

## In Situ Gelling Hydrogels Based on Biodegradable Polymers for Effective Ocular Drug Delivery: A Review

Golnaz Shajari<sup>1</sup>, Marziyeh Fathi<sup>2\*</sup>, Hamid Erfan-Niya<sup>1\*</sup>

1. Faculty of Chemical and Petroleum Engineering, University of Tabriz, Postal Code: 51666-16471  
Tabriz, Iran

2. Research Center for Pharmaceutical Nanotechnology, Biomedicine Institute, Tabriz University of  
Medical Sciences, Postal Code: 51656-65811, Tabriz, Iran

Received: 9 October 2023, accepted: 6 May 2024

### ABSTRACT

In the field of ophthalmology, despite the existence of various drugs for the treatment of ocular diseases, due to the special physiology and anatomy of this organ, an appropriate drug delivery strategy has not yet been achieved. New ocular drug delivery systems (DDSs) have been designed to achieve long-term therapeutic levels. Hydrogels have been widely used in drug delivery systems due to their unique properties. In situ gelling hydrogels are one of the important materials used for ocular DDSs. The use of in situ hydrogels through site injection reduces the risk of complications associated with invasive surgical procedures, making it a safer option for ocular drug delivery. Also, in situ gelling hydrogels have the ability to undergo phase transition in ocular tissues and change from liquid to viscoelastic gel state, which can prolong the shelf life of drugs and improve their bioavailability in ocular tissue. Polymers are the main raw materials for the preparation of in situ gelling hydrogels. Natural polymers have been widely studied and investigated in ocular DDS due to their biodegradability and biocompatibility. Polymers are the main raw materials for preparing in situ gelling hydrogels. Common natural polymers for hydrogel preparation include chitosan, starch, alginate, fibrin, collagen, gelatin, hyaluronic acid and dextran. This paper aims to review and discuss the recent development of in situ gelling hydrogels based on natural polymers as advanced ocular DDSs. This review also summarizes various in situ gelling ocular hydrogels responsive to different stimuli such as temperature, pH, and ion. Also to achieve a deeper understanding of in situ gelling hydrogels' potential as a new ocular treatment option, their biocompatibility and biodegradability will be discussed in ocular DDSs. Considering the special advantages of nanotechnology in DDSs, the combination of ophthalmic hydrogels with nanotechnology as well as available commercial hydrogels will be briefly discussed.

#### Keywords:

in situ gelling hydrogel,  
ocular drug delivery,  
natural polymers,  
biodegradable,  
gelation process

(\*)To whom correspondence should be addressed.

E-mail: [fathim@tbzmed.ac.ir](mailto:fathim@tbzmed.ac.ir)

[herfan@tabrizu.ac.ir](mailto:herfan@tabrizu.ac.ir)

#### Please cite this article using:

Shajari G., Fathi M., Erfan-Niya H., In Situ Gelling Hydrogels Based on Biodegradable Polymers for Effective Ocular Drug Delivery: A Review, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **36**, 575-604, 2024.

# مروری بر هیدروژل‌های درجا ژل‌شونده بر پایه پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر برای دارورسانی مؤثر چشمی

دسترسی پذیر در نشانی: <http://jips.ippi.ac.ir>

مجله علوم و تکنولوژی پلیمر،

سال سی و ششم، شماره ۶،

صفحه ۶۰۴-۵۷۵، ۱۴۰۲

ISSN: 1016-3255

Online ISSN: 2008-0883

DOI: 10.22063/JIPST.2024.3487.2263

گلناز شجری سفیده‌خوان<sup>۱</sup>، مرضیه فتحی<sup>۲\*</sup>، حمید عرفان‌نیا<sup>۱\*</sup>

۱- تبریز، دانشگاه تبریز، دانشکده مهندسی شیمی و نفت، کد پستی ۱۶۴۷۱-۵۱۶۶۶

۲- تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات ریزفناوری دارویی، کد پستی ۶۵۸۱۱-۵۱۶۵۶

دریافت: ۱۴۰۲/۷/۱۷، پذیرش: ۱۴۰۳/۲/۱۷

## چکیده

در زمینه چشم‌پزشکی، با وجود دسترسی به داروهای مختلف در درمان بیماری‌های چشمی و نیز با توجه به فیزیولوژی و کالبدشناسی این اندام، هنوز راهبرد دارورسانی مناسبی به دست نیامده است. سامانه‌های جدید دارورسانی چشمی برای دستیابی به سطح درمانی بلندمدت طراحی شده‌اند. هیدروژل‌ها به دلیل داشتن خواص منحصر به فرد به‌طور گسترده در سامانه‌های دارورسانی استفاده شده‌اند. در مقایسه با روش‌های جراحی، استفاده از هیدروژل‌های درجا با تزریق در محل، خطر عوارض مرتبط با روش‌های جراحی تهاجمی را کاهش می‌دهد و آن را به گزینه ایمن‌تری برای تحویل دارو تبدیل می‌کند. هیدروژل‌های درجا ژل‌شونده یکی از دسته‌های مهم مواد پلیمری استفاده‌شده برای سامانه‌های دارورسانی چشمی هستند. هیدروژل‌های درجا ژل‌شونده این قابلیت را دارند که در بافت‌های چشمی تحت انتقال فاز قرار گیرند و از حالت مایع به ژل گران‌روکشسان تبدیل شوند. بنابراین، می‌توانند ماندگاری دارو را طولانی‌تر کنند و زیست‌دسترسی‌پذیری آن‌ها را در بافت چشمی بهبود بخشند. پلیمرها موادی اصلی در تهیه هیدروژل‌های درجا ژل‌شونده هستند. پلیمرهای طبیعی به دلیل زیست‌تخریب‌پذیری و زیست‌سازگاری به‌طور گسترده در دارورسانی چشمی مطالعه و بررسی شده‌اند. پلیمرهای طبیعی رایج برای تهیه هیدروژل‌ها شامل کیتوسان، نشاسته، آلژینات، فیبرین، کلاژن، ژلاتین، هیالورونیک اسید و دکستران هستند. هدف این مقاله بررسی و بحث درباره توسعه اخیر هیدروژل‌های درجا ژل‌شونده براساس پلیمرهای طبیعی به‌عنوان سامانه‌های دارورسانی چشمی پیشرفته است. همچنین، برای دستیابی به درک عمیق‌تر از قابلیت هیدروژل‌های درجا ژل‌شونده به‌عنوان گزینه جدید درمان چشمی، زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری آن‌ها در سامانه‌های دارورسانی چشمی بحث شده‌اند. با در نظر گرفتن برتری‌های ویژه نانوفناوری در سامانه‌های دارورسانی، ترکیب هیدروژل‌های چشمی با نانوفناوری و نیز هیدروژل‌های تجاری موجود به‌اختصار بحث شده است.

## واژه‌های کلیدی

هیدروژل درجا ژل‌شونده،  
دارورسانی چشمی،  
پلیمرهای طبیعی،  
زیست‌تخریب‌پذیر،  
فرایند ژل‌شدن

\* مسئولان مکاتبات، پیام‌نگار:

## فهرست مطالب

۱- مقدمه.....	۵۷۷
۲- هیدروژل‌ها.....	۵۷۸
۲-۱ شبکه‌ای شدن فیزیکی.....	۵۷۹
۲-۲ شبکه‌ای شدن شیمیایی.....	۵۷۹
۳- هیدروژل‌ها و دارورسانی.....	۵۷۹
۳-۱ هیدروژل‌ها در دارورسانی چشمی.....	۵۸۱
۳-۲ هیدروژل‌های درجا‌ژل‌شونده.....	۵۸۱
۳-۳ هیدروژل‌های درجا‌ژل‌شونده حساس به دما.....	۵۸۱
۳-۴ هیدروژل‌های درجا‌ژل‌شونده حساس به یون.....	۵۸۲
۳-۴ هیدروژل‌های درجا‌ژل‌شونده حساس به pH.....	۵۸۳
۳-۴ هیدروژل‌های درجا‌ژل‌شونده حساس به چند محرک.....	۵۸۳
۴-۵ پلیمرها، اولیگومرها و مونومرهای مصرفی در تهیه هیدروژل‌ها.....	۵۸۳
۵- پلیمرهای طبیعی در سامانه‌های هیدروژلی چشمی.....	۵۸۴
۵-۱ کیتوسان.....	۵۸۴
۵-۲ هیالورونیک اسید.....	۵۸۷
۵-۳ ژلاتین.....	۵۸۸
۵-۴ آلژینات.....	۵۸۸
۵-۵ متیل سلولوز.....	۵۸۹
۵-۶ کلاژن.....	۵۸۹
۵-۷ کولیمرها.....	۵۹۰
۶- زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری هیدروژل‌ها در دارورسانی چشمی.....	۵۹۳
۶-۱ زیست‌سازگاری.....	۵۹۳
۶-۲ زیست‌تخریب‌پذیری.....	۵۹۳
۷- سامانه‌های دارورسانی چشمی بر پایه نانوفناوری.....	۵۹۴
۸- محصولات چشمی بر پایه هیدروژل‌های موجود در بازار.....	۵۹۵
۹- نتیجه‌گیری.....	۵۹۵
۱۰- مراجع.....	۵۹۶

## ۱- مقدمه

چشم‌ها و سامانه بینایی امکان دریافت اطلاعات از محیط را برای انسان میسر می‌سازند، به‌طوری که ۹۰٪ اطلاعات انسان با مشاهده کسب می‌شود. سالانه به دلیل بیماری‌های چشمی میلیون‌ها انسان بینایی خود را از دست می‌دهند. با روش‌های درمانی مناسب می‌توان مانع بسیاری از آسیب‌های چشمی شد. کارهای زیادی در سال‌های اخیر در زمینه چشم‌پزشکی انجام شده است، با وجود این هنوز چالش‌های فراوانی در زمینه چشم‌پزشکی وجود دارد. با وجود دسترسی به داروهای مناسب برای بیماری‌های چشمی، نیاز به بررسی عمیق برای دستیابی به سامانه‌های دارورسانی مناسب وجود دارد. فیزیولوژی و کالبدشناسی منحصر به فرد چشم از لحاظ عملکرد و

ساختار آن موجب عدم توانایی دارورسانی به این اندام می‌شود. به‌طور کلی، چشم انسان به دو بخش قدامی و خلفی تقسیم می‌شود (شکل ۱) [۱،۲]. کره چشم از بافت همبند و عروق تشکیل شده که شامل زلالیه، عدسی و زجاجیه است [۳].

قرنیه چشم از سه لایه تشکیل شده که محافظ محکمی در مقابل نفوذ دارو است [۴،۵]. در حال حاضر برای مصرف موضعی بیشتر از حالت‌های محلول مایبی و تعلیق‌ها استفاده می‌شود. زیرا، استفاده و نگهداری آن‌ها راحت‌تر است و نیز پس از مصرف باعث اختلال در دید نمی‌شوند. اما این ترکیبات به‌سرعت با لایه اشکی رقیق می‌شوند و از آنجا به مجرای اشکی-بینی می‌روند و از چشم پاک می‌شوند. در نتیجه ماندگاری کوتاهی در چشم دارند. از جمله عوامل دخیل در ناکارآمدی درمان‌های چشمی می‌توان به عبور مقدار اندک دارو از خلل‌سدها و موانع بافتی چشم، ماندگاری کوتاه دارو در فضای چشمی به دلیل پاک‌سازی سریع دارو به کمک مایعات چشمی و شسته‌شدن دارو با سامانه اشکی اشاره کرد [۶].

حدود ۹۰٪ قطره‌های چشمی برای بیماری‌های بخش قدامی چشم کاربرد دارند، در حالی که زیست‌فراهمی آن‌ها از راه قرنیه کمتر از ۵٪ است [۷،۸]. در نتیجه برای دستیابی به سطح درمانی مؤثر باید فاصله بین دفعات تجویز را کاهش داده و غلظت دارو را در ترکیب افزایش داد. البته این موضوع باعث کاهش پذیرش بیمار و افزایش عوارض جانبی و آسیب یاخته‌ای می‌شود [۹]. برای رفع این مشکل مطالعه درباره سامانه‌های دارورسانی چشمی نوین که رهش دارو را کنترل کند، اثربخشی را افزایش دهد و نیز ایمنی و راحتی مصرف دارو را به‌همراه داشته باشد، بسیار مهم است [۱۰]. راه‌های مختلفی برای رسیدن به این اهداف وجود دارد، از جمله آن‌ها می‌توان به حامل‌های کلوتیدی [۱۱]، هیدروژل‌ها [۱۲،۱۳]، تونهادها (inserts) [۱۴] و کاشتینه‌ها (implants) [۱۵،۱۶] اشاره کرد. بنابراین بهبود مدت زمان ماندن دارو روی قرنیه (تا زمانی که دارو کاملاً جذب شود)، از روش‌های اصلی برای بهبود دارورسانی چشمی است.

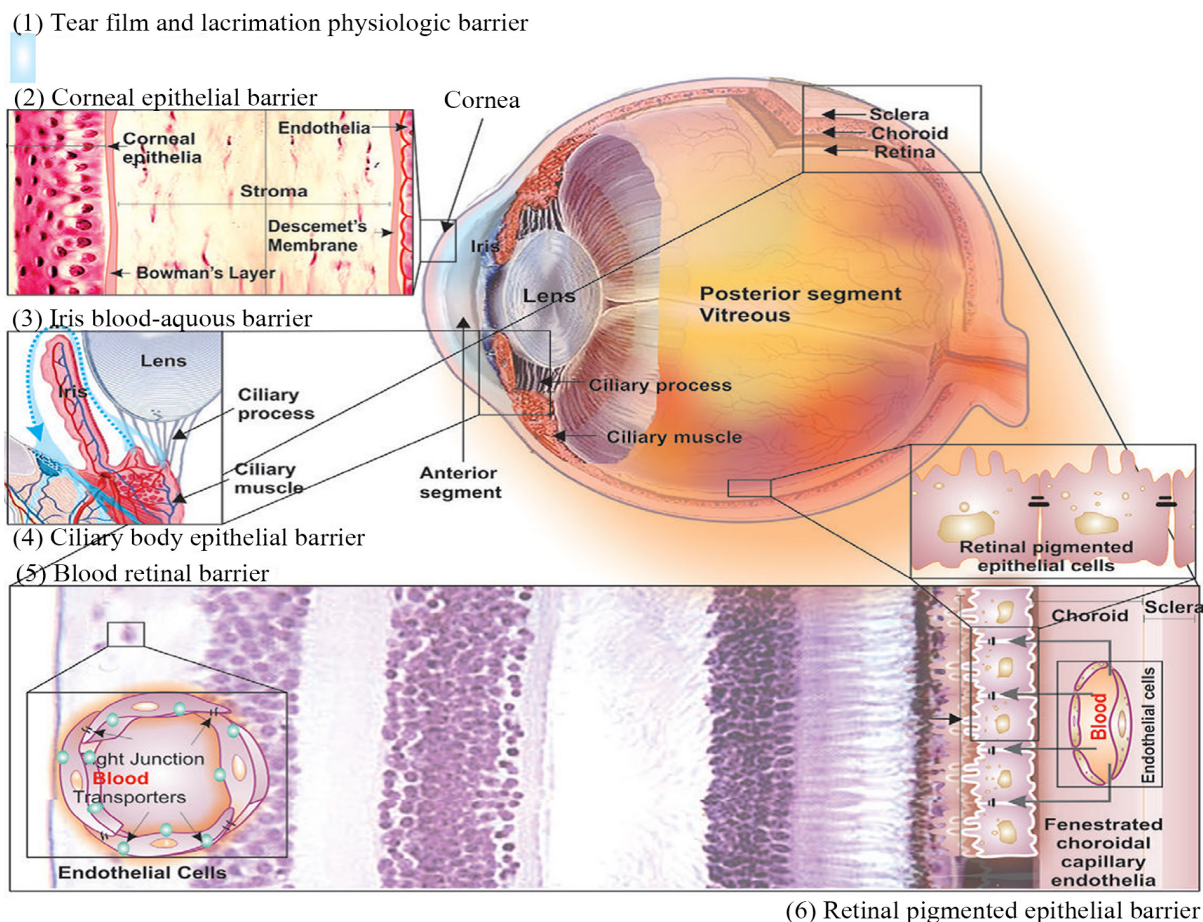
یکی از دسته‌های مهم مواد پلیمری که برای مقاصد دارویی استفاده می‌شوند، هیدروژل‌ها هستند [۱۵]. هیدروژل‌های درجا‌ژل‌شونده پس از اعمال در محل مدنظر تبدیل به ژل‌های گران‌روکشسان می‌شوند که می‌توانند به آرامی دارو را در شرایط فیزیولوژیکی آزاد کنند، که به طولانی‌تر شدن زمان ماندن و رهایش پایدار دارو منجر می‌شود. از برتری هیدروژل‌های درجا‌ژل‌شونده می‌توان به افزایش زیست‌فراهمی، کاهش دفعات مصرف، سهولت تجویز، فرایند ساخت ساده و تهاجمی نبودن آن‌ها اشاره کرد [۱۷]. در این بررسی، پژوهش‌های اخیر در زمینه سامانه‌های هیدروژلی درجا‌ژل‌شونده در دارورسانی چشمی ارائه و

حل‌ناپذیری آن‌ها وجود اتصال‌های عرضی در نقاطی از ساختار پلیمر است [۲۰-۲۲]. سال‌های زیادی است که از پلیمرهای طبیعی مانند کیتوسان، که اغلب زیست‌پلیمر نامیده می‌شوند، برای توسعه هیدروژل‌ها با کاربرد دارورسانی استفاده می‌شود. منافذ موجود در هیدروژل‌ها باعث می‌شود تا دارو را به راحتی درون آن‌ها قرار داد و به‌عنوان سامانه دارورسانی به‌کار برد [۲۳-۲۵]. بسته به نوع هیدروژل، سازوکار جذب آب تا حدودی متفاوت است؛ بدین ترتیب که در هیدروژل‌های خنثی مثل آکریل‌آمید، فقط ماهیت آب‌دوستی گروه‌های عاملی آمیدی و منفذهایی که بر اثر شبکه‌ای شدن زنجیرهای پلیمر حاصل شده‌اند، مسئول جذب آب هستند. اما، در هیدروژل‌های کاتیونی و آنیونی افزون بر عوامل نام‌برده، دافعه الکتروستاتیک میان زنجیرهای با بار یکسان و افزایش اختلاف فشار اسمزی میان فاز ژلی و فاز آبی، به‌دلیل وجود گونه‌های یونی با بار مخالف در فاز ژلی برای برقراری حفظ تعادل الکتریکی سبب جذب آب بسیار زیاده‌تر

بحث شده و در ادامه زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری هیدروژل‌های درجا‌ژل‌شونده در سامانه‌های دارورسانی چشمی مطرح می‌شود. درباره کاربرد نانوفناوری در هیدروژل‌های درجا‌ژل‌شونده چشمی نیز به‌اختصار بحث می‌شود.

## ۲- هیدروژل‌ها

هیدروژل‌ها شبکه‌های سه‌بعدی از پلیمرهای آب‌دوست هستند که با ایجاد اتصال‌های عرضی بین‌زنجیری از نوع پیوند کووالانسی، هیدروژنی، برهم‌کنش‌های وان‌دروالس یا اتصال‌های فیزیکی و با حفظ شکل اولیه، قابلیت جذب مقدار زیادی آب یا محلول‌های آبی را دارند [۱۸، ۱۹]. هیدروژل‌ها، ژل‌های شبکه‌ای شده نامحلول در آب هستند که با وجود جذب زیاد آب رفتار تورم‌پذیری را به‌جای حل‌شدن در محیط‌های آبی نشان می‌دهند و دلیل



شکل ۱- کالبدشناسی سامانه چشمی و موانع فیزیولوژیکی و زیستی آن [۱].

Fig. 1. The anatomy of the ocular system and its physiologic and biologic barriers [1].



## ۲-۲ شبکه‌ای شدن شیمیایی

در هیدروژل‌هایی که با روش شیمیایی شبکه‌ای می‌شوند، پیوند کووالانسی میان زنجیرها وجود دارد. وجود پیوند کووالانسی موجب پایداری مکانیکی بسیار خوب آن‌ها می‌شود. شبکه‌ای شدن شیمیایی تشکیل شبکه پلیمری به کمک پیوندهای کووالانسی میان زنجیرهای پلیمری است. اتصال عرضی شیمیایی رایج‌ترین و کارآمدترین روش ساخت هیدروژل‌های درجا‌زل‌شونده با استحکام مکانیکی عالی است.

پلیمرشدن رادیکال آزاد، واکنش‌های گروه‌های مکمل و واکنش‌های کاتالیزشده با آنزیم از جمله واکنش‌هایی است که در سنتز هیدروژل‌های درجا‌زل‌شونده استفاده می‌شوند. در جدول ۱ خلاصه‌ای از واکنش‌های شبکه‌ای شدن گروه‌های مکمل آمده است که در ساخت هیدروژل‌های درجا‌زل‌شونده کاربرد دارند.

## ۳- هیدروژل‌ها و دارورسانی

هدف از دارورسانی، رساندن دارو در زمان معین یا مقدار کنترل‌شده به اهداف دارویی خاص در بدن انسان است. با این کار، بخش عمده دارو به محل مدنظر در بدن رسیده و عوارض جانبی ناشی از مصرف دارو به حداقل می‌رسد [۳۵]. سامانه‌های نوین دارورسانی به دو گروه اصلی، شامل سامانه‌های با رهایش کنترل‌شده و هوشمند دسته‌بندی می‌شوند. در سامانه‌های با رهایش کنترل‌شده، آزادسازی دارو به روش‌های مختلف تحت کنترل درآمده و براساس سازوکار از پیش تعیین‌شده، در محدوده زمانی مشخص و با مقدار معین اتفاق می‌افتد [۳۶]. در سامانه‌های دارورسانی هوشمند، دارو با روشی هوشمندانه به بافت‌های مدنظر منتقل می‌شود و اثر خود را فقط در موضع هدف اعمال می‌کند. در این سامانه‌ها، رهایش دارو تحت تأثیر عامل محرک از محیط رهایش دارو اتفاق می‌افتد و در صورت از میان رفتن عامل تحریک، رهایش دارو به‌طور خودکار قطع می‌شود [۳۷]. تحویل دارو در زمان و مکان معین به اصلاح مقدار مورد نیاز دارو، کاهش عوارض و درمان سریع‌تر می‌انجامد [۳۸]. در سامانه‌های دارورسانی هوشمند، اغلب از قابلیت منحصربه‌فرد هیدروژل‌های هوشمند برای آزادسازی مواد دارویی در پاسخ به تحریک‌های بیرونی بدن انسان (مانند میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی) و نیز تحریک‌های زیستی موجود در بدن انسان (مانند دما و pH) استفاده می‌شود [۳۹]. بیش از ۴۰ سال است که توجه روی گسترش سامانه‌های دارورسانی متمرکز شده است.

این هیدروژل‌ها نسبت به گونه‌های خنثی می‌شوند [۲۶، ۲۷]. مقادیر جذب آب زیاد در هیدروژل‌ها باعث می‌شود، رهایش دارو از ژل‌ها سریع‌تر انجام شود، به‌ویژه در داروهای آب‌دوست که بیشتر برای رهایش از هیدروژل به کار می‌روند. هیدروژل‌ها قابلیت جذب مقدار زیادی مایعات و سیال‌های زیستی را با حفظ ساختار فیزیکی خود دارند. این ساختارهای پلیمری می‌توانند صدها یا حتی هزاران برابر وزن خود متورم شوند. قابلیت هیدروژل‌ها برای جذب سیال‌ها، ناشی از وجود گروه‌های عاملی آب‌دوست در پیکره پلیمر است. به‌طور کلی، هیدروژل‌ها از پلیمرهای دارای گروه‌های آب‌دوست مختلف مانند گروه‌های هیدروکسیل، کربوکسیل، سولفونیک اسید، آمید و ایمید تهیه می‌شوند که در ساختارهای پلیمر جاداده شده یا به آن پیوند زده می‌شوند. خواص اصلی هیدروژل‌ها شامل آب‌دوستی، تورم‌پذیری زیاد، قابلیت جذب مایع، نرمی، کشسانی، انعطاف‌پذیری و جاذب‌بودن است. مواد اولیه اصلی برای تهیه هیدروژل‌ها شامل مونومرهای سنتزی یا طبیعی یا پلیمرها هستند [۲۸، ۲۹]. هیدروژل‌ها براساس منبع و روش تهیه، خواص و ظاهر فیزیکی، ترکیب‌بندی و ماهیت شبکه‌ای شدن، دسته‌بندی‌های مختلفی دارند [۳۰]. هیدروژل‌های شبکه‌ای‌شده فیزیکی و شیمیایی با روش‌های مختلفی سنتز می‌شوند. انتخاب راهکار شبکه‌ای کردن، خواص محصولات نهایی مانند رفتار شبکه، تورم، تخلخل و خواص مکانیکی، مناسب‌بودن برای اصلاح بیشتر را مشخص می‌کند. تقسیم‌بندی هیدروژل‌ها بر مبنای نوع شبکه‌ای شدن از اهمیت خاصی برخوردار است [۳۱].

## ۲-۱ شبکه‌ای شدن فیزیکی

در هیدروژل‌های شبکه‌ای‌شده فیزیکی، برهم‌کنش‌های میان زنجیرهای پلیمری موجب اتصال بین آن‌هاست و میان زنجیرها پیوند کووالانسی وجود ندارد. برهم‌کنش میان بارهای مخالف زنجیرهای پلیمری و پیوند هیدروژنی بین آن‌ها و نیز وجود چنین برهم‌کنشی میان بخش‌های آب‌گریز از برهم‌کنش‌هایی است که امکان دارد، میان زنجیرهای پلیمر انجام شود.

روش‌های مهم برای سنتز هیدروژل‌های شبکه‌ای‌شده فیزیکی شامل برهم‌کنش‌های هیدروژنی، کوئوردیناسیون فلز-لیگاند، میان‌لایه‌ای شدن مهمان-میزبان، برهم‌کنش یونی، فضاکمپلکسی و گردایش مولکولی است [۳۲]. هیدروژل‌های دارای شبکه‌های فیزیکی برگشت‌پذیرند و با تغییر در شرایط محیطی نظیر تغییر pH، دما و قدرت یونی تشکیل می‌شوند. این نوع هیدروژل‌ها خواص مکانیکی ضعیف و نیز پایداری ضعیفی در بلندمدت نشان می‌دهند [۳۳].

جدول ۱- خلاصه‌ای از واکنش‌های ایجاد اتصال عرضی (شبکه‌ای شدن) گروه‌های مکمل [۳۴].

Table 1. Summary of cross-linking reactions of complementary groups [34].

Entry	Reaction	Complementary groups	Conditions	
1	Click reaction	Alkyne + azide	Cu(I), aqueous	
		Alkyne + azide	Aqueous, 37°C	
		Oxanorbornadiene + azide	Aqueous, 37°C	
		Cyclooctyne + azide	Aqueous, 37°C	
2	Michael addition	Maleimide + thiol	Aqueous, 37°C	
		Vinyl sulfone + thiol	Aqueous, 37°C	
		Acrylate + thiol	Aqueous, 37°C	
		Methacrylate + thiol	Aqueous, 37°C	
3	Thiol-ene/yne coupling	Alkene + thiol	Aqueous, 37°C	
		Norbornene + thiol	Photo, radical catalyzed	
		Alkyne + thiol	-	
4	Diels-Alder reaction	Furan + maleimide	Aqueous, 37°C	
		Tetrazine + norbornene	Aqueous, 37°C	
		Tetrazine + trans-cyclooctene	Aqueous, 37°C	
5	Disulfide formation/exchange	Thiol-thiol	Aqueous, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	
		Pyridyl disulfide + thiol	Aqueous, 37°C	
6	Epoxide coupling	Epoxide + amine	Aqueous, 37°C	
		Epoxide + hydroxyl	Acidic or basic	
		Diepoxide + amine	Aqueous, carbon black	
7	Schiff-base formation	Aldehyde + amine	Aqueous, 37°C	
		Aldehyde + hydrazide	Aqueous, 37°C	
		Aldehyde + hydroxylamine	Aqueous, 37°C	
8	Condensation	Amine or hydroxyl + acid derv.	Aqueous, 37°C	
		Amine or hydroxyl + isocyanate	DMSO, 35°C	
		Boronic acid + amine/hydroxyl	Aqueous, pH=4.8	
	Genipin coupling	Amines + genipin	0.1 M Acetic acid, 4°C	
	Photo-induced crosslink	Alkenes	UV, photoinitiator	
9	Staudinger-ligation	Azide + ester derivative of triphenylphosphine	Aqueous, BaCl <sub>2</sub> , 37°C	
		Tetrazole-photoclick	Alkene + tetrazole	Aqueous, UV light
		Quadricyclane-ligation	Quadricyclane + Ni bis(dithiolene)	Aqueous, pH=4.5

از هیدروژل‌ها برای رهایش هر دو داروی آب‌دوست و آب‌گریز استفاده می‌شود و می‌توان به‌طور هم‌زمان هر دو داروی آب‌دوست و آب‌گریز را درون هیدروژل قرار داد. از هیدروژل حساس به دما و pH، اولیگو(β-آمینوستر یورتان) برای کنترل رهایش داروی آب‌دوست دوکسوروبیسین (Doxorubicin) [۴۲]، کیتوسان شبکه‌ای‌شده با نور برای بارگذاری داروی آب‌گریز پاکلی‌تاکسل (Paclitaxel) [۴۳] و از هیدروژل بر پایه گلیکول-

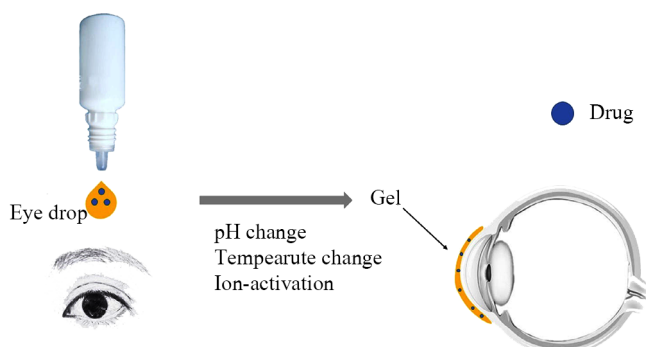
هدف از طراحی این سامانه‌ها کاهش تکرار مصرف، افزایش اثر دارو و کاهش عوارض ناشی از آن است. پلیمرها [۴۰] و لیپیدها [۴۱] به‌عنوان سامانه‌های دارورسانی به‌کار گرفته می‌شوند. منافذ موجود در هیدروژل‌ها نیز باعث می‌شود تا بتوان دارو را به‌راحتی درون آن‌ها قرار داد و به‌عنوان سامانه دارورسانی به‌کار برد. هیدروژل‌ها به‌شکل قطعه (slab)، میکرو/نانوذرات، پوشش یا فیلم در سامانه‌های دارورسانی کاربرد دارند [۲۳].

#### ۴- هیدروژل‌های درجا‌ژل‌شونده

هیدروژل‌های درجا‌ژل‌شونده مایع هستند و در بافت‌های چشمی تحت انتقال فاز قرار گرفته و ژل گران‌روکشسان تشکیل می‌دهند (شکل ۲)، بنابراین ماندگاری داروها را طولانی‌تر کرده و داروهای آزادشده در بافت‌های چشمی را حفظ می‌کند و زیست‌فراهمی چشمی دارو را بهبود می‌بخشد. ژل شدن می‌تواند با محرک‌های فیزیولوژیکی مانند دما، یون و pH رخ دهد. در زمان اعمال ترکیب دارویی مایع است و در پاسخ به تغییرات محیطی مانند pH، دما و یون به سرعت در حفره چشم ژل تشکیل شده و در نهایت دارو در شرایط فیزیولوژی آزاد می‌شود [۵۳-۵۱]. سهولت انتقال با تزریق، هیدروژل‌های درجا را به گزینه‌ای مناسب و غیرتهاجمی و آسان برای تحویل دارو تبدیل می‌کند. در این بخش انواع هیدروژل‌های درجا‌ژل‌شونده معرفی شده که در دارورسانی چشمی استفاده می‌شوند.

#### ۴-۱ هیدروژل‌های درجا‌ژل‌شونده حساس به دما

دما پرکاربردترین محرک در هیدروژل‌های درجا‌ژل‌شونده است [۵۴]. به‌طور کلی، هیدروژل‌های درجا‌ژل‌شونده حساس به دمای مصرفی در تحویل چشمی با پلیمرهای حساس به دما ساخته می‌شوند که دارای دمای بحرانی پایینی انحلال (LCST) هستند [۵۵]. پلیمرهای حساس به دمای ایده‌آل باید در دمای معمولی ( $20^{\circ}\text{C}$  تا  $25^{\circ}\text{C}$ ) گران‌روی کمی داشته باشند تا مصرف آن‌ها آسان باشد و در دمای فیزیولوژیکی ( $35^{\circ}\text{C}$  تا  $37^{\circ}\text{C}$ ) به سرعت در بافت‌های چشمی تحت انتقال سل-ژل قرار گیرند. پلیمرهای کلاسیک، از جمله پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید) (PNIPAAm)، کوپلیمر قطعه‌ای پلی (اتیلن اکسید)-پلی (پروپیلن اکسید)-پلی (اکسید اتیلن) (PEO/PPO/PEO)، پلی (اتیلن اکسید)-پلی (D,L-لاکتیک اسید-co-گلیکولیک اسید)-پلی (اتیلن اکسید) (PEO/PLGA/PEO) و کیتوسان، به‌طور گسترده و



شکل ۲- فرایند تشکیل درجای ژل‌ها [۱۷].

Fig. 2. In-situ forming gels process [17].

کیتوسان و کوپلیمر قطعه‌ای پلی (اتیلن گلیکول)-پلی (پروپیلن گلیکول)-پلی (اتیلن گلیکول) برای ره‌ایش هر دو داروی پاکلی تاکسل و دوکسوروبیسین به‌طور هم‌زمان استفاده شده است [۴۴]. خواص مکانیکی هیدروژل‌ها برای انتخاب ماده‌ای که مناسب یک کاربرد دارویی خاص بوده، بسیار مهم است. شرایط واکنش روی خواص مکانیکی هیدروژل تشکیل شده بسیار مؤثر است. این شرایط شامل زمان واکنش، دما، شدت نور و مقدار و نوع حلال است [۴۵،۴۶].

#### ۳-۱ هیدروژل‌ها در دارورسانی چشمی

هیدروژل‌ها نقش مهمی در افزایش ماندگاری و افزایش زیست‌فراهمی دارند. زیست‌سازگاری پلیمرها برای سامانه‌های انتقال داروی چشمی ضروری است، زیرا چشم عضو بسیار حساس است که به‌عنوان مکان مجهز به سامانه ایمنی شناخته می‌شود. کیتوسان به‌طور ذاتی خاصیت چسبندگی مخاطی دارد و این موضوع باعث افزایش ماندگاری دارو می‌شود. مشتقات سلولوز با افزایش گران‌روی در نتیجه از شست‌وشوی سریع دارو از چشم جلوگیری می‌کنند [۴۷]. تعدادی از پلیمرهای طبیعی و سنتزی در دمایی نزدیک به دمای بدن رفتار ژل‌شونده نشان می‌دهند. بنابراین، می‌توان از آن‌ها در دارورسانی استفاده کرد. محلول‌های آبی متیل سلولوز (MC) و هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز (HPMC) با گرم شدن، کاهش اولیه گران‌روی را نشان می‌دهند، به دنبال آن جامدشدن در هیدروژل‌ها با گرمایش اتفاق می‌افتد. Cheng و همکاران [۴۸] هیدروژل‌های حساس به دما را به‌عنوان سامانه‌های دارورسانی زیست‌سازگار معرفی کردند که به تحویل مداوم لاتانوپروست (latanoprost) و فرولیک اسید (ferulic acid) به چشم خرگوش منجر شد.

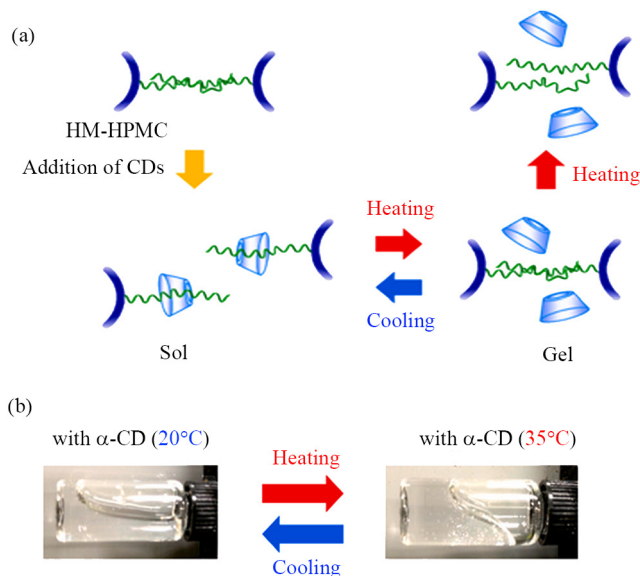
بررسی‌های Liu و همکاران [۴۹] در شرایط آزمایشگاهی درباره سامانه میکروکره-هیدروژل زیست‌تخریب‌پذیر نشان داد، میکروکره‌های معلق در هیدروژل (PEG-PLLA-DA/NIPAAm) قابلیت آزادسازی دارو را در بلندمدت (۲۰۰ روز) دارند. پیوند عرضی تجزیه‌پذیر PEG-PLLA-DA به هیدروژل روند تخریب هیدروژل را کاهش می‌دهد. در چند دهه گذشته از حامل‌های هیدروژل‌ها، ماکرو/نانوذرات پلیمری، نانوذرات بر پایه لیپید و نظیر آن‌ها استفاده شده و تا حدودی با این روش‌ها زیست‌فراهمی داروها بهبود یافته است [۵۰]. Luo و همکاران [۵۰] هیدروژل حساس گرمایی PEG-PCL-PEG (PECE) را سنتز کرده و اثر آن را در تحویل داروی سدیم دیکلوفناک روی چشم خرگوش بررسی کردند. نتایج، بهبود زیست‌فراهمی داروی بدون ایجاد هیچ حساسیتی را طی مدت ۷۲ h نشان داد.

Zhang [۶۲] سامانه دارورسانی چشمی پایدار دارای بریزولامید (BLZ) را برای درمان گلوکوم ایجاد کردند. مطالعات آزادسازی آزمایشگاهی رهایش پایدار BLZ از هیدروژل‌های درجا ژل‌شونده حساس به یون را نشان داد. مطالعات داروپویاشناسی (pharmacodynamics) در خرگوش‌ها نشان داد، چنین هیدروژل‌هایی به‌طور مؤثر اثر کاهش فشار داخل چشم طولانی‌تر را پس از تزریق موضعی در مقایسه با قطره‌های چشمی تجاری BLZ دارند. برای بهبود ظرفیت بارگیری دارو و ظرفیت نفوذ بین‌قرنیه، نانوذرات دارای دارو را می‌توان در هیدروژل‌های درجا ژل‌شونده بارگذاری کرد. گروه Zhang اخیراً هیدروژل درجا ژل‌شونده حساس یونی دارای نانومولسیون لوتئین اصلاح‌شده با پنتراتین را برای درمان تباهی لکه زرد (macular degeneration) شبکیه ساختند [۶۳]. ابتدا، نانومولسیون لوتئین برای بهبود حل‌پذیری دارو تهیه شد. سپس، استئاریل پنتراتین در داخل نانومولسیون بارگذاری شد تا نفوذ دارو پس از تزریق افزایش یابد. در نهایت، هیدروژل‌ها با مخلوط‌کردن نانومولسیون اصلاح‌شده با پنتراتین و محلول GG به‌دست آمد. ارزیابی زمان اقامت پیش‌قرنیه در داخل بدن نشان داد، هیدروژل‌های درجا ژل‌شونده حساس به یون می‌توانند

با موفقیت در دارورسانی چشمی استفاده شده‌اند. فقط تعداد کمی از پلیمرهای طبیعی در محدوده بین دمای معمولی و دمای بدن رفتار LCST نشان می‌دهند و دمای ژل‌شدن اکثر پلیمرها بسیار بیشتر از دمای بدن است [۵۶]. برای تنظیم دمای ژل‌شدن می‌توان از اصلاح شیمیایی یا فیزیکی استفاده کرد. کیتوسان در اصل پلیمر حساس به دما نیست، اما خاصیت ژل‌شدن گرمایی را می‌توان با افزودن  $\beta$ -گلیسرولفسفات ( $\beta$ -GP) در محلول کیتوسان به‌دست آورد [۵۷].  $\beta$ -GP اضافه‌شده به سامانه دو نقش دارد: (۱) نگه‌داری کیتوسان به حالت محلول در pH فیزیولوژیکی (۷/۴-) و (۲) القای انتقال سل-ژل پس از گرم‌شدن [۵۸]. اخیراً، Iohara و همکاران [۵۹] از هیدروژل حساس به دما که با واکنش شبکه‌ای شدن پلیمر اصلاح‌شده آب‌گریز هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز (HPMC) و سیکلودکسترین (CD) تهیه شد، در دارورسانی داروی سدیم دیکلوفناک در چشم خرگوش استفاده کردند. نتایج افزایش زمان اقامت دارو روی سطح چشم را نشان داد و در مجموع هیدروژل حاصل از پلیمر اصلاح‌شده HPMC و CD کاربردهای گسترده‌ای را در دارورسانی نوید می‌دهد. در این کار، هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز اصلاح‌شده (HM-HPMC) با پیوند زنجیر استئاریل آب‌گریز (C18) روی HPMC به‌دست آمد. هیدروژل HM-HPMC با گرانروی زیاد بدون خاصیت پاسخ‌دهی به دما بود، پس از افزودن غلظت ۰/۱٪ وزنی  $\alpha$ -سیکلودکسترین ( $\alpha$ -CD)، هیدروژل‌های HM-HPMC/CD یک انتقال سل-ژل نشان دادند، یعنی با تغییر از ۲۰°C به ۳۵°C به ژل تبدیل شد (شکل ۳). هیدروژل‌های HM-HPMC/CD روی کیسه ملتحمه (conjunctiva) پایین خرگوش‌های سفید ژاپنی بررسی شدند و ایمنی و زیست‌سازگاری خوبی را نشان دادند. هیدروژل‌هایی که از برهم‌کنش CD و پلیمرهای اصلاح‌شده آب‌گریز به‌دست می‌آیند، گزینه‌های امیدوارکننده‌ای در دارورسانی چشمی هستند.

#### ۲-۴ هیدروژل‌های درجا ژل‌شونده حساس به یون

هیدروژل‌های درجا ژل‌شونده حساس به یون با ایجاد اتصال عرضی پلیمرهای حساس به یون با کاتیون‌های ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^{+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) موجود در مایع اشکی تشکیل می‌شوند. صمغ ژلان (gellan gum, GG) پلی‌ساکارید آنیونی مشتق‌شده از باکتری *Sphingomonas elodea* است که ویژگی ژل‌شدن ناشی از کاتیون را نشان می‌دهد و گسترده‌ترین پلیمر حساس به یون برای تهیه هیدروژل‌های چشمی است [۶۰، ۶۱]. گروه‌های هیدروکسیل و کربوکسیلیک موجود در GG امکان برهم‌کنش‌های احتمالی با سایر پلیمرها را از راه پیوندهای هیدروژنی و نیروهای الکتروستاتیکی فراهم می‌کنند. گروه



شکل ۳- (a) سازوکار انتقال سل-ژل برگشت‌پذیر گرمایی هیدروژل HM-HPMC/CD و (b) تغییر جریان‌پذیری معکوس هیدروژل HM-HPMC/ $\alpha$ -CD پس از گرمایش و سرمایش [۵۹].

Fig. 3. (a) Mechanism for the thermoresponsive reversible sol-gel transition of HM-HPMC/CD hydrogel and (b) reversed flowability change of HM-HPMC/ $\alpha$ -CD hydrogel upon heating and cooling (reprinted with permission from Ref. 59. Copyright 2017, American Chemical Society).



استفاده شده است که اثر بخشی بهبود یافته و سازگاری بهتری را برای بیمار نشان می‌دهد [۷۶]. سامانه‌های هیدروژل حساس به چند محرک کارایی آن‌ها را از نظر سرعت و دامنه پاسخ افزایش می‌دهد [۷۷]. طی سال‌های اخیر، در تعدادی از پژوهش‌ها ترکیبی از پلیمرهای حساس به دما، پلیمرهای حساس به pH یا پلیمرهای حساس به یون در فرمول چشمی گزارش شده است (جدول ۲). Khan و همکاران [۷۸] سامانه هیدروژلی درجا‌ژل‌شونده جدیدی را برای تحویل داروی چشمی اسپارفلوکساسین با ترکیب سدیم آلژینات (حساس به یون) و متیل کیتوسان (حساس به pH) سنتز و ارزیابی کردند. ترکیب هیدروژلی به حالت محلول در pH برابر ۴/۷ بود و با افزایش pH به ۷/۴، به سرعت به ژل تبدیل شد. ترکیب هیدروژلی درجا‌ژل‌شونده در شرایط آزمایشگاهی انتشار اسپارفلوکساسین پایدارتری را در زمان ۲۴ h در مقایسه با قطره‌های چشمی متداول نشان داد. مطالعه نفوذ قرنیه خارج از بدن روی چشم بز نشان داد، مقدار نفوذ دارو در مقایسه با قطره‌های چشمی بهبود یافته است. افزون بر این، Yu و همکاران [۷۹] هیدروژل درجا‌ژل‌شونده دارای نپافناک را با استفاده از کربوکسی‌متیل کیتوسان (CMC) و PM متشکل از کپولیمر قطعه‌ای PEO-PPO-PEO گزارش کردند که با تغییر دما یا pH تحت یک انتقال سل-ژل برگشت‌پذیر قرار داشت. بررسی سمیت یاخته‌ای نشان داد، این ترکیبات برای یاخته‌های پوششی (epithelial) قرنیه انسان سمی نیست. ترکیب PM و CMC/NPs رهایش پایدار نپافناک از هیدروژل را نشان داد. سرعت رهایش در ۳۵°C و pH ۷/۴ حداکثر بود. داوران و همکاران [۸۰] هیدروژل درجا‌ژل‌شونده نانوحامل حساس به دما/pH دارای سیپروفلوکساسین ایجاد کردند. سیپروفلوکساسین آزادشده از سامانه هیدروژلی فعالیت ضد میکروبی بهبود یافته‌ای را نشان داد. Gupta و همکاران [۸۱] هیدروژل درجا‌ژل‌شونده‌ای را با استفاده از ترکیب GG (حساس به یون) و کیتوسان (حساس به pH) فرمول‌بندی کردند تا زمان اقامت اسپارفلوکساسین روی قرنیه را بهبود دهند. بررسی نتایج، رهایش بلندمدت دارو را نشان داد. افزون بر این، پلیمرهای حساس به pH می‌توانند در ترکیب با پلیمرهای حساس به دما برای ساخت هیدروژل‌های درجا‌ژل‌شونده حساس به pH/دما استفاده شوند [۷۲].

#### ۴-۵ پلیمرها، اولیگومرها و مونومرهای مصرفی در تهیه هیدروژل‌ها

پیش‌ماده‌های اصلی برای تهیه هیدروژل‌ها شامل مونومرهای سنتزی یا طبیعی یا پلیمرها هستند. مواد طبیعی و سنتزی بسیاری به‌عنوان هیدروژل‌ها دسته‌بندی می‌شوند. پلیمرهای طبیعی شامل پلی ساکاریدها و پروتئین‌ها هستند که به‌طور گسترده به‌عنوان حامل برای رهایش مواد

زمان اقامت دارو روی سطح چشم را در مقایسه با نانومولسیون طولانی‌تر کنند و بدین ترتیب مقدار نفوذ دارو را افزایش می‌دهند. به غیر از GG، آلژینات-آلژینیک اسید، پکتین و صمغ زانتان نیز می‌توانند در مجاورت کاتیون‌ها باعث ژل‌شدن شوند [۶۴].

#### ۳-۴ هیدروژل‌های درجا‌ژل‌شونده حساس به pH

هیدروژل‌های درجا‌ژل‌شونده حساس به pH با تغییر غلظت یون هیدروژن در محیط چشمی تشکیل می‌شوند. این هیدروژل‌ها با استفاده از پلیمرهایی با گروه‌های اسیدی (کربوکسیلیک یا سولفونیک) یا گروه‌های بازی (نمک آمونیوم) ساخته می‌شوند [۶۵]. متداول‌ترین پلیمرهای حساس به pH در تحویل داروی چشمی عبارت از کربوپیل [۶۶]، پلی کربوفیل [۶۷]، پلی (آکرلیک اسید) [۶۸] و کیتوسان [۶۹]. در pH کم ( $pH < 7/2$ )، هیدروژل به حالت محلول معمولی وجود دارد، اما در  $pH = 7/2$ ، که pH محلول اشکی است، تحت انتقال سل-ژل قرار می‌گیرد و به ژل تبدیل می‌شود. پلی (آکرلیک اسید) با وزن مولکولی بیش از ۱۶/۵ kDa انتقال سل-ژل را نشان می‌دهد، در حالی که با وزن مولکولی کم این رفتار را ندارد [۷۰]. همچنین ضروری است، pH سامانه در محدوده ۴ تا ۱۰ باشد، زیرا ممکن است، باعث تحریک یا آسیب به بافت چشم شود [۷۱]. در مقایسه با دو هیدروژل درجا‌ژل‌شونده اول، هیدروژل‌های درجا‌ژل‌شونده حساس به pH به‌طور گسترده‌تری برای تهیه هیدروژل‌های چشمی موجود در بازار استفاده می‌شود [۷۲]. افزون بر این، پلیمرهای حساس به محرک‌های نام‌برده را می‌توان برای افزایش زمان ماندگاری در قرنیه اصلاح کرد. یک راهکار ساخت تیمرها با تثبیت گروه‌های تیول روی پلیمرهای درجا‌ژل‌کننده است. گروه‌های تیول تیمرها می‌توانند پیوندهای دی‌سولفیدی با گلیکوپروتئین‌های موسین (mucin) ایجاد کنند و زمان اقامت روی قرنیه را افزایش دهند [۷۳]. در مقایسه با سایر پلیمرهای درجا‌ژل‌کننده، پلیمرهای درجا‌ژل‌کننده تیول‌دار شده افزایش نسبتاً بیشتری در گرانروی دارند [۷۴]. اخیراً، با الهام از برهم‌کنش‌های قوی کاتکول به سطوح مختلف، از مقدار زیادی پلیمرهای چسبنده دارای گروه‌های کاتکول (مانند تانیک اسید، گالیک اسید و اپی‌گالوکاتچین گالات) در تهیه هیدروژل‌های چسبنده برای تحویل دارو استفاده شده است. این راهکار برای تحویل داروی چشمی اعمال نشده است، اما یک جایگزین امیدوارکننده برای طولانی‌کردن زمان اقامت هیدروژل است [۷۵].

#### ۴-۴ هیدروژل‌های درجا‌ژل‌شونده حساس به چند محرک

در این سامانه‌ها از ترکیبی از پلیمرها با سازوکار ژل‌شدن متفاوت

تحویل دارو افزایش یافته است. کیتوسان (CS) به دلیل خاصیت چسبندگی مخاطی، زیست‌تخریب‌پذیری و سمی نبودن گزینه مناسبی برای دارورسانی است [۹۰]. کیتوسان پلی‌ساکارید کاتیونی است که از کیتین به دست می‌آید. یکی از خواص مفید کیتوسان خاصیت چسبندگی مخاطی بوده که ناشی از بار مثبت آن است [۹۱]. خاصیت چسبندگی مخاطی کیتوسان، مقدار نفوذ دارو از قرنیه را افزایش می‌دهد. کیتوسان ماده زیست‌تخریب‌پذیر است که به دلیل خواص زیستی ویژه در دارورسانی چشم مورد توجه خاصی قرار گرفته است. با وجود اینکه کیتوسان پلیمر طبیعی زیست‌سازگار است، اما فقط در محلول‌های اسیدی حل می‌شود که در ترکیبات چشمی

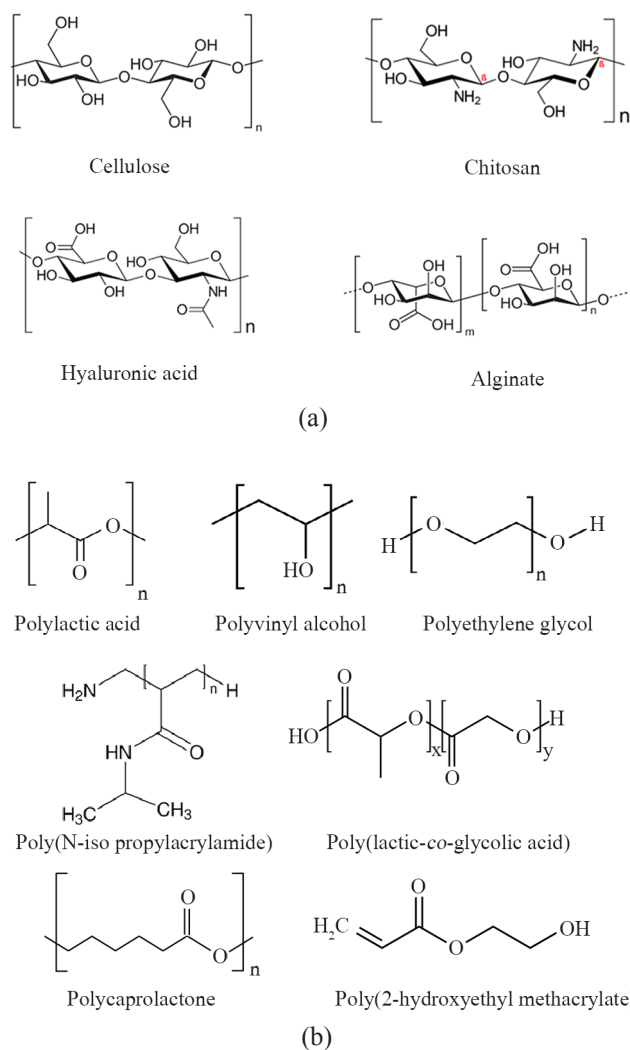
استفاده می‌شوند. نتایج بررسی‌های درون‌تنی این پلیمرها، زیست‌سازگاری آن‌ها را نشان داد که از این میان، پلی‌ساکاریدها به دلیل زیست‌سازگاری، تخریب آنزیمی، ماندگاری زیاد و سمی نبودن مناسب‌تر هستند [۸۲]. در دو دهه گذشته، هیدروژل‌های سنتزی به دلیل عمر کاربری طولانی، ظرفیت زیاد جذب آب و استحکام زیاد ژل به تدریج جایگزین هیدروژل‌های طبیعی شده‌اند. هیدروژل‌های سنتزی از واکنش ساده یک یا چند مونومر به روش‌های شیمیایی کلاسیک تهیه می‌شوند. هیدروژل‌ها به دلیل خواص منحصر به فرد در پنجاه سال گذشته بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند. از پلیمرهای طبیعی می‌توان کیتوسان، نشاسته، آلژینات، فیبرین، کلاژن، ژلاتین، هیالورونیک اسید و دکستران را نام برد [۸۳]. هیدروژل‌های سنتزی از پلیمرهای سنتزی نظیر پلی‌آمیدها یا پلی‌(اتیلن گلیکول) (PEG) به دست می‌آیند. اخیراً از پلیمرهای سنتزی به عنوان جانشینی برای پلیمرهای طبیعی در ساخت هیدروژل به دلیل برتری‌هایی نظیر طول عمر زیاد، استحکام ژل و قابلیت بیشتر در جذب آب استفاده شده است. پلیمرهای سنتزی در ساخت هیدروژل برای کاربردهای مختلف پزشکی استفاده می‌شوند. از جمله این پلیمرها می‌توان به پلی‌آکریل‌امید و مشتقات آن، پلی‌(وینیل الکل) و PEG اشاره کرد [۸۲]. شکل ۴ ساختار پلیمرهای طبیعی و سنتزی استفاده‌شده در تولید هیدروژل‌ها را نشان می‌دهد [۸۴]. هیدروژل‌ها معمولاً از مونومرهای قطبی تهیه می‌شوند. از عوامل شبکه‌ای‌کننده می‌توان به اپی‌کلروهیدرین، N,N'-متیلن بیس‌آکریل‌امید و دی‌وینیل سولفون اشاره کرد. در برخی از روش‌های تهیه هیدروژل‌ها، به آغازگر نیاز است که معمولاً از ترکیباتی مانند آمونیوم پرسولفات و پتاسیم پراکسید دی‌سولفات استفاده می‌شود [۸۵].

## ۵- پلیمرهای طبیعی در سامانه‌های هیدروژلی چشمی

پلیمرهای طبیعی به دلیل زیست‌تخریب‌پذیری و زیست‌سازگاری به‌طور گسترده در زمینه‌های پزشکی از جمله مهندسی بافت و دارورسانی چشمی مطالعه و بررسی شده‌اند [۸۶-۸۸]. از دیدگاه مهندسی بافت نیز برای رشد یاخته‌ای مساعد هستند و ساختار مشابه با ماتریس بافت دارند [۸۹]. در این بخش چگونگی استفاده از پلیمرهای طبیعی در سامانه‌های دارورسانی بررسی شده است. این پلیمرها به عنوان پلیمرهای زیستی نیز شناخته می‌شوند و یکی از ارکان حیاتی برای پیشرفت در زمینه دارورسانی در نظر گرفته می‌شوند.

### ۱-۵ کیتوسان

بررسی مقاله‌های مروری نشان می‌دهد، کاربرد کیتوسان در زمینه



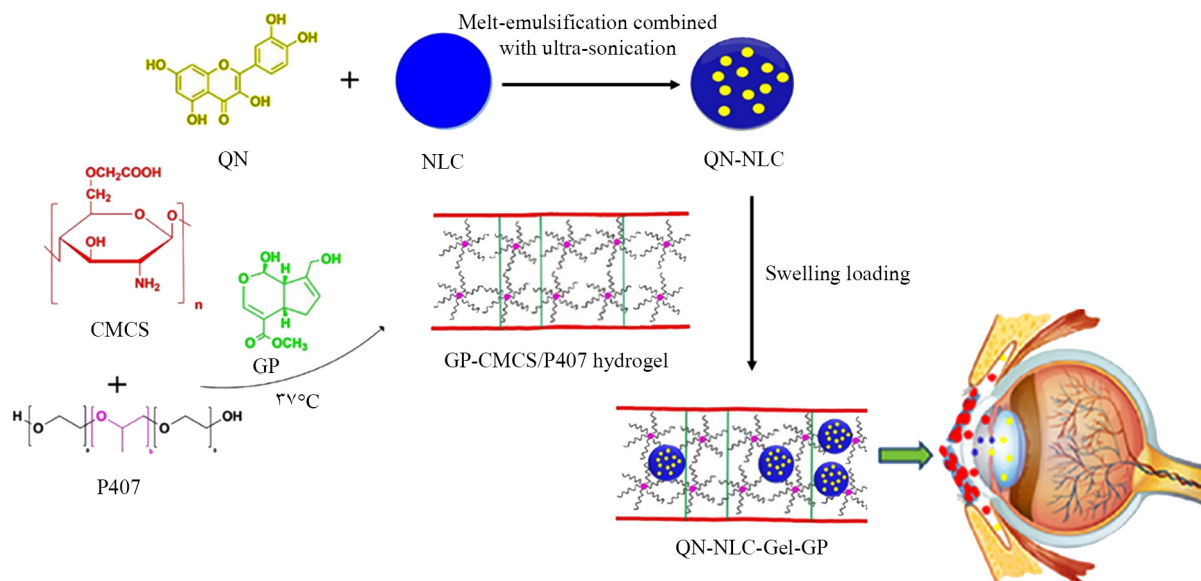
شکل ۴- ساختار شیمیایی تعدادی از پلیمرهای استفاده‌شده در تهیه هیدروژل‌ها: (a) طبیعی و (b) سنتزی [۸۴].

Fig. 4. Chemical structures of polymers used for hydrogel preparation: (a) natural and (b) synthetic [84].

به‌عنوان اتصال‌دهنده زیست‌تخریب‌پذیر و از گلو تار آلدهید به‌عنوان شاهد اتصال استفاده شد (شکل ۵). نتایج بررسی‌ها نشان داد، نفوذ دارو از راه قرینه آسان شد و زمان اقامت دارو افزایش یافت. در مجموع این سامانه دارورسانی قابلیت بسیار زیادی برای کاربرد در چشم دارد. اصل‌زاد و همکاران [۹۶] سامانه‌های هیدروژل هیبریدی بر پایه نشاسته اکسیدشده با گروه آمیدی (DAS) و کیتوسان (CS) سنتز کردند که زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری خوبی داشتند. افزون بر این، هیدروژل‌های درجا ژل‌شونده خواص فیزیکی و شیمیایی و رهش دارویی مناسب و قابلیت زیاد برای کاربرد در دارورسانی چشمی نشان دادند. طرح‌واره‌ای از مراحل سنتز سامانه‌های هیدروژل در شکل ۶ نشان داده شده است. ابتدا DAS از اکسایش نشاسته با سدیم پریدات (مرحله ۱) سنتز شد و بارگذاری بتامتازون و ساخت هیدروژل CS-DAS با واکنش شیف-باز بین گروه‌های آمینه کیتوسان و گروه‌های آلدهیدی DAS (مرحله ۲) انجام شد.

Bao و همکاران [۹۷] فیلم هیدروژل بر پایه هیالورونیک اسید اکسیدشده-کیتوسان (CS/OHA) با خواص امیدوارکننده را برای تحویل چشمی داروهای دگزامتازون (Dex) و لووفلوکساسین (Lev) سنتز کردند. با استفاده از درجه‌های مختلف اکسایش هیالورونیک اسید اکسیدشده (OHA)، چند فیلم هیدروژل خالی و فیلم‌های هیدروژل بارگذاری‌شده با Lev با موفقیت ساخته شدند. با افزایش درجه اکسایش OHA، نسبت تورم لایه‌های هیدروژل کاهش یافت.

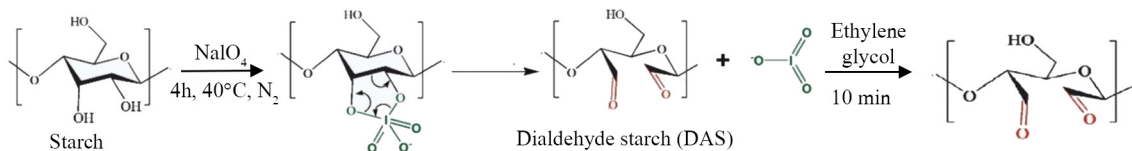
مطلوب نیست. به همین دلیل از کیتوسان اصلاح‌شده در دارورسانی چشمی استفاده می‌شود [۹۲]. Chang و همکاران [۹۳] هیدروژلی بر پایه کیتوسان سنتز کردند. این سامانه هیدروژلی برای غلبه بر برخی از چالش‌های قطره چشمی مانند عوارض جانبی ناخواسته پس از استفاده بلندمدت و بهبود زیست‌فراهمی طراحی شد. زیست‌سازگاری و سرعت رهش دارو از هیدروژل‌های سنتز شده با آزمون‌های درون‌تنی (in vitro) و برون‌تنی (in vivo) بررسی شد. نتایج سمی نبودن هیدروژل سنتز شده را تأیید کرد. همچنین طی مطالعات برون‌تنی با استفاده از مدل خرگوش، لانانوپروست هفت روز پس از یک بار مصرف موضعی در زلالیه سامانه یافت شد. این موضوع نشان می‌دهد، سامانه می‌تواند به‌جای استفاده روزانه به‌صورت هفتگی به‌عنوان محصول تجاری متداول استفاده شود. کیتوسان اغلب ترکیب‌شده با سایر پلیمرهای طبیعی یا سنتزی استفاده می‌شود. Cao و همکاران [۹۴] از کوپلیمر درجا ژل‌شونده حساس به دما شامل پلی (N-ایزوپروپیل‌آکریل‌آمید) و کیتوسان (PNIPAAm/CS)، برای تحویل دارو در چشم استفاده کردند. محلول حاصل به حالت قطره چشمی در چشم خرگوش بررسی شد. نتایج افزایش بازده و مقدار کارایی تعدادی از داروهای چشمی را نشان داد. Yu و همکاران [۹۵] از یک سامانه دارورسانی نانوساختار هیدروژلی حساس به دما و pH برای تحویل داروی کوئرستین در محیط آزمایشگاهی استفاده کردند. هیدروژل ترکیبی از کربوکسی‌متیل کیتوسان و PM 407 (P407) بوده و از جنین



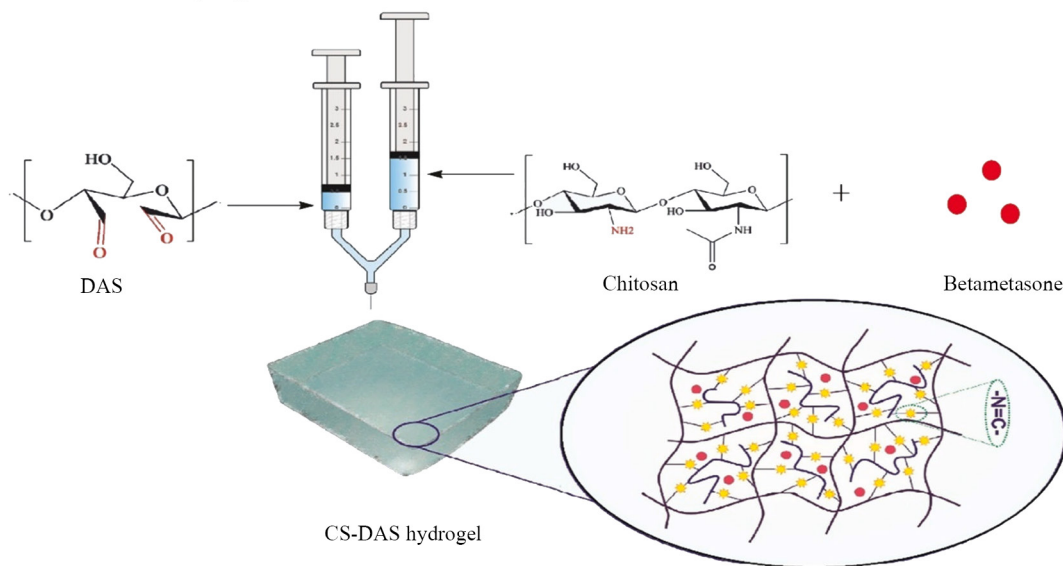
شکل ۵- طرحی از بارگذاری دارو در هیدروژل شبکه‌ای شده با جنیپین در سامانه دارورسانی (QN-NLC-Gel-GP) [۹۵].

Fig. 5. Schematic diagram of NLC loaded with quercetin/hydrogel crosslinked by genipin hybrid drug delivery system (QN-NLC-Gel-GP) (reprinted with permission from Ref. 95. Copyright 2020, American Chemical Society).

## (1) Synthesis of DAS



## (2) Formation of CS/DAS hydrogel



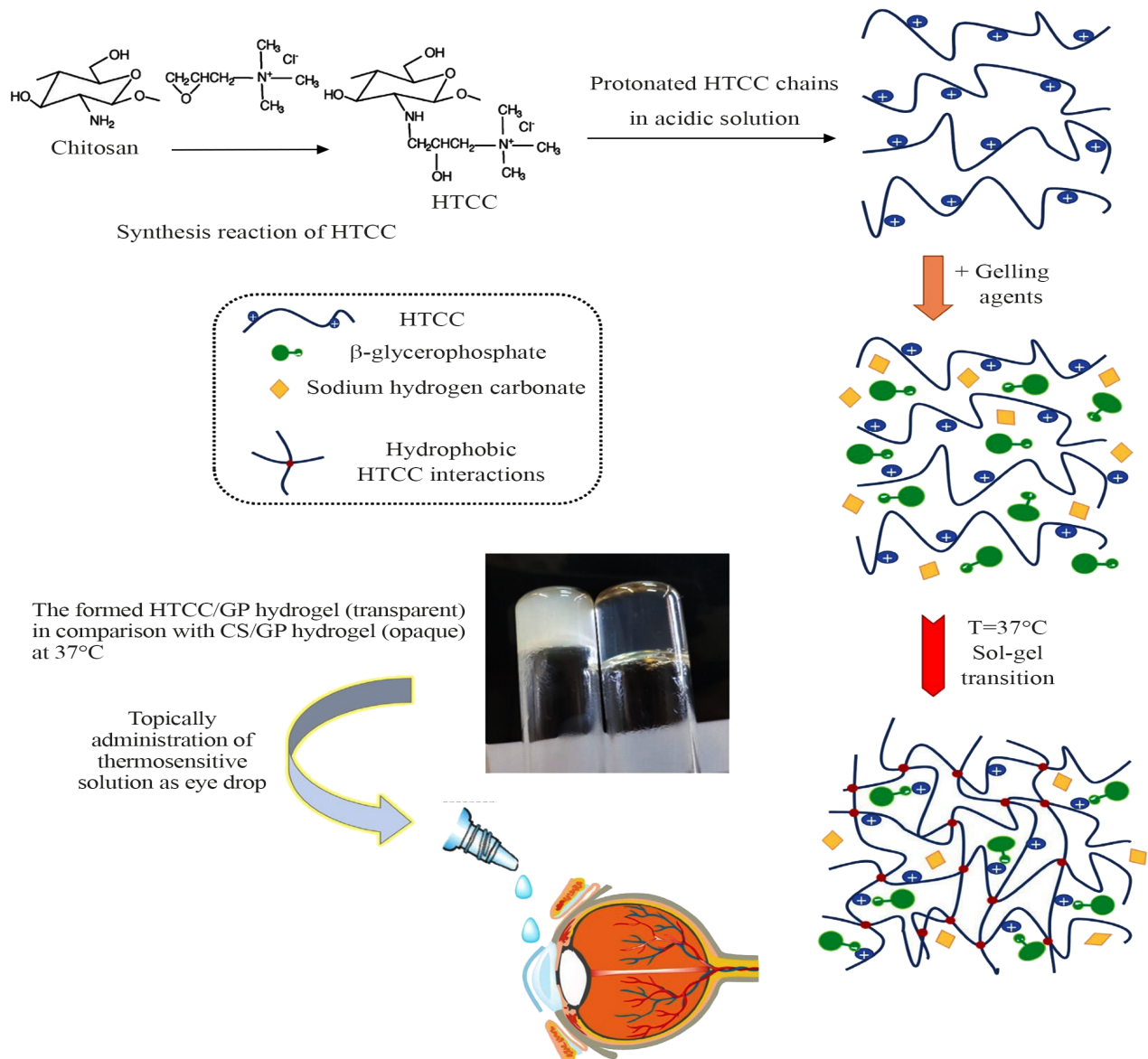
شکل ۶- طرح‌واره‌ای از فرایند تشکیل هیدروژل CS-DAS [۹۶].

Fig. 6. Schematic illustration of the CS-DAS hydrogel formulation process (reprinted with permission from Ref. 96. Copyright 2022, Elsevier Ltd.).

ارزیابی‌های خون‌کافتی و سمیت یاخته‌ای نشان داد، هیدروژل‌های توسعه‌یافته زیست‌سازگاری خوبی را به‌عنوان حامل دارو نشان می‌دهند. در نهایت، روند آزادسازی آزمایشگاهی تیمولول مالئات (TM) به‌عنوان داروی مدل ضدگلوکوم، رهایش سریع در ساعات اولیه و رهایش خطی ثابت دارو را در طول یک هفته نشان داد. نتایج تأیید می‌کند، هیدروژل توسعه‌یافته را می‌توان به‌عنوان گزینه دارورسانی کارآمد برای درمان گلوکوم در نظر گرفت. شکل ۷ طرحی از مراحل آماده‌سازی این هیدروژل‌ها را نشان می‌دهد

قنوی و همکاران [۹۸] هیدروژلی را بر پایه کیتوسان و پلی(اتیلن گلیکول) اصلاح‌شده با  $\beta$ -GP و سدیم بی‌کربنات توسعه دادند. براساس یافته‌های آن‌ها کوپلیمر سنتز شده تشکیل ژل سریع را در شرایط فیزیولوژیکی نشان داد. از طیف‌سنجی زیرقرمز تبدیل فوریه و رزونانس مغناطیسی هسته برای اطمینان از اصلاح گروه‌های عاملی و برهم‌کنش آن‌ها استفاده شد. افزون بر این، میکروسکوپ الکترونی پویشی، تجزیه گرمایی، آزمون رئومتر و روش‌های تورم برای شناسایی ساختار سطح هیدروژل، پایداری گرمایی پلیمر، خواص

فیلم‌های هیدروژل روند رهایش Lev قابل قبول و رهایش مداوم Dex را نشان دادند. فیلم‌های هیدروژل بارگذاری شده با Lev ظرفیت قوی را برای مهار رشد باکتری در سویه‌های مختلف باکتریایی نشان دادند. همچنین، فیلم‌های هیدروژلی فعالیت ضدالتهابی قوی در شرایط آزمایشگاهی نشان دادند. به‌طور کلی، فیلم هیدروژل ساخته شده که به‌عنوان سامانه دارورسانی دوگانه عمل می‌کند، ممکن است، راهکاری امیدوارکننده برای درمان اندوفتالمیت پس از عمل باشد. پاکزاد و همکاران [۲۴] رویکرد مناسبی را برای توسعه هیدروژل شفاف حساس به گرما با ویژگی‌های یاخته‌سازگاری و ژل‌شدن مناسب برای درمان گلوکوم بر پایه کیتوسان گزارش کردند. در این گزارش از  $\beta$ -GP به‌عنوان عامل ژل‌کننده استفاده شد. فرمول‌بندی ساخته شده در دمای معمولی و در دماهای کم محلول بود و به مدت چند دقیقه به هیدروژل شفاف در  $37^{\circ}C$  تبدیل شد. نتایج ارزیابی‌های گرمایی و رئولوژیکی نشان داد، افزودن هیدروژن سدیم کربنات حساسیت گرمایی هیدروژل را افزایش داد. همچنین این هیدروژل‌ها ساختار متخلخل، تورم خوب و خاصیت تجزیه‌پذیری نشان دادند.



شکل ۷- طرحی از مراحل تهیه هیدروژل حساس به دما بارگذاری شده با تیمولول مالئات به‌عنوان سامانه دارورسانی چشمی برای تجویزهای موضعی [۲۴].

Fig. 7. Schematic of preparation stages for timolol maleate-loaded thermosensitive hydrogel as an ocular drug delivery system for topical administrations (reprinted with permission from Ref. 24. Copyright 2020, Elsevier B.V.).

شرایط آزمایشگاهی نشان داد.

#### ۵-۲ هیالورونیک اسید

هیالورونیک اسید (HA) پلیمر طبیعی آنیونی است که به‌طور طبیعی در بدن انسان یافت می‌شود. این پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر است و در سامانه‌های پزشکی پاسخ ایمنی ایجاد نمی‌کند. به همین دلیل در طراحی سامانه‌های دارورسانی مورد توجه قرار گرفته است. این

رئومتری و تورم به‌کار گرفته شدند. پس از بارگذاری وانکومایسین و پردنیزولون، آزادسازی آن‌ها در شرایط برون‌تنی (in vitro) و برون‌زیستی (ex vivo) در  $\text{pH} = 7/4$  اندازه‌گیری شد. آزمایش‌های میکروبی روی استافیلوکوکوس اورئوس و سمیت یاخته‌ای روی یاخته‌های درون‌رگی ورید ناف انسان (HUVEC) انجام شد. هیدروژل تهیه‌شده روند رهش پایداری برای وانکومایسین و پردنیزولون با فعالیت ضدباکتریایی و زیست‌سازگاری مناسب را در



مناسب و قوام لاستیکی مانند داشتند. نتایج این مطالعه نشان داد، این هیدروژل‌ها می‌توانند جایگزین روغن‌های سیلیکونی مرسوم که دارای معایبی از جمله ایجاد آب مروارید و نیاز به برداشتن روغن با جراحی هستند، به‌عنوان جایگزین زجاجیه در بلندمدت شوند.

#### ۵-۳ ژلاتین

ژلاتین پلیمر طبیعی زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر است که از کلاژن مشتق شده است، ماده‌ای که به‌طور طبیعی در زی‌داربست (stroma) قرنیه و صلبیه یافت می‌شود. این پلیمر برای تعدادی از سامانه‌های دارورسانی چشمی از جمله نانوذرات بررسی شده است [۱۰۴]. Song و همکاران [۵۵] از کیتوسان و ژلاتین برای تشکیل هیدروژلی با هدف بهبود انتقال پایدار داروها به چشم استفاده کردند. سنتز هیدروژل با روش ایجاد اتصال عرضی دوگانه انجام شد. از جنیپین و  $\beta$ -GP به‌عنوان عوامل اتصال عرضی استفاده شد. هیدروژل حاصل دارای خواص ژل‌شدن درجا بود و ژل‌شدن سریع را در  $37^{\circ}\text{C}$  نشان داد. از TM به‌عنوان داروی مدل استفاده شد. سامانه تحویل هیدروژلی سنتز شده سمی نبود و رهش دارویی مناسبی داشت. طی مطالعات درون‌تنی در مقایسه با محصول تجاری، سامانه دارورسانی هیدروژلی به کاهش ماندگارتر و مؤثرتر (به‌دلیل افزایش دو برابری مدت زمان اقامت) در فشار داخل چشم منجر شد. همچنین، خاصیت ژل‌شدن درجا مانع از تخلیه سریع سامانه از کیسه ملتحمه تحتانی توسط اشک پس از تجویز شد.

Shen و همکاران [۱۰۵] سامانه دارورسانی تزریقی جدیدی را با استفاده از ژلاتین اصلاح‌شده با متاکریلایل ساختند که این سامانه پس از تزریق، درجا ژل شد و در شرایط آزمایشگاهی رهش پایدار داشت. اثر ایمنی زیستی سامانه دارورسانی بر یاخته‌های پوششی رنگ‌دانه شبکه چشم انسان با آزمایش‌های برون‌تنی و درون‌تنی تأیید شد. هیدروژل نسبت تورم کم، مقاومت در برابر تخریب آنزیمی و زیست‌سازگاری عالی را نشان داد. خواص تورم و تجزیه زیستی در شرایط آزمایشگاهی با غلظت ژل مرتبط بود. این هیدروژل ویژگی‌های مناسب زیادی برای استفاده در تجویز دارو به زجاجیه خلفی دارد.

#### ۵-۴ آلژینات

آلژینات پلی‌ساکاریدی با زیست‌سازگاری زیاد است که می‌توان از آن در سنتز هیدروژل‌های حساس به یون استفاده کرد [۱۰۶]. این پلی‌ساکارید به‌عنوان کوپلیمر پلی‌آنیونی دسته‌بندی شده و از جلبک‌های دریایی قهوه‌ای استخراج می‌شود. Lin و همکاران [۱۰۷]

سامانه دارویی به‌ویژه در دارورسانی چشمی مفید بوده، زیرا جزء داخل زجاجیه چشم است [۹۹]. HA با وجود زیست‌سازگاری و غیرایمنی‌زایی خود به‌خود قابلیت تشکیل ژل ندارد. بنابراین، هیدروژل‌های ساخته‌شده از آن به اصلاح شیمیایی یا عوامل ایجاد پیوند عرضی یا ژل‌کننده متکی هستند. نتایج مطالعات نشان می‌دهد، هیدروژل‌های ساخته‌شده از HA می‌توانند به‌عنوان هیدروژل‌های حساس به محیط فرمول‌بندی شوند [۱۰۰]. هیدروژل‌ها می‌توانند همراه با سایر فناوری‌ها به‌منظور بهبود دارورسانی چشمی استفاده شوند. در مطالعه‌ای HA ابتدا با دو روش از نظر شیمیایی اصلاح و با لیپوزوم‌های دارای دارو مخلوط شد. سپس، هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی با دو روش واکنش HA-ADH با پلی‌(اتیلن گلیکول) دی‌آکریلات و نورپلیمر شدن سنتز شدند. روند آزادسازی دارو در این سامانه هیدروژلی طولانی‌تر از استفاده به‌تنهایی از هیدروژل و لیپوزوم‌ها بود. سامانه کامپوزیت همچنین پایداری لیپوزوم‌ها و گرانروی فرمول‌بندی را بهبود بخشید. HA به دو روش با استفاده از آدیپیک دی‌هیدرازید (ADH) و متاکریلیک انیدرید (MA) اصلاح شد. بررسی سازوکار رهش دارو نشان داد، هر دو روش رهش دارویی پایدار دارند. دارو از لیپوزوم‌ها آزاد می‌شود و از راه هیدروژل رهش می‌یابد. همچنین مشخص شد، خود لیپوزوم‌ها می‌توانند از هیدروژل آزاد شوند. هر دو سازوکارهای آزادسازی به رهش پایدار دارو از هیدروژل منجر می‌شود. سامانه‌های نانوکامپوزیت سنتز شده می‌توانند گزینه بالقوه‌ای برای تحویل دارو به چشم باشند [۱۰۱]. Wu و همکاران [۱۰۲] سامانه‌های هیدروژلی بر پایه HA را توسعه دادند. میکروژل حساس به دما برای انتقال موضعی دارو به چشم طراحی شد. HA با N-ایزوپروپیل‌آکریل‌آمید (NPAAm) برای تشکیل HA-g-PNIPAAm اصلاح شد و نشان داد، دارای قابلیت بارگیری دارویی زیادی است. این ژل از نظر زیست‌سازگاری در چشم خرگوش آزمایش شد و نتایج نشان داد، سمی نیست و هیچ نوع تحریکی ایجاد نمی‌کند. سامانه فرمول‌بندی شده، با داروی نمونه سیکلوسپورین (CSA) نشان داد، ژل‌های واکنشگر گرمایی درجا قابلیت بهبود زیست‌فراهمی دارو را در دارورسانی چشمی دارند. هیدروژل‌های HA نه تنها به‌عنوان سامانه دارورسانی، بلکه به‌عنوان جایگزین سنتزی زجاجیه نیز بررسی شده‌اند. Schramm و همکاران [۱۰۳] هیدروژل‌های بر پایه HA را با دو روش مختلف ایجاد اتصال عرضی سنتز کردند. در روش اول از دی‌هیدریدها به‌عنوان عامل اتصال عرضی و در روش دوم از اتصال عرضی نوری استفاده شد. هر دو روش به هیدروژل‌های سه‌بعدی منجر شدند که شفافیت نوری

به‌عنوان پیش‌ماده استفاده شد. مشتقات بر دمایی اثرگذار است که MC می‌تواند تحت یک انتقال سل-ژل قرار گیرد. به‌عنوان مثال می‌توان دمای گذار را از  $75^{\circ}\text{C}$  تا  $90^{\circ}\text{C}$  به  $40^{\circ}\text{C}$  کاهش داد [۱۱۲]. همچنین، MC می‌تواند در فرمول‌بندی برای تنظیم رفتار ژل شدن استفاده شود. Dewan و همکاران [۱۱۳] MC با وزن‌های مولکولی متفاوت را به پلوکسامر (PM)  $407$  (پلیمری که قبلاً برای رساندن داروهای مختلف به چشم بررسی شده بود) اضافه کردند. هنگامی که از PM به‌تنهایی استفاده می‌شود، به‌کمک مایع اشکی چشم رقیق شده و قابلیت خود را برای تشکیل ژل از دست می‌دهد. افزایش غلظت PM راه‌حل مناسبی نیست. افزودن MC به کاهش دمای ژل شدن ترکیب PM منجر شده و روند آزادسازی داروی نمونه را آسان کرده و آن را به گزینه مناسبی برای استفاده در دارورسانی چشمی تبدیل می‌کند. نتایج مطالعه Bain و همکاران [۱۱۴] نشان می‌دهد، MC می‌تواند در آماده‌سازی دارورسانی چشمی استفاده شود. در این بررسی موادی مانند فروکتوز و سدیم سترات تری‌بازیک دهیدرات برای کاهش دمای ژل شدن به ترکیب اضافه شد. این افزودنی‌ها با اثر روی برهم‌کنش‌های میان پلیمر و مولکول‌های آب بر دمای ژل شدن اثر می‌گذارند. نمونه داروی استفاده‌شده کتورولاک ترومتامین (KT) بود. سامانه هیدروژلی به‌دست‌آمده قابلیت افزایش زمان رهایش دارو از  $5\text{ h}$  تا  $9\text{ h}$  را داشت که به‌طور عمده به‌دلیل وجود فروکتوز است که گران‌روی فرمول‌بندی را افزایش می‌دهد. فرمول‌بندی به‌دست‌آمده گزینه مناسبی برای تحویل دارو به چشم در قطره‌های چشمی معمولی است، اگرچه به آزمایش‌های بیشتر و مطالعات درون‌تنی نیاز است. Nanda و همکاران [۱۱۵] فیلم هیدروژلی بر پایه HPMC سنتز کرده و آزمون نفوذ قرنیه و قابلیت ضدالتهابی آسپرین روی مدل چشم خرگوش القاشده با کاراگینان را مطالعه کردند. هیدروژل سنتز شده آزادسازی دارو و نفوذ قرنیه را برای بیش از  $6\text{ h}$  حفظ کرد. علائم التهاب حاد ناشی از کاراگینان فقط طی مدت  $2\text{ h}$  پس از قراردادن فیلم در چشم خرگوش کاملاً مهار شد.

#### ۵-۶ کلاژن

کلاژن پلیمر طبیعی است که برای استفاده در سامانه‌های دارورسانی چشمی نیز از آن استفاده شده است. کلاژن نوع ۱ یکی از اجزای اصلی قرنیه است و در ساخت داربست‌ها برای مهندسی بافت نیز کاربرد دارد [۱۱۶]. محافظ‌های چشمی (eye shield) ساخته‌شده که با کلاژن فرمول‌بندی شده‌اند و قابلیت رساندن داروها را حداکثر تا مدت  $72\text{ h}$  به چشم دارند، مطلوب‌تر از عدس‌های تماسی نرم

با قراردادن آلژینات در معرض کاتیون‌های دو ظرفیتی مانند  $\text{Ca}^{2+}$  هیدروژل تهیه کردند. هیدروژل‌های سنتز شده با عنوان هیدروژل‌های حساس به یون بحث می‌شوند و به‌دلیل سمی نبودن و زیست‌تخریب‌پذیری می‌توانند در دارورسانی چشمی استفاده شوند. هیدروژل درجا ژل‌شونده با استفاده از سدیم آلژینات برای تحویل پایدار موکسی فلوکسازین هیدروکلرید، یک آنتی‌بیوتیک با طیف گسترده تهیه شد. در این ترکیب، از سدیم آلژینات به‌عنوان پلیمر ژل‌کننده اولیه استفاده شد، HPMC نیز به‌عنوان افزایش‌دهنده گران‌روی اضافه شد. فرمول‌بندی به‌دست‌آمده قابلیت افزایش زمان اقامت دارو در پیش‌قرنیه (همچنین به‌دلیل خواص چسبندگی مخاطی سدیم آلژینات) و بهبود زیست‌فراهمی آن را داشت. این پلیمر در پاسخ به تبادل یونی هنگام تزریق به چشم، قابلیت انتقال سل-ژل را داشت. مطالعات درون‌تنی برای زیست‌سازگاری با استفاده از خرگوش‌های نرسالم آلبینو انجام شد. خرگوش‌ها پس از تجویز هیدروژل به چشم هیچ نشانه‌ای از تحریک نشان ندادند و هیچ آسیب چشمی مشاهده نشد. این باعث می‌شود، چنین فرمول‌بندی جایگزین مناسبی برای قطره‌های چشمی معمولی در تحویل موکسی فلوکسازین با مقدار کمتر باشد [۱۰۸]. از هیدروژل‌های سنتز شده از سدیم آلژینات در دارورسانی داروهای ضدالتهابی به چشم استفاده شده است. Pandit و همکاران [۱۰۹] اولویت سامانه‌های هیدروژلی را نسبت به کاشتنه‌ها به‌عنوان سامانه‌های دارورسانی چشمی جدید برجسته کردند، زیرا این هیدروژل‌ها برای بیمار مقرون به‌صرفه‌تر و راحت‌تر هستند و نیز می‌توانند بر مشکلات زیست‌فراهمی غلبه کنند که در سامانه‌های دارورسانی مرسوم دیده می‌شود. سامانه هیدروژلی درجا ژل‌شونده سنتز شده با سدیم آلژینات زمان ماندگاری دارو را افزایش داد و نیز روند رهایش دارویی پایداری را داشت که هر دوی این عوامل در بهبود زیست‌فراهمی داروهای چشمی ضروری هستند.

#### ۵-۵ متیل سلولوز

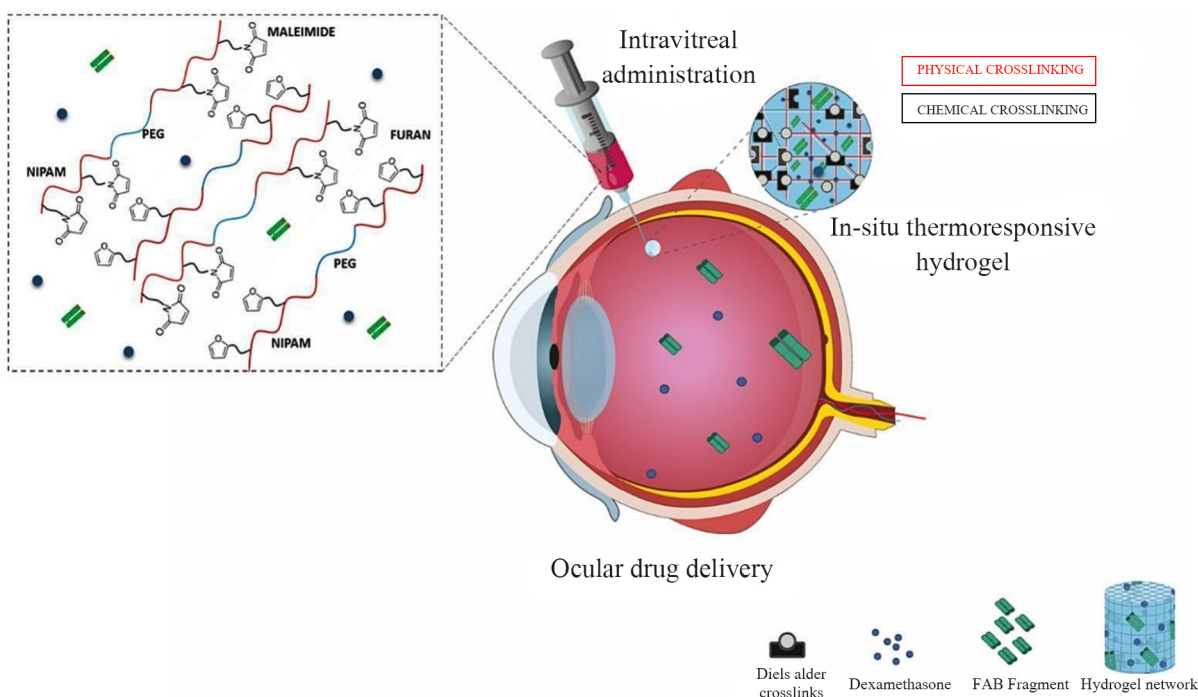
متیل سلولوز (MC) پلیمر طبیعی است که اغلب به‌عنوان افزایش‌دهنده گران‌روی در محصولات چشمی استفاده می‌شود. این پلیمر هنگامی که گرم می‌شود، می‌تواند تحت انتقال سل-ژل برگشت‌پذیر قرار گیرد. به همین دلیل می‌توان از آن در توسعه سامانه‌های هیدروژلی ژل‌شونده درجا استفاده کرد [۱۱۰]. Silva و همکاران [۱۱۱] از سامانه هیدروژلی HPMC دارای نانوذرات CS/HA برای دارورسانی استفاده کردند. از MC بدین دلیل استفاده شد که سترون‌کردن آن در اتوکلاو ایمن است و pH مناسبی برای چشم دارد. در بررسی دیگری از مشتقات MC

شدند. این هیدروژل‌ها با سرعت مناسب زیست‌تخریب می‌شوند و ایمنی‌زایی بسیار کمی نشان می‌دهند. Mi و همکاران [۱۱۹] داربست‌هایی بر پایه کلاژن سنتز کردند که بسته به غلظت کلاژن و زمان فشرده‌شدن ژل، می‌توان داربستی با ساختاری شبیه به قرنیه تولید کرد. این داربست‌های هیدروژلی سنتز شده قابلیت پشتیبانی کافی از اتصال‌های یاخته‌ای و رشد یاخته‌های پوششی را دارند.

#### ۵-۷ کوپلیمرها

کوپلیمرها از زنجیرهای پلیمر شده دو یا چند مونومر متمایز شیمیایی تشکیل شده‌اند که به صورت کووالانسی در یک زنجیر پلیمری طولانی و قوی به هم متصل شده‌اند. کوپلیمرها می‌توانند آرایش‌های متنوعی از مونومرها در زنجیر داشته باشند که در نتیجه به طیف وسیعی از خواص مکانیکی، گرمایی، شیمیایی و طبقه‌بندی مواد منجر می‌شوند. کوپلیمرها به‌طور گسترده برای دارورسانی چشمی استفاده می‌شوند و کاربردهای آن‌ها از تشکیل فرمول‌های رهش پایدار تا سامانه‌های بر پایه دارورسانی هوشمند، مانند سامانه‌های پلیمری پاسخ‌دهنده به محرک‌ها، از جمله حساس به pH، گرما، نور و آنزیم است. کوپلیمرها از انواع مختلف مونومرها تشکیل می‌شوند و امکان متناسب‌سازی

هستند که دارو را سریع و فقط در زمان ۱ h تا ۲ h اول پس از قراردادن تحویل می‌دهند. محافظ‌های چشمی معمولاً پس از جراحی چشم برای تحویل مواد فعال ضدالتهابی یا سرکوب‌کننده سامانه ایمنی و سایر موارد استفاده می‌شوند. اما، این محافظ‌ها غیرشفاف هستند و باید با جراحی اعمال شوند [۱۰۶]. برخی از محافظ‌های کلاژنی که در دسترس هستند، قابلیت خودتجویزی و افزایش زمان ماندگاری دارو در قرنیه را دارند و نفوذپذیری و زیست‌فراهمی دارو را افزایش می‌دهد [۱۱۷]. Liu و همکاران [۱۱۸] هیدروژل‌های کلاژن کامپوزیتی را توسعه دادند که دارای میکروکره‌های آلژینات برای رساندن دارو به چشم بودند. نتایج بررسی‌ها نشان داد، هیدروژل‌های کامپوزیتی برای استفاده در دارورسانی چشمی یا فرمول‌های عدسی تماسی مناسب هستند. سامانه‌های فرمول‌بندی شده زیست‌سازگار بودند و روند رهایش پایدار دارو را نشان دادند. همچنین از اتصال و رشد یاخته‌های پوششی قرنیه پشتیبانی می‌کردند. از کلاژن در هیدروژل‌هایی که برای اهداف مهندسی بافت در نظر گرفته شده‌اند، نیز استفاده شده است. این هیدروژل‌ها به‌عنوان جایگزینی برای غشای آمیوئوتیک که برای بازسازی بالینی سطح چشم استفاده می‌شود، بررسی



شکل ۸- سنتز هیدروژل‌های تثبیت‌شده Diels-Alder پاسخگو به دما برای دارورسانی چشمی [۱۲۱].

Fig. 8. Synthesis of thermo-responsive Diels-Alder stabilized hydrogels for ocular drug delivery (reprinted with permission from Ref. 121. Copyright 2023, Elsevier B.V.).

جدول ۲- چند نمونه از سامانه‌های درجا ژل‌شونده بر پایه پلیمرهای طبیعی و سنتزی در دارورسانی چشمی.

Table 2. Some examples of in-situ gelling systems based on natural and synthetic polymers in ocular drug delivery.

Model drugs	Polymers	Major finding	Ref.
Brinzolamide	Ploxamer F127 and carbopol 934P	A sol-gel at $33.2 \pm 1.1$ °C controlled release of drug over a period of 8 h.	[78]
Ofloxacin	Pluronic (PF-127 and PF-68) and sodium alginate	In vivo evaluation in rabbits exhibited improved retention performance of 20% (w/w) Pluronic F127 compared to Pluronic F68.	[124]
Ketorolac tromethamine	Pluronic F-127 HPMC K4M	Improved its ocular availability and prolonged its residence time.	[125]
Sparfloxacin	Pluronic (PF 127 and PF 68)	Showed promising antimicrobial activity in vitro and in vivo.	[126]
Fluconazole	Ploxamer/tween/carbopol	The in vivo ophthalmic absorption was superior to the conventional eye drop.	[127]
Lomefloxacin	Pluronic F127, Pluronic F68 and sodium alginate	Revealed a sustained release profile of 8 h.	[128]
Methazolamide	Ploxamer 407 and ploxamer P188	Had a better ability to retain drug than the eyedrops.	[129]
Diclofenac sodium	Pluronic F127	The bioavailability of diclofenac sodium in aqueous humor was significantly increased.	[130]
Dorzolamide hydrochloride	Ploxamer 407 and Ploxamer 188	Better pharmacological effect, faster onset of action, and prolonged effect relative to either drug solution or the market product.	[131]
Baicalin	Carbopol 974P with HPMC E4M	Better stability, ocular bioavailability, and sustaining drug release compared to commercial baicalin eye drops.	[132]
Ciprofloxacin	Calcium alginate with HPMC K4M and E50LV	Added benefits of sustained drug release.	[12]
Norfloxacin	Carbopol 934P	Sufficiently mucoadhesive, antibacterial activity, and free from ocular irritancy.	[133]
Timolol maleate	Carbopol and chitosan	Showed a controlled type of release over 24 h periods.	[134]
Brimonidine	Carbopol 974 P and HPMC E4M	Increased efficacy and reduced systemic absorption of brimonidine tartrate.	[135]
Gatifloxacin	Carbopol 940 combined with HPMC and HPMC K15M	Provided sustained drug release over an 8-hour period.	[136]
Moxifloxacin	Carbopol/HPMC	Showed an increase in precorneal residence time, ocular bioavailability.	[137]
Gatifloxacin	Alginate with HPMC	Higher ocular bioavailability and extended residence time in aqueous humor than conventional ophthalmic solutions.	[138,139]
Fluconazole	HPBCD complexed gellan gum and κcarrageenan	Showed effective control of fluconazole release and good bioadhesive properties.	[140]
Acetazolamide	Gellan gum with xanthan gum, HPMC or carbopol.	Enhanced therapeutic efficacy and more extended intraocular pressure lowering effect compared to that of marketed eye drops and oral tablets	[141]

جدول ۲- (ادامه).

Table 2. (Continued)

Terbinafine hydrochloride	Gellan gum	Significantly higher prolonged mean residence time and increased bioavailability	[142]
Antisense oligodeoxynucleotide	Gellan gum and carrageenan	The greatest reduction in wound size, the least stromal edema and hypercellularity	[143]
Sparfloxacin	Sodium alginate and methylcellulose	Rapid gelation upon raising pH to 7.4, in vitro sustained drug release over period of 24 h, significantly enhanced corneal permeation.	[78]
Nepafenac	Carboxymethyl chitosan (CMC) and poloxamer	The gelation temperature of 32–33 °C and retarding the drug diffusion rate was observed	[79]
Levofloxacin	Sodium alginate and chitosan	A better retention time was observed.	[144]
Timolol	Chitosan with gellan gum	Enhanced transcorneal drug permeation and prolonged the retention at the corneal site	[145]
Ciprofloxacin	Carbopol/HPMC and Poloxamer	Improved therapeutic efficacy and offers sustained release of the drug over an 8 h period	[146]
Loteprednol	Poloxamer 407 and 188	Extended mean residence time and improved (2.54-times) bioavailability compared to the marketed formulation.	[147]
Cyclosporine A	Deacylated gellan gum	Showed 3-fold greater bioavailability	[148]
Acetazolamide	Carbopol 934	Higher permeation, longer precorneal residence time and sustained release of the drug along with improved in vitro efficacy.	[149]
Curcumin	Poloxamer 188 and 407	Significantly enhanced preocular retention and ocular permeation capacity.	[150]

خرگوش و آزمایش‌های آسیب‌شناسی بافت (histopathology) نشان داد، هیدروژل بهینه‌شده زیست‌سازگار، تزریق‌پذیر و دارای استحکام قابل قبولی پس از تزریق است. زمان بهبودی هیدروژل ۴۶ ثانیه و حساس به برش بود و هیچ سمیت یاخته‌ای روی یاخته‌های HUVEC نشان نداد. در آزمون Draize هیچ واکنش حساسیت‌زایی مشاهده نشد و بررسی بافت‌شناسی شبکیه را بدون هیچ نوع تغییرات آسیب‌شناسی (pathology) مانند تغییر شکل، تباهی یا التهاب نشان داد. هیدروژل TA در دارورسانی چشمی امیدوارکننده است. Sun و همکاران [۱۲۳] هیدروژل حساس به دما با سیکلوسپورین (CSA) بر پایه کویلپمرهای PLGA-PEG-PLGA را برای مهار جوشگاه (scar) پس از عمل جراحی تهیه کردند. به مدت ۲ ماه هیدروژل روی خرگوش‌های سفید نیوزیلندی بررسی شد و هیچ گونه ناهنجاری بافت چشمی مشاهده نشد. افزون بر این، هیدروژل حساس به دمای بارگذاری شده با CSA به‌طور شایان توجهی از تشکیل جوشگاه جلوگیری کرد. جدول ۲، تعدادی از پژوهش‌های انجام‌شده در سامانه‌های هیدروژلی درجا ژل‌شونده در

خواص برای انتشار دارویی کنترل‌شده را ارائه می‌دهند [۱۲۰]. Ilochonwu و همکاران [۱۲۱] سامانه هیدروژلی درجا ژل‌شونده بر پایه سامانه کویلپمری حساس به دما را به‌عنوان سامانه دارورسانی همه‌کاره برای درمان چشمی بررسی کردند. بدین منظور، دو کویلپمر سه‌قطعه‌ای حساس به دما که دارای دو بخش فوران یا مالیمید بودند، سنتز شد (شکل ۸). هیدروژل در ۳۷°C تحت یک انتقال فوری (کمتر از ۱ min) سل-ژل قرار می‌گیرد. تشکیل هیدروژل درجا ژل‌شونده در ۳۷°C نیز پس از تزریق داخل زجاجیه‌ای فرمول‌بندی به داخل چشم خرگوش در شرایط درون‌تنی مشاهده شد.

چگینی و همکاران [۱۲۲] سامانه هیدروژلی جدید تزریقی و حساس به برش بر پایه تراگانیک اسید (TA) را با سه نوع نمک استات به‌عنوان پیونددهنده عرضی ارائه کردند. خواص رئولوژیکی با اندازه‌گیری‌های جاروب کرنش و تنش برشی و نیز آزمایش‌های رئولوژیکی دینامیکی از جمله اندازه‌گیری‌های رفت و برگشت بسامد و زمان مطالعه شد. مطالعات زیستی شامل کشت یاخته‌ای، آزمون Draize روی چشم



دارورسانی چشمی بر پایه پلیمرهای طبیعی و سنتزی را نشان می‌دهد.

## ۶- زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری هیدروژل‌ها در دارورسانی

### چشمی

چشم عضو خودایمن است که از توانایی بینایی خود در برابر عواقب بالقوه تهدیدکننده بینایی، التهاب داخل چشم را محافظت می‌کند [۱۵۱]. ضروری است، ترکیبات استفاده‌شده در دارورسانی، مهندسی بافت، یا هر هدف پزشکی دیگر با دقت از نظر زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری بررسی شوند.

### ۱-۶ زیست‌سازگاری

در تهیه هیدروژل‌های درجا، انتخاب گروه‌های عاملی واکنش‌پذیر برای اطمینان از زیست‌سازگاری مهم است. این گروه‌های عاملی باید با دقت انتخاب شوند تا واکنش‌های نامطلوب با بافت‌های زیستی به حداقل برسد. به‌عنوان مثال، استفاده از عوامل اتصال عرضی زیست‌سازگار، مانند پلی(اتیلن گلیکول) دی‌آکریلات (PEGDA) یا پلی(اتیلن گلیکول) دی‌متاکریلات (PEGDMA)، می‌تواند به کاهش خطر سمیت یاخته‌ای و التهاب کمک کند. گروه‌های عاملی واکنشی که در تهیه هیدروژل‌های درجا استفاده می‌شوند، باید به‌گونه‌ای طراحی شوند که ژل‌شدن سریع را در شرایط فیزیولوژیکی بدون ایجاد فشار یا آسیب به بافت‌های اطراف آسان کنند. واکنش‌های کلیک تیول-ان، واکنش‌های افزایشی Michael و واکنش شیف-باز می‌توانند در شرایط ملایم رخ دهند که اغلب در ساخت هیدروژل‌های درجا ژل‌شونده کاربرد دارند. با انتخاب دقیق گروه‌های عاملی فعال و مواد زیست‌سازگار، می‌توان هیدروژل‌های درجا را به‌گونه‌ای طراحی کرد که در مقایسه با هیدروژل‌های از پیش ساخته‌شده، تعامل یکپارچه‌تر و زیست‌سازگارتر با بافت‌های زیستی ایجاد کنند [۳۴، ۱۵۲]. بسیاری از مطالعاتی که در آن‌ها ترکیب چشمی جدید در حال بررسی بوده، شامل مطالعات زیست‌سازگاری است. اولین مرحله در تعیین زیست‌سازگاری، تعیین زیست‌سازگاری یاخته‌ای ترکیبات است. این کار با بررسی‌های سمیت یاخته‌ای یا تکثیر یاخته‌ای در شرایط آزمایشگاهی انجام می‌شود. رده یاخته‌ای که بیشتر برای این آزمایش‌ها استفاده می‌شود، یاخته‌های پوششی قرنی انسان (HCECs) است. بررسی آزمایشگاهی در تعیین زیست‌سازگاری مفید هستند، زیرا محیط کنترل‌شده‌ای را فراهم می‌کنند. پژوهشگران می‌توانند اثر پلیمرهای استفاده‌شده در ترکیبات را بر ویژگی‌های یاخته‌ای مانند چسبندگی مخاطی، تکثیر و زنده‌مانی مشاهده کنند. مطالعات یاخته‌ای که با خطوط یاخته‌ای متعدد و متفاوت انجام می‌شود، نمایش دقیق‌تری

از یاخته‌های موجود در بافت‌ها ارائه می‌کند، نسبت به مطالعاتی که تنها از یک رده یاخته‌ای استفاده می‌شود [۱۵۳]. دومین فرایند در تعیین زیست‌سازگاری با بررسی‌های درون‌تنی است که معمولاً با استفاده از مدل‌های حیوانی انجام می‌شود. مدل خرگوش سفید نیوزیلندی بیشتر در مطالعات زیست‌فراهمی چشمی استفاده می‌شود. چشم یک خرگوش بالغ به‌اندازه کافی بزرگ است که از انجام دقیق عمل می‌توان اطمینان حاصل کرد [۱۵۴]. اگرچه اکثر مطالعاتی که در این بررسی به تفصیل شرح داده شده‌اند، شامل مطالعات زیست‌سازگاری افزون بر سایر خواص، چه از طریق آزمایش‌های آزمایشگاهی یا درون‌تنی هستند، اما مواردی در دسترس هستند که به‌طور عمده بر زیست‌سازگاری تمرکز دارند. Lai و همکاران [۱۵۵] اثر پیوندهای عرضی مختلف یعنی گلو تار آلدهید (GTA) و ۱-اتیل-۳-(۳-دی‌متیل آمینوپروپیل) کربودی‌ایمید (EDC) را بر زیست‌سازگاری چشمی هیدروژل‌های ژلاتین بررسی کردند. نتایج نشان داد، زمانی که ژلاتین به‌صورت عرضی متصل نشده باشد و زمانی که در محیط آبی قرار می‌گیرد، انحلال سریعی دارد که کاربرد بالقوه آن را در رساندن دارو به چشم محدود می‌کند. زیست‌سازگاری با هر دو روش کشت یاخته‌ای و آزمایش حیوانی بررسی شد. نتایج این بررسی در مطالعه دیگری تأیید شد. زیست‌سازگاری هیدروژل‌های شبکه‌ای شده GTA و EDC بررسی شد. نتایج آزمایش‌های درون‌تنی، که با استفاده از خرگوش انجام شد، نشان داد، هیدروژل شبکه‌ای شده EDC هیچ پاسخ التهابی ایجاد نمی‌کند، در حالی که هیدروژل‌های شبکه‌ای شده GTA پاسخ بافتی شدید ایجاد کردند. این موضوع اهمیت آزمایش زیست‌سازگاری را نه تنها برای پلیمر، بلکه برای سایر واکنش‌دهنده‌های استفاده‌شده در فرمول‌بندی را نیز برجسته می‌کند [۱۵۶]. روش‌های آزمایشگاهی دیگری نیز برای آزمایش زیست‌سازگاری توسعه یافته‌اند. نمونه‌ای از این توسعه یک مدل پوششی سه‌بعدی است که می‌تواند قرنی را شبیه‌سازی کند. این مدل را Postnikoff و همکاران [۱۵۷] برای رفع نیاز به استفاده از آزمایش حیوانی در توسعه برخی از داروهای چشمی طراحی کردند و ساختند. این مدل خاص چندلایه است و به ترکیبات سمی پاسخ می‌دهد و گزینه‌ای مناسب در ارزیابی زیست‌سازگاری عدسی‌های تماسی است.

### ۶-۲ زیست‌تخریب‌پذیری

یکی از جنبه‌هایی که پلیمرها را برای استفاده در دارورسانی چشمی مفید می‌کند، زیست‌تخریب‌پذیری آن‌هاست. این خاصیت به رهایش دارو در سامانه‌های دارورسانی کمک می‌کند. همچنین، سامانه‌های

این نانوحامل‌ها می‌توانند مزایایی مانند تحویل هدفمندتر داروها و رهایش کنترل‌شده و نیز کاهش سمیت و بهبود کارایی هیدروژل‌ها را ارائه دهند. این حامل‌ها که اندازه آن‌ها از ۱ nm تا ۱۰۰۰ nm است، همچنین قابلیت عرضه داروهایی داشته که انحلال‌پذیری کمی در آب دارند و می‌توانند زمان‌ماندن را در سطح قرنیه افزایش دهند و در نتیجه زیست‌فراهمی را بهبود بخشند [۱۶۴-۱۶۲]. برای دستیابی به رهایش کنترل‌شده داروهای آب‌گریز، حل‌شدن داروهای آب‌گریز به‌کمک نانوفناوری به‌شکل‌های مختلف مانند میسل، نانوذرات و نانوبلورها در هیدروژل بر پایه کربوپل برای تحویل داروی چشمی انجام شده است. Yousry و همکاران [۱۶۵] نانوذرات پلیمری بارگذاری‌شده با وانکومایسین را با اندازه ذرات ۱۵۵ nm سنتز کرده و با ۸۸٪ کپسول‌دار کردن بهینه کردند و سپس در هیدروژل بر پایه ۱٪ وزنی کربوپل کپسول‌دار شدند. ارزیابی درون‌تنی نشان داد، هیدروژل نانوکامپوزیتی پیشنهادی غیرتحریک‌کننده است و ماندگاری بلندمدت و زیست‌فراهمی بیشتری را نشان می‌دهد. از نظر دارورسانی چشمی، نانوذره به‌دلیل اندازه کوچک امکان تحویل هدفمند دارو و بهبود زیست‌فراهمی را فراهم می‌کند. داروهای موجود در این سامانه‌های تحویل را می‌توان با به‌دام‌انداختن، کپسول‌دار کردن یا اتصال به سطح، درون نانوذره وارد کرد. نانوذرات با ساختار هیدروژل ذاتی می‌توانند با روش‌های فیزیکی یا شیمیایی فرمول‌بندی شوند که با استفاده از تعدادی پلیمر سنتزی و طبیعی تهیه شده‌اند. نانوذرات می‌توانند با فناوری هیدروژل ترکیب شده و در دارورسانی چشمی مؤثرتر واقع شوند [۱۶۶، ۱۶۱]. ترکیبی از نانوذرات و ژل درجا، ایجاد شده است که با نام ژل درجا دارای نانوذرات شناخته می‌شود. استفاده از نانوذرات پلیمری بارگذاری‌شده در ژل درجا، تعدادی از مزیت‌ها را نسبت به فرمول‌بندی‌های معمولی چشمی فراهم می‌کند. استفاده از نانوذرات به‌دلیل رهایش کنترل‌شده دارو برای بیماران قابل قبول‌تر است و انطباق بیمار را افزایش می‌دهد. همچنین رهایش پایدار و بلندمدت را تأمین می‌کند [۱۶۷]. کبیری و همکاران [۱۶۸] سامانه دارورسانی پیشرفته‌ای را برای افزایش زیست‌فراهمی دارو در چشم بررسی کردند. سامانه استفاده‌شده هیدروژل دارای نانوذرات برای کنترل رهایش دارو بود. هیدروژل از ترکیب HA و MC فرمول‌بندی شد. نانوذرات دوحیط‌دوست (amphiphilic) از پلی(اتیلن اکسید) (PEO) و پلی(لاکتیک اسید) (PLA) تشکیل شده بودند. نتایج افزایش ۳۰٪ مقدار نفوذ دارو از قرنیه را نشان داد. Hsu و همکاران [۱۶۹] از هیدروژل هیالورونان دارای نانوذرات پلی(لاکتید-co-گلیکولید) برای رهایش کنترل‌شده دارو در درمان بیماری نئوواسکولار (neovascular) چشمی استفاده کردند. این

چشمی زیست‌تخریب‌پذیر نسبت به سامانه‌های تجزیه‌ناپذیر رهایش پایدار دارو را نشان دادند. اکثر کاشتینه‌های چشمی که در حال حاضر در بازار موجود است، تجزیه‌ناپذیرند، اما پژوهشی برای توسعه ترکیبات زیست‌تخریب‌پذیر انجام شده است [۱۵۸]. ماهیت زیست‌تخریب‌پذیری پلیمرها، اگرچه سودمند است، اما گاهی اوقات می‌تواند مانع از قابلیت آن‌ها در حفظ یکپارچگی برای بلندمدت در محیطی شود که در آن قرار می‌گیرند. به‌عنوان مثال، با تجزیه سریع هیالورونیک اسید، سامانه زمان اقامت کافی برای رهایش بلندمدت ندارد، برای همین هیالورونیک اسید اصلاح می‌شود [۱۵۹]. زیست‌تخریب‌پذیری هیدروژل‌های درجا ژل‌شونده تا حد زیادی به ترکیب شیمیایی آن‌ها بستگی دارد. این هیدروژل‌ها معمولاً از پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر مانند هیالورونیک اسید، ژلاتین، آلژینات یا کیتوسان تشکیل شده‌اند. زیست‌تخریب‌پذیری این پلیمرها را می‌توان با تغییرات شیمیایی، مانند تغییر طول زنجیرهای پلیمری، معرفی گروه‌های عاملی خاص، یا ایجاد پیوندهای تجزیه‌پذیر، کنترل کرد. وجود پیوندهای شیمیایی خاص در شبکه پلیمری می‌تواند به‌طور شایان توجهی بر مقدار تخریب اثر بگذارد. پیوندهای استری یا آمیدی اغلب برای تسهیل تخریب کنترل‌شده استفاده می‌شوند. آب‌کافت این پیوندها به تجزیه ساختار پلیمری منجر می‌شود و امکان تخریب تدریجی و پاک‌سازی نهایی از بدن را فراهم می‌کند. به‌طور کلی، شیمی هیدروژل‌های درجا ژل‌شونده به‌طور پیچیده‌ای با زیست‌تجزیه‌پذیری آن‌ها مرتبط است. با مهندسی دقیق ترکیب شیمیایی و ساختار این هیدروژل‌ها، می‌توان به سینتیک‌های تخریب کنترل‌شده و تنظیم‌پذیر دست یافت [۱۶۰، ۳۴].

## ۲- سامانه‌های دارورسانی چشمی بر پایه نانوفناوری

نانوفناوری می‌تواند نقش حیاتی در توسعه هیدروژل‌ها برای رساندن دارو به چشم داشته باشد. به‌عنوان مثال می‌توان نانوذرات را با هیدروژل‌ها ترکیب کرد. این سامانه دارورسانی مزایای یک هیدروژل (آب‌دوست و محتوای آب زیاد) را با نانوذرات ترکیب می‌کند. این فناوری با استفاده از پلیمرهای سنتزی و طبیعی توسعه یافته است [۱۶۱]. اگرچه هیدروژل‌ها مزایای زیادی را برای غلبه بر چالش‌های دارورسانی چشم ارائه می‌دهند، اما ترکیب هیدروژل‌ها به‌کمک نانوفناوری با نانوذرات و نانولیپوزوم‌ها، در سال‌های اخیر برای استفاده در دارورسانی چشمی مورد توجه قرار گرفته است.

پلیمر Carbomer 974P درجا ژل‌شونده حساس به pH است [۱۷۳]. همچنین هیدروژل‌های درجا‌ژل‌شونده حساس به یون Timoptic®GFS و Timoptic-XE برای درمان گلوکوم تأیید شده‌اند [۱۷۴]. در مقایسه با قطره‌های چشمی متداول تیمولول، هیدروژل‌ها (Betimol® و Istalol®) تعداد دفعات را از دو مرتبه در روز به یک مرتبه در روز کاهش دادند. هیدروژل Pilopine HS® ساخته شده با Carbopol 940 دارای پیلوکارپین هیدروکلرید عملکرد مشابهی داشت [۱۷]. در مقایسه با قطره‌های چشمی پیلوکارپین هیدروکلرید هیدروژل‌های AdSORBocarpine® و AdSORBocarpine®، تعداد دفعات را از چهار مرتبه در روز به یک مرتبه در روز کاهش می‌دهند. افزون بر این، Carbomer 974P برای تهیه سایر محصولات هیدروژل چشمی (Virgan®، Zirgan® و DuraSite®/Azasite®) در درمان بیماری‌های چشمی استفاده می‌شود [۱۷۳].

## ۹- نتیجه‌گیری

ژل‌های درجا را می‌توان به‌عنوان فرمول مایع یا نیمه‌جامد تجویز کرد که سپس در محل مدنظر ژل می‌شود و اجازه رهایش موضعی و پایدار دارو را می‌دهد و می‌تواند به افزایش زیست‌فراهمی و اثر درمانی بلندمدت منجر شود. همچنین، تحویل مستقیم داروها به محل اثر، می‌تواند عوارض جانبی احتمالی مرتبط با تجویز داروی سامانه معمولی را کاهش دهد. فرایند ژل‌سازی و پارامترهای ترکیبات ژل‌های درجا را می‌توان برای دستیابی به نمودارهای رهایش دارو در رهش پایدار یا تحریک‌شده در پاسخ به محرک‌های فیزیولوژیکی، تنظیم کرد. ژل‌های درجا می‌توانند از داروهای حساس در برابر تخریب یا پاک‌سازی زود هنگام محافظت کنند و پایداری و اثربخشی درمانی آن‌ها را افزایش دهند. سامانه‌های هیدروژلی درجا ژل‌شونده می‌توانند گستره‌ای از داروها را در خود جای دهند و آن‌ها را برای کاربردهای مختلف درمانی مناسب می‌سازد. اگرچه هیدروژل‌ها به‌اندازه برخی از پیشرفت‌های دیگر که در دارورسانی چشمی در حال انجام است، بررسی نشده‌اند، اما اثر زیادی در این زمینه خواهند داشت. هیدروژل‌های درجا ژل‌شونده که تحت فرایند انتقال فاز در بافت‌های چشمی می‌توانند به حالت ژل گرانروکشان باشند، دو مزیت حیاتی انتشار پایدار دارو و افزایش زمان ماندگاری را برای دارورسانی فراهم می‌کنند. افزون بر این، می‌توان این هیدروژل‌ها را به‌گونه‌ای فرمول‌بندی کرد که بتوانند به محرک‌ها پاسخ دهند. این قابلیت پاسخ به محرک‌ها باعث سهولت در تجویز برای بیماران و

سامانه می‌تواند ۷۵٪ وزن را بدون از دست‌دادن یکپارچگی خود حفظ کند و فرمول‌بندی نانوذرات این سامانه می‌تواند نفوذ دارو را به عمق لایه‌های شبکیه بهبود بخشد. کامپوزیت پیشنهادی به دلیل زیست‌سازگاری برای رهایش پایدار داروهای پروتئینی در درمان بهتر بیماری‌های نئوواسکولار می‌تواند نویدبخش باشد. Sathali و همکاران [۱۷۰] سامانه انتقال چشمی نیوزومی درجا ژل‌شونده معرفی کردند. هدف از این مطالعه ایجاد سامانه درجا ژل‌شونده بریمنیدین نیوزومال تارتارات برای درمان گلوکوم بود. ترکیب نیوزومال در تماس با چشم به ژل تبدیل شد. ژل رفتار رئولوژیکی شبه‌پلاستیک و الگوی رهایش داروی کنترل‌شده را نشان داد.

نانوذره پلیمری کاتیونی، در ترکیب با پلیمرهای ژل‌کننده درجا، می‌تواند راهکار امیدوارکننده برای طولانی‌تر کردن زمان ماندگاری دارو روی قرنیه باشد که باعث کاهش دفعات تجویز و افزایش بازده درمانی می‌شود. نانوذرات پلی (لاکتیک-co-گلیکولیک اسید) اصلاح‌شده با پلی‌اتیلن‌ایمین استیل‌دار شده (PLGA-PEI) با رسوراترول (Resveratrol, RSV-NPs) در هیدروژل PM407 پراکنده شدند. این فرمول‌بندی رهایش پایدار RSV را تا سه روز نشان داد و آثار ضداکسیدانی و ضدالتهابی قوی روی یاخته‌های پوششی قرنیه اعمال کرد [۱۷۱].

## ۸- محصولات چشمی بر پایه هیدروژل موجود در بازار

تلاش‌های زیادی که در زمینه سامانه دارورسانی چشمی بر پایه هیدروژل‌ها انجام شده، به تولید تعدادی از محصولات منجر شده است که در بازار موجود بوده یا در مراحل رشد بالینی هستند. برخی از هیدروژل‌ها بدون دارو که به‌طور عمده به‌عنوان اشک سنتزی عمل می‌کنند، به بازار عرضه شده و برای درمان سندرم چشم خشک استفاده می‌شوند. این قطره‌های چشمی مایع از پلیمر Carbomer 980 درجا ژل‌شونده حساس به pH تشکیل شده‌اند و می‌توانند پس از تزریق در چشم با تشکیل ژل درجا زمان تماس طولانی داشته باشند. ReSure® Sealant هیدروژل مورد تأییدی است که پس از جراحی آب مروارید تجویز می‌شود. این هیدروژل بر پایه پلی (اتیلن گلیکول) (PEG) است که به حالت مایع اعمال شده و روی سطح چشم درجا ژل می‌شود و سطحی نرم و روان‌کننده ایجاد می‌کند [۱۷۲]. هیدروژل‌های دارای دارو نیز برای درمان بیماری‌های چشمی مورد توجه قرار گرفته‌اند. به‌عنوان مثال، Tiopex® محلول چشمی درجا ژل‌شونده برای تحویل TM در درمان گلوکوم است. این ترکیب شامل

اجزای هیدروژل درجا، مانند پلیمرها یا عوامل اتصال عرضی، ممکن است، باعث تحریک یا واکنش‌های نامطلوب در محل استفاده شود که به بررسی دقیق زیست‌سازگاری نیاز دارد. پلیمرهای طبیعی انتخاب ویژه‌ای در بسیاری از مطالعات انجام‌شده در سامانه‌های دارورسانی چشمی هستند. این پلیمرها با خواص زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری خود، پژوهشگران را قادر می‌سازد تا سامانه‌های دارورسانی چشمی را بدون خطر ایجاد التهاب توسعه دهند. نتایج مطالعات برون‌تنی و درون‌تنی زیادی مؤثر بودن سامانه‌های هیدروژلی بر پایه پلیمرهای طبیعی برای سامانه‌های دارورسانی چشمی را نشان می‌دهد. ترکیب هیدروژل‌ها بر پایه پلیمرهای طبیعی با نانوفناوری مزایای زیادی برای غلبه بر چالش‌های دارورسانی چشمی را ارائه می‌دهد. برخی از ترکیبات تجاری بر پایه هیدروژل‌ها به‌عنوان سامانه‌های نوین دارورسانی و نیز مطالعات بالینی در حال انجام نشان‌دهنده کارایی سامانه‌های هیدروژلی توصیف‌شده در دارورسانی چشمی هستند، اگرچه هنوز پژوهش‌های تکمیلی برای ارائه ترکیبات بهینه و مؤثر لازم است.

مصرف قطره‌های چشمی می‌شود و به تحویل موضعی مؤثر دارو بدون اعمال دفعات مکرر (که با قطره‌های چشمی دیده می‌شود) و تاری دید (که با پمادها دیده می‌شود) منجر می‌شود. در مقایسه با روش‌های جراحی، استفاده از هیدروژل‌های درجا از راه تزریق در محل، خطر عوارض مرتبط با روش‌های جراحی تهاجمی را کاهش می‌دهد و آن را به گزینه ایمن‌تری برای تحویل دارو تبدیل می‌کند. با وجود این، چالش‌هایی در این سامانه‌ها نیز وجود دارد. فرایند ژل‌شدن ژل‌های درجا ممکن است، تحت تأثیر عوامل فیزیولوژیکی قرار گیرد که به تغییر در زمان‌های ژل‌سازی و سینتیک رهایش دارو در بین بیماران یا محل‌های کاربرد مختلف منجر می‌شود. طراحی هیدروژل‌های درجا ژل‌شونده با خواص ژل‌شدن و پایداری بهینه می‌تواند پیچیده باشد، که نیازمند بررسی دقیق انتخاب پلیمر، سازوکارهای اتصال عرضی و سازگاری با دارو است. این سامانه‌ها ممکن است، از نظر مقدار دارویی که می‌تواند بارگذاری شود، محدودیت‌هایی داشته باشند، به‌ویژه برای داروهای با دُز زیاد یا مولکول‌های بزرگ، که ممکن است بر مناسب بودن آن‌ها برای کاربردهای درمانی خاص اثر بگذارد.

### علائم اختصاری

ADH	Adipic dihydrazide	KT	Ketorolac tromethamine
BLZ	Brinzolamide	LCST	Lower critical solution temperature
$\beta$ -GP	$\beta$ -Glycerophosphate	Lev	Levofloxacin
CD	Cyclodextrin	MA	Methacrylic acid anhydride
CMC	Caboxymethyl cellulose	MC	Methyl cellulose
CMC	Caboxymethyl chitosan	NIPPAm	N-Isopropylacrylamide
CSA	Cyclosporine	NPs	Nanoparticles
CS	Chitosan	OHA	Oxidized hyaluronic acid
DOX	Doxorubicin	PCL	Polycaprolactone
DAS	Oxidized starch	PEGDA	Poly(ethylene glycol) diacrylate
Dex	Dexamethasone	PEGDMA	Poly(ethylene glycol) dimethacrylate
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide	PEO	Poly(ethylene oxide)
GG	Gellan gum	PEG	Poly(ethylene glycol)
GTA	Glutaraldehyde	PLA	Poly(lactic acid)
HA	Hyaluronic acid	PLGA	Poly(lactic-co-glycolic acid)
HCECs	Human corneal endothelial cells	PM	Poloxamer
HPMC	Hydroxypropyl methylcellulose	TA	Tragacanthic acid
HUVEC	Human umbilical vein endothelial cells	TM	Timolol Maleate

### ۱۰- مراجع

1. Fathi M., Barar J., Aghanejad A., and Omidi Y., Hydrogels for Ocular Drug Delivery and Tissue Engineering, *BioImpacts*, **5**, 159-164, 2015.
2. Addo E., Bamiro O.A., and Siwale R., Anatomy of the Eye and Common Diseases Affecting the Eye, In *Ocular Drug Delivery: Advances, Challenges and Applications*, Springer, 11-25, 2016.

3. Willoughby C.E., Ponzin D., Ferrari S., Lobo A., Landau K., and Omidi Y., Anatomy and Physiology of the Human Eye: Effects of Mucopolysaccharidoses Disease on Structure and Function—A Review, *Clin. Exp. Ophthalmol.*, **38**, 2-11, 2010.
4. Das S., Behera A., Kumar L.A., Padhy G.K., and Singh U.K., Ocular Drug Delivery with Special Reference to Natural Polymer, *J. Pharm. Negat. Results*, 2856-2862, 2022.
5. Ranade V.V. and Cannon J.B., Nanoscience and Nanotechnology for Drug Delivery, In *Drug Delivery Systems*, 3rd ed., CRC, Boca Raton, FL, USA, 451-525, 2011.
6. Diebolda Y., Jarrin M., Saez Victoria., Carvalho E.L.S., Orea M., Calonge M., Seijo B., and Alonso M.J., Ocular Drug Delivery by Liposome-Chitosan Nanoparticle Complexes (LCS-NP), *Biomaterials*, **28**, 1553-1564, 2007.
7. Rathod U., Shah S., Tiwari N., and Patani P., Ocular Drug Delivery: An Overview, *J. Pharm. Negat. Results*, 2363-2369, 2022.
8. Patel P., Shastri D., Shelat P., and Shukla A., Ophthalmic Drug Delivery System: Challenges and Approaches, *Sys. Rev. Pharm.*, **1**, 113, 2010.
9. Janoria K.G., Gunda S., Boddu S.H., and Mitra A.K., Novel Approaches to Retinal Drug Delivery, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **4**, 371-388, 2007.
10. Barar J., Aghanejad A., Fathi M., and Omidi Y., Advanced Drug Delivery and Targeting Technologies for the Ocular Diseases, *BioImpacts*, **6**, 49, 2016.
11. Almeida H., Amaral M.H., Lobão P., Silva A.C., and Lobo J.M.S., Applications of Polymeric and Lipid Nanoparticles in Ophthalmic Pharmaceutical Formulations: Present and Future Considerations, *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **17**, 278-293, 2014.
12. Makwana S., Patel V., and Parmar S., Development and Characterization of In-Situ Gel for Ophthalmic Formulation Containing Ciprofloxacin Hydrochloride, *Results in Pharma Sci.*, **6**, 1-6, 2016.
13. Venkatesh P., Review Article on In-Situ of Ocular Drug Delivery System, *Int. J. Health Sci.*, 08-11, 2022.
14. Saettone M.F. and Salminen L., Ocular Inserts for Topical Delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **16**, 95-106, 1995.
15. Bourges J., Bloquel C., Thomas A., Froussart F., Bochot A., Azan F., Gurny R., BenEzra D., and Behar-Cohen F., Intraocular Implants for Extended Drug Delivery: Therapeutic Applications, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **58**, 1182-1202, 2006.
16. Mostafa M., Al Fatease A., Alany R.G., and Abdelkader H., Recent Advances of Ocular Drug Delivery Systems: Prominence of Ocular Implants for Chronic Eye Diseases, *Pharmaceutics*, **15**, 1746, 2023.
17. Wu Y., Liu Y., Li X., Kebebe D., Zhang B., Ren J., Jun L., Jiawei L., Shouying D., and Zhidong L., Research Progress of In-Situ Gelling Ophthalmic Drug Delivery System, *Asian J. Pharm. Sci.*, **14**, 1-15, 2019.
18. Jeong B., Kim S.W., and Bae Y.H., Thermosensitive Sol-Gel Reversible Hydrogels, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **64**, 154-162, 2012.
19. Ullah F., Othman M.B.H., Javed F., Ahmad Z., and Akil H.M., Classification, Processing and Application of Hydrogels: A Review, *Mater. Sci. Eng. C*, **57**, 414-433, 2015.
20. Gupta P., Vermani K., and Garg S., Hydrogels: From Controlled Release to pH-Responsive Drug Delivery, *Drug Discov. Today*, **7**, 569-579, 2002.
21. Peppas N.A., Hydrogels and Drug Delivery, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, **2**, 531-537, 1997.
22. Geramipour M., Kurdtabar M., and Bardajee G.R., Synthesis and Characterization of Iron Magnetic Nanocomposite Hydrogel Based on Modified Sodium Carboxymethyl Cellulose Using Acrylamide and Acrylic Acid and Investigation of Drug Delivery Properties, *Iran. Polym. J.*, **29**, 265-275, 2016.
23. Ganji F. and Vashegani F.E., Hydrogels in Controlled Drug Delivery Systems, *Iran. Polym. J.*, **18**, 63-88, 2009.
24. Pakzad Y., Fathi M., Omidi Y., Mozafari M., and Zamanian A., Synthesis and Characterization of Timolol Maleate-Loaded Quaternized Chitosan-Based Thermosensitive Hydrogel: A Transparent Topical Ocular Delivery System for the Treatment of Glaucoma, *Int. J. Biol. Macromol.*, **159**, 117-128, 2020.
25. Huynh C.T., Nguyen M.K., and Lee D.S., Injectable Block Copolymer Hydrogels: Achievements and Future Challenges for Biomedical Applications, *Macromolecules*, **44**, 6629-6636, 2011.
26. Zhao W., Jin X., Cong Y., Liu Y., and Fu J., Degradable Natural Polymer Hydrogels for Articular Cartilage Tissue Engineering, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **88**, 327-339, 2013.
27. Fernandes P.A., Schmidt S., Zeiser M., Fery A., and Hellweg T., Swelling and Mechanical Properties of Polymer Gels with Cross-Linking Gradient, *Soft Matter*, **6**, 3455-3458, 2010.
28. Ahmed E.M., Hydrogel: Preparation, Characterization, and Applications: A Review, *J. Adv. Res.*, **6**, 105-121, 2015.
29. Ziaei A.A., Erfan-Niya H., Fathi M., and Amiryaghoubi N., In Situ Forming Alginate/Gelatin Hybrid Hydrogels Containing



- Doxorubicin Loaded Chitosan/AuNPs Nanogels for the Local Therapy of Breast Cancer, *Int. J. Biol. Macromol.*, **246**, 125640, 2023.
30. Mahinroosta M., Farsangi Z.J., Allahverdi A., and Shakoori Z., Hydrogels as Intelligent Materials: A Brief Review of Synthesis, Properties and Applications, *Mater. Today Chem.*, **8**, 42-55, 2018.
  31. Nayak A.K. and Das B., *Introduction to Polymeric Gels, Polymeric Gels*, Elsevier, 3-27, 2018.
  32. Mohamed M.A., Fallahi A., El-Sokkary A.M., Salehi S., Akl M.A., Jafari A., Tamayol A., Fenniri H., Khademhosseini A., Andreadis S.T., and Cheng C., Stimuli-Responsive Hydrogels for Manipulation of Cell Microenvironment: From Chemistry to Biofabrication Technology, *Prog. Polym. Sci.*, **98**, 101147, 2019.
  33. Carpi A., *Progress in Molecular and Environmental Bioengineering: From Analysis and Modeling to Technology Applications*, BoD-Books on Demand, 2011.
  34. Bi X., and Liang A., In Situ-Forming Cross-Linking Hydrogel Systems: Chemistry and Biomedical Applications, *Emerging Concepts in Analysis and Applications of Hydrogels*, **86**, 541-547, 2016.
  35. Bandawane A. and Saudagar R., A Review on Novel Drug Delivery System: A Recent Trend, *J. Drug Deliv. Ther.*, **9**, 517-521, 2019.
  36. Sirousazar M., Mechanism of Gentamicin Sulphate Release in Nanocomposite Hydrogel Drug Delivery Systems, *J. Drug Deliv. Technol.*, **23**, 619-621, 2013.
  37. Sanchez-Moreno P., Ortega-Vinuesa J.L., Peula-Garcia J.M., Marchal J.A., and Boulaiz H., Smart Drug-Delivery Systems for Cancer Nanotherapy, *Curr. Drug Targets*, **19**, 339-359, 2018.
  38. Abdollahipaynavandi M., Ebrahimi R., and Amiri A., Study of Loading and Releasing of Fluvoxamine in Hydrogels Prepared by Ultrasound Irradiation, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **28**, 225-232, 2015.
  39. Matsumoto K., Kimura S.-I., Noguchi S., Itai S., Kondo H., and Iwao Y., Mechanism of Drug Release from Temperature-Sensitive Formulations Composed of Low-Melting-Point Microcrystalline Wax, *J. Pharm. Sci.*, **108**, 2086-2093, 2019.
  40. Maji S., Jerca V.V., Jerca F.A., and Hoogenboom R., *Smart Polymeric Gels, Polymeric Gels*, Elsevier, 179-230, 2018.
  41. Tamilvanan S., Venkateshan N., and Ludwig A., The Potential of Lipid- and Polymer-Based Drug Delivery Carriers for Eradicating Biofilm Consortia on Device-Related Nosocomial Infections, *J. Control. Release*, **128**, 2-22, 2008.
  42. Huynh C.T., Nguyen M.K., and Lee D.S., Biodegradable pH/Temperature-Sensitive Oligo( $\beta$ -amino ester urethane) Hydrogels for Controlled Release of Doxorubicin, *Acta Biomater.*, **7**, 3123-3130, 2011.
  43. Obara K., Ishihara M., Ozeki Y., Ishizuka T., Hayashi T., Nakamura S., Saito Y., Yura H., Matsui T., Hattori H., Takase B., Ishihara M., Kikuchi M., and Maehara T., Controlled Release of Paclitaxel from Photocrosslinked Chitosan Hydrogels and Its Subsequent Effect on Subcutaneous Tumor Growth in Mice, *J. Control. Release*, **110**, 79-89, 2005.
  44. Zhao L., Zhu L., Liu F., Liu C., Shan-Dan, Wang Q., Zhang CH., Li J., Liu J., Qu X., and Yang Z., pH Triggered Injectable Amphiphilic Hydrogel Containing Doxorubicin and Paclitaxel, *Int. J. Pharm.*, **410**, 83-91, 2011.
  45. Vedadghavami A., Minooei F., Mohammadi M.H., Khetani S., Kolahchi A.R., Mashayekhan S., Vedadghavami A., Minooei F., Mohammadi M.H., Khetani S., Kolahchi A.R., Mashayekhan S., and Sanati-Nezhad A., Manufacturing of Hydrogel Biomaterials with Controlled Mechanical Properties for Tissue Engineering Applications, *Acta Biomater.*, **62**, 42-63, 2017.
  46. Haq M.A., Su Y., and Wang D., Mechanical Properties of PNIPAM Based Hydrogels: A Review, *Mater. Sci. Eng. C*, **70**, 842-855, 2017.
  47. Lynch C.R., Kondiah P.P., Choonara Y.E., Du Toit L.C., Ally N., and Pillay V., Hydrogel Biomaterials for Application in Ocular Drug Delivery, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **8**, 2020.
  48. Cheng Y.H., Tsai T.H., Jhan Y.Y., Chiu A.W.H., Tsai K.L., Chien C.S., Chiou S.H., and Liu C.J.L., Thermosensitive Chitosan-Based Hydrogel as a Topical Ocular Drug Delivery System of Latanoprost for Glaucoma Treatment, *Carbohydr. Polym.*, **144**, 390-399, 2016.
  49. Liu W., Lee B.S., Mieler W.F., and Kang-Mieler J.J., Biodegradable Microsphere-Hydrogel Ocular Drug Delivery System for Controlled and Extended Release of Bioactive Aflibercept In Vitro, *Curr. Eye Res.*, **44**, 264-274, 2019.
  50. Luo Z., Jin L., Xu L., Zhang Z.L., Yu J., Shi S., Li X., and Chen H., Thermosensitive PEG-PCL-PEG (PECE) Hydrogel as an In Situ Gelling System for Ocular Drug Delivery of Diclofenac Sodium, *Drug Deliv.*, **23**, 63-68, 2016.

51. Huang J., Wang W., Yu J., Yu X., Zheng Q., Peng F., He Z., Zhao W., Zhang Z., Li X., and Wang Q., Combination of Dexamethasone and Avastin® by Supramolecular Hydrogel Attenuates the Inflammatory Corneal Neovascularization in Rat Alkali Burn Model, *Colloids Surf. B: Biointerfaces.*, **159**, 241-250, 2017.
52. Rajoria G. and Gupta A., In-Situ Gelling System: A Novel Approach for Ocular Drug Delivery, *Am. J. Pharm. Tech. Res.*, **2**, 24-53, 2012.
53. Dlodla S.B., Mashabela L.T., Ng'andwe B., Makoni P.A., and Witika B.A., Current Advances in Nano-Based and Polymeric Stimuli-Responsive Drug Delivery Targeting the Ocular Microenvironment: A Review and Envisaged Future Perspectives, *Polymers*, **14**, 3580, 2022.
54. Marefat Seyedlar R., Imani M., Atai M., and Nodehi A., Temperature-Responsive Hydrogels: Materials, Mechanisms and Biological Applications, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **31**, 211-237, 2018.
55. Song Y., Nagai N., Saijo S., Kaji H., Nishizawa M., and Abe T., In Situ Formation of Injectable Chitosan-Gelatin Hydrogels through Double Crosslinking for Sustained Intraocular Drug Delivery, *Mater. Sci. Eng. C*, **88**, 1-12, 2018.
56. Vermonden T., Censi R., and Hennink W.E., Hydrogels for Protein Delivery, *Chem. Rev.*, **112**, 2853-2888, 2012.
57. Wasupalli G.K. and Verma D., Injectable and Thermosensitive Nanofibrous Hydrogel for Bone Tissue Engineering, *Mater. Sci. Eng. C*, **107**, 110343, 2020.
58. Saravanan S., Vimalraj S., Thanikaivelan P., Banudevi S., and Manivasagam G., A Review on Injectable Chitosan/Beta Glycerophosphate Hydrogels for Bone Tissue Regeneration, *Int. J. Biol. Macromol.*, **121**, 38-54, 2019.
59. Iohara D., Okubo S., Anraku M., Uramatsu S., Shimamoto T., Uekama K., and Hirayama F., Hydrophobically Modified Polymer/ $\alpha$ -Cyclodextrin Thermoresponsive Hydrogels for Use in Ocular Drug Delivery, *Mol. Pharmaceutics.*, **14**, 2740-2748, 2017.
60. Nguyen D.D. and Lai J.Y., Advancing the Stimuli Response of Polymer-Based Drug Delivery Systems for Ocular Disease Treatment, *Polym. Chem.*, **11**, 6988-7008, 2020.
61. Terreni E., Zucchetti E., Tampucci S., Burgalassi S., Monti D., and Chetoni P., Combination of Nanomicellar Technology and in Situ Gelling Polymer as Ocular Drug Delivery System (ODDS) for Cyclosporine-A, *Pharmaceutics*, **13**, 192, 2021.
62. Zhang Z., Yu J., Zhou Y., Zhang R., Song Q., and Lei L., and Li X., Supramolecular Nanofibers of Dexamethasone Derivatives to Form Hydrogel for Topical Ocular Drug Delivery, *Colloids Surf. B: Biointerfaces.*, **164**, 436-443, 2018.
63. Ge Y., Zhang A., Sun R., Xu J., Yin T., He H., Gou J., Kong J., Zhang Y., and Tang X., Penetratin-Modified Lutein Nanoemulsion In-Situ Gel for the Treatment of Age-Related Macular Degeneration, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **17**, 603-619, 2020.
64. Iglesias N., Galbis E., Romero-Azogil L., Benito E., Lucas R., García-Martín M.G., and de-Paz M.V., In-Depth Study into Polymeric Materials in Low-Density Gastroretentive Formulations, *Pharmaceutics*, **12**, 636, 2020.
65. Sharma M., Deohra A., Reddy K.R., and Sadhu V., Biocompatible In-Situ Gelling Polymer Hydrogels for Treating Ocular Infection, *Methods in Microbiology*, Elsevier, **46**, 93-114, 2019.
66. Kouchak M., Mahmoodzadeh M., and Farrahi F., Designing of a pH-Triggered Carbopol®/HPMC In Situ Gel for Ocular Delivery of Dorzolamide HCl: In Vitro, In Vivo, and Ex Vivo Evaluation, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **20**, 1-8, 2019.
67. Lehr C.-M., Lee Y.-H., and Lee V., Improved Ocular Penetration of Gentamicin by Mucoadhesive Polymer Polycarbophil in the Pigmented Rabbit, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **35**, 2809-2814, 1994.
68. Shi L., Yang L., Chen J., Pei Y., Chen M., Hui B., and Li J., Preparation and Characterization of pH-Sensitive Hydrogel of Chitosan/Poly(acrylic acid)-co-Polymer, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **15**, 465-474, 2004.
69. Zamboulis A., Nanaki S., Michailidou G., Koumentakou I., Lazaridou M., Ainali N.M., Xanthopoulou E., and Bikiaris D.N., Chitosan and Its Derivatives for Ocular Delivery Formulations: Recent Advances and Developments, *Polymers*, **12**, 1519, 2020.
70. Swift T., Swanson L., Geoghegan M., and Rimmer S., The pH-Responsive Behaviour of Poly(acrylic acid) in Aqueous Solution is Dependent on Molar Mass, *Soft Matter*, **12**, 2542-2549, 2016.
71. Ali Y. and Lehmuusaari K., Industrial Perspective in Ocular Drug Delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **58**, 1258-1268, 2006.
72. Gupta H., Jain S., Mathur R., Mishra P., Mishra A.K., and Velpandian T., Sustained Ocular Drug Delivery from a Temperature and pH Triggered Novel In Situ Gel System, *Drug*

- Deliv.*, **14**, 507-515, 2007.
73. Horvát G., Gyarmati B., Berkó S., Szabó-Révész P., Szilágyi B.Á., Szilágyi A., Soós J., Sandri G., Bonferoni M.C., Rossi S., Ferrari F., Caramella C., Csányi E., and Budai-Szűcs M., Thiolated Poly(aspartic acid) as Potential In Situ Gelling, Ocular Mucoadhesive Drug Delivery System, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **67**, 1-11, 2015.
  74. Summonte S., Racaniello G.F., Lopodota A., Denora N., and Bernkop-Schnürch A., Thiolated Polymeric Hydrogels for Biomedical Application: Cross-Linking Mechanisms, *J. Control. Release*, **330**, 470-482, 2021.
  75. Wang L., Xu J., Xue P., Liu J., Luo L., Zhuge D., Yao Q., Li X., Zhao Y., and Xu H., Thermo-Sensitive Hydrogel with Mussel-Inspired Adhesion Enhanced the Non-Fibrotic Repair Effect of EGF on Colonic Mucosa Barrier of TNBS-Induced Ulcerative Colitis Rats through Macrophage Polarizing, *J. Chem. Eng.*, **416**, 129221, 2021.
  76. Achouri D., Alhanout K., Piccerelle P., and Andrieu V., Recent Advances in Ocular Drug Delivery, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **39**, 1599-1617, 2013.
  77. Firouzabadi V.J. and Kokabi M., Triple Stimuli Responsive Poly(vinyl alcohol) Chitosan/Nanoclay/Nanosilver Nanocomposite Hydrogel, *Iran J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **39**, 3-14, 2019.
  78. Khan N., Aqil M., Imam S.S., and Ali A., Development and Evaluation of a Novel In Situ Gel of Sparfloxacin for Sustained Ocular Drug Delivery: In Vitro and Ex Vivo Characterization, *Pharm. Dev. Technol.*, **20**, 662-669, 2015.
  79. Yu S., Zhang X., Tan G., Tian L., Liu D., Liu Y., Yang X., and Pan W., A Novel pH-Induced Thermosensitive Hydrogel Composed of Carboxymethyl Chitosan and Poloxamer Cross-linked by Glutaraldehyde for Ophthalmic Drug Delivery, *Carbohydr. Polym.*, **155**, 208-217, 2017.
  80. Davaran S., Lotfipour F., Sedghipour N., and Sedghipour M.R., Alimohammadi S., and Salehi R., Preparation and In Vivo Evaluation of In Situ Gel System as Dual Thermo-/pH-Responsive Nanocarriers for Sustained Ocular Drug Delivery, *J. Microencapsul.*, **32**, 511-519, 2015.
  81. Gupta H., Malik A., Khar R., Ali A., Bhatnagar A., and Mittal G., Physiologically Active Hydrogel (In Situ Gel) of Sparfloxacin and Its Evaluation for Ocular Retention Using Gamma Scintigraphy, *J. Pharm. Bioallied Sci.*, **7**, 195, 2015.
  82. Nur M. and Vasiljevic T., Can Natural Polymers Assist in Delivering Insulin Orally?, *Int. J. Biol. Macromol.*, **103**, 889-901, 2017.
  83. Shetye S.P., Godbole A., Bhilegaokar S., and Gajare P., Hydrogels: Introduction, Preparation, Characterization and Applications, *Int. J. Res. Methodol.*, **1**, 2015.
  84. Fathi M. and Barar J., Perspective Highlights on Biodegradable Polymeric Nanosystemd for Targeted Therapy of Solid Tumors, *BioImpacts*, **7**, 49-57, 2017.
  85. Laftah W.A., Hashim S., and Ibrahim A.N., Polymer Hydrogels: A Review, *Polym. Plast. Technol. Mater.*, **50**, 1475-1486, 2011.
  86. Singh A.V., Biopolymers in Drug Delivery: A Review, *Pharmacologyonline*, **1**, 666-674, 2011.
  87. Chandra N.S., Gorantla S., Priya S., and Singhvi G., Insight on Updates in Polysaccharides for Ocular Drug Delivery, *Carbohydr. Polym.*, **297**, 120014, 2022.
  88. Tsung T.H., Chen Y.H., and Lu D.W., Updates on Biodegradable Formulations for Ocular Drug Delivery, *Pharmaceutics*, **15**, 734, 2023.
  89. Zhang Y., Yu J., Ren K., Zuo J., Ding J., and Chen X., Thermosensitive Hydrogels as Scaffolds for Cartilage Tissue Engineering, *Biomacromolecules*, **20**, 1478-1492, 2019.
  90. Bhattarai N., Gunn J., and Zhang M., Chitosan-Based Hydrogels for Controlled, Localized Drug Delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **62**, 83-99, 2010.
  91. Fulgêncio G.d.O., Viana F.A.B., Ribeiro R.R., Yoshida M.I., Faraco A.G., and Cunha-Júnior A.d.S., New Mucoadhesive Chitosan Film for Ophthalmic Drug Delivery of Timolol Maleate: In Vivo Evaluation, *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, **28**, 350-358, 2012.
  92. Trabelsi I., Ayadi D., Bejar W., Bejar S., Chouayekh H., and Salah R.B., Effects of Lactobacillus Plantarum Immobilization in Alginate Coated with Chitosan and Gelatin on Antibacterial Activity, *Int. J. Biol. Macromol.*, **64**, 84-89, 2014.
  93. Chang D., Park K., and Famili A., Hydrogels for Sustained Delivery of Biologics to the Back of the Eye, *Drug Discov. Today*, **24**, 1470-1482, 2019.
  94. Cao Y., Zhang C., Shen W., Cheng Z., Yu L.L., and Ping Q., Poly(N-isopropylacrylamide)-Chitosan as Thermosensitive In Situ Gel-Forming System for Ocular Drug Delivery, *J. Control. Release*, **120**, 186-194, 2007.
  95. Yu Y., Xu S., Yu S., Li J., Tan G., Li S., and Pan W., A Hybrid Genipin-Cross-Linked Hydrogel/Nanostructured Lipid Carrier for Ocular Drug Delivery: Cellular, Ex Vivo, and In Vivo

- Evaluation, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **6**, 1543-1552, 2020.
96. Aslzad S., Savadi P., Abdolahinia E.D., Omidi Y., Fathi M., and Barar J., Chitosan/Dialdehyde Starch Hybrid In Situ Forming Hydrogel for Ocular Delivery of Betamethasone, *Mater. Today Commun.*, **33**, 104873, 2022.
  97. Shi H., Wang Y., Bao Z., Lin D., Liu H., Yu A., Lei L., Li X., and Xu X., Thermosensitive Glycol Chitosan-Based Hydrogel as a Topical Ocular Drug Delivery System for Enhanced Ocular Bioavailability, *Int. J. Pharm.*, **570**, 118688, 2019.
  98. Ghanavi M., Khoshandam A., Aslzad S., Fathi M., Barzegari A., Abdolahinia E.D., Adibkia K., Barar J., and Omidi Y., Injectable thermosensitive PEG-g-Chitosan Hydrogel for Ocular Delivery of Vancomycin and Prednisolone, *J. Drug Deliv. Technol.*, **83**, 104385, 2023.
  99. Martens T.F., Remaut K., Deschout H., Engbersen J.F., Hennink W.E., Van Steenberghe M.J., Demeester J., De Smedt S.C., and Braeckmans K., Coating Nanocarriers with Hyaluronic Acid Facilitates Intravitreal Drug Delivery for Retinal Gene Therapy, *J. Control. Release*, **202**, 83-92, 2015.
  100. Trombino S., Servidio C., Curcio F., and Cassano R., Strategies for Hyaluronic Acid-Based Hydrogel Design in Drug Delivery, *Pharmaceutics*, **11**, 407, 2019.
  101. Widjaja L.K., Bora M., Chan P.N.P.H., Lipik V., Wong T.T., and Venkatraman S.S., Hyaluronic Acid-Based Nanocomposite Hydrogels for Ocular Drug Delivery Applications, *J. Biomed. Mater. Res. A*, **102**, 3056-3065, 2014.
  102. Wu Y., Yao J., Zhou J., and Dahmani F.Z., Enhanced and Sustained Topical Ocular Delivery of Cyclosporine A in Thermosensitive Hyaluronic Acid-Based In Situ Forming Microgels, *Int. J. Nanomed.*, 3587-3601, 2013.
  103. Schramm C., Spitzer M.S., Henke-Fahle S., Steinmetz G., Januschowski K., and Heiduschka P., Geis-Gerstorfer J., Biedermann T., Bartz-Schmidt K.U., and Szurman P., The Cross-Linked Biopolymer Hyaluronic Acid as an Artificial Vitreous Substitute, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **53**, 613-621, 2012.
  104. Vandervoort J. and Ludwig A., Preparation and Evaluation of Drug-Loaded Gelatin Nanoparticles for Topical Ophthalmic Use, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **57**, 251-261, 2004.
  105. Shen C., Zhao X., Ren Z., Yang B., Wang X., Hu A., and Hu J., In Situ Formation of Injectable Gelatin Methacryloyl (GelMA) Hydrogels for Effective Intraocular Delivery of Triamcinolone Acetonide, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 4957, 2023.
  106. Liu W., Griffith M., and Li F., Alginate Microsphere-Collagen Composite Hydrogel for Ocular Drug Delivery and Implantation, *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, **19**, 3365-3371, 2008.
  107. Lin H.-R., Sung K., and Vong W.-J., In Situ Gelling of Alginate/Pluronic Solutions for Ophthalmic Delivery of Pilocarpine, *Biomacromolecules*, **5**, 2358-2365, 2004.
  108. Mandal S., Thimmasetty M.K., Prabhushankar G., and Geetha M., Formulation and Evaluation of an In Situ Gel-Forming Ophthalmic Formulation of Moxifloxacin Hydrochloride, *Int. J. Pharm. Investig.*, **2**, 78, 2012.
  109. Pandit J., Bharathi D., Srinatha A., Ridhurkar D., and Singh S., Long Acting Ophthalmic Formulation of Indomethacin: Evaluation of Alginate Gel Systems, *Indian. J. Pharm. Sci.*, **69**, 2007.
  110. Sultana Y., Aqil M., Ali A., and Zafar S., Evaluation of Carbopol-Methyl Cellulose Based Sustained-Release Ocular Delivery System for Pefloxacin Mesylate Using Rabbit Eye Model, *Pharm. Dev. Technol.*, **11**, 313-319, 2006.
  111. Silva M.M., Calado R., Marto J., Bettencourt A., Almeida A.J., and Gonçalves L.M., Chitosan Nanoparticles as a Mucoadhesive Drug Delivery System for Ocular Administration, *Mar. Drugs*, **15**, 370, 2017.
  112. Gambhire S., Bhalerao K., and Singh S., In Situ Hydrogel: Different Approaches to Ocular Drug Delivery, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **5**, 27-36, 2013.
  113. Dewan M., Bhowmik B., Sarkar G., Rana D., Bain M.K., Bhowmik M., and Chattopadhyay D., Effect of Methyl Cellulose on Gelation Behavior and Drug Release from Poloxamer Based Ophthalmic Formulations, *Int. J. Biol. Macromol.*, **72**, 706-710, 2015.
  114. Bain M.K., Bhowmik M., Ghosh S.N., and Chattopadhyay D., In Situ Fast Gelling Formulation of Methyl Cellulose for In Vitro Ophthalmic Controlled Delivery of Ketorolac Tromethamine, *J. Appl. Polym. Sci.*, **113**, 1241-1246, 2009.
  115. Nanda A., Das S., Sahoo R.N., Nandi S., Swain R., Pattanaik S., Das D., and Mallick S., Aspirin-Hydrogel Ocular Film for Topical Delivery and Ophthalmic Anti-inflammation, *J. Serb. Chem. Soc.*, **87**, 829-843, 2022.
  116. Chen J., Li Q., Xu J., Huang Y., Ding Y., Deng H., Zhao S., and Chen R., Study on Biocompatibility of Complexes of Collagen-Chitosan-Sodium Hyaluronate and Cornea, *Artif. Organs*, **29**, 104-113, 2005.
  117. Khan R. and Khan M.H., Use of Collagen as a Biomaterial: An



- Update, *J. Indian Soc. Periodontol.*, **17**, 539, 2013.
118. Liu W., Griffith M., and LI F., Alginate Microsphere-Collagen Composite Hydrogel for Ocular Drug Delivery and Implantation, *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, **19**, 3365-3371, 2008.
  119. Mi S., Chen B., Wright B., and Connon C.J., Plastic Compression of a Collagen Gel Forms a Much Improved Scaffold for Ocular Surface Tissue Engineering Over Conventional Collagen Gels, *J. Biomed. Mater. Res. A*, **95**, 447-453, 2010.
  120. Li Z., Cheng H., Ke L., Liu M., Wang C.G., Jun Loh X., Li Z., and Wu Y.L., Recent Advances in New Copolymer Hydrogel-Formed Contact Lenses for Ophthalmic Drug Delivery, *Chem. Nano Mat.*, **7**, 564-579, 2021.
  121. Ilochonwu B.C., van der Lugt S.A., Annala A., Di Marco G., Sampon T., Siepmann J., Siepmann F., Hennink W.E., and Vermonden T., Thermo-responsive Diels-Alder Stabilized Hydrogels for Ocular Drug Delivery of a Corticosteroid and an Anti-VEGF FAB Fragment, *J. Control. Release*, **361**, 334-349, 2023.
  122. Chegini S.P., Varshosaz J., Sadeghi H.M., Dehghani A., and Minaiyan M., Shear Sensitive Injectable Hydrogels of Cross-Linked Tragacanthic Acid for Ocular Drug Delivery: Rheological and Biological Evaluation, *Int. J. Biol. Macromol.*, **165**, 2789-2804, 2020.
  123. Sun J., Liu X., Lei Y., Tang M., Dai Z., Yang X., Yu X., Yu L., Sun X., and Ding J., Sustained Subconjunctival Delivery of Cyclosporine a Using Thermogelling Polymers for Glaucoma Filtration Surgery, *J. Mater. Chem. B*, **5**, 6400-6411, 2017.
  124. Al Khateb K., Ozhmukhametova E.K., Mussin M.N., Seilkhanov S.K., Rakhypbekov T.K., Lau W.M., and Khutoryanskiy V., In Situ Gelling Systems Based on Pluronic F127/Pluronic F68 Formulations for Ocular Drug Delivery, *Int. J. Pharm.*, **502**, 70-79, 2016.
  125. Morsi N., Ghorab D., Refai H., and Teba H., Ketorolac Tromethamine Loaded Nanodispersion Incorporated into Thermo-sensitive In Situ Gel for Prolonged Ocular Delivery, *Int. J. Pharm.*, **506**, 57-67, 2016.
  126. Sawant D., Dandagi P.M., and Gadad A.P., Formulation and Evaluation of Sparfloxacin Emulsomes-Loaded Thermo-sensitive In Situ Gel for Ophthalmic Delivery, *J. Sol-Gel Sci. Technol.*, **77**, 654-665-2016.
  127. Lihong W., Xin C., Yongxue G., Yiyang B., and Gang C., Thermo-responsive Ophthalmic Poloxamer/Tween/Carbopol In Situ Gels of a Poorly Water-Soluble Drug Fluconazole: Preparation and In Vitro-In Vivo Evaluation, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **40**, 1402-1414, 2014.
  128. Gadad A.P., Wadklar P.D., Dandghi P., and Patil A., Thermo-sensitive In Situ Gel for Ocular Delivery of Lomefloxacin, *Indian J. Pharm. Educ. Res.*, **50**, S96-105, 2016.
  129. Qian Y., Wang F., Li R., Zhang Q., and Xu Q., Preparation and Evaluation of In Situ Gelling Ophthalmic Drug Delivery System for Methazolamide, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **36**, 1340-1347, 2010.
  130. Asasutjarit R., Thanasanchokpibull S., Fuongfuchat A., and Veeranondha S., Optimization and Evaluation of Thermo-responsive Diclofenac Sodium Ophthalmic In Situ Gels, *Int. J. Pharm.*, **411**, 128-135, 2011.
  131. Ammar H., Salama H., Ghorab M., and Mahmoud A., Development of Dorzolamide Hydrochloride In Situ Gel Nanoemulsion for Ocular Delivery, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **36**, 1330-1339, 2010.
  132. Wu H., Liu Z., Peng J., Li L., Li N., Li J., and Pan H., Design and Evaluation of Baicalin-Containing In Situ pH-Triggered Gelling System for Sustained Ophthalmic Drug Delivery, *Int. J. Pharm.*, **410**, 31-40, 2011.
  133. Upadhyay P., Kumar M., and Pathak K., Norfloxacin Loaded pH Triggered Nanoparticulate In-Situ Gel for Extraocular Bacterial Infections: Optimization, Ocular Irritancy and Corneal Toxicity, *Iran J. Pharm. Res.*, **15**, 3-22, 2016.
  134. Gupta S. and Vyas S.P., Carbopol/Chitosan Based pH Triggered In Situ Gelling System for Ocular Delivery of Timolol Maleate, *Sci. Pharm.*, **78**, 959-976, 2010.
  135. Pang X., Li J., Pi J., Qi D., Guo P., Li N., Wu Y., and Liu Z., Increasing Efficacy and Reducing Systemic Absorption of Brimonidine Tartrate Ophthalmic Gels in Rabbits, *Pharm. Dev. Technol.*, **23**, 231-239, 2018.
  136. Kanoujia J., Sonker K., Pandey M., Kymonil K.M., and Saraf S.A., Formulation and Characterization of a Novel pH-Triggered In-Situ Gelling Ocular System Containing Gatifloxacin, *Int. Curr. Pharm. J.*, **1**, 43-49, 2012.
  137. Sheikh A.A., Development and Characterization of Novel In Situ Gel of Moxifloxacin Hydrochloride, *Asian J. Pharm. Sci.*, **11**, 2017.
  138. Liu Z., Li J., Nie S., Liu H., Ding P., and Pan W., Study of an Alginate/HPMC-Based In Situ Gelling Ophthalmic Delivery System for Gatifloxacin, *Int. J. Pharm.*, **315**, 12-17, 2006.
  139. Liu Z., Yang X.G., Li X., Pan W., and Li J., Study on the Ocular



- Pharmacokinetics of Ion-Activated In Situ Gelling Ophthalmic Delivery System for Gatifloxacin by Microdialysis, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **33**, 1327-1333, 2007.
140. Fernández-Ferreiro A., Bargiela N.F., Varela M.S., Martínez M.G., Pardo M., Ces A.P., Mendez J.B., Barcia M.G., Lamas M.J., and Otero-Spinar F.J., Cyclodextrin-Polysaccharide-Based, In Situ-Gelled System for Ocular Antifungal Delivery, *Beilstein J. Org. Chem.*, **10**, 2903-2911, 2014.
141. Morsi N., Ibrahim M., Refai H., and El Sorogy H., Nanoemulsion-Based Electrolyte Triggered In Situ Gel For Ocular Delivery of Acetazolamide, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **104**, 302-314, 2017.
142. Tayel S.A., El-Nabarawi M.A., Tadros M.I., and Abd-Elsalam W.H., Promising Ion-Sensitive In Situ Ocular Nanoemulsion Gels of Terbinafine Hydrochloride: Design, In Vitro Characterization and In Vivo Estimation of the Ocular Irritation and Drug Pharmacokinetics in the Aqueous Humor of Rabbits, *Int. J. Pharm.*, **443**, 293-305, 2013.
143. Rupenthal I.D., Alany R.G., and Green C.R., Ion-Activated In Situ Gelling Systems for Antisense Oligodeoxynucleotide Delivery to the Ocular Surface, *Mol. Pharmaceutics*, **8**, 2282-2290, 2011.
144. Gupta H., Aqil M., Khar R., Ali A., Bhatnagar A., and Mittal G., An Alternative In Situ Gel-Formulation of Levofloxacin Eye Drops for Prolong Ocular Retention, *J. Pharm. Bioallied Sci.*, **7**, 9, 2015.
145. Gupta H., Velpandian T., and Jain S., Ion- and pH-Activated Novel In-Situ Gel System for Sustained Ocular Drug Delivery, *J. Drug Target.*, **18**, 499-505, 2010.
146. Başaran B. and Bozkir A., Thermosensitive and pH Induced In Situ Ophthalmic Gelling System for Ciprofloxacin Hydrochloride: Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin Complex, *Acta Pol. Pharm.*, **69**, 1137-1147, 2012.
147. Patel N., Nakrani H., Raval M., and Sheth N., Development of Loteprednol Etabonate-Loaded Cationic Nanoemulsified In-Situ Ophthalmic Gel for Sustained Delivery and Enhanced Ocular Bioavailability, *Drug Deliv.*, **23**, 3712-3723, 2016.
148. Gan L., Gan Y., Zhu C., Zhang X., and Zhu J., Novel Microemulsion In Situ Electrolyte-Triggered Gelling System for Ophthalmic Delivery of Lipophilic Cyclosporine A: In Vitro and In Vivo Results, *Int. J. Pharm.*, **365**, 143-149, 2009.
149. Singh J., Chhabra G., and Pathak K., Development of Acetazolamide-Loaded, pH-Triggered Polymeric Nanoparticulate In Situ Gel for Sustained Ocular Delivery: In Vitro. Ex Vivo Evaluation and Pharmacodynamic Study, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **40**, 1223-1232, 2014.
150. Liu R., Sun L., Fang S., Wang S., Chen J., Xiao X., and Liu C., Thermosensitive In Situ Nanogel as Ophthalmic Delivery System of Curcumin: Development, Characterization, In Vitro Permeation and In Vivo Pharmacokinetic Studies, *Pharm. Dev. Technol.*, **21**, 576-582, 2016.
151. Keino H., Horie S., and Sugita S., Immune Privilege and Eye-Derived T-Regulatory Cells, *J. Immunol. Res.*, **2018**, 2018.
152. Kirchof S., Goepferich A.M., and Brandl F.P., Hydrogels in Ophthalmic Applications, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **95**, 227-238, 2015.
153. Huhtala A., Pohjonen T., Salminen L., Salminen A., Kaarniranta K., and Uusitalo H., In Vitro Biocompatibility of Degradable Biopolymers in Cell Line Cultures from Various Ocular Tissues: Direct Contact Studies, *J. Biomed. Mater. Res. A*, **83**, 407-413, 2007.
154. Short B.G., Safety Evaluation of Ocular Drug Delivery Formulations: Techniques and Practical Considerations, *Toxicol. Pathol.*, **36**, 49-62, 2008.
155. Lai J.Y., Biocompatibility of Chemically Cross-Linked Gelatin Hydrogels for Ophthalmic Use, *J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, **21**, 1899-1911, 2010.
156. Lai J.Y., Ma D.H.K., Cheng H.Y., Sun C.C., Huang S.J., Li Y.T., and Hsieh G.H., Ocular Biocompatibility of Carbodiimide Cross-Linked Hyaluronic Acid Hydrogels for Cell Sheet Delivery Carriers, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **21**, 359-376, 2010.
157. Postnikoff C.K., Pintwala R., Williams S., Wright A.M., Hileeto D., and Gorbet M.B., Development of a Curved, Stratified, In Vitro Model to Assess Ocular Biocompatibility, *PLOS One*, **9**, e96448, 2014.
158. Lee S.S., Hughes P., Ross A.D., and Robinson M.R., Biodegradable Implants for Sustained Drug Release in the Eye, *Pharm. Res.*, **27**, 2043-2053, 2010.
159. Dua H.S., Faraj L.A., Said D.G., Gray T., and Lowe J., Human Corneal Anatomy Redefined: A Novel Pre-Descemet's Layer (Dua's layer), *Ophthalmology*, **120**, 1778-1785, 2013.
160. Van Tomme S.R., Storm G., and Hennink W.E., In Situ Gelling Hydrogels for Pharmaceutical and Biomedical Applications, *Int. J. Pharm.*, **355**, 1-18, 2008.
161. Hamidi M., Azadi A., and Rafiei P., Hydrogel Nanoparticles

- in Drug Delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **60**, 1638-1649, 2008.
162. Ameeruzzafar Ali J., Fazil M., Qumbar M., Khan N., and Ali A., Colloidal Drug Delivery System: Amplify the Ocular Delivery, *Drug Deliv.*, **23**, 700-716, 2016.
163. Chaudhari P., Shetty D., and Lewis S.A., Recent Progress in Colloidal Nanocarriers Loaded In Situ Gel in Ocular Therapeutics, *J. Drug Deliv. Technol.*, **71**, 103327, 2022.
164. Li S., Chen L., and Fu Y., Nanotechnology-Based Ocular Drug Delivery Systems: Recent Advances and Future Prospects, *J. Nanobiotechnol.*, **21**, 1-39, 2023.
165. Yousry C., Elkheshen S.A., El-Laithy H.M., Essam T., and Fahmy R.H., Studying the Influence of Formulation and Process Variables on Vancomycin-Loaded Polymeric Nanoparticles as Potential Carrier for Enhanced Ophthalmic Delivery, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **100**, 142-154, 2017.
166. Pakzad Y., Fathi M., Omidi Y., Zamanian A., and Mozafari M., 21- Nanotechnology for Ocular and Optic Drug Delivery and Targeting, In *Nanoengineered Biomaterials for Advanced Drug Delivery*, Elsevier, Mozafari M. (Ed.), 499-523, 2020.
167. Kumar D., Jain N., Gulati N., and Nagaich U., Nanoparticles Laden In Situ Gelling System for Ocular Drug Targeting, *J. Adv. Pharm.*, **4**, 9, 2013.
168. Kabiri M., Kamal S.H., Pawar S.V., Roy P.R., Derakhshandeh M., Kumar U., Hatzikiriakos S.G., Hossain S., and Yadav V.G., A Stimulus-Responsive, In Situ-Forming, Nanoparticle-Laden Hydrogel for Ocular Drug Delivery, *Drug Deliv. Transl. Res.*, **8**, 484-495, 2018.
169. Hsu X.-L., Wu L.C., Hsieh J.Y., and Huang Y.Y., Nanoparticle-Hydrogel Composite Drug Delivery System for Potential Ocular Applications, *Polymers*, **13**, 642, 2021.
170. Sathali A.H. and Sangeetha T., Formulation and Evaluation of Ocular Niosomal In Situ Gel of Levofloxacin Hemihydrates, *J. Pharm. Res.*, **4**, 4331-4337, 2011.
171. De Luca I., Di Cristo F., Conte R., Peluso G., Cerruti P., and Calarco A., In-Situ Thermoresponsive Hydrogel Containing Resveratrol-Loaded Nanoparticles as a Localized Drug Delivery Platform for Dry Eye Disease, *Antioxidants*, **12**, 993, 2023.
172. Spierer O. and O'Brien T.P., Endothelial Keratoplasty Combined with Cataract Surgery or Alone Using Polyethylene Glycol Hydrogel Sealant for Closure of Corneal Incisions, *J. Cataract. Refract. Surg.*, **41**, 492-496, 2015.
173. Fang G., Yang X., Wang Q., Zhang A., and Tang B., Hydrogels-Based Ophthalmic Drug Delivery Systems for Treatment of Ocular Diseases, *Mater. Sci. Eng. C*, **127**, 112212, 2021.
174. Chowhan A. and Giri T.K., Polysaccharide as Renewable Responsive Biopolymer for In Situ Gel in the Delivery of Drug through Ocular Route, *Int. J. Biol. Macromol.*, **150**, 559-572, 2020.