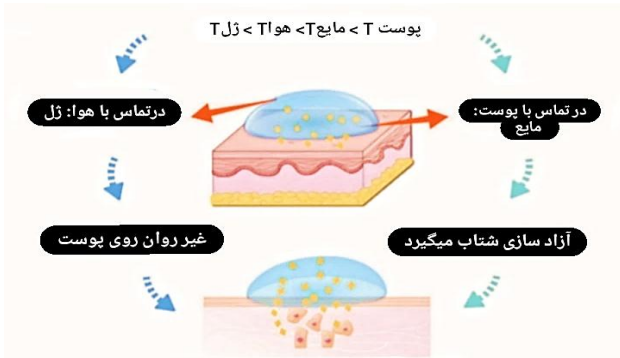
(۴) Hyperglycemia



شکل ۹- ترموژل نانو کامپوزیتی ژلاتین- کیتوسان مبتنی بر نانو الماس بارگذاری شده با فاکتور رشد اندوتلیال عروقی. تغییرات آزاد سازی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی با گذر زمان [۷۸].



شکل ۸- تزریق زیرجلدی کوپلیمر بارگذاری شده با لیوزیم از طریق سرنگ و تشکیل انبار هیدروژل که منجر به آزاد سازی پایدار لیوزیم شد [۷۷].



شکل ۱۰- طراحی هیدروژل با استفاده از شکاف بین دمای هوا و دمای پوست. لایه فیبری هیدروژل در تماس با هوا به ژل تبدیل و در تماس با پوست سل می‌گردد [۸۰].

در مطالعه‌ای یک ترموژل کوپلیمری پلی یورتانی مبتنی بر پلی (ε-کاپرولاکتون) طراحی شد و آنتی بادی‌های ضد فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در آن بارگذاری شد. با تغییر تعادل آب‌دوست- آب‌گریز در کوپلیمر، نرخ آزاد سازی آنتی بادی‌های ضد فاکتور رشد اندوتلیال عروقی تعدیل شد. این ترموژل بارگذاری شده با آنتی بادی برای درمان بیماری‌های عروقی پرولیفراکتیو<sup>۷</sup> در چشم خرگوش قرار داده شد. نرخ تحویل و انتشار اولیه دارو با ایجاد تعادل بین بخش آب‌گریز و بخش آب‌دوست کنترل شده و یک رها سازی پیوسته در ۴۰ روز پس از تزریق مشاهده شد [۷۹].

دیگ<sup>۸</sup> و همکاران از ترموژل پلی لاکتیک گلیکولیک اسید- پلی اتیلن گلیکول- پلی لاکتیک گلیکولیک اسید برای تحویل پوستی ۵- آمینول- وولینیک اسید<sup>۹</sup> (ALA) در درمان بیماری‌های پوستی استفاده کردند. این سیستم به طور خودکار، یک ساختار نامتقارن ایجاد کرد که طبق نتایج آزمایشات درون تنی هنگامی که در تماس با پوست قرار می‌گیرد، به سل تبدیل شده و تحویل سریع دارو را به دنبال دارد. از طرفی در تماس با هوا به ژل تبدیل شده و شکل کلی هیدروژل را حفظ خواهد کرد (شکل ۱۰). در این صورت از مزایای هر دو ویژگی انتقال فاز سل- ژل و ژل- سل استفاده شد [۸۰].

پروتئین و سایر داروهای زیست فعال از نظر محیطی حساس بوده و به راحتی دنا توره می‌شوند و عملاً با این تغییر شکل عملکرد آن‌ها مختل می‌گردد؛ بنابراین تحویل دارو باید با حفظ زیست فعالی دقیقاً کنترل شود. لی<sup>۱</sup> و همکاران، کوپلیمر پلی (اتیلن گلیکول)- پلی (سولفامتازین کربنات یورتان)<sup>۲</sup> (PEG- PSMCU) که حساس به حرارت و pH است را برای تحویل لیوزیم<sup>۳</sup> طراحی کردند. در شرایط آزمایشگاهی، تست زیست سازگاری نشان داد که سیستم کوپلیمر PEG- PSMCU حتی در غلظت‌های بالای کوپلیمر، سمیت سلولی پایینی دارد. کوپلیمر بارگذاری شده با لیوزیم با بار مثبت از طریق تزریق زیر جلدی با سرنگ، یک انبار لیوزیم هیدروژلی در زیر پوست تشکیل داد که تخریب مداوم پلیمرها منجر به تحویل پایدار لیوزیم شد (شکل ۸). آزمایش‌های درون تنی نشان داد که غلظت لیوزیم در خون به مدت یک هفته در سطح بالا حفظ شده است. این نتایج اثبات کرد که این نوع از ترموژل‌ها می‌توانند گزینه‌ی مناسبی برای آزاد سازی پروتئین در موش‌ها باشند [۷۷].

هنگام القای رگ زایی، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی<sup>۴</sup> (VEGF) ضروری است. در تحقیقات انجام شده ترموژل کامپوزیتی کیتوسان- ژلاتین<sup>۵</sup> مبتنی بر نانو الماس<sup>۶</sup> (ND) توسعه داده شده و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در آن بارگذاری شد. طبق نتایج نشان داده شده در شکل ۹ با افزایش زمان، میزان آزاد سازی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی هم افزایش یافته و فعالیت آن طولانی‌تر شده است. در مقایسه با تزریق وریدی که دوز بالایی از فاکتور رشد به بافت مورد نظر رسانده می‌شود، این روش دوزهای بسیار کمتری از فاکتور رشد اندوتلیال عروقی را برای رسیدن به پاسخ درمانی مطلوب آزاد کرده است. افزودن نانو الماس خواص مکانیکی هیدروژل‌های تزریقی را بهبود بخشید و زیست سازگاری هیدروژل در شرایط آزمایشگاهی تایید شد [۷۸].

(۱) Doo Sung Lee

(۳) Lysozyme

(۵) Gelatin

(۷) Proliferative vascular diseases

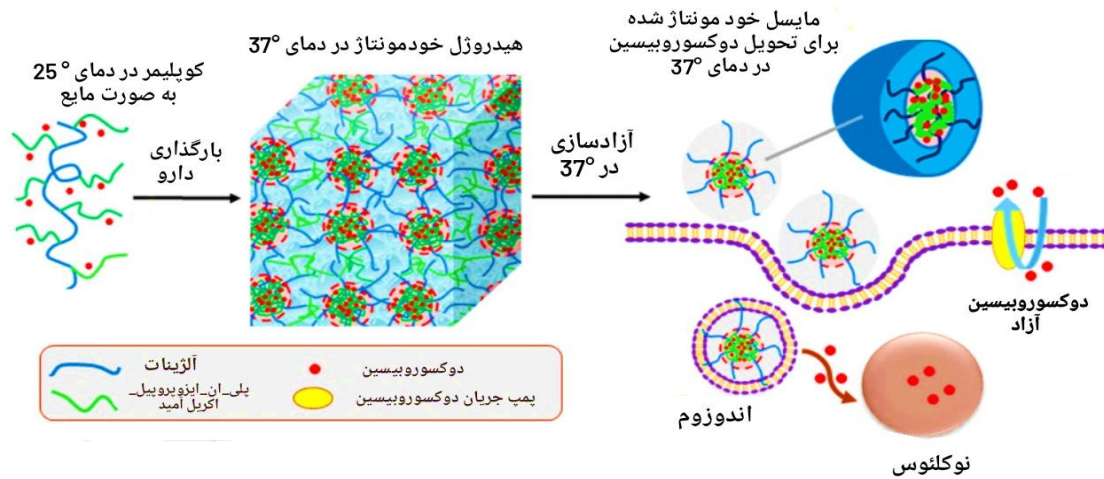
(۹) 5-aminole-vulinic acid

(۲) Poly (Sulfamethazine Carbonate Urethane)

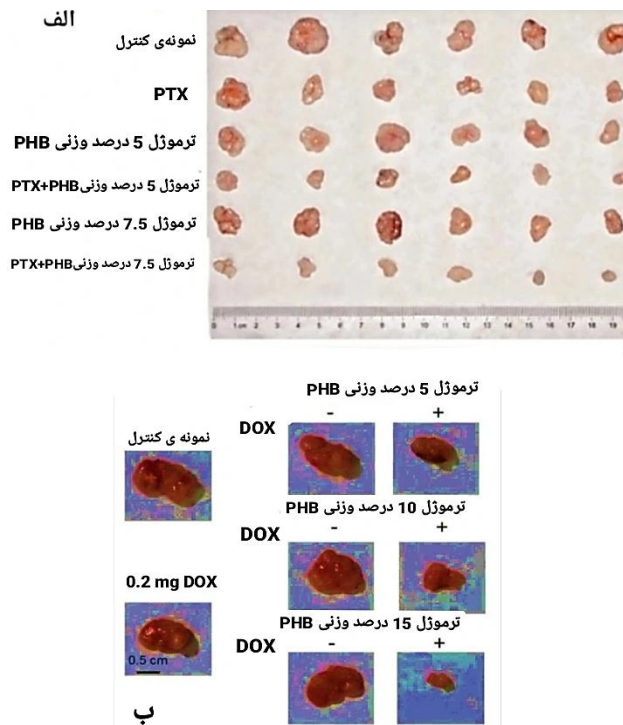
(۴) Vascular Endothelial Growth Factor

(۶) Nanodiamond

(۸) Dinglingge Cao



شکل ۱۱- شماتیک بارگذاری دارو در ترموژل پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید پیوند زده شده با آلژینات و آزاد سازی مایسل‌های محصور شده با دارو برای درمان سرطان [۸۳].



شکل ۱۲- تصاویر تومور پریده شده بعد از درمان با ترموژل PHB بارگذاری شده با دارو. الف. درمان با استفاده از ترموژل بارگذاری شده با PTX. ب. درمان با استفاده از ترموژل بارگذاری شده با DOX [۸۴].

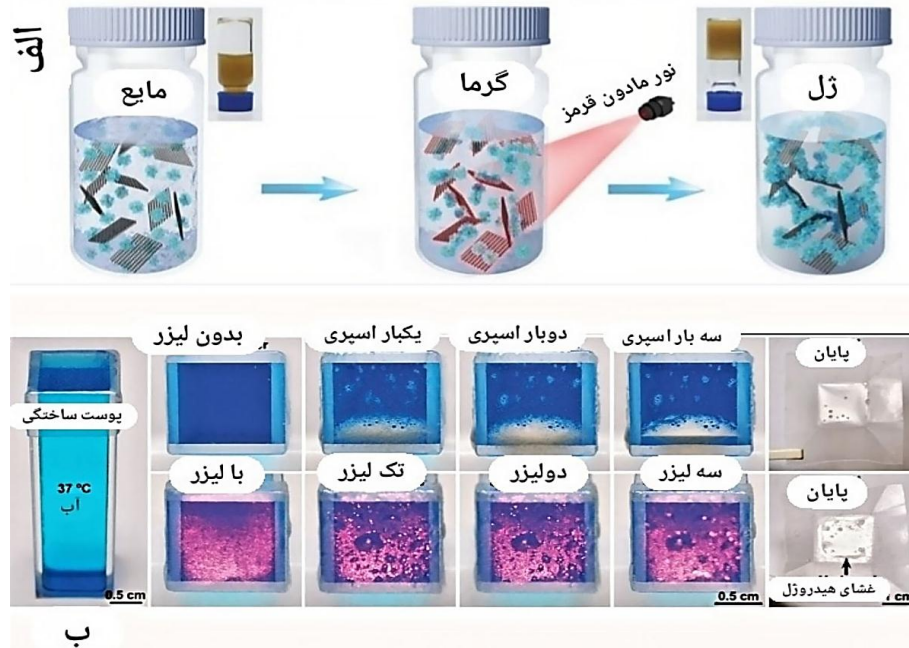
علاوه بر این، فتوترمال درمانی نیز ابزاری موثر برای درمان تومورها است. محققان یک ترموژل مبتنی بر پلی (D&L، لاکتاید)- (دی-۱-لاکتاید)- پلی (اتیلن گلیکول) (PDLA-PEG-PDLA) [۸۵]،

تعدادی داروی ضد سرطان مانند دوکسوروبیسین<sup>۱</sup> (DOX) و پاکلیتاکسل<sup>۲</sup> (PTX) تاکنون شناخته شده‌اند؛ اما به دلیل اینکه سمیت سیستماتیک ایجاد می‌کنند و حلالیت آن‌ها ضعیف است، با محدودیت استفاده مواجه هستند. در مطالعه‌ای ترموژل پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید پیوند زده شده با آلژینات (Alginate-g-PNIPAM) بارگذاری شده با دوکسوروبیسین توسعه داده شد. این ترموژل در دمای ۲۵ درجه‌ی سلسیوس به صورت سل و مایع بوده و بعد از بارگذاری دارو در دمای ۳۷ درجه‌ی سلسیوس به ژل تبدیل شد. طبق نتایج به دست آمده در این تحقیقات، ترموژل‌های استفاده شده می‌توانند مایسل‌های محصور شده با دوکسوروبیسین را به شیوه‌ای پایدار آزاد کنند. مایسل‌های دارای دارو با آزاد شدن آهسته، جذب سلولی دارو را در سلول‌های سرطانی مقاوم در برابر چند دارو افزایش داده و کارایی بهتری را برای کشتن سلول‌های سرطانی از خود نشان دادند (شکل ۱۱) [۸۱-۸۳].

در مطالعه‌ای دیگر، یک ترموژل پلی استر زیست تخریب‌پذیر مبتنی بر پلی [(R)-۳-هیدروکسی بوتیرات] (PHB) [۸۶] طراحی شد. طبق نتایج آزمایشگاهی این ترموژل دارای زیست سازگاری بالا و سمیت سلولی بسیار کم بود. در این ترموژل هر دو داروی دوکسوروبیسین و پاکلیتاکسل به راحتی بارگیری شده و برای درمان کارسینوم سلول کبدی<sup>۴</sup>، به صورت موضعی رها سازی شدند. طبق آزمایشات درون تنی، این سیستم به طور موثری رشد تومور را مهار و اندازه‌ی آن را کوچک کرد (شکل ۱۲). این سیستم توانست در درمان بیماری موثر واقع شود و همچنین در زمانی که جراحی کافی نیست، عوارض جانبی تومورها را کاهش دهد [۸۴].

(۱) Doxorubicin  
 (۳) Poly[(R)-3-hydroxybutyrate]  
 (۵) Poly (d, 1, Lactide) (d- 1- Lactide)- Poly (ethylene glycol)

(۲) Paclitaxel  
 (۴) Hepatocellular carcinoma



شکل ۱۳- الف. تاباندن امواج مادون قرمز و انتقال سریع از فاز سل به ژل ب. ایجاد یک لایه غشای هیدروژلی روی پوست [۸۵].

### کاربرد در مهندسی بافت

جنبه‌ی کلیدی در مهندسی بافت، توسعه‌ی داربست‌های هوشمند با قابلیت بازسازی بافت است. هیدروژل‌ها دارای خواص پیشرفته‌ای هستند که می‌توانند ساختار بافت و خواص زیستی ماتریکس خارج سلولی را تقلید کنند. این داربست‌های هوشمند سیگنال‌های مکانیکی، زیستی و فضایی را ارائه می‌کنند که به تنظیم و هدایت چسبندگی سلولی، تکثیر و تمایز سلول‌ها برای بازسازی بافت کمک می‌کنند. هیدروژل‌ها می‌توانند به عنوان شبکه‌ای برای سازماندهی سلول‌ها و توسعه‌ی بافت، انتقال مواد مورد نیاز برای ترمیم بافت یا به عنوان ماده‌ی پرکننده‌ی نقص ایجاد شده در بافت استفاده شوند. علاوه بر آن هیدروژل‌ها به دلیل اینکه زیست سازگاری مطلوبی دارند، می‌توانند بدون اینکه آسیبی به بافت برسانند در تماس با بدن قرار گیرند [۸۸، ۸۷].

یک مزیت مهم در طراحی ترموژل‌ها به عنوان داربست، قابلیت تزریق سیستم ترموژلی است. این ویژگی همراه با ویسکوزیته‌ی قابل تنظیم باعث می‌شود که این سیستم‌ها با هر شکلی مطابقت داشته و سلول‌های بنیادی و فاکتورهای رشد را به راحتی بارگیری کنند. ترموژل‌ها به عنوان داربست می‌توانند در درمان بسیاری از بافت‌ها و اندام‌های مختلف استفاده شوند. در جدول (۳) خلاصه‌ای از سیستم‌های ترموژلی با کاربرد مهندسی بافت آورده شده است.

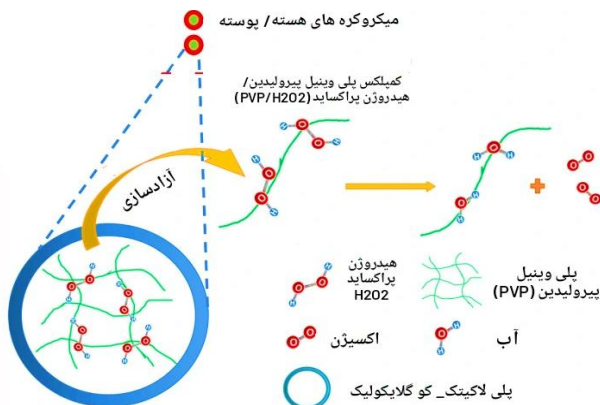
همراه با فسفر سیاه<sup>(۱)</sup> (BP) طراحی کردند تا یک سیستم جدید برای درمان سرطان پس از عمل برداشتن تومور پیشنهاد شود. هنگامی که ترموژل تحت تاثیر امواج مادون قرمز قرار گرفت؛ این امواج باعث انتقال سریع فاز سل به ژل شد (شکل ۱۳ الف). زیست سازگاری و زیست تخریب‌پذیری خوب این ترموژل‌ها در شرایط آزمایشگاهی و درون تنی اثبات گردید. هنگامی که این ترموژل پس از جراحی برداشتن تومور روی زخم اسپری می‌شود یک لایه ژل فاز جامد روی زخم ایجاد می‌کند که عملکرد فتوترمال عالی آن را، در زیر امواج مادون قرمز به منظور حذف سلول‌های سرطانی باقیمانده نشان می‌دهد (شکل ۱۳ ب) [۸۵].

با وجود اینکه ترموژل‌ها در بسیاری از موارد برای کاربردهای دارو رسانی توسعه یافته‌اند ولی چالش‌هایی برای کاربرد این مواد در دارو رسانی وجود دارد. در تحویل مواد زیستی نظیر داروها، مواد ژنتیکی و ... ممکن است عوارضی به دلیل فعل و انفعالات متعدد ایجاد شود که ساختار و خواص مواد زیستی را تغییر می‌دهد. این تغییرات می‌توانند تأثیرات منفی بر خواص مواد زیستی داشته باشند و کارایی آن‌ها را در بعضی موارد از بین ببرند. برای کاهش این چالش‌ها بایستی ابتدا عوامل تأثیرگذار خارجی مانند فعل و انفعالات مواد زیستی و ترموژل‌ها در نظر گرفته شود و سپس به طراحی سیستم‌های ترموژلی با برنامه‌های کاربردی واقعی پرداخته شود [۸۶].

(۱) Black Phosphorus

جدول ۳- خلاصه‌ای از سیستم‌های ترموژلی برای مهندسی بافت

| پایه‌ی ترموژل  | عملگرهای اضافی  | اثر پلیمری   | کاربرد                | مرجع  |
|--|---|--|-----------------------|-------|
| کیتوسان  | نانو ذرات طلای الکتروسانا   | رسانای الکتریکی  | ترمیم قلب             | [۸۹]  |
| پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید   | پلی وینیل پیرولیدون (PVP) / هیدروژن پراکساید و پلی (لاکتیک-کو- گلیکولیک اسید) | آزاد سازی اکسیژن                                       | ترمیم قلب             | [۹۰]  |
| پولو کسامر <sup>۲</sup>  | هپارین <sup>۳</sup>   | آزاد سازی فاکتور رشد عصبی و فاکتور رشد فیبروبلاست پایه | بازسازی سلول‌های عصبی | [۹۱]  |
| پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید-کو آکریلیک اسید <sup>۴</sup>            | سلول‌های بنیادی مزانشیمی استخوان خرگوش <sup>۵</sup>                           | داربست برای سلول‌های بنیادی مزانشیمی استخوان خرگوش     | بازسازی استئو کندرال  | [۹۴]  |
| پلی لاکتیک-گلیکولیک اسید-پلی اتیلن گلیکول-پلی لاکتیک گلیکولیک اسید   | سلول‌های بنیادی مزانشیمی استخوان خرگوش  | داربست برای سلول‌های بنیادی مزانشیمی استخوان خرگوش     | ترمیم غضروف           | [۹۵]  |
| سلول‌های بنیادی مزانشیمی استخوان خرگوش کپسوله شده با هیدروژل کیتوسان | پلی کاپرولاکتون   | داربست برای سلول‌های بنیادی مزانشیمی استخوان خرگوش     | مهندسی بافت استخوان   | [۹۶]  |
| ترموژل مبتنی بر پلی کاپرولاکتون                                      | -   | تامپوناد زجاجیه  | درمان جدانشدگی شبکیه  | [۱۰۱] |



شکل ۱۴- مکانیزم آزاد سازی اکسیژن از میکرو اسفیرهای پلی وینیل پیرولیدون / هیدروژن پراکساید [۹۰].

بازسازی عصب یک فرآیند پیچیده است که به چالشی مهم در مهندسی بافت تبدیل شده است. سرعت بازسازی آسیب عصبی پایین است و همچنین آسیبی که به عصب وارد می‌شود غیر قابل برگشت است. به همین دلیل کارایی درمان‌هایی که برای آسیب‌های عصبی پیشنهاد شده است، محدود است [۸۷]. استفاده از ترموژل برای القای تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های عصبی در درمان آسیب عصبی در مواردی بسیار موثر بوده است. محققان اخیراً ترموژل هپارین-پلوکسامر (HP) را برای بازسازی عصب بررسی کرده‌اند. ترموژل هپارین-پلوکسامر در مدل موش صحرایی

محققان ترموژل کیتوسان با نانو ذرات طلای الکتروسانا<sup>۶</sup> (GNP) را برای ترمیم بافت قلب بررسی کردند. به این منظور سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) در این ترموژل‌ها کاشته شدند. طبق نتایج به دست آمده خواص رسانایی ترموژل با استفاده بهینه از نانو ذرات طلای الکتروسانا تنظیم شد. این ساختار توانست از زنده ماندن، متابولیسم، مهاجرت و تکثیر سلول‌ها پشتیبانی کند. همچنین استفاده از طلای الکتروسانا در مقیاس نانو با ایجاد خواص الکتروسانایی، توانست سلول‌های بنیادی را وادار به تمایز به سلول‌های قلبی مجاور کند [۸۹].

کامپوزیت اکسیژن پس از آنفارتکتوس میوکارد<sup>۷</sup> (MI)، منجر به مرگ عظیم سلول‌های قلبی می‌شود. در مطالعه‌ای ترموژل پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل آمید حاوی میکرو اسفیرهای پلی وینیل پیرولیدون (PVP) / هیدروژن پراکساید (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ساخته شد و در پلی (لاکتیک-کو- گلیکولیک اسید) برای ترمیم سلول‌های قلبی پس از آنفارتکتوس میوکارد محصور شد. پس از ۴ هفته تزریق در ناحیه MI، همانطور که در شکل ۱۴ نشان داده شده است، این سیستم قادر به آزاد سازی مداوم اکسیژن در تمام مدت ۴ هفته بوده است. در این سیستم، اکسیژن آزاد شده به طور قابل توجهی بقایای سلول‌های قلبی را افزایش و تراکم ماکروفاژها را کاهش داد. همچنین باعث افزایش رگ زایی و بهبود قابل توجهی در عملکرد قلب و در نتیجه ترمیم سلول‌های میوکارد به دلیل جذب اکسیژن شد [۹۰].

(۱) Poly (Vinylpyrrolidone)

(۲) Poloxamer

(۳) Heparin

(۴) Poly (N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid)

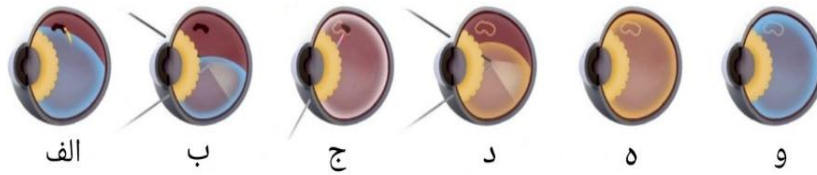
(۵) Rabbit Bone Mesenchymal Stem cells

(۶) Electro-conductive Gold Nanoparticle

(۷) Myocardial infarction

(۸) Myocardial infarction





شکل ۱۷- نمودار شماتیک ترمیم بالینی جدانشدگی شبکیه. الف. جدانشدگی و پارگی شبکیه ب. برداشتن زجاجیه ج. حفره‌ی زجاجیه پر از هوا د. تزریق ترموژل برای ایجاد یک تامپوناد داخلی ه. حمایت ترموژل از شبکیه و ایجاد چسبندگی کوریورئینال در محل لیزر شبکیه و بازسازی زجاجیه [۱۰۱].

گلیکول- پلی پروپیلن گلیکول<sup>۳</sup>- پلی کاپرولاکتون (EPC) در مدل خرگوش استفاده شد. ترموژل ساخته شده توانست با زیست سازگاری طولانی مدت، به طور موثر به عنوان عاملی برای درمان جدانشدگی شبکیه در مدل غیر انسانی عمل کند. طبق تجزیه و تحلیل پروتئومیکس<sup>۴</sup>، اکثر پروتئین‌های برتر که در زجاجیه‌ی طبیعی چشم وجود دارد، در ترموژل پلی اتیلن گلیکول- پلی پروپیلن گلیکول- پلی کاپرولاکتون- ۷٪ وزنی یافت شد. بر خلاف ترکیب ۷٪ وزنی که به بازسازی زجاجیه منجر شد؛ این ترموژل در غلظت ۱۲ درصد وزنی منجر به التهاب و فشار داخل چشمی<sup>۵</sup> (IOP) در خرگوش شد. نتایج این تحقیقات نشان داد که ترموژل‌ها مزایا و پتانسیل فراوانی دارند که می‌تواند آن‌ها را به یک اندوتامپوناد<sup>۶</sup> زجاجیه‌ی ایده آل تبدیل کند [۱۰۱].

با وجود کاربرد گسترده‌ی ترموژل‌ها در مهندسی بافت، پردازش رفتار فازی پلیمرها به عنوان یک عامل بسیار مهم در طراحی ترموژل‌ها هنوز با چالش‌های بسیاری همراه است. برای مواجه شدن با این چالش‌ها باید به عواملی مانند pH، نوع و ترکیب حلال‌ها که در حلالیت پلیمرها بسیار موثر هستند توجه ویژه نشان داد. همچنین باید محصولات جانبی حاصل از تخریب پلیمرها پس از قرارگیری در محیط بدن به دقت بررسی شوند تا از ایجاد سمیت احتمالی و از بین رفتن بافت با این ترکیبات جلوگیری شود [۱۰۲].

#### کاربرد در کشت سه بعدی سلول / سلول‌های بنیادی

در کشت سلول به روش سنتی، رشد سلول‌ها روی یک پلتفرم دو بعدی انجام می‌شود که به طور کامل وضعیت سلول‌ها در بافت اصلی را نمی‌تواند نشان دهد. این در حالی است که ترموژل‌ها به عنوان یک شبکه‌ی سه بعدی با ساختاری متخلخل و بسیار شبیه به ماتریکس خارج سلولی می‌توانند به صورت یک پلتفرم سه بعدی برای رشد سلول‌ها عمل کنند. در واقع ترموژل‌ها می‌توانند حامل‌های سلولی پایدار در مقابل تغییرات دمایی ایجاد کنند.

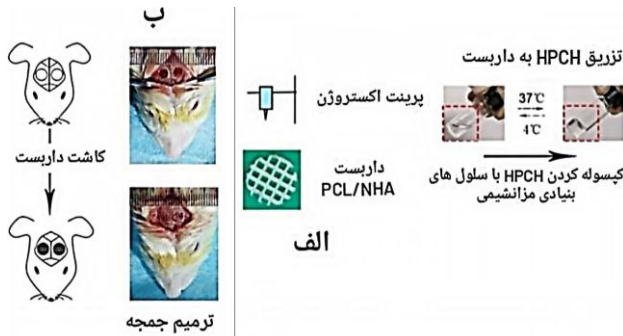
قابلیت آن‌ها برای کاربرد در حوزه‌ی مهندسی بافت استخوان را بررسی نمودند. طبق نتایج به دست آمده افزودن داربست چاپ سه بعدی شده پلی کاپرولاکتون، استحکام مکانیکی سیستم داربست هیبریدی را افزایش داد. همچنین حفظ و تکثیر سلولی بیشتر، استخوان زایی و تشکیل ماتریکس استخوان قوی‌تر در این سیستم مشاهده شد. علاوه بر این میکروسکوپ کانفوکال<sup>۱</sup> توزیع یکنواخت سلول‌ها را در سیستم هیبریدی نشان داد [۹۶]. این ترموژل‌ها می‌توانند به عنوان جوهر چاپ سه بعدی برای ساخت داربست هم استفاده شوند. اخیراً استفاده از پرینت سه بعدی در زمینه مهندسی بافت رشد چشمگیری داشته است و به کمک آن امکان ساخت داربست‌هایی با ساختارهای نانو و میکرو با دقت بالا فراهم شده است [۴]. مزایای روش چاپ سه بعدی در کنار ویژگی‌های منحصر به فرد ترموژل‌ها مانند قابلیت تقلید آناتومی بافت زنده می‌تواند به ساخت مدل‌های بافت آزمایشگاهی منجر شود. با این حال هنوز ترموژل‌هایی با قابلیت چاپ سه بعدی و زیست سازگاری خوب توسعه نیافته است و نیاز به تحقیقات بیشتری در این زمینه وجود دارد [۹۸، ۹۷].

زجاجیه بین عدسی و شبکیه قرار دارد و حفره‌ی چشم انسان را پر می‌کند. عمده‌ی زجاجیه از آب تشکیل شده است. این ناحیه از چشم برای حمایت از شبکیه در نظر گرفته شده و یک هیدروژل طبیعی در چشم است. افزایش سن باعث می‌شود که استحکام مکانیکی زجاجیه کاهش پیدا کند. در نتیجه زجاجیه عملکرد حمایتی‌اش را از دست می‌دهد [۹۹، ۱۰۰]. استفاده از ترموژل‌ها به عنوان تامپوناد<sup>۲</sup> زجاجیه، می‌تواند امکان ایجاد چسبندگی مجدد شبکیه را فراهم کند و این اطمینان را ایجاد کند که فضای زجاجیه شفاف شده است [۱۰۱].

محققان ترموژل‌هایی مبتنی بر پلی کاپرولاکتون با غلظت بحرانی ژل پایین را تهیه کرده و از آن‌ها برای درمان جدانشدگی شبکیه استفاده کردند (شکل ۱۷). این ترموژل چند بلوکی پلی اتیلن

(۱) Confocal microscope  
(۳) Poly Propylene glycol  
(۵) Intra Ocular Pressure

(۲) tamponade  
(۴) Proteomics  
(۶) Endotamponade



شکل ۱۸- الف. تزریق هیدروکسی پروپیل کیتین کپسوله شده با سلول‌های بنیادی مزانشیمی به داربست پلی (کاپرولاکتون)/ نانوهیدروکسی آپاتیت. ب. تزریق داربست به جمجمه‌ی موش و ترمیم جمجمه [۱۰۶].

پروپیل کیتین کپسوله شدند، تمایز استخوانی به درستی از طریق استخوان سازی اندوکندرا<sup>۷</sup> ارتقا یافت. آزمایش‌های هم‌کشتی<sup>۸</sup> نشان داد که داربست هیبریدی، باعث تسهیل ترشح فاکتور رشد از ماکروفاژها شده است که این مسئله باعث افزایش عروق و القای استخوانی می‌شود. در نهایت، ترمیم نقایص جمجمه در گروه هیدروکسی پروپیل کیتین/ پلی کاپرولاکتون/ نانوهیدروکسی آپاتیت بارگذاری شده با سلول‌های بنیادی مزانشیمی تایید شد (شکل ۱۸ ب) [۱۰۶].

در مطالعه‌ای سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از لوزه برای تمایز کبدی در ماتریس سه بعدی پلی اتیلن گلیکول- بی- پلی (ال- آلانین)<sup>۹</sup> (PEG-L-PA)، مورد بررسی قرار گرفت. این محلول پلیمری با افزایش دما، در محدوده‌ی غلظت ۸/۰-۵/۰ درصد وزنی، تحت انتقال سل- ژل قرار گرفت. طبق نتایج، مدول ژل در دمای ۳۷ درجه‌ی سلسیوس حدود ۱۰۰۰ مگا پاسکال و شبیه بافت کبد بود. ژن‌های کبدی آلومین<sup>۱۰</sup>، سیتوکراتین<sup>۱۱</sup> و فاکتور هسته‌ای سلول‌های کبدی به طور قابل توجهی بیان شدند و آلومین در این سیستم تولید شد. داده‌های به دست آمده نشان داد که این ترموژل یک سیستم مهندسی بافت تزریقی امیدوار کننده برای بازسازی بافت کبد است [۱۰۷].

با وجود مزایای مطرح شده، در بعضی از مواقع ممکن است که سلول‌ها به خوبی به ترموژل‌ها متصل نشوند و در نتیجه کشت سلولی با مشکل مواجه شود. در چنین مواقعی با کولیمریزاسیون

ویسکوزیته‌ی کم در حالت سل نه تنها قابلیت تزریق را فراهم می‌کند بلکه به زنده ماندن سلول در طول تزریق هم کمک می‌کند. در تحقیقات ابتدایی در این زمینه، سلول‌های غضروفی در ترموژل‌های سه بعدی کشت داده شد [۲۱] در مقایسه با مورفولوژی دوک مانند مشاهده شده در کشت سلولی دو بعدی، سیستم کشت ترموژلی سه بعدی، سلول‌های غضروفی کلاژن نوع دو بیشتری را بیان می‌کند. همچنین این ترموژل‌ها به تشکیل یک فنوتیپ کروی شکل تمایل دارند که از تشکیل فیبروکندروسیت‌ها<sup>۱</sup> جلوگیری کرده و عملکرد بازسازی غضروف را حفظ خواهند کرد [۱۰۳]. مشابه این وضعیت در کشت سلول‌های بنیادی بر روی ترموژل‌های سه بعدی رخ داد. در حالی که کشت سلول‌های بنیادی روی پلتفرم دو بعدی، منجر به از دست دادن توانایی تمایز این سلول‌ها شد [۱۰۴].

جنونگ<sup>۲</sup> و همکاران روی کشت سلول‌های بنیادی در ترموژل سه بعدی کار کردند. در این بررسی یک کولیمر سه بلوکی پلی اتیلن گلیکول- پلی پروپیلن گلیکول- پلی اتیلن گلیکول (PEG-PPG-PEG) متصل با پایدین- دی کربوکسیلات<sup>۳</sup> (PDC) برای کشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت لوزه<sup>۴</sup> (TMSC) مطالعه شد. بر اساس نتایج به دست آمده از آزمایشات، این ژل در سیستم به عنوان لیگاند عمل کرده و با یون‌های فلزی تشکیل کمپلکس می‌دهد. همچنین در این سیستم قابلیت تنظیم مدول ژل باعث تشکیل یک ساختار کروی معلق شد و نشانگرهای زیستی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت لوزه، بنیادینگی بیشتری را از خود نشان دادند [۱۰۵].

در تحقیقات دیگری، برای ارزیابی استئوآلایی<sup>۵</sup> و افزایش خواص مکانیکی هیدروژل هیدروکسی پروپیل کیتین (HPCH) حساس به حرارت، یک هیدروکسی پروپیل کیتین کپسوله شده با سلول‌های بنیادی مزانشیمی به داربست چاپ سه بعدی پلی (کاپرولاکتون)- نانوهیدروکسی آپاتیت<sup>۶</sup> (PCL-nHA) برای تشکیل داربست هیبریدی تزریق شد (شکل ۱۸ الف). در این تحقیقات خواص مکانیکی و سازگاری سلولی داربست و همچنین تعامل بین ماکروفاژها و داربست برای رگ زایی و استخوان زایی در شرایط آزمایشگاهی و درون‌تنی بررسی شد. طبق نتایج، داربست هیبریدی زنده ماندن سلولی بالا و خواص مکانیکی بهبود یافته را نشان داد. هنگامی که سلول‌های بنیادی مزانشیمی در هیدروژل هیدروکسی

(۱) Fibrochondrocytes  
(۳) Pyridine- dicarboxylate  
(۵) Osteoinductivity  
(۷) Endochondra  
(۹) B-poly (L-Alanine)  
(۱۱) Cytokeratin

(۲) Byeongmoon Jeong  
(۴) Tissue-derived Mesenchymal Stem Cells  
(۶) Nano hydroxyapatite  
(۸) Co- culture experiment  
(۱۰) Albumin

### چالش‌ها و دیدگاه‌ها

از ساخت اولین ترموژل دهه‌های زیادی گذشته است و در حال حاضر نیز سیستم‌های ترموژل جدیدتری در حال توسعه هستند. با این وجود سیستم‌های ترموژلی محدودیت‌های کاربردی مخصوص به خود را دارند. اولین محدودیت ترموژل‌ها، استحکام مکانیکی پایین آن‌ها است که برای رفع این مشکل معمولاً از روش‌هایی مانند استفاده از عوامل اتصال عرضی و نفوذ متقابل شبکه دوگانه استفاده می‌شود. محدودیت دیگر ترموژل‌ها قابلیت کم پاسخگویی به محرک‌های مختلف و تنها پاسخگویی به محرک تغییرات دما است. در حالی که برای کاربردهای زیستی قابلیت پاسخگویی به محرک‌های چندگانه علاوه بر دما مانند pH، مفیدتر است. لذا توسعه سیستم‌های چندگانه با قابلیت پاسخگویی به چند محرک در زیست پزشکی کاربردهای بیشتری دارد. در حال حاضر با وجود اینکه تنوع ترموژل‌های جدیدتر در حال افزایش است، تلاش محققان برای کشف ترموژل‌هایی با کارایی بالاتر و اقتصادی‌تر ادامه دارد. با وجود چالش‌های پیش رو، ترموژل‌ها هنوز هم جزو مفیدترین و موثرترین هیدروژل‌های حساس به محرک هستند و کارایی زیادی در زمینه‌ی زیست پزشکی دارند [۱۱۰].

### نتیجه‌گیری

ترموژل‌ها با ویژگی انتقال فاز قابل توجه در دماهای فیزیولوژیکی، به عنوان یک ماده‌ی پاسخگو به محرک، منجر به ظهور کاربردهای فراوان در زمینه‌ی زیست پزشکی شده‌اند. این نوع از هیدروژل‌ها بر اساس نمودار غلظت-دما، با کاهش یا افزایش دما می‌توانند ژل شوند. در سال‌های اخیر، مطالعات متعددی روی ترموژل‌ها در دو دسته بندی کلی یعنی بررسی مکانیسم عملکردی ترموژل و همچنین کاربرد ترموژل‌ها در زمینه‌ی مهندسی پزشکی انجام شده است که در مقاله حاضر مورد بحث و بررسی قرار گرفتند. مطالعات در مقیاس‌های مختلف به ما یادآوری می‌کند که درک مکانیسم تشکیل ترموژل و خواص آن، هنوز یک چالش است که نیاز به تحقیقات بیشتری دارد. امروزه با پیشرفت‌های اخیر فناوری، تکنیک‌هایی استفاده شده است که می‌تواند به ما در درک مکانیسم تشکیل و خواص ترموژل کمک بیشتری کند. طبق تحقیقات انجام شده، ترموژل‌ها به دلیل داشتن قابلیت تزریق و تغییر فاز در دماهای فیزیولوژیکی می‌توانند به صورت ژل در محل مورد نیاز ثابت شوند و به عنوان حاملی مناسب برای انتقال مواد دارویی و دیگر مواد مورد نیاز برای درمان بیماری و مهندسی ترمیم بافت استفاده شوند. این

مناسب پلیمرها، اتصال لیگاند و تکنیک‌های پوشش سطحی، چسبندگی بهبود داده می‌شود. طبق شواهد علمی که تاکنون به دست آمده است، ترموژل‌ها گزینه‌ی مناسبی به عنوان محیط کشت سلول‌ها هستند و آینده‌ی روشنی برای ترموژل‌ها در این زمینه قابل تصور است [۲۱].

### غشاهای و حسگرها

پس از کاشت یک حسگر زیستی، چسبندگی پروتئین‌ها و سلول‌ها و در نهایت کپسوله سازی فیبری، انتشار آنالیت را محدود می‌کند. برای رفع این مشکل محققان از غشاهای ساخته شده از ترموژل‌ها استفاده کرده‌اند. ویژگی این نوع از غشاهای ساخته شده از الگوی آب‌دوستی و آب‌گریزی آن‌ها قابل تغییر است. با تغییر الگوی آب‌دوستی و آب‌گریزی غشا، سلول‌ها یا پروتئین‌هایی که به حسگر زیستی چسبیده‌اند را می‌توان جداسازی کرد و در این صورت آنالیت بدون مشکل منتشر می‌شود [۱۰۸، ۱۰۹].

محققان یک ترموژل پلی-ان-ایزو پروپیل اکریل آمید/نانو ذرات پلی سیلوکسان<sup>۱</sup> را ساختند و از آن به عنوان غشای خود تمیز شونده برای حسگر زیستی گلوکز برای کنترل رسوب‌های زیستی و به حداقل رساندن واکنش‌های ناخواسته استفاده کردند. طبق نتایج به دست آمده کپسول فیبری ایجاد شده در اطراف غشای ساخته شده پس از کاشت به شدت نازک بود و آنالیت گلوکز توانسته بود به خوبی آزاد شود. در واقع این غشا خود تمیز شونده‌ی ضد رسوب از تجمع و ثبات سلولی جلوگیری کرد و به یک کاندید مطلوب برای حسگر زیستی گلوکز تبدیل شد [۱۰۸].

همچنین در تحقیقی دیگر محققان ترموژل ان-ایزو پروپیل اکریل آمید/۲-اکریل آمیدو-۲-متیل پروپان سولفونیک اسید<sup>۲</sup> را به عنوان غشای خود تمیز شونده برای جلوگیری از تجمع سلول‌های متصل شده به حسگر زیستی گلوکز و حفظ انتشار گلوکز ساختند و نتایج به دست آمده را پس از ۹۰ روز کاشت به صورت زیر جلدی بررسی کردند. طبق نتایج کپسول فیبری ایجاد شده اطراف غشا دارای حداقل ضخامت و در نتیجه حداقل تجمع سلولی در حسگر زیستی بود که نشان دهنده‌ی خاصیت خود تمیز شوندگی این غشای ترموژلی و انتشار بهتر گلوکز بود [۱۰۹].

برای ساخت چنین سیستم‌های پایداری مواد مورد استفاده و فعالیت ضد رسوبی این مواد باید به طور کامل بررسی شود. قطعا بسیاری از چالش‌های مهندسی حیاتی در تلاش برای بهبود قابلیت ضد رسوبی این سیستم‌ها وجود دارد که با مطالعه‌ی بیشتر در این زمینه می‌توان این چالش‌ها را با موفقیت پشت سر گذاشت [۱۰۹].

(۱) Polysiloxane

(۲) 2- Acrylamido- 2- methylpropane sulfonic acid

ترموژل‌های مطالعه شده در کاربردهای پزشکی، پلیمرهای بر پایه‌ی پلی-ان-ایزوپروپیل اکریل امید هستند که پژوهشگران با روش‌هایی مثل کوپلیمر کردن، خواص آن را بهبود داده‌اند. ظهور هیدروژل‌های سوپرامولکولی ما را تشویق می‌کند تا فراتر از خاصیت تشکیل ترموژل نگاه کنیم و موارد استفاده‌ی دیگری را کشف کنیم که بر ماهیت پویا و برگشت‌پذیر پلیمرهای ترموژل شونده تاثیر می‌گذارد. اگرچه ترموژل‌ها در زمینه‌ی مهندسی پزشکی، کاربردهای زیادی دارند و موفقیت‌های زیادی در این زمینه گزارش شده است، اما برای بهبود در خواص این سامانه‌ها، هنوز به مطالعات بیشتری نیاز است.

ویژگی‌ها در کنار تطابق پذیری بالا برای کاربردهای مختلف باعث شد که محققان از ترموژل‌ها در بارگذاری سلول‌ها و فاکتورهای رشد استفاده کنند تا هنگام تزریق به بدن، آن‌ها را به صورت هدفمند به بافت مورد نظر برسانند. زمان تحویل دارو در روش‌های استفاده از ترموژل قابل کنترل است و ترموژل‌ها می‌توانند دارو را به مدت طولانی‌تری در خود نگه دارند و از دارو در مقابل عواملی که باعث از بین رفتن آن می‌شوند محافظت کنند. کاربرد دیگری از ترموژل‌ها که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت، استفاده از ترموژل‌ها به عنوان محیط کشت سه بعدی است که به دلیل متخلخل و سه بعدی بودن ترموژل‌ها و شباهت آن‌ها به ماتریکس خارج سلولی، این مواد به محیط مناسبی برای کشت سلول‌ها از جمله سلول‌های بنیادی تبدیل شده‌اند. به علاوه بر اساس تحقیقات آورده شده در این مقاله ترموژل‌ها می‌توانند به عنوان غشای خود تمیز شونده در حسگرهای زیستی استفاده شوند. طبق تحقیقات با استفاده از ترموژل‌ها به عنوان غشا، کپسوله سازی فیبری اطراف حسگر کاهش یافته و انتشار آنالیت از حسگر تسهیل می‌شود. رایج‌ترین

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۳۱؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۲۰

## مراجع

- [1] Amiri, F., Sabzevari, A., Kabiri, K., Bouhendi, H., Siahkamari, M., [Conversion Lignocellulosic Bagasse Biomass into Hydrogel](#). *Iranian Journal of Polymer Science and Technology*, **29(5)**: 453-465 (2017).
- [2] Sabzevari, A., Kabiri, K., [Converting Date Seed Biomass Into Highly Absorbing Hydrogel](#). *Iranian Polymer Journal*, **25**: 597-606 (2016).
- [۳] رضائزاد بردجی، قاسم، حسینی سمانه سادات، سنتر هیدروژل نانوکامپوزیت آهن و بررسی رهایش داروی ضدسرطان دوکسوروبیسین، *نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران*، **۳۸(۱)**: ۸۹-۱۰۸ (۱۳۹۸).
- [4] Sabzevari, A., Rayat Pishch, H., Ansari, M., Salati, A., [Progress in Bioprinting Technology for Tissue Regeneration](#). *Journal of Artificial Organs*, 1-20 (2023).
- [5] Ansari, M., Meftahizadeh, H., Eslami, H., [Physical and Antibacterial Properties of Chitosan-Guar Peppermint gel for Improving Wound Healing](#). *Polymer Bulletin*, **80(7)**: 8133-8149 (2023).
- [6] Ansari, M., Meftahizadeh, H., Eslami, H., [Fabrication of Multifunctional Chitosan-Guar-Aloe Vera gel to Promote Wound Healing](#). *Chemical Papers*, **76(3)**: 1513-1524 (2022).
- [7] Ma, X., Zhao, Y., [Biomedical Applications of Supramolecular Systems Based on Host-Guest Interactions](#). *Chemical reviews*, **115(15)**: 7794-7839 (2015).
- [8] Xue, K., Liow, S.S., Karim, A.A., Li, Z., Loh, X.J., [A recent Perspective on Noncovalently Formed Polymeric Hydrogels](#). *The Chemical Record*, **18(10)**: 1517-1529 (2018).
- [9] Webber, M.J., Appel, E.A., Meijer, E.W., Langer, R., [Supramolecular Biomaterials](#). *Nature materials*, **15(1)**: 13-26 (2016).

- [10] Lim, J.Y.C., Lin, Q., Xue, K., Loh, X.J., [Recent Advances in Supramolecular Hydrogels for Biomedical Applications](#). *Materials Today Advances*, **3**: 100021 (2019).
- [11] Koons, G.L., Diba, M., Mikos, A.G., [Materials Design for Bone-Tissue Engineering](#). *Nature Reviews Materials*, **5(8)**: 584-603 (2020).
- [12] Montoya, C., Du, Y., Gianforcaro, A.L., Orrego, S., Yang, M., Lelkes, P.I., [On the Road to Smart Biomaterials for Bone Research: Definitions, Concepts, Advances, and Outlook](#). *Bone Research*, **9(1)**: 12 (2021).
- [13] Dimatteo, R., Darling, N.J., Segura, T., [In Situ Forming Injectable Hydrogels for Drug Delivery and Wound Repair](#). *Advanced drug delivery reviews*, **127**: 167-184 (2018).
- [14] Kim, Y.J., Matsunaga, Y.T., [Thermo-Responsive Polymers And Their Application As Smart Biomaterials](#). *Journal of Materials Chemistry B*, **5(23)**: 4307-4321 (2017).
- [15] Liow, S.S., Dou, Q., Kai, D., Karim, A.A., Zhang, K., Xu, F., Loh, X.J., [Thermogels: In Situ Gelling Biomaterial](#). *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **2(3)**: 295-316 (2016).
- [16] Nele, V., Wojciechowski, J.P., Armstrong, J.P., Stevens, M.M., [Tailoring Gelation Mechanisms for Advanced Hydrogel Applications](#). *Advanced Functional Materials*, **30(42)**: 2002759 (2020).
- [17] Akash, M.S.H., Rehman, K., [Recent Progress in Biomedical Applications of Pluronic \(PF127\): PHARMACEUTICAL PERSpectives](#). *Journal of Controlled Release*, **209**: 120-138 (2017).
- [18] Lanzalaco, S., Armelin, E., [Poly \(N-Isopropylacrylamide\) and Copolymers: A Review on Recent Progresses in Biomedical Applications](#). *Gels*, **3(4)**: 36 (2017).
- [19] Darge, H.F., Andrgie, A.T., Tsai, H.C., Lai, J.Y., [Polysaccharide and Polypeptide Based Injectable Thermo-Sensitive Hydrogels for Local Biomedical Applications](#). *International journal of biological macromolecules*, **133**: 545-563 (2019).
- [20] Aswathy, S.H., Narendrakumar, U., Manjubala, I., [Commercial Hydrogels for Biomedical applications](#). *Heliyon*, **6(4)**: (2019).
- [21] Patel, M., Lee, H.J., Park, S., Kim, Y., Jeong, B., [Injectable Thermogel for 3D Culture of Stem Cells](#). *Biomaterials*, **159**: 91-107 (2018).
- [22] Chee, P.L., Young, D.J., Loh, X.J., [Degradation Behaviour of Biodegradable Thermogels](#). *Biodegradable Thermogels*, **2**: 113 (2018).
- [23] Chen, J., Xie, F., Li, X., Chen, L., [Ionic Liquids for the Preparation of Biopolymer Materials for Drug/Gene Delivery: A Review](#). *Green Chemistry*, **20(18)**: 4169-4200 (2018).
- [24] Sinawang, G., Osaki, M., Takashima, Y., Yamaguchi, H., Harada, A., [Supramolecular Self-Healing Materials from Non-Covalent Cross-Linking Host-Guest Interactions](#). *Chemical Communications*, **56(32)**: 4381-4395 (2020).
- [25] Bordat, A., Boissenot, T., Nicolas, J., Tsapis, N., [Thermoresponsive Polymer Nanocarriers for Biomedical Applications](#). *Advanced drug delivery reviews*, **138**: 167-192 (2019).

- [26] Zhang, Q., Weber, C., Schubert, U.S., Hoogenboom, R., [Thermoresponsive Polymers with Lower Critical Solution Temperature: From Fundamental Aspects and Measuring Techniques to Recommended Turbidimetry Conditions](#). *Materials Horizons*, **4(2)**: 109-116 (2017).
- [27] Pasparakis, G., Tsitsilianis, C., [LCST Polymers: Thermoresponsive Nanostructured Assemblies Towards Bioapplications](#). *Polymer*, **211**: 123146 (2020).
- [28] Shibayama, M., Li, X., Sakai, T., [Precision Polymer Network Science with Tetra-PEG Gels—a Decade History and Future](#). *Colloid and Polymer Science*, **297**: 1-12 (2019).
- [29] Brewer, K., Gundsambuu, B., Facal Marina, P., Barry, S.C., Blencowe, A., [Thermoresponsive Poly \( \$\epsilon\$ -Caprolactone\)-Poly \(Ethylene/Propylene Glycol\) Copolymers as Injectable Hydrogels for Cell Therapies](#). *Polymers*, **12(2)**: 367 (2020).
- [30] Hua, M., Wu, D., Wu, S., Ma, Y., Alsaied, Y., He, X., [4D Printable Tough and Thermoresponsive Hydrogels](#). *ACS applied materials & interfaces*, **13(11)**: 12689-12697 (2020).
- [31] Ashraf, S., Park, H.K., Park, H., Lee, S.H., [Snapshot of Phase Transition in Thermoresponsive Hydrogel PNIPAM: Role in Drug Delivery and Tissue Engineering](#). *Macromolecular Research*, **24**: 297-304 (2016).
- [32] Gandhi, A., Paul, A., Sen, S.O., Sen, K.K., [Studies on Thermoresponsive Polymers: Phase Behaviour, Drug Delivery and Biomedical Applications](#). *asian journal of pharmaceutical sciences*, **10(2)**: 99-107 (2015).
- [33] Torres-Figueroa, A.V., Pérez-Martínez, C.J., Encinas, J.C., Burruel-Ibarra, S., Silvas-García, M.I., García Alegría, A.M., del Castillo-Castro, T., [Thermosensitive Bioadhesive Hydrogels Based on Poly \(N-Isopropylacrilamide\) and Poly \(Methyl Vinyl Ether-Alt-Maleic Anhydride\) for the Controlled Release of Metronidazole in the Vaginal Environment](#). *Pharmaceutics*, **13(8)**: 1284 (2021).
- [34] Mohammed, M.N., Yusoh, K.B., Shariffuddin, J.H.B.H., [Poly \(N-Vinyl Caprolactam\) Thermoresponsive Polymer in Novel Drug Delivery Systems: A Review](#). *Materials Express*, **8(1)**: 21-34 (2018).
- [35] Rao, K.M., Rao, K.S.V.K., Ha, C.S., [Stimuli Responsive Poly \(Vinyl Caprolactam\) Gels for biomedical applications](#). *Gels*, **2(1)**: 6 (2016).
- [36] Halperin, A., Kröger, M., Winnik, F.M., [Poly \(N-Isopropylacrylamide\) Phase Diagrams: Fifty Years of Research](#). *Angewandte Chemie International Edition*, **54(51)**: 15342-15367 (2015).
- [37] Inoue, M., Hayashi, T., Hikiri, S., Ikeguchi, M., Kinoshita, M., [Mechanism Of Globule-To-Coil Transition Of Poly \(N-Isopropylacrylamide\) In Water: Relevance To Cold Denaturation Of A Protein](#). *Journal of Molecular Liquids*, **292**: 111374 (2019).
- [38] de Oliveira, T.E., Mukherji, D., Kremer, K., Netz, P.A., [Effects of Stereochemistry and Copolymerization on the LCST of PNIPAm](#). *The Journal of chemical physics*, **146(3)**: (2017).

- [39] Polák, J., Ondo, D., Heyda, J., [Thermodynamics of N-Isopropylacrylamide in Water: Insight from Experiments, Simulations, and Kirkwood–Buff Analysis Teamwork](#). *The Journal of Physical Chemistry B*, **124(12)**: 2495-2504 (2020).
- [40] Hu, Y., Barbier, L., Li, Z., Ji, X., Le Blay, H., Liu, J., Lam, J.W., Marcellan, A., Tang, B.Z., [Making Hydrogels Stronger through Hydrophilicity-Hydrophobicity Transformation, Thermoresponsive Morphomechanics and Crack Multifurcation](#), (2020).
- [41] Burek, M., Waśkiewicz, S., Awietjan, S., Wandzik, I., [Thermoresponsive Hydrogels with Covalently Incorporated Trehalose as Protein Carriers](#). *Reactive and Functional Polymers*, **119**: 105-115 (2017).
- [42] Smith, A.A., Maikawa, C.L., Hernandez, H.L., Appel, E.A., [Controlling properties of Thermogels by Tuning Critical Solution Behaviour of Ternary Copolymers](#). *Polymer Chemistry*, **12(13)**: 1918-1923 (2021)
- [43] Bayat, N., Zhang, Y., Falabella, P., Menefee, R., Whalen III, J.J., Humayun, M.S., Thompson, M.E., [A Reversible Thermoresponsive Sealant for Temporary Closure of Ocular Trauma](#). *Science translational medicine*, **9(419)**: eaan3879 (2017).
- [44] Tang, L., Wang, L., Yang, X., Feng, Y., Li, Y., Feng, W., [Poly \(N-Isopropylacrylamide\)-Based Smart Hydrogels: Design, Properties and Applications](#). *Progress in Materials Science*, **115**: 100702 (2021).
- [45] Koetting, M.C., Peters, J.T., Steichen, S.D., Peppas, N.A., [Stimulus-Responsive Hydrogels: Theory, Modern Advances, and Applications](#). *Materials Science and Engineering: R: Reports*, **93**: 1-49 (2015).
- [46] Chou, P.Y., Chen, S.H., Chen, C.H., Chen, S.H., Fong, Y.T., Chen, J.P., [Thermo-Responsive in-situ Forming Hydrogels as Barriers to Prevent Post-Operative Peritendinous Adhesion](#). *Acta Biomaterialia*, **63**: 85-95 (2017).
- [47] Luo, Z., Xue, K., Zhang, X., Lim, J.Y., Lai, X., Young, D.J., Zhang, Z.X., Wu, Y.L., Loh, X.J., [Thermogelling Chitosan-Based Polymers for the Treatment of Oral Mucosa Ulcers](#). *Biomaterials science*, **8(5)**: 1364-1379 (2020).
- [48] Cao, M., Wang, Y., Hu, X., Gong, H., Li, R., Cox, H., Zhang, J., Waigh, T.A., Xu, H., Lu, J.R., [Reversible Thermoresponsive Peptide–PNIPAM Hydrogels for Controlled Drug Delivery](#). *Biomacromolecules*, **20(9)**: 3601-3610 (2019).
- [49] Li, X., Chen, L., Lin, H., Cao, L., Cheng, J.A., Dong, J., Yu, L., Ding, J., [Efficacy of Poly \(D, L-Lactic Acid-Co-Glycolic Acid\)-Poly \(Ethylene Glycol\)-Poly \(D, L-Lactic Acid-Co-Glycolic Acid\) Thermogel as a Barrier to Prevent Spinal Epidural Fibrosis in a Postlaminectomy Rat Model](#). *Clinical Spine Surgery*, **30(3)**: E283-E290 (2017).
- [50] Bates, C.M., Bates, F.S., [50th Anniversary Perspective: Block Polymers – Pure Potential](#). *Macromolecules*, **50(1)**: 3-22 (2017).

- [51] Park, J., Jang, S., Kon Kim, J., [Morphology and Microphase Separation of star Copolymers](#). *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, **53(1)**: 1-21 (2015).
- [52] Zhang, Z., Wang, Z., Wang, Q., Zhang, H., Tang, Y., Qu, Q., Shen, L., Xiang, D., Mi, Y., Yan, X., [Synthesis of a Multi-Branched Trinuclear Ionic Liquid Demulsifier and Evaluation of its Performance in W/O Emulsions](#). *Fuel*, **338**: 127188 (2022).
- [53] Nakano, A., Kubota, Y., Osaka, N., Higashimura, H., [Enzyme Model-catalyzed Oxidative Copolymerization of Phenol while Continuously Adding an Endcap to Multi-Branched Poly \(phenylene oxide\) Showing Low Dielectric Constant](#). *Chemistry Letters*, **51(4)**: 420-423 (2022).
- [54] Zhang, K., Xue, K., Loh, X.J., [Thermo-Responsive Hydrogels: From Recent Progress to Biomedical Applications](#). *Gels*, **7(3)**: 77 (2021).
- [55] Cook, M.T., Haddow, P., Kirton, S.B., McAuley, W.J., [Polymers Exhibiting Lower Critical Solution Temperatures as a Route to Thermoreversible Gelators for Healthcare](#). *Advanced Functional Materials*, **31(8)**: 2008123 (2021).
- [56] Lin, Q., Lim, J.Y., Xue, K., Chee, C.P., Loh, X.J., [Supramolecular Thermogels from Branched PCL-containing polyurethanes](#). *RSC advances*, **10(64)**: 39109-39120 (2020).
- [57] Arranja, A., Waton, G., Schosseler, F., Mendes, E., [Lack of a Unique Kinetic Pathway in the Growth and Decay of Pluronic Micelles](#). *Soft Matter*, **12(3)**: 769-778 (2016).
- [58] Figueroa-Ochoa, E.B., Bravo-Anaya, L.M., Vaca-López, R., Landázuri-Gómez, G., Rosales-Rivera, L.C., Diaz-Vidal, T., Carvajal, F., Macías-Balleza, E.R., Rharbi, Y., Soltero-Martínez, J.F.A., [Structural Behavior of Amphiphilic Triblock Copolymer P104/Water System](#). *Polymers*, **15(11)**: 2551 (2023).
- [59] Puig-Rigall, J., Obregon-Gomez, I., Monreal-Pérez, P., Radulescu, A., Blanco-Prieto, M.J., Dreiss, C.A., González-Gaitano, G., [Phase Behaviour, Micellar Structure and Linear Rheology of Tetrablock Copolymer Tetronic 908](#). *Journal of colloid and interface science*, **524**: 42-51 (2018).
- [60] Lu, Y., Yue, Z., Xie, J., Wang, W., Zhu, H., Zhang, E., Cao, Z., [Micelles with Ultralow Critical Micelle Concentration as Carriers for Drug Delivery](#). *Nature biomedical engineering*, **2(5)**: 318-325 (2018).
- [61] Zinn, T., Willner, L., Pipich, V., Richter, D., Lund, R., [Molecular Exchange Kinetics of Micelles: Corona Chain Length Dependence](#). *ACS Macro Letters*, **5(7)**: 884-888 (2016).
- [62] Loh, X.J., [Biodegradable Thermogelling Polymers for Drug Delivery](#). *Biodegradable Thermogels*, **2**: 76 (2018).
- [63] Ghezzi, M., Pescina, S., Padula, C., Santi, P., Del Favero, E., Cantù, L., Nicoli, S., [Polymeric Micelles in Drug Delivery: An Insight of the Techniques for Their Characterization and Assessment in Biorelevant Conditions](#). *Journal of Controlled Release*, **332**: 312-336 (2021).
- [64] Lu, Y., Lin, J., Wang, L., Zhang, L., Cai, C., [Self-Assembly of Copolymer Micelles: Higher-Level Assembly for Constructing Hierarchical Structure](#). *Chemical reviews*, **120(9)**: 4111-4140 (2020).

- [65] Chen, L., Ci, T., Yu, L., Ding, J., [Effects of Molecular Weight and Its Distribution of PEG Block on Micellization and Thermogellability of PLGA-PEG-PLGA Copolymer Aqueous Solutions](#). *Macromolecules*, **48(11)**: 3662-3671 (2015).
- [66] Huang, P., Song, H., Zhang, Y., Liu, J., Cheng, Z., Liang, X.J., Wang, W., Kong, D., Liu, J., [FRET-Enabled Monitoring of the Thermosensitive Nanoscale Assembly of Polymeric Micelles Into Macroscale Hydrogel and Sequential Cognate Micelles Release](#). *Biomaterials*, **145**: 81-91 (2017).
- [67] Cui, S., Yu, L., Ding, J., [Semi-Bald Micelles and Corresponding Percolated Micelle Networks of Thermogels](#). *Macromolecules*, **51(16)**: 6405-6420 (2018).
- [68] Cui, S., Yu, L., Ding, J., [Thermogelling of Amphiphilic Block Copolymers in Water: ABA Type Versus AB or BAB Type](#). *Macromolecules*, **52(10)**: 3697-3715 (2019).
- [۶۹] مسلم توکل، محمد امین محمدی‌فر، مروری بر صمغ کتیرا و استفاده از آن در زیست پزشکی، نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، **۳۶(۲)**: ۱-۲۰ (۱۳۹۶).
- [70] Wei, Z., Volkova, E., Blatchley, M.R., Gerecht, S., [Hydrogel Vehicles for Sequential Delivery of Protein Drugs to Promote Vascular Regeneration](#). *Advanced drug delivery reviews*, **149**: 95-106 (2019).
- [71] Yang, R., Sabharwal, V., Shlykova, N., Okonkwo, O.S., Pelton, S.I., Kohane, D.S., [Treatment of STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE OTITIS MEDIA in a Chinchilla Model by Transtympanic Delivery of Antibiotics](#). *JCI insight*, **3(19)**: (2018).
- [72] Rezanejade Bardajee, G., Asgari, S., Mirshokraie, S.A., [Submicron Particles of Double Network Alginate/Polyacrylamide Hydrogels for Drug Delivery of 5-Fluorouracil](#). *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*, **40(5)**: 1386-1394 (2021).
- [73] Sagoo, M.K., Gnudi, L., [Diabetic Nephropathy: an Overview](#). *Diabetic Nephropathy: Methods and Protocols*, 3-7 (2020).
- [74] Chen, Y., Li, Y., Shen, W., Li, K., Yu, L., Chen, Q., Ding, J., [Controlled Release of Liraglutide Using Thermogelling Polymers in Treatment of Diabetes](#). *Scientific reports*, **6(1)**: 31593 (2016).
- [75] Lee, A.J., Lee, Y.J., Jeon, H.Y., Kim, M., Han, E.T., Park, W.S., Hong, S.H., Kim, Y.M., Ha, K.S., [Application of Elastin-Like Biopolymer-Conjugated C-Peptide Hydrogel for Systemic Long-Term Delivery Against Diabetic Aortic Dysfunction](#). *Acta Biomaterialia*, **118**: 32-43 (2020).
- [76] Kim, Y.C., Shin, M.D., Hackett, S.F., Hsueh, H.T., Lima e Silva, R., Date, A., Han, H., Kim, B.J., Xiao, A., Kim, Y., Ogunnaike, L., [Gelling Hypotonic Polymer Solution for Extended Topical Drug Delivery to the Eye](#). *Nature biomedical engineering*, **4(11)**: 1053-1062 (2020).
- [77] Phan, V.G., Thambi, T., Gil, M.S., Lee, D.S., [Temperature and pH-Sensitive Injectable Hydrogels Based on Poly \(Sulfamethazine Carbonate Urethane\) for Sustained Delivery of Cationic Proteins](#). *Polymer*, **109**: 38-48 (2017).
- [78] Pacelli, S., Acosta, F., Chakravarti, A.R., Samanta, S.G., Whitlow, J., Modaresi, S., Ahmed, R.P., Rajasingh, J., Paul, A., [Nanodiamond-Based Injectable Hydrogel for Sustained Growth Factor Release: Preparation, Characterization and in Vitro Analysis](#). *Acta biomaterialia*, **58**: 479-491 (2017).

- [79] Xue, K., Zhao, X., Zhang, Z., Qiu, B., Tan, Q.S.W., Ong, K.H., Liu, Z., Parikh, B.H., Barathi, V.A., Yu, W., Wang, X., [Sustained Delivery of Anti-VEGFs from Thermogel Depots Inhibits Angiogenesis Without the Need for Multiple Injections](#). *Biomaterials science*, **7(11)**: 4603-4614 (2019).
- [80] Cao, D., Chen, X., Cao, F., Guo, W., Tang, J., Cai, C., Cui, S., Yang, X., Yu, L., Su, Y., Ding, J., [An Intelligent Transdermal Formulation of ALA-Loaded Copolymer Thermogel with Spontaneous Asymmetry by Using Temperature-Induced Sol-Gel Transition and Gel-Sol \(Suspension\) Transition on Different Sides](#). *Advanced Functional Materials*, **31(22)**: 2100349 (2021).
- [81] Chen, Y., Tang, Y., Zhang, Y.C., Huang, X.H., Xie, Y.Q., Xiang, Y., [A Metabolomic Study of Rats with Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy and Shengmai Injection Treatment](#). *PLoS One*, **10(5)**: e0125209 (2015).
- [82] Sharifi-Rad, J., Quispe, C., Patra, J.K., Singh, Y.D., Panda, M.K., Das, G., Adetunji, C.O., Michael, O.S., Sytar, O., Polito, L., Živković, J., [Paclitaxel: Application in Modern Oncology and Nanomedicine-Based Cancer Therapy](#). *Oxidative medicine and cellular longevity*, (2021).
- [83] Liu, M., Song, X., Wen, Y., Zhu, J.L., Li, J., [Injectable Thermoresponsive Hydrogel Formed by Alginate-G-Poly \(N-Isopropylacrylamide\) That Releases Doxorubicin-Encapsulated Micelles as a Smart Drug Delivery System](#). *ACS applied materials & interfaces*, **9(41)**: 35673-35682 (2017).
- [84] Wu, Y.L., Wang, H., Qiu, Y.K., Liow, S.S., Li, Z., Loh, X.J., [PHB-Based Gels as Delivery Agents of Chemotherapeutics for the Effective Shrinkage of Tumors](#). *Advanced healthcare materials*, **5(20)**: 2679-2685 (2016).
- [85] Shao, J., Ruan, C., Xie, H., Li, Z., Wang, H., Chu, P.K., Yu, X.F., [Black-Phosphorus-Incorporated Hydrogel as a Sprayable and Biodegradable Photothermal Platform for Postsurgical Treatment of Cancer](#). *Advanced Science*, **5(5)**: 1700848 (2018).
- [86] Liow, S.S., Karim, A.A., Loh, X.J., [Biodegradable Thermogelling Polymers for Biomedical Applications](#). *MRS Bulletin*, **41(7)**: 557-566 (2016).
- [87] Huang, Q., Zou, Y., Arno, M.C., Chen, S., Wang, T., Gao, J., Dove, A.P., Du, J., [Hydrogel Scaffolds for Differentiation of Adipose-Derived Stem Cells](#). *Chemical Society Reviews*, **46(20)**: 6255-6275 (2017).
- [88] Sepehrianazar, A., [Hydrogels and Their Novel Applications](#). *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*, **42(4)**: 1099-1110 (2023).
- [89] Baei, P., Jalili-Firoozinezhad, S., Rajabi-Zeleti, S., Tafazzoli-Shadpour, M., Baharvand, H., Aghdami, N., [Electrically Conductive Gold Nanoparticle-Chitosan Thermosensitive Hydrogels for Cardiac Tissue Engineering](#). *Materials Science and Engineering: C*, **63**: 131-141 (2016).
- [90] Fan, Z., Xu, Z., Niu, H., Gao, N., Guan, Y., Li, C., Dang, Y., Cui, X., Liu, X.L., Duan, Y., Li, H., [An Injectable Oxygen Release System to Augment Cell Survival and Promote Cardiac Repair Following Myocardial Infarction](#). *Scientific reports*, **8(1)**: 1371 (2018).

- [91] Li, R., Li, Y., Wu, Y., Zhao, Y., Chen, H., Yuan, Y., Xu, K., Zhang, H., Lu, Y., Wang, J., Li, X., [Heparin-Poloxamer Thermosensitive Hydrogel Loaded with bFGF and NGF Enhances Peripheral Nerve Regeneration in Diabetic Rats](#). *Biomaterials*, **168**: 24-37 (2018).
- [92] Zhao, Y.Z., Jiang, X., Lin, Q., Xu, H.L., Huang, Y.D., Lu, C.T., Cai, J., [Thermosensitive Heparin-Poloxamer Hydrogels Enhance the Effects of GDNF on Neuronal Circuit Remodeling and Neuroprotection After Spinal Cord Injury](#). *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **105(10)**: 2816-2829 (2017).
- [93] Liu, M., Zeng, X., Ma, C., Yi, H., Ali, Z., Mou, X., Li, S., Deng, Y., He, N., [Injectable Hydrogels for Cartilage and Bone Tissue Engineering](#). *Bone research*, **5(1)**: 1-20 (2017).
- [94] Zhang, J., Zhang, M., Lin, R., Yun, S., Du, Y., Wang, L., Yao, Q., Zannettino, A., Zhang, H., [Allogeneic Primary Mesenchymal Stem/Stromal Cell Aggregates Within Poly \(N-Isopropylacrylamide-Co-Acrylic Acid\) Hydrogel for Osteochondral Regeneration](#). *Applied Materials Today*, **18**: 100487 (2020).
- [95] Zhang, Y., Zhang, J., Chang, F., Xu, W., Ding, J., [Repair of Full-Thickness Articular Cartilage Defect Using Stem Cell-Encapsulated Thermogel](#). *Materials Science and Engineering: C*, **88**: 79-87 (2018).
- [96] Dong, L., Wang, S.J., Zhao, X.R., Zhu, Y.F., Yu, J.K., [3D-Printed Poly \( \$\epsilon\$ -Caprolactone\) Scaffold Integrated with Cell-Laden Chitosan Hydrogels for Bone Tissue Engineering](#). *Scientific reports*, **7(1)**: 13412 (2017).
- [97] Suntornnond, R., An, J., Chua, C.K., [Bioprinting of Thermoresponsive Hydrogels for Next Generation Tissue Engineering: A Review](#). *Macromolecular Materials and Engineering*, **302(1)**: 1600266 (2017).
- [98] Roehm, K.D., Madihally, S.V., [Bioprinted Chitosan-Gelatin Thermosensitive Hydrogels Using an Inexpensive 3D Printer](#). *Biofabrication*, **10(1)**: 015002 (2017).
- [99] Schulz, A., Wahl, S., Rickmann, A., Ludwig, J., Stanzel, B.V., von Briesen, H., Szurman, P., [Age-Related Loss of Human Vitreal Viscoelasticity](#). *Translational vision science & technology*, **8(3)**: 56-56 (2019).
- [100] Lin, Q., Lim, J.Y., Xue, K., Su, X., Loh, X.J., [Polymeric Hydrogels as a Vitreous Replacement Strategy in the Eye](#). *Biomaterials*, **268**: 120547 (2021).
- [101] Liu, Z., Liow, S.S., Lai, S.L., Alli-Shaik, A., Holder, G.E., Parikh, B.H., Krishnakumar, S., Li, Z., Tan, M.J., Gunaratne, J., Barathi, V.A., [Retinal-Detachment Repair and Vitreous-Like-Body Reformation Via a Thermogelling Polymer Endotamponade](#). *Nature biomedical engineering*, **3(8)**: 598-610 (2019).
- [102] Fan, R., Cheng, Y., Wang, R., Zhang, T., Zhang, H., Li, J., Song, S., Zheng, A., [Thermosensitive Hydrogels and Advances in their Application in Disease Therapy](#). *Polymers*, **14(12)**: 2379 (2022).

- [103] Huang, L., Li, M., Li, H., Yang, C., Cai, X., [Study of Differential Properties of Fibrochondrocytes and Hyaline Chondrocytes in Growing Rabbits](#). *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **53(2)**: 187-193 (2015).
- [104] Yang, C., Tibbitt, M.W., Basta, L., Anseth, K.S., [Mechanical Memory and Dosing Influence Stem Cell Fate](#). *Nature materials*, **13(6)**: 645-652 (2014).
- [105] Ko, D.Y., Patel, M., Lee, H.J., Jeong, B., [Coordinating Thermogel for Stem Cell Spheroids and Their Cyto-Effectiveness](#). *Advanced Functional Materials*, **28(7)**: 1706286 (2018).
- [106] Ji, X., Yuan, X., Ma, L., Bi, B., Zhu, H., Lei, Z., Liu, W., Pu, H., Jiang, J., Jiang, X., Zhang, Y., [Mesenchymal Stem Cell-Loaded Thermosensitive Hydroxypropyl Chitin Hydrogel Combined with a Three-Dimensional-Printed Poly \( \$\epsilon\$ -Caprolactone\)/Nano-Hydroxyapatite Scaffold to Repair Bone Defects Via Osteogenesis, Angiogenesis and Immunomodulation](#). *Theranostics*, **10(2)**: 725 (2020).
- [107] Kim, S.J., Park, M.H., Moon, H.J., Park, J.H., Ko, D.Y., Jeong, B., [Polypeptide Thermogels as a Three Dimensional Culture Scaffold for Hepatogenic Differentiation of Human Tonsil-Derived Mesenchymal Stem Cells](#). *ACS applied materials & interfaces*, **6(19)**: 17034-17043 (2014).
- [108] Abraham, A.A., Means, A.K., Clubb Jr, F.J., Fei, R., Locke, A.K., Gacasan, E.G., Coté, G.L., Grunlan, M.A., [Foreign Body Reaction to a Subcutaneously Implanted Self-Cleaning, Thermoresponsive Hydrogel Membrane for Glucose Biosensors](#). *ACS biomaterials science & engineering*, **4(12)**: 4104 – 4111 (2018).
- [109] Means, A.K., Dong, P., Clubb, F.J., Friedemann, M.C., Colvin, L.E., Shrode, C.A., Coté, G.L., Grunlan, M.A., [A Self-Cleaning, Mechanically Robust Membrane for Minimizing the Foreign Body Reaction: Towards Extending the Lifetime of Sub-Q Glucose Biosensors](#). *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, **30**: 1-11 (2019).
- [110] El-Husseiny, H.M., Mady, E.A., Hamabe, L., Abugomaa, A., Shimada, K., Yoshida, T., Tanaka, T., Yokoi, A., Elbadawy, M., Tanaka, R., [Smart/Stimuli-Responsive Hydrogels: Cutting-Edge Platforms for Tissue Engineering and Other Biomedical Applications](#). *Materials Today Bio*, **13**: 100186 (2022).