

## Temperature-Responsive Hydrogels: Materials, Mechanisms and Biological Applications

Roghayyeh Marefat Seyedlar, Mohammad Imani\*, Mohammad Atai,  
and Azizollah Nodehi

Iran Polymer and Petrochemical Institute, P.O. Box: 14975-112, Tehran, Iran

Received: 11 October 2017, accepted: 28 July 2018

### ABSTRACT

During the last decades, an increasing attention has been paid to pharmaceutical and biomedical applications of aqueous polymeric solutions which respond in accordance to the changes in their environmental conditions i.e., stimuli by turning into in situ forming hydrogels. Of all the stimuli-responsive hydrogels, temperature-responsive solutions have been widely investigated due to their simplicity, applicability and relatively high frequency of temperature-responsiveness, in situ gelling polymeric (natural or synthetic) systems. In contrast with the conventional hydrogels, in situ forming temperature-responsive hydrogels can form under physiological conditions and preserve their morphological integrity for a definite time course. Using the materials makes it easier to formulate pharmaceutical formulations by mixing polymer and drug, and also improve the dissolution of hydrophobic drugs with low molecular weight. Due to the simplicity of the pharmaceutical formulation by simple solution mixing, biocompatibility and convenient usage these materials can be used in biomedical and pharmaceutical fields for tissue engineering, solubilizing of sparingly soluble drug molecules, controlled delivery of drugs and biomacromolecules, such as proteins and genes. In this review, temperature-responsive hydrogels are studied regarding their classification, applications and thermodynamics. Moreover, temperature-responsiveness mechanisms, polymeric gels, recent advances in surface, hydrogel and molecular design and biomedical application are investigated. Also, this review focuses on recent investigation based on the designs of temperature-responsive micelles and intelligent bioconjugates. Finally, limitations and potentials of applications of the temperature-responsive in situ forming hydrogels have been reported. The reported information in this paper are necessary to design and develop a desirable temperature-responsive hydrogels with different characteristics and applications.

#### Keywords:

reversible hydrogels,  
in situ gelling,  
critical solution  
temperature,  
sol-gel transition,  
aqueous polymeric  
solution

(\*)To whom correspondence should be addressed.

E-mail: [m.imani@ippi.ac.ir](mailto:m.imani@ippi.ac.ir)

#### Please cite this article using:

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.

# هیدروژل‌های پاسخگو به دما: مواد، سازوکارها و کاربردهای زیستی

رقیه معرفت سیدلر، محمد ایمانی\*، محمد عطایی، عزیزاله نودهی

تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، صندوق پستی ۱۱۲-۱۴۹۷۵

دریافت: ۱۳۹۶/۷/۱۹، پذیرش: ۱۳۹۷/۵/۶

مجله علوم و تکنولوژی پلیمر،

سال سی و یکم، شماره ۳،

صفحه ۲۳۷-۲۱۱، ۱۳۹۷

ISSN: 1016-3255

Online ISSN: 2008-0883

DOI: 10.22063/JIPST.2018.1581

## چکیده

در چند دهه اخیر، توجه بسیاری به کاربردهای دارویی و زیست‌پزشکی پلیمرهایی جلب شده است که محلول آبی آن‌ها بتواند در پاسخ به محرک‌های حاصل از تغییر شرایط محیطی درجا، هیدروژل تشکیل دهد. از این میان، محلول‌های پلیمری ژل‌شونده در اثر دما به دلیل سادگی، کاربردی بودن و فراوانی نسبی سامانه‌های پلیمری (طبیعی و سنتزی) ژل‌شونده در پاسخ به تغییر دما بیشتر بررسی و گزارش شده‌اند. برخلاف هیدروژل‌های مرسوم، هیدروژل‌هایی که در اثر محرک دما درجا تشکیل می‌شوند، در شرایط فیزیولوژی امکان تشکیل دارند و می‌توانند یکپارچگی توده خود را در دوره زمانی معین حفظ کنند. کاربرد چنین موادی توسعه فرمول‌بندی‌های دارویی با اختلاط محلول پلیمر و دارو را ساده‌تر می‌کند و می‌توان با استفاده از آن‌ها انحلال داروهای آب‌گریز با وزن مولکولی کم را بهبود داد. به علت آسانی فرمول‌بندی محصولات دارویی با انجام فرایند ساده اختلاط دارو(ها) با این مواد، زیست‌سازگاری و امکان کاربردهای فراوان می‌توان از آن‌ها در زمینه‌های پزشکی و دارویی با هدف مهندسی بافت، انحلال داروهای کم‌محلول و رهایش کنترل‌شده داروها و درشت‌مولکول‌های زیستی مانند پروتئین‌ها و ژن‌ها بهره برد. در این مقاله، هیدروژل‌های حساس به دما به لحاظ طبقه‌بندی، کاربرد و ترمودینامیک تشکیل مطالعه شده‌اند. افزون بر این، سازوکار پاسخگویی هیدروژل‌ها به دما، پلیمرهای ژل‌شونده، پیشرفت‌های اخیر در طراحی مولکولی، سطوح و هیدروژل و نیز کاربردهای زیستی آن‌ها بررسی شده است. همچنین، مطالعات اخیر در زمینه میسل‌ها و مزدوج‌های زیستی هوشمند مرور شده است. در نهایت، محدودیت‌ها و قابلیت‌های کاربرد هیدروژل‌های حساس به دما در تشکیل‌شونده درجا گزارش شده است. اطلاعات گزارش شده در این مقاله برای طراحی و توسعه سامانه‌های ژلی پاسخگو به دما با کاربرد و خواص مختلف ضروری است.

## واژه‌های کلیدی

هیدروژل‌های برگشت‌پذیر،  
ژل شدن درجا،  
دمای بحرانی انحلال،  
انتقال سل-ژل،  
محلول آبی پلیمر

\* مسئول مکاتبات، پیام‌نگار:

[m.imani@ippi.ac.ir](mailto:m.imani@ippi.ac.ir)

## فهرست مطالب

مقدمه	۲۱۳
هیدروژل‌های پاسخگو به محرک	۲۱۴
هیدروژل‌های پاسخگو به دما	۲۱۵
دمای بحرانی انحلال	۲۱۶
نقطه ابری شدن	۲۱۶
روش‌های بررسی تشکیل فازهای سل و ژل	۲۱۸
پلیمرهای ژل‌شونده و کاربردهای آن	۲۱۸
رهایش دارو	۲۲۰
کشت بافت	۲۲۰
غشاها و حسگرها	۲۲۰
ترمودینامیک LCST	۲۲۱
اثر آب‌گریزی	۲۲۱
ژل‌های برگشت پذیر دمایی: طراحی براساس ترمودینامیک	۲۲۱
پیشرفت‌های اخیر در طراحی مولکولی	۲۲۳
پاسخگویی به دما	۲۲۳
طراحی مولکولی برای تنظیم LCST	۲۲۴
طراحی هیدروژل‌ها	۲۲۴
طراحی میسل برپایه توازن دو محیط دوستی	۲۲۷
طراحی میسل‌های پاسخگو به دما برپایه LCST	۲۲۸
طراحی سطوح	۲۲۹
طراحی مزدوج‌های زیستی هوشمند	۲۳۰
محدودیت‌ها	۲۳۰
نتیجه‌گیری	۲۳۱
مراجع	۲۳۱

## مقدمه

ساختار شبکه‌ای سه‌بعدی ساخته‌شده از واحدهایی که به روشی ویژه به هم اتصال یافته و درون حلال متورم می‌شوند، تعریفی پذیرفته شده و کلی برای توپولوژی ژل‌ها به‌شمار می‌آید. به‌عنوان اصل، فقط سامانه‌هایی که جزء اصلی آن‌ها حلال است، به‌عنوان ژل شناخته می‌شوند [۱]. گرچه در برخی موارد تشخیص حالت‌های محلول (سل) از جامد (ژل) دشوار است، اما Hermans ژل را به‌عنوان سامانه‌ای با خواص مکانیکی جامدات، شامل حداقل دو ترکیب متصل به هم، تعریف کرده است. اصلی‌ترین خاصیت ژل‌ها سفتی آن‌هاست که با معیار مدول استاتیک (ایستا) و دینامیک (پویا) توصیف می‌شود [۲]. هیدروژل شامل شبکه‌ای سه‌بعدی از زنجیرهای پلیمری آب‌دوست

است که بخشی از آن در مولکول‌های آب حل می‌شوند و بخش‌های دیگر آن به روش فیزیکی یا شیمیایی به یکدیگر اتصال عرضی یافته‌اند. وجود چنین ساختارهایی به بروز خواص جالبی در ماده مانند تورم و جذب مقدار زیادی آب منجر می‌شود. در حالی که این مواد انحلال‌پذیری در همان محیط آبی را ندارند و بنابراین ساختار فیزیکی سه‌بعدی آن‌ها به‌خوبی پایدار باقی می‌ماند [۱].

هیدروژل‌های پلیمری اولین بار در سال ۱۹۵۰ [۳]، پس از انتشار گزارشی درباره انتقال فاز در پلیمرهای حساس به pH، مورد توجه قرار گرفتند، به‌طوری‌که در دهه‌های اخیر، تعداد مقالات چاپ شده در این زمینه به‌طور تصاعدی رو به افزایش است [۴]. سپس، Coover و همکاران [۵] در سال ۱۹۵۳ اولین N-ایزوپروپیل‌آکریل‌آمید (NIPAAm) را سنتز کردند. Heskings و همکاران [۶] در سال ۱۹۶۰ اثر محرک خارجی را بر پلیمرهای خاص مطالعه کردند. آن‌ها نشان دادند، دمای انحلال بحرانی کمتر (LCST) برای N-ایزوپروپیل‌آکریل‌آمید در شرایط استاندارد ۳۲°C است و در این دما یک انتقال فاز از حالت آب‌دوست به آب‌گریز وجود دارد. در اوایل دهه ۱۹۵۰، Wichterle و همکاران [۷] طراحی جدیدی از زیست‌مواد را برای کاربرد در چشم‌پزشکی پیشنهاد دادند. بر این اساس، آن‌ها در سال ۱۹۵۳ اولین هیدروژل را از کوپلیمر شدن هیدروکسی اتیل متاکریلات با اتیلن دی‌متاکریلات سنتز کردند. این هیدروژل‌ها در کاربردهای تجاری مانند عدسی‌های تماسی و مواد کاشتینه به دلیل زیست‌سازگاری زیاد آن‌ها در کاربردهای بالینی بسیار مفید هستند. اولین مطالعات در زمینه زیست‌سازگاری هیدروژل‌ها در سال ۱۹۵۹ منتشر شد و در ادامه عدسی‌های تماسی نرم با لبه نازک با استفاده از هیدروژل‌ها توسعه یافتند [۸-۱۰].

براساس نظر Hoffman، مقدار آب حبس‌شده در شبکه هیدروژل می‌تواند از یک دهم تا چند صد برابر وزن زروژل (xerogel) اولیه (شبکه پلیمری در حالت بدون آب) تغییر کند [۱۱، ۱۲]. ظرفیت نگهداری آب در هیدروژل‌ها به تعداد گروه‌های عاملی آب‌دوست (آمینو، کربوکسیل و هیدروکسی) و چگالی اتصالات عرضی آن‌ها وابسته است. دسته‌بندی هیدروژل‌ها می‌تواند بر اساس منشأ آن‌ها (ژل‌های سنتزی یا طبیعی)، ماهیت اتصالات عرضی (ژل‌های فیزیکی یا شیمیایی)، ماهیت شبکه پلیمری (هوموپلیمر، کوپلیمر، شبکه‌های دوگانه یا درهم‌نفوذکننده)، وجود حفره‌ها (انواع همگن (شفاف) یا دارای حفره‌های میکرو و ماکرو) و زیست‌تخریب‌پذیری آن‌ها (تخریب‌پذیر و تخریب‌ناپذیر) انجام شود [۱۱، ۱۳].

همان‌طور که اشاره شد، ژل‌های پلیمری بسته به سازوکاری که واحدهای شبکه را به هم متصل می‌کند، به دو دسته ژل‌های فیزیکی و

بین زنجیره‌های پلیمر یا برهم‌کنش بین زنجیره‌های پلیمر با حلال را تغییر می‌دهند که به صورت پاسخ بروز خارجی می‌یابد. محرک‌های فیزیکی مثل دما، فشار، نور، امواج فراصوت، میدان‌های مغناطیسی و الکتریکی و تنش‌های مکانیکی نیز با اثرگذاری بر سطوح مختلف انرژی، برهم‌کنش‌های مولکولی در نقاط بحرانی را تغییر می‌دهند [۱۶، ۱۷].

پاسخ هیدروژل‌های پاسخگو به محرک می‌تواند به شکل تغییرات ابعادی باشد که متأثر از تغییرات رخ داده در آب‌دوستی و آب‌گریزی ساختار مولکولی زنجیره‌های متورم آن‌هاست. ساختار شبکه‌ای این هیدروژل‌ها دارای بخش‌های پاسخگو به محرک در طول زنجیره‌های پلیمر است که مطابق تغییر در سطح محرک، پدیده‌های تورم و واتورم (deswelling) را باعث می‌شوند. انواع دیگری از هیدروژل‌های پاسخگو به محرک، در نتیجه تماس با محرک‌های محیطی می‌توانند به‌طور برگشت‌پذیر به محلول تبدیل شوند و با تغییر در الگوی برهم‌کنش‌های آب‌گریز در نواحی شبکه‌ای شده، انتقالات سل-ژل نشان دهند. بنابراین، این نوع از هیدروژل‌های پاسخگو به محیط، به جای تغییر ابعاد، انتقالات فازی نشان می‌دهند که در کاربردهایی مثل هیدروژل‌های تزریق‌پذیر یا تشکیل‌شونده درجا مفید هستند [۱۸، ۱۹].

تشکیل شبکه ژلی درجا با روش پلیمرشدن نوری (شیمیایی) یا در اثر انتقالات فازی (فیزیکی) یکی از گرایش‌های جدید در زمینه ژل‌هاست [۲۱-۱۹]. تشکیل هیدروژل درجا، کاربرد آن‌ها را در رهایش داروهای درشت‌مولکول و مهندسی بافت میسر کرده است. این سامانه‌های محلولی که بدون هیچ واکنش شیمیایی یا محرک خارجی از راه انتقالات ساده فازی (انتقال سل-ژل) در آب به ژل تبدیل می‌شوند، سادگی و ایمنی لازم برای کاربردهای درون‌تنی را فراهم می‌سازند [۲۴-۲۲].

میسل‌های پلیمری نوع دیگری از سامانه‌های پلیمری پاسخگو به محرک هستند که از تراکم بخش‌های دو محیط‌دوست (amphiphilic) ایجاد می‌شوند. میسل‌های پاسخگو به محرک با دو روش طراحی می‌شوند. در روش اول، در اثر اعمال محرک (به‌ویژه دما) تعادل بین آب‌دوستی و آب‌گریزی در بخش‌های دو محیط‌دوست موجود در ساختار تغییر می‌کند که این تغییر خود را به شکل تغییرات میسل‌شدن (micellization) -تخریب میسل (demucellization) بروز می‌دهد. در روش دوم، یک یا هر دو جزء بخش‌های آب‌گریز و آب‌دوست با اجزای پاسخگو به محرک جایگزین می‌شوند که به ایجاد پوسته بیرونی یا هسته درونی پاسخگو به محرک در ساختار میسل منجر می‌شود. با وجود این، تفکیک این ساختارهای میسل از هیدروژل‌های برگشت‌پذیر دارای ابهام است، زیرا میسل‌ها در بیشتر از غلظتی ویژه (غلظت ژل‌شدن میسل) به هیدروژل تبدیل

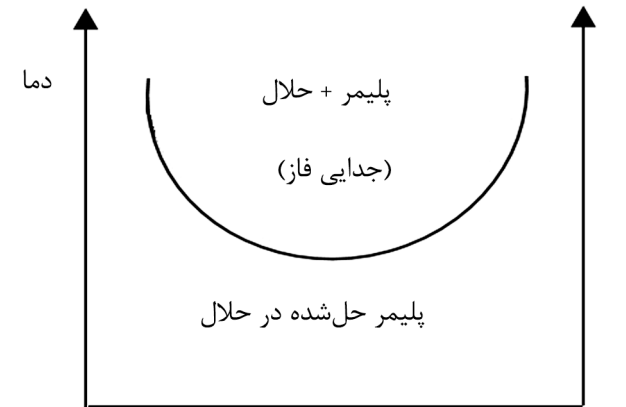
شیمیایی تقسیم‌بندی می‌شوند [۱۴]. اتصالات بین زنجیره‌ها در ژل‌های شیمیایی ناشی از وجود پیوندهای کووالانسی است. پیوندهای کووالانسی، اتصالات بسیار قوی به لحاظ انرژی پیوند هستند و ناحیه اتصال، ابعادی در حد اندازه واحد مونومری دارد. از این‌رو، در مدل‌های توسعه‌یافته توسط فلوری می‌توان آن‌ها را به‌عنوان اتصالات نقطه‌ای در نظر گرفت. این ژل‌ها به لحاظ رفتار گرمایی، برگشت‌ناپذیر دمایی به‌شمار می‌آیند، یعنی گرم کردن آن‌ها پس از حدی فقط به شکستن پیوندهای کووالانسی منجر شده و بنابراین، این ژل‌ها به‌طور برگشت‌ناپذیر تخریب می‌شوند [۱۴].

در ژل‌های فیزیکی، اتصال بین زنجیره‌های پلیمری به واسطه برهم‌کنش‌های ضعیف بین‌مولکولی مانند نیروهای واندروالسی، برهم‌کنش‌های ضعیف آب‌گریز، برهم‌کنش‌های قطبی یا پیوندهای هیدروژنی برقرار می‌شود. ضعیف بودن ذاتی این نیروها خود را در انرژی پیوندی (حدود ۳ kcal/mol تا ۸ kcal/mol در مقایسه با ۱۵۰ kcal/mol تا ۱۸۰ kcal/mol برای پیوندهای کووالانسی) نشان می‌دهد و به دو نتیجه عمده منجر می‌شود [۱۴]:

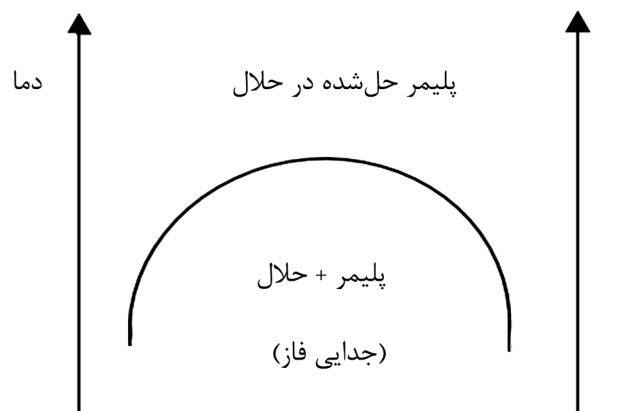
- برای پایداری ساختار شبکه، پیوندهای واندروالسی باید اثر مشارکتی داشته باشند، یعنی نواحی اتصال به حالت نقطه‌ای باشند و ناحیه گسترده‌ای را شامل شود.
- نیروهای دخیل در برهم‌کنش‌های واندروالسی تابعی از دما هستند. این ویژگی باعث شده که ژل‌های فیزیکی، برگشت‌پذیر دمایی نیز نامیده شوند.

## هیدروژل‌های پاسخگو به محرک

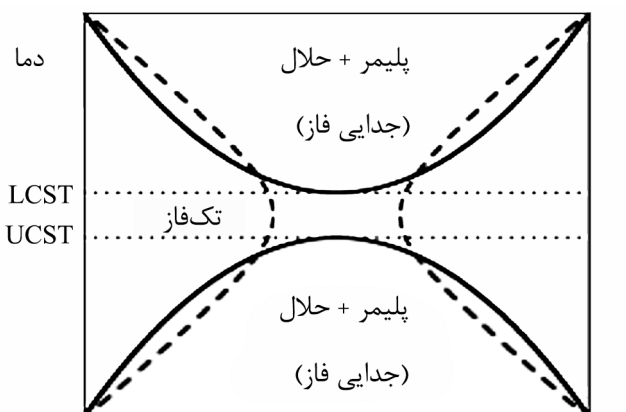
پلیمرهای پاسخگو به محرک (stimuli-responsive) در پاسخ به تغییرات شرایط محیطی، تغییرات فیزیکی و شیمیایی ناگهانی نشان می‌دهند. این نوع پلیمرها با اسامی دیگری مانند هوشمند (smart or intelligent)، یا حساس به محیط (environmentally sensitive polymer) نیز نامیده می‌شوند [۱۵، ۱۶]. عملکرد مواد هوشمند دارای سه بخش اصلی دریافت تغییر در شرایط محیطی، فراورش اطلاعات دریافتی و در نهایت ارائه پاسخ در برابر محرک است [۱۷]. هیدروژل‌های پلیمری مواد هوشمند بی‌نظیری هستند که محرک‌ها را شناسایی می‌کنند و در پاسخ، صورت‌بندی زنجیر خود را تغییر می‌دهند. این محرک‌ها به دو دسته کلی محرک‌های فیزیکی و شیمیایی دسته‌بندی می‌شوند. محرک‌های شیمیایی از قبیل pH وجود گونه‌های یونی یا عوامل شیمیایی در سطح مولکولی برهم‌کنش



۱۰۰ درصد مولی پلیمر حل شده  
(الف)



۱۰۰ درصد مولی پلیمر حل شده  
(ب)



۱۰۰ درصد مولی پلیمر حل شده  
(ج)

شکل ۱- نمودار تغییرات فاز پلیمرهای با رفتار گرمایی محلولی: (الف) LCST، (ب) UCST و (ج) UCST و LCST، (منحنی خطی باینودال و نقطه چین اسپینودال است) [۳۲].

می‌شوند [۱، ۲۵]. سامانه‌های پاسخگو به تغییرات دمایی نوعی از سامانه‌های هوشمند هستند که کاربردهای زیستی گسترده‌ای دارند. به‌عنوان مثال، اگر محلولی از پلیمر در دمای معمول محیط به شکل مایعی روان باشد و بتواند در دمای بدن به ژل تبدیل شود، قابلیت زیادی برای کاربردهای زیستی درون‌تنی خواهد یافت. افزون بر این، بارگذاری دارو در چنین سامانه‌ای به‌سادگی با اختلاط دارو با فرمول‌بندی پلیمری در حالت مایع انجام می‌شود. رهایش دارو از سامانه پس از تشکیل ژل هم تابع قانون اثر جرم و با سازوکار نفوذ و احتمالاً تخریب هم‌زمان شبکه خواهد بود. برخی از سامانه‌های پلیمری، ترکیبی از سازوکارهای پاسخگو به دو محرک یا بیشتر را در پلیمر نشان می‌دهند. برای مثال پلیمرهای حساس به دما ممکن است، به تغییرات pH نیز حساس باشند که با نام سامانه‌های پلیمری پاسخگوی دوگانه (dual responsive polymer systems) نامیده می‌شوند [۲۶، ۲۷]. در این سامانه‌های پلیمری در دمای بدن (محرک اول) پلیمر به حالت ژل در می‌آید و در اثر تغییرات محرک دوم نیز تحریک می‌شوند و دارو را آزاد می‌کنند [۲۸].

سامانه‌های پلیمری پاسخگو به چنین محرک‌هایی می‌توانند کاربردهای زیستی گسترده‌ای در حسگرها، رهایش دارو و سوانگاری داشته باشند [۱۵، ۱۸، ۲۹]. کاربرد سامانه‌های رهایش دارو بر پایه مواد پاسخگو به محرک روش جدیدی برای کنترل رهایش دارو در مدت زمان طولانی است و می‌تواند گزینه مناسبی برای دارورسانی در درمان بیماری‌های مزمنی باشد که به تجویز مکرر دارو نیاز دارند [۳۰]. موضوع بحث این مقاله هیدروژل‌هایی است که به تغییرات دمایی پاسخ می‌دهند و هنگام تزریق آن‌ها به بدن در اثر افزایش دمای محلول (از دمای محیط به دمای بدن) ژل تشکیل می‌شود. در این مطالعه، سعی بر آن است که جمع‌بندی کلی درباره این نوع هیدروژل‌ها و کاربرد آن‌ها در زمینه‌های زیستی ارائه شود.

### هیدروژل‌های پاسخگو به دما

دما از محرک‌های مرسوم در طراحی سامانه‌های پاسخگو به محیط است که نسبت به سایر محرک‌ها بیشترین گزارش‌های علمی را به خود اختصاص داده است [۱]. این ویژگی نه تنها به دلیل آسانی نسبی تغییر و پایش دما به‌عنوان محرک است، بلکه اعمال آن در هر دو شرایط درون‌تنی و برون‌تنی به‌سادگی امکان‌پذیر است. همچنین، دمای بدن جانوران خونگرم معین و پایدار بوده و در مطالعات حیوانی به‌راحتی کنترل‌شدنی است [۳۱]. برای مثال، در شرایط برون‌تنی از ظروف پاسخگو به دما (temperature responsive dishes) برای انجام روش‌های دست‌کاری سطوح سلولی استفاده می‌شود یا میسل‌ها و

نمونه‌ای از این رفتارها در ژل‌های آگار، ژلاتین، ترکیب پلی‌استیرن با پلی‌ایزوپرن، پلی‌بوتادی‌ان یا پلی ( $\alpha$ -متیل استیرن) مشاهده می‌شود. سازوکار تشکیل این ژل‌ها تبدیل کلاف به مارپیچ یا بلوری شدن است. با تغییر ترکیب درصد اجزا و دما، شکل‌شناسی در سامانه‌های دارای ترکیبی از پلیمرها تغییر می‌کند. شکل ۱-ج نمودار فاز سامانه دوتایی با دو دمای بحرانی LCST و UCST را نشان می‌دهد. در این نمودار فازی چهار ناحیه مختلف سازگاری وجود دارد: ناحیه امتزاج‌پذیر تک‌فازی بین منحنی‌های باینودال، چهار ناحیه نیمه‌پایدار بین دو منحنی باینودال و اسپینودال و دو ناحیه ناسازگار که با منحنی اسپینودال مجزا شده‌اند. منحنی باینودال به تعادل بین دو ناحیه امتزاج‌پذیر (تک‌فازی) و نیمه‌پایدار مربوط است. منحنی اسپینودال، نواحی ناپایدار (دوفازی) و نیمه‌پایدار را از هم جدا می‌کند. در این ناحیه منحنی انرژی آزاد برحسب ترکیب درصد از مقادیر مثبت به منفی تغییر می‌کند و مقدار مشتق دوم  $\Delta G_{mix}$  صفر است. محل تقاطع این منحنی‌ها نقاط بحرانی است. فاز با تغییر ترکیب درصد، دما یا فشار تغییر می‌کند. هنگامی که سامانه دوتایی از ناحیه تک‌فازی به نیمه‌پایدار وارد می‌شود، سازوکارهایی مانند بلورینگی، هسته‌زایی آهسته، سپس رشد نواحی دوفازی در حال انجام شدن است. در ناحیه اسپینودال، رفتار سامانه مستقل از غلظت اجزا بوده و ناپایدار است و ترکیب خودبه‌خود به فازهای موجود تفکیک می‌شود. نمودار فازی با دو دمای انتقال بحرانی معمولاً برای مخلوطی از اجزای با وزن مولکولی کم مشاهده می‌شود، در حالی که ترکیب پلیمرها معمولاً فقط یکی از رفتارهای فازی LCST یا UCST را نشان می‌دهد [۳۹].

در شکل ۲، رفتار نمودارهای فازی پلی (اتیلن گلیکول) در دو حلال t-بوتیل استات و آب نشان داده شده است. هر دو سامانه دو دمای انتقال فاز LCST و UCST را نشان دادند. اما، اولی به شکل شیشه ساعت (hour glass) و دومی حلقه بسته (closed loop) است. رفتار فازی سامانه در ناحیه واقع در درون حلقه بسته به حالت دوفازی و در بیرون حلقه به حالت محلول و تک‌فازی است. سامانه‌هایی مانند نیکوتین در آب، بوتیل گلیکول در آب و پلی (ریبواڈینیلیک اسید)، poly(riboadenylic acid)، در آب چنین رفتاری را نشان می‌دهند. علت این رفتار جدایی فاز برای محلول‌های آبی، به وجود برهم‌کنش‌های ویژه مانند پیوند هیدروژنی نسبت داده شده است [۴۰].

#### نقطه ابری شدن

در دمای بحرانی، فروپاشی درون‌مولکولی پیش از تراکم بین‌مولکولی اتفاق می‌افتد. فروپاشی زنجیرهای پلیمر به تنهایی، پخش نور را در محلول (نقطه ابری شدن) افزایش می‌دهد. جدایی فاز بین مولکول‌های

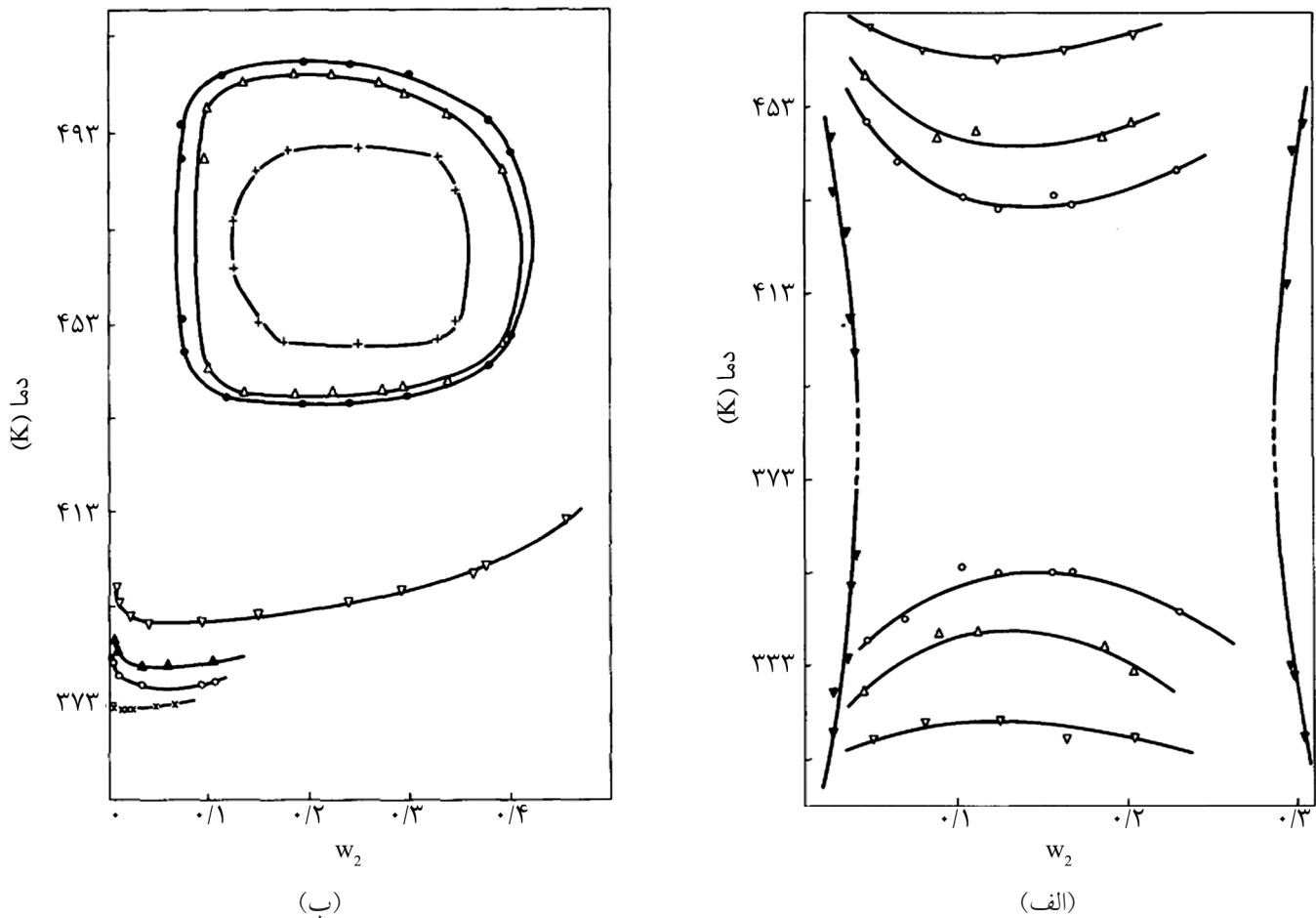
هیدروژل‌های پاسخگو به دمای دارای دارو، پروتئین و پپتید در شرایط درون‌تنی کاربرد دارند [۲۸، ۳۳-۳۵].

#### دمای بحرانی انحلال

در ژل‌های حساس به دما، باید انحلال‌پذیری حداقل یک جزء پلیمری در محیط حلال، وابسته به دما باشد. برای به‌دست‌آوردن هیدروژلی که درجه تورم آن در آب تغییرات چشمگیری برحسب دما داشته باشد، باید اجزای تشکیل‌دهنده آن بیشتر یا کمتر از یک دما معینی انحلال‌ناپذیر باشند. به این دما، دمای بحرانی انحلال و به پدیده تبدیل محلول به ژل، تبدیل سل-ژل اطلاق می‌شود [۱، ۳۵، ۳۶].

در دمای بحرانی انحلال، ترکیب درصد فاز پلیمر و محلول به‌طور ناپیوسته، مطابق ترکیب آن‌ها تغییر می‌کند. اگر محلول پلیمر (معمولاً در آب) در کمتر از دمایی ویژه، ساختار تک‌فازی به خود گیرد و در بیشتر از این دما جدایی فاز رخ دهد، این پلیمر دارای دمای بحرانی انحلال کمتر (lower critical solution temperature, LCST) خواهد بود که مقدار آن به غلظت پلیمر نیز وابسته است. LCST کمترین دما در منحنی جدایی فاز (نمودار دما-غلظت) است. پلیمر در کمتر از این دما به حالت محلول است و حلال به‌عنوان حلال خوب عمل می‌کند، اما در دمای بیشتر از LCST، پلیمر آب‌گریز و انحلال‌ناپذیر می‌شود و حلال به‌عنوان حلالی ضعیف تلقی شده که به تشکیل ژل منجر می‌شود (شکل ۱-الف) [۳۴]. این نوع فرایند ژل شدن در اثر افزایش دما در پلیمرهایی مثل متیل سلولوز و هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز، مخلوط پلی (وینیل متیل اتر) با پلی‌استیرن یا پلی (۲-کلرواستیرن) مشاهده شده است. در این سامانه‌ها اثر آنتالپی برهم‌کنش‌ها به افزایش اختلاط فازها در سطوح مولکولی منجر می‌شود، در حالی که در دماهای بیشتر امتزاج‌پذیری به‌وسیله تغییرات آنتروپی تعیین می‌شود. سامانه‌های پلیمری با ویژگی LCST، در رهایش کنترل شده داروها و مهندسی بافت کاربرد گسترده‌ایی یافته‌اند [۳۷، ۳۸].

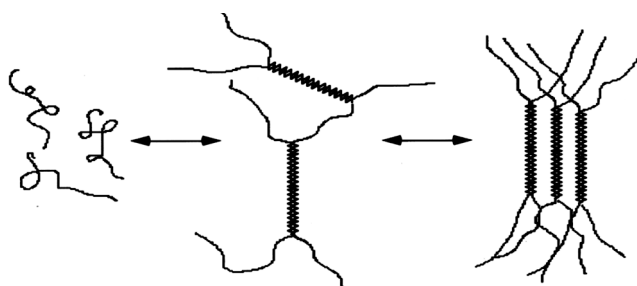
در مقابل، هیدروژل‌هایی که با سردکردن محلول پلیمر تشکیل می‌شوند، دارای دمای بحرانی انحلال بیشتر (upper critical, UCST solution temperature) هستند [۱۴]. منحنی رفتار فازی این پلیمرها در شکل ۱-ب نشان داده شده است. در این هیدروژل‌ها تبدیل سل به ژل با کاهش دما انجام می‌شود. در دمای ذوب ( $T_m$ )، ژل سفتی خود را از دست می‌دهد و محلولی گرانبه‌تر از پلیمر تشکیل می‌شود. با کاهش دما به کمتر از  $T_m$ ، دوباره ژل شدن اتفاق می‌افتد. این فرایند تغییر فاز ناشی از تغییرات دمایی می‌تواند چند بار تا زمانی تکرار شود که خواص فیزیکی مثل مدول برشی با زمان با همان روش و شرایط هم‌دما تغییر کند. این فرایند، برگشت‌پذیری دمایی نامیده می‌شود [۲].



شکل ۲- نمودار فازی دما-کسر وزنی برای پلی (اتیلن گلیکول) در: (الف) t-بوتیل استات و (ب) آب [۴۰].

که به‌عنوان مثال با ایجاد صورت‌بندی ماریچ در دو یا سه زنجیر زیست‌پلیمرها (مثل ژلاتین) در اثر کاهش دما رخ می‌دهد و به تشکیل اتصالات عرضی فیزیکی و شبکه ژل منجر می‌شود (شکل ۳). مثال دیگر، تشکیل و گسستن پیوندهای هیدروژنی بین گروه‌های آویزان مختلف در هیدروژل بر پایه پلی‌آکریل‌آمید بوده که تابع دماست. بروز

پلیمر فروپاشی شده و آب جدا شده، به نقطه ابری شدن منتهی می‌شود. برای تعیین نقطه ابری شدن تعاریف متعددی گزارش شده است، اما معمولاً مقدار عبور نور برحسب دما رسم شده و نقطه‌ای که عبور نور به ۵۰٪ مقدار اولیه برسد، به‌عنوان نقطه (دمای) ابری شدن گزارش می‌شود [۲۸، ۴۱، ۴۲]. پلی (N-ایزوپروپیل‌آکریل‌آمید) دارای دمای بحرانی انحلال کمی است که با سازوکار انتقال کلاف به گلوبول (coil to globule transition) تبدیل فاز برگشت‌پذیر را نشان می‌دهد. افزون بر رابطه بین مولکول‌های آب و پلیمر، عامل مهم دیگر در انتقال فاز پلیمرهای پاستخگو به دما، برهم‌کنش‌های بین‌مولکولی زنجیرهای پلیمر در محیط آبی است که به جمع‌شدگی هیدروژل، تجمع یافتن به شکل میسل و ایجاد اتصالات عرضی فیزیکی منجر می‌شود. به‌طور کلی، دو نوع عمده از نیروهای بین‌مولکولی شامل پیوندهای هیدروژنی و برهم‌کنش‌های آب‌گریز را می‌توان در این پدیده‌ها مؤثر دانست. تبدیل کلاف تصادفی به ماریچ، می‌تواند مثالی از برهم‌کنش‌های بین‌مولکولی بر پایه پیوندهای هیدروژنی باشد



تجمع ماریچها      تبدیل کلاف-ماریچ      کلاف تصادفی

شکل ۳- تشکیل اتصالات فیزیکی در ژل در اثر تبدیل کلاف - ماریچ پس از کاهش دما [۲۸].

تجمع بین مولکولی با برقراری توازن برهم کنش های آب گریز و دما کنترل پذیر است [۱،۱۴،۲۴].

### روش های بررسی تشکیل فازهای سل و ژل

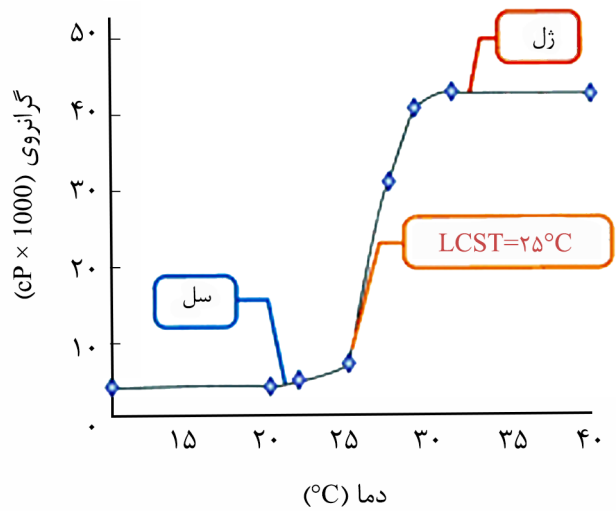
تعیین مرز بین فازهای سل و ژل به روش آزمایش بستگی دارد. روش برگرداندن لوله آزمایش (test-tube inverting method)، روشی ساده اما با دقت کم برای تعیین تشکیل فازهای سل یا ژل است. هنگامی که لوله آزمایش دارای محلول کج شود، اگر محلول جاری شود یا تغییر شکل دهد، هنوز در حالت محلول (سل) است و اگر محتوای لوله جریان نیابد، ژل تشکیل شده است (شکل ۴). جریان یافتن و الگوی آن تابعی از زمان، سرعت کج کردن، مقدار محلول و قطر لوله آزمایش است [۴۴].

روش سقوط گوی (falling ball method)، روش ساده دیگری برای تعیین انتقال فاز سل به ژل است. زمانی که گوی سنگین و کوچک موجود در بالای محلول (فاز ژل) شروع به نفوذ در ژل می کند، به عنوان انتقال سل-ژل در نظر گرفته می شود. نتیجه این روش به چگالی نسبی گوی نسبت به استحکام ژل نیز وابسته است [۲۴].

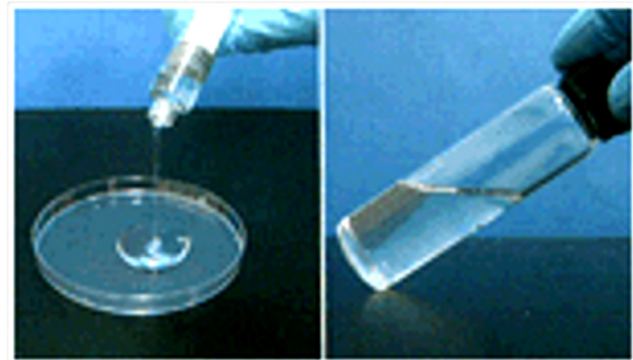
در هیدروژل های حساس به دما تبدیل سل به ژل با روش هایی مثل طیف سنجی زیرقرمز تبدیل فوریه (FTIR)، رئولوژی (شکل ۴-ب) و گرماسنجی پویایی تفاضلی (DSC) نیز قابل بررسی و سنجش است. در روش DSC می توان برحسب تغییر دما طی چرخه گرمایش ظهور پیک های گرماگیر را حین تشکیل ژل مشاهده کرد [۲۴،۴۵]. با این روش می توان دمای انتقال و آنتالپی ژل شدن را نیز به دست آورد. Jeong و همکاران [۴۶]، از روش های تجزیه مکانیکی-دینامیکی برای تعیین انتقالات سل-ژل پلی (D,L-لاکتیک اسید-co-گلیکولیک اسید) پیوندخورده با پلی (اتیلن گلیکول) استفاده کردند. تغییر ناگهانی و تند مدول ذخیره یا گرانیوی، شاهدهی از انتقال سل-ژل به شمار می آید. Maeda و همکاران [۴۷] انتقال فاز پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید) را در  $H_2O$  و  $D_2O$  با طیف سنجی بررسی کردند. طیف سنجی FTIR از این محلول ها در دماهای مختلف انجام و تغییرات طیف در نتیجه انتقال فاز مشاهده شد. به طوری که، شدت پیک های مربوط به گروه های ایزوپروپیل و آمید افزایشی را در LCST نشان داد.

### پلیمرهای ژل شونده و کاربردهای آن

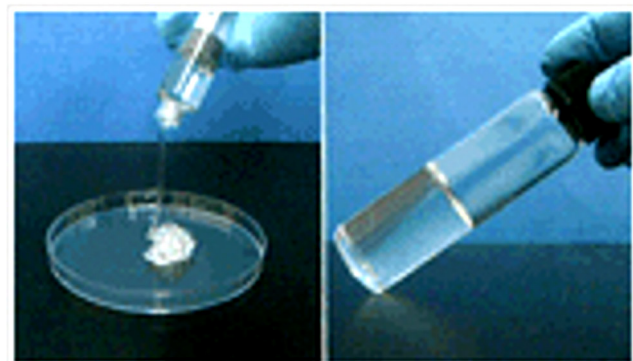
بیشتر مثال های گزارش شده در متون علمی از ژل های حساس به دما درباره N-آلکیل آکریل آمیدها مانند پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید) (PolyNIPAAm) است. LCST این پلیمر، حدود  $32^{\circ}C$  است که با افزوده شدن کومونومرهای یونی، نمک ها و مواد سطح فعال



(الف)



سل



ژل

(ب)

شکل ۴- تعیین دمای ژل شدن با روش: (الف) رئولوژی و (ب) برگرداندن لوله آزمایش [۴۳].



نفوذکننده (interpenetrated polymeric networks, IPN) مستقل نیز طراحی کرد. Okano و همکاران [۵۷]، IPN‌هایی از پلی (آکرلیک اسید) و پلی (N,N-دی‌متیل آکریل آمید)، پلی (اتیلن اکسید) و پلی (N-آرلیویل پیرولیدین)، پلی (آکریل آمید-co-بوتیل متاکریلات) و پلی (آکرلیک اسید) طراحی کردند که تغییرات انحلال پذیری وابسته به دما را در نتیجه تخریب و تشکیل پیوندهای هیدروژنی نشان دادند. Tanaka و همکاران [۵۸] نشان دادند، هماهنگی در شکستن پیوند هیدروژنی برای تغییر حجم در IPNs ضروری است، چون پیوندهای هیدروژنی مستقل و تصادفی، نیروی محرک کافی برای این تغییر نیستند. به دلیل اینکه احتمالاً، پیوند هیدروژنی، تنها نیروی مؤثر در چنین IPN‌هایی است، بنابراین با افزایش دما، این پلیمرها متورم می‌شوند. IPN‌ها در رهائش با الگوی روشن-خاموش (on-off) یا ضربانی (pulsatile) قابلیت کاربرد فوق‌العاده‌ای دارند.

همچنین، ژل‌های پاسخگو به دما را می‌توان با کوپلیمر کردن مونومرها و شبکه‌ای کردن با یک یا دو گروه وینیلی تهیه کرد. روش‌های دیگر سنتز ژل‌های پاسخگو به دما شامل شبکه‌ای کردن آن‌ها با پلیمرهای دارای LCST، با استفاده از هر دو روش تابش  $\gamma$  (مثل پلی (وینیل متیل اتر)) [۵۹] و شیمیایی (مثل استرهای سلولوز و مونومرهای دی‌وینیل) است [۶۰]. Gehrke [۶۰، ۶۱] سنتز سامانه دارورسانی و رهائش دارو از آن را با استفاده از ژل‌های بر پایه متیل سلولوز و هیدروکسی پروپیل متیل سلولوز و کربوکسی متیل سلولوز شبکه‌ای شده شیمیایی با دی‌وینیل سولفون بررسی کرد. اگرچه همه پلی‌ساکاریدهای مطالعه شده دارای LCST بودند، اما دمای انتقال آن‌ها برای استفاده در بدن انسان خیلی زیاد بود [۶۲]. به همین دلیل، در این هیدروژل‌ها به جای استفاده از حساسیت دمایی برای رهائش دارو، از pH به عنوان عامل محرک استفاده شد [۶۳].

Kim و همکاران [۶۴] در بهبود خواص هیدروژل پلی‌اتیلن

می‌توان این دما را به دمای بدن نزدیک‌تر کرد. اگرچه پلی (N-آکرلیک آکریل آمید)ها و تعدادی از سایر پلیمرهای دارای دمای LCST هستند، اما، PolyNIPAAm به دلیل رفتار تیز تبدیل فاز منحصر به فرد است که معمولاً در پلیمرهای یون‌شدنی یا همان پلی‌الکترولیت‌ها دیده می‌شود [۴۸، ۴۹]. دمای LCST پلیمر N,N-دی‌اتیل آکریل آمید در محدوده  $25-32^{\circ}\text{C}$  قرار دارد. براساس پژوهش‌ها تأیید شده است که وارد کردن گروه‌هایی با ماهیت آب‌گریزی بیشتر یا کمتر، به ترتیب به کاهش و افزایش LCST کوپلیمر حاصل منجر می‌شود [۵۱، ۵۰]. عامل دار کردن ژل‌های بر پایه PolyNIPAAm با گروه‌های یونی، آب‌گریز و کوپلیمر کردن آن با سایر مونومرها به تشکیل ژل‌های ماکروسکوپی با شکل‌هایی مختلف مانند مهره (bead)، استوانه، ورقه، لیف یا میکروژل‌هایی با اندازه‌های چند میلی‌متری منجر می‌شود [۵۳، ۵۲]. Kim و همکاران [۵۴] از تریپلیمر خطی پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید-co-بوتیل متاکریلات-co-آکرلیک اسید) در رهائش دهانی داروی کلسیتونین (calcitonin) انسانی با هدف درمان پوکی استخوان استفاده کردند. این پلی‌پپتید در محلول سرد دارای فرمول‌بندی پلیمری (کمتر از دمای LCST) انحلال‌پذیر است، اما با افزایش دما به بیشتر از LCST، پلیمر به شکل دانه‌های دارای پلی‌پپتید بارگذاری شده رسوب می‌کند. همین روش برای بارگذاری انسولین نیز استفاده شده است [۵۵]. اگرچه کوپلیمرهای دارای درصد زیادی از آکرلیک اسید باعث افزایش بازده بارگذاری دارو می‌شوند، اما به دلیل سرعت تورم زیاد، در رهائش تدریجی در شرایط برون‌تنی اثر کمی دارند [۲۸]. Lee و همکاران [۵۶] نیز با پیوند زدن آکرلیک اسید و NIPAAm به سطح غشای پلی‌آمید متخلخل، نفوذ داروی ریوفلاوین از آن را مطالعه کردند.

افزون بر تهیه ژل‌های حساس به گرما از کوپلیمرها می‌توان این نوع سامانه‌ها را با استفاده از آمیخته‌های متشکل از دو شبکه پلیمری درهم

جدول ۱- نمونه‌هایی از هیدروژل‌های حساس به دما برای رهائش دارو.

مرجع	دارو	هیدروژل
۶۵	ایبوپروفین	پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید) (PolyNIPAAm)
۶۶	افلوکساسین (Ofloxacin)	پلی (دی‌متیل آکریل آمید-co-آکریل آمید)-پلی آکرلیک اسید دارای نانوذرات طلا
۶۷	دیکلوفناک	پلی (N-وینیل کاپرولاکتام)
۶۸	آسپیرین	PolyNIPAAm-خاک‌رس-کربوکسی متیل کیتوسان-جنیپین
۶۹	ایماتینیب مزیلات (Imatinib mesylate)	پلی (N-آرلیویل-L-فنیل آلانین-g-سدیم آلزینات)-AAm-NIPAAm-co-
۷۰	۵-آمینوسالیسیک اسید (5-aminosalicylic acid, 5-ASA)	پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید)-لوان (PolyNIPAAm-Levan)
۷۱	دیکلوفناک	ژلان

اتصالات حساس به دما دارند که تخریب شده و به انحلال ماتریس هیدروژل منجر می‌شوند. این پدیده در کاربردهای درون‌تنی ضروری است. زیرا، ابتدا نیاز است که ماتریس به‌عنوان داربست برای ترمیم بافت عمل کند و در مراحل بعد در پی ترمیم و جایگزینی بافت هدف ناپدید شود.

این هیدروژل‌ها به دلیل اینکه تزریق‌پذیرند، بافت آسیب‌دیده را پر می‌کنند و در اثر رسوب‌دهی و ایجاد اتصالات عرضی در محل به ژل تبدیل می‌شوند، نسبت به سایر هیدروژل‌ها بسیار مورد توجه هستند. Hacker و همکاران [۷۷] از ترکیب PolyNIPAAm، آکریل‌آمید (AAM)، پنتااریتریتول دی‌آکریلات مونو استنارات و ۲-هیدروکسی اتیل‌آکریلات به سامانه ژل شیمیایی و پاسخگو به دما دست یافتند و از آن برای رشد بافت استفاده کردند.

Zhang و همکاران [۷۸] هیدروژل‌های IPN بر پایه ژلاتین و پلی‌اتیلن گلیکول را به منظور کشت سلول غضروف طراحی کردند. این شبکه‌ها خواص مکانیکی مطلوبی نشان دادند، در حالی که ساختار آن‌ها با داشتن تخلخل‌های در مقیاس ماکرو برهم‌کنش با سلول‌ها را بهبود بخشید. نتایج نشان داد، مقدار مدول یانگ با افزایش درصد ژلاتین حدود ۵/۳ برابر افزایش می‌یابد.

#### غشاها و حسگرها

غشاهای تهیه شده از هیدروژل‌های حساس به دما این ویژگی را دارند که مولکول‌های متصل به آن‌ها با تغییر در الگوی آب‌پوشی و آب‌زدایی غشا قابل جداسازی هستند. با این سازوکار می‌توان نمک‌های جذب شده به میکرو حسگرها را از بین برد و دوباره از آن‌ها استفاده کرد [۷۹، ۸۰]. Wei و همکاران [۸۱] زیست‌حسگر خودپاک‌شونده بر پایه هیدروژل پاسخگو به دما را طراحی کردند. ترکیب پلیمرهای پاسخگو به دما و الکتروشیمی به تولید زیست‌حسگر جدید با قابلیت خودپاک‌کنندگی برای سنجش مقدار آلبومین سرم گاوی (BSA) در محیط آبی منجر شد. کنترل منافذ حسگر با تغییر دما به جذب و واجذب BSA منجر شد. این حسگر گزینش‌پذیری و پایداری بسیار زیاد و بازیافت‌پذیری قابل قبولی را در کاربردهای عملی نشان داد.

Barriguete و همکاران [۸۲] کوپلیمرهای مختلفی بر پایه PolyNIPAAm و پلی(N-وینیل‌کاپرولاکتون) (PNVCL) تهیه کردند و هیدروژل‌های حساس به دما حاصل از آن‌ها را به‌عنوان غشا برای کاربردهای زیستی به‌کار بردند. LCST این هیدروژل‌های سنتزی نزدیک دمای بدن بود. این پژوهشگران تغییرات نقطه بحرانی بر اثر افزودن مونومرهای آب‌دوست آکرلیک اسید، متاکریلیک اسید، دی‌متیل آکریل‌آمید و هیدروکسی اتیل متاکریلات به ساختار کوپلیمر

اکسید شبکه‌ای شده برای کاربرد به‌عنوان زخم‌پوش، از ترکیب آن با پلی(اتیلن گلیکول) دی‌آکریلات استفاده کردند و ترکیب حاصل را با استفاده از پرتو الکترونی با شدت متفاوت شبکه‌ای کردند. نتایج نشان داد، محتوای این ترکیب بر درجه تورم، خواص مکانیکی و سرعت عبور بخار آب اثر دارد. نتایج آزمون زخم‌پوش روی موش نشان داد، این ترکیب افزون بر امکان تهیه راحت، خواص ترمیمی بسیار خوبی نشان می‌دهد.

#### رهایش دارو

کاربرد هیدروژل‌های حساس به دما در کنترل رهایش داروهای متعددی گزارش شده که تعدادی از آن‌ها در **جدول ۱** گردآوری شده است. تغییرات حاصل از اختلاف دمای محیط و بدن به تشکیل سامانه ژل و در نتیجه کنترل رهایش داروهای کوچک مانند ایبوپروفین [۶۵] و پروتئین‌های درشت‌مولکول مانند انسولین [۷۲] منجر می‌شوند. Yu و همکاران [۷۳] نانوساختارهایی بر پایه هیدروژل پاسخگو به pH و دما را برای رهایش چشمی داروی کوئرستین (Quercetin, QN) تهیه کردند. اندازه ذرات در فرمول‌بندی بهینه برابر با ۷۵/۵۴ nm و بازده کپسولی شدن ۹۷/۱۴٪ بود. این هیدروژل از ترکیب کربوکسی‌متیل کیتوسان و پلوکسامر ۴۰۷ و عامل اتصال عرضی جنیپین (Genipin, GP) تهیه شد. نتایج آزمون‌های برون‌تنی نشان داد، مقدار رهایش از این هیدروژل معادل ۸۰/۵۲٪ از کوئرستین بارگذاری شده طی سه روز است. این مطالعات نشان داد، این نانوساختارها برای کاربردهای چشمی بسیار مناسب هستند.

از جالب‌ترین کاربردهای هیدروژل‌های حساس به دما در تشخیص بیماری یا ترکیبی از تشخیص و درمان بیماری‌هاست. بدین منظور، از موادی مانند ذرات آهن اکسید یا طلای پوشش‌یافته با هیدروژل حساس به دما دارای دارو استفاده شده است [۷۴]. این سامانه‌ها برای بهبود کنترل و رهایش موضعی داروهای مانند داروهای مصرفی در شیمی‌درمانی که ممکن است به سایر بافت‌های سالم بدن آسیب برسانند، طراحی می‌شوند [۷۵].

#### کشت بافت

از هیدروژل‌های پاسخگو به دما، به‌ویژه PolyNIPAAm به‌عنوان بستری برای کشت و تکثیر سلول‌ها در قالب ساختارهای متخلخل غشایی استفاده می‌شود [۷۶]. ایجاد تخلخل در این ساختارها به دو شیوه کلی تغییر در چگالی اتصالات عرضی و افزودن ذرات تخریب‌پذیر انجام می‌شود. ذرات تخریب‌پذیر، حفره‌هایی با اندازه مناسب برای نفوذ و تکثیر سلول‌ها را فراهم می‌کنند. همچنین، آن‌ها

آب که برهم‌کنش حاکم بر سامانه است، آنتروپی افزایش می‌یابد. به این پدیده اثر آب‌گریزی گفته می‌شوند [۲۸،۳۵،۸۳]. طرح کلی این تراکم‌ها در شکل ۵ آمده است.

تراکم میسل‌های پلیمری و تبدیل کلاف به مارپیچ که به تشکیل شبکه منجر می‌شود، مثال‌هایی از تغییرات صورت‌بندی ایجاد شده در دمای بحرانی انحلال هستند. همه این عوامل به تشکیل زنجیر پلیمر برگشت‌پذیر فیزیکی منجر می‌شوند که با حذف دمای تحریک‌کننده تشکیل ژل، سامانه به حالت محلولی خود برمی‌گردد [۸۴،۸۵].

### ژل‌های برگشت‌پذیر دمایی: طراحی بر اساس ترمودینامیک

Silberberg ویژگی‌های ژل برگشت‌پذیر دمایی را به ترتیب زیر بیان کرد [۸۶]:

- ساختار نهایی ژل در اثر برقراری تعادل شیمیایی بین بخش‌های شبکه‌ای شده تعیین می‌شود.

- زمان آسایش مکانیکی نامحدود وجود ندارد. البته اگر شبکه پایدار و دائمی باشد، زمان آسایش بی‌نهایت می‌شود.

Guenet تأکید کرد، برای تشکیل ژل برگشت‌پذیر پایدار، باید تشکیل اتصالات عرضی در این ژل‌ها با مشارکت چند بخش از پلیمر انجام شود. به عبارت دیگر، محل اتصال عرضی نقطه نیست و باید ناحیه اتصال وجود داشته باشد. مثال‌های زیادی از ژل‌های برگشت‌پذیر در دنیای زیستی یافت می‌شوند که پیوندهای هیدروژنی مشارکتی بین درشت‌مولکول‌ها از طول عمر بیشتری نسبت به اتصالات آب-آب برخوردارند. انرژی آزاد سامانه دارای پیوند هیدروژنی مشارکتی با مربع چگالی پیوندهای هیدروژنی رابطه مستقیم دارد. تبدیل ساختارهای  $\alpha$ -مارپیچ ( $\alpha$ -helix) به  $\beta$ -ورقه ( $\beta$ -sheet) در پروتئین‌ها، پلی‌ساکاریدها و رشته‌های جفت شده در نوکلئیک اسیدها، پدیده‌هایی هستند که به پیوندهای هیدروژنی مشارکتی نسبت داده می‌شوند. ژل برگشت‌پذیر با دما، می‌تواند با تبدیل تصادفی کلاف-مارپیچ تشکیل شود، که در آن با کاهش دما زنجیرهای زیست‌پلیمر کلاف شده تصادفی، مارپیچ جفت شده را تشکیل می‌دهند که بعدها، متراکم شده و اتصالات فیزیکی ژل را ایجاد می‌کنند (شکل ۳) [۱۴،۲۸].

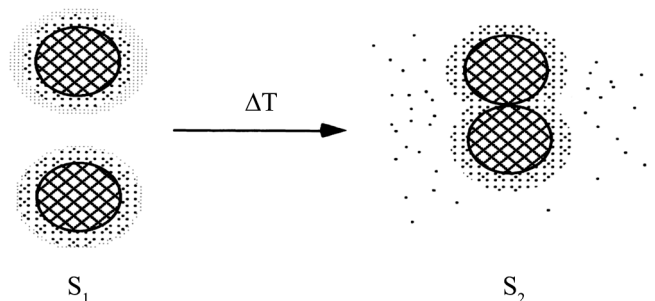
مثال‌هایی از ژل‌های برگشت‌پذیر سنتزی محلول در آب که در دسته سامانه‌های تشکیل‌شونده بر اساس پیوندهای هیدروژنی قرار می‌گیرند، عبارت از پلی‌(وینیل‌الکل) شبکه‌ای شده با پلی‌(اتیلن‌اکسید)، بوریک اسید یا سامانه‌هایی مثل پلی‌(متاکریلیک اسید) هم‌آرایش و پلی‌(وینیل‌الکل) هستند که در اثر القای بلورینگی شبکه‌های پلیمری تشکیل می‌دهند. با وجود این، همه سامانه‌های نامبرده رفتاری مخالف آنچه در رهایش دارو نیاز است، نشان می‌دهند، یعنی با افزایش دما

را ارزیابی کردند. پژوهش‌ها نشان داد، ترکیب درصد مونومرها در تشکیل کوپلیمر روی LCST بسیار مؤثر است و هیدروژلی با LCST برابر  $39/8^{\circ}\text{C}$  تهیه شد.

### ترمودینامیک LCST

#### اثر آب‌گریزی

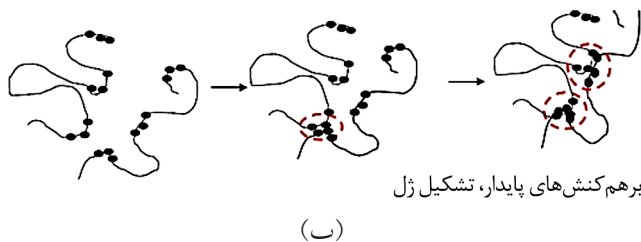
سازوکارهای مختلفی بر ژل شدن دمایی محلول‌های آبی پلیمرها حاکم است که کاربرد آن‌ها در بعضی از پلیمرها هنوز جای بحث دارد. بسیاری از پلیمرها با تغییر دما، کاهش در انحلال‌پذیری نشان می‌دهند که به تغییر در آب‌دوستی کل محلول پلیمر نسبت داده می‌شود. هنگامی که پلیمر در آب حل می‌شود، سه نوع برهم‌کنش مختلف شامل برهم‌کنش‌های بین مولکول‌های پلیمر، بین مولکول‌های پلیمر و آب و بین مولکول‌های آب برقرار می‌شود. به لحاظ ترمودینامیکی پدیده تراکم و توده‌ای شدن پلیمر در دمای LCST شبیه به تاخوردگی پروتئین در اثر تغییرات دمایی است. یعنی عامل پیش‌برنده برای تراکم، آنتروپی (S) سامانه دوفازی آب و پلیمر بوده که بزرگ‌تر از محلول پلیمر است. اگر عبارت مثبت آنتالپی ( $\Delta H$ ) کوچک‌تر از عبارت آنتروپی باشد و اثر چندانی بر تجمع خودبه‌خود نداشته باشد،  $\Delta S$  مثبت در اثر افزایش دما به ایجاد تراکم در سامانه منجر می‌شود. در این شرایط، تغییرات انرژی آزاد تراکم ( $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ ) منفی است، یعنی افزایش دما به انرژی آزاد منفی سامانه منجر می‌شود. این موضوع باعث نامطلوب شدن برهم‌کنش پلیمر-آب به نفع افزایش سایر برهم‌کنش‌ها می‌شود. در چنین شرایطی، تراکم پدیده‌ای مطلوب به لحاظ ترمودینامیک است. انرژی آزاد منفی ( $\Delta G$ ) در معادله ترمودینامیکی  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$  به آنتروپی بیشتر ( $\Delta S$ ) نسبت به افزایش آنتالپی ( $\Delta H$ ) مربوط می‌شود. به دلیل برهم‌کنش آب-



شکل ۵- طرحی از برهم‌کنش‌های آب‌گریزی: حالت ۱ مربوط به مولکول‌های غیرمتراکم با لایه‌های آب‌پوشی شده است و حالت ۲ تراکم را نشان می‌دهد در حالی که مولکول‌های آب لایه‌های ساختار را ترک کرده‌اند [۱۴۹].

انرژی آزاد گیبس ( $\Delta G$ ) منفی باقی بماند. مقادیر بزرگ  $E_{11}$  به  $\chi$  خیلی بزرگ ( $\chi > 1/2$ ) و انحلال‌ناپذیری پلیمر در آب منجر می‌شود. بنابراین، از سامانه ژل حساس به دما دو پدیده خلاف هم، یعنی انحلال‌پذیری در آب و تشکیل ژل در نتیجه کاهش انحلال‌پذیری انتظار می‌رود. راه حل این موضوع را Silberberg ارائه کرد [۸۶]. وی بیان کرد، برای تشکیل ژل برگشت‌پذیر به‌وسیله چنین سامانه‌ای باید ساختار شیمیایی کوپلیمر چنان طراحی شود که بخشی از زنجیر (که برهم‌کنش قوی با خود دارد) شبکه موقت تشکیل دهد، اما بقیه زنجیر (که باید انحلال‌پذیری زیاد در آب داشته باشد) به سامانه اجازه دهد تا به حالت محلول باقی بماند. این نظریه راهبرد ساده‌ای برای طراحی و دستیابی به ژل‌های پاسخگو به دما ارائه می‌دهد. در این شرایط، یعنی در سامانه‌ای که بخش آب‌گریز و خودتراکمی کوچک باشد و زنجیر بلند آب‌دوست وجود داشته باشد، به علت برهم‌کنش‌های فراوان و قوی بین آب و بخش آب‌دوست بلند زنجیر و با وجود بزرگ بودن مقدار  $E_{11}$  (به لحاظ عددی و به دلیل کوچک بودن قطعه آب‌گریز) عبارت  $E_{12}$  بر  $E_{11}$  غلبه می‌کند و به  $\chi < 1/2$  کل سامانه منجر می‌شود. در این حالت، جدایی فاز مهمی در این سامانه دیده نمی‌شود. اما از آنجا که چگالی اتصالات عرضی در چنین شبکه‌ای کم و ژل تشکیل شده به لحاظ خواص فیزیکی ضعیف است، می‌توان با تغییر طول و نسبت بخش‌های آب‌گریز و آب‌دوست، سامانه‌های ژلی حساس به دما با خواص مدنظر را طراحی کرد. بنابراین، تشکیل پیوند در ژل‌های پاسخگو به دما از همان اثر مشارکتی پیروی می‌کند که عموماً ژل‌های برگشت‌پذیر را در کنار یکدیگر نگه می‌دارد. به بیان دیگر، برای تشکیل ژل مستحکم، باید ناحیه اتصال آب‌گریز گستره زیادی داشته باشد (شکل ۶) [۱۴].

بنابراین، بخش‌های آب‌گریز و آب‌دوست در سامانه ژلی پاسخگو به دما نمی‌توانند بخش‌هایی با ساختار شیمیایی واحد یا با خواص فیزیکی و شیمیایی نزدیک به هم باشند. به عبارت دیگر، چنین سامانه‌هایی باید براساس کوپلیمرهای قطعه‌ای یا پیوندی شامل بخش‌های متمایز در زنجیر و خواص متفاوت به لحاظ مقدار آب‌گریزی (نسبت به کوپلیمر تصادفی) باشند [۸۹].



مایع می‌شوند. دلیل این رفتار، ذوب شدن بلورها در نتیجه کاهش تند طول عمر پیوند هیدروژنی با افزایش دماست. بنابراین، فقط این برهم‌کنش‌های آب‌گریز هستند که می‌توانند با افزایش دما شبکه‌هایی تشکیل دهند که در دماهای بیشتر از LCST، فازهای غنی از پلیمر ایجاد کنند و سایر برهم‌کنش‌های بین‌مولکولی با افزایش دما از بین رفته یا استحکام خود را از دست می‌دهند [۸۶، ۸۷، ۱۴].

در کوپلیمرهای قطعه‌ای تشکیل شده از قطعه‌هایی با ماهیت‌های مختلف به‌ویژه انحلال‌پذیر در آب باید توجه داشت، در زمان انحلال این پلیمرها در آب، نه تنها برهم‌کنش‌های قطعه-قطعه، بلکه برهم‌کنش‌های قطعه-حلال و حلال-حلال نیز وجود دارند. وقتی دو تماس قطعه-حلال ( $E_{12}$ ) با قطعه-قطعه ( $E_{11}$ ) و حلال-حلال ( $E_{22}$ ) جایگزین شود، تغییرات انرژی آزاد تجمع (free energy of association)،  $\Delta G$ ، بر اثر برخورد را می‌توان با معادله (۱) بیان کرد [۸۶]:

$$\Delta G = E_{11} + E_{22} - 2E_{12} \quad (1)$$

شرایط تعیین‌کننده حالت در سامانه پلیمری، با پارامتر فلوری-هاگینز ( $\chi$ ) تعیین می‌شود که مطابق معادله (۲) با  $\Delta G$  در ارتباط است [۸۸]:

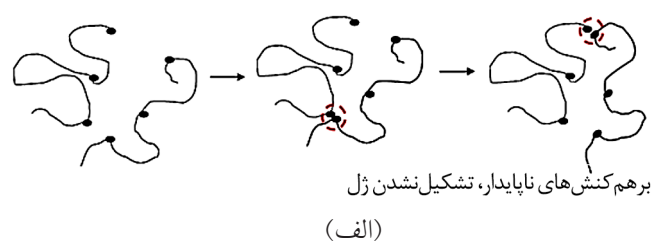
$$\chi = \text{const.} (-\Delta G / K_B T_N) \quad (2)$$

در این معادله،  $K_B$  ثابت بولتزمن و  $T$  دمای مطلق است. در صورت انحلال‌پذیری خوب،  $\Delta G < 0$  و  $\chi < 0.5$  است. جدایی فاز زمانی اتفاق می‌افتد که:

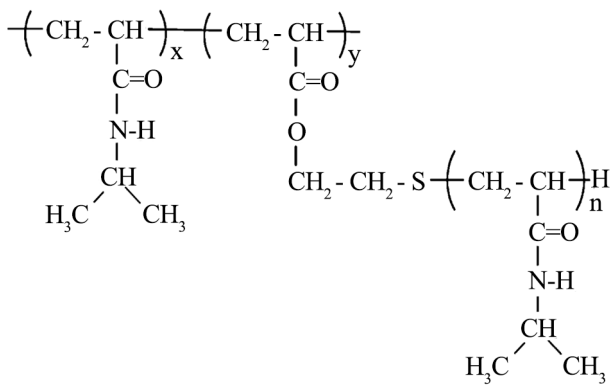
$$\chi \geq 1/2 [1/(1+N^{1/2})] \quad (3)$$

در این معادله،  $N$  نشانگر تعداد واحدهای تکرارشونده در زنجیر پلیمر است.

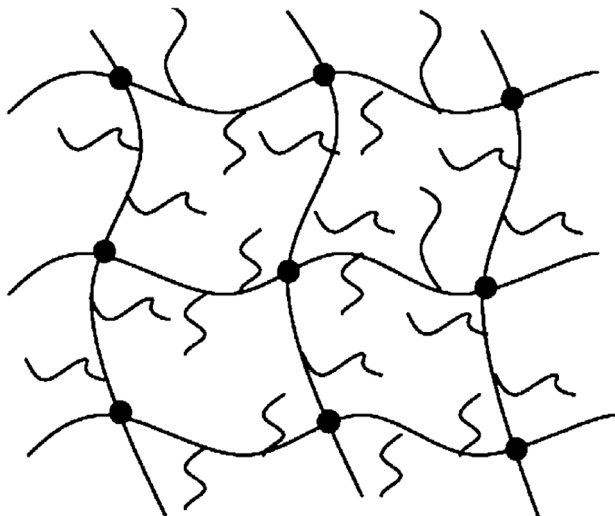
برای تشکیل شبکه، برخوردهای قوی قطعه-قطعه ضروری هستند که مستلزم  $E_{11}$  با مقدار منفی، اما قدر مطلق بزرگ است تا تغییرات



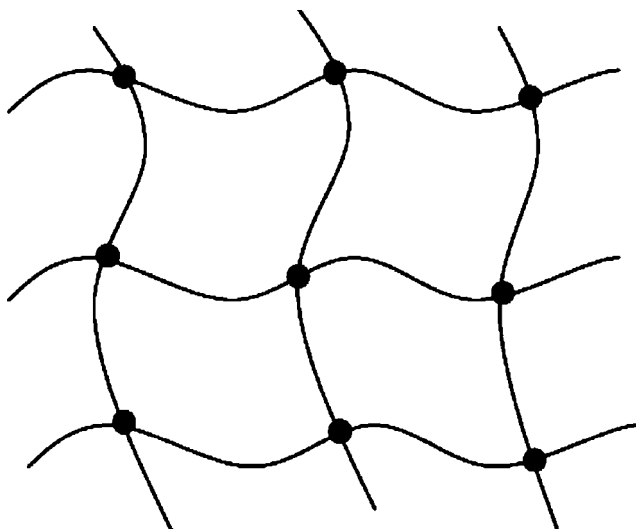
شکل ۶- اثر برهم‌کنش مشارکتی در تشکیل ژل و مقدار پایداری آن: (الف) بدون برهم‌کنش مشارکتی و (ب) همراه با برهم‌کنش مشارکتی.



(الف)



(ب)



(ج)

شکل ۷- (الف) ساختار شیمیایی پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید) معمول و طرحی از ساختار شیمیایی هیدروژل‌های (ب) شانه‌ای (ج) معمول [۹۰].

## پیشرفت‌های اخیر در طراحی مولکولی

### پاسخگویی به دما

در کاربردهای مختلف، درجه حساسیت پلیمرهای پاسخگو به دما، دمای تغییر فاز و بازه دمایی این تغییرات اهمیت دارد. می‌توان با طراحی مولکولی سینتیک پاسخ سامانه‌های پاسخگو به دما را کنترل کرد. از یافته‌های حاصل از بررسی‌های پاسخگویی به دما در PolyNIPAAm به‌عنوان نمونه بسیار مطالعه شده می‌توان استفاده کرد. در ساخت شبکه هیدروژل PolyNIPAAm وجود بخش‌های آب‌دوست باعث افزایش سرعت واتورم می‌شود و تجمع واحدهای آب‌گریز سطح هیدروژل را کاهش می‌دهد. کوپلیمر شدن تصادفی PolyNIPAAm با آکرلیک اسید (AAc) یا متاکریلیک اسید، باعث افزایش واتورم نسبت به هیدروژل بر پایه هوموپلیمر PolyNIPAAm می‌شود [۹۰]. تغییر ساختار PolyNIPAAm از حالت خطی به نوع شانه‌ای، راهبرد دیگری برای تسریع واتورم در دمای تغییر فاز است (شکل ۷). هیدروژل PolyNIPAAm شانه‌ای نسبت به نوع خطی، جمع‌شدگی سریع‌تری را نشان می‌دهد. در این ساختار، به دلیل جمع‌شدگی سریع، زنجیرهای PolyNIPAAm آویزان از هیدروژل به صورت انتهای آزاد، در دمای بیشتر از LCST تجمع راحت‌تری دارند [۹۱]. اخیراً، با استفاده از طیف‌سنجی فلورسانس، سرعت تشکیل هیدروژل‌های PolyNIPAAm شانه‌ای با نوع خطی رایج آن مقایسه شده است. بررسی تغییرات فازی ایجاد شده در این ژل‌ها به‌عنوان تابعی از تغییرات دما نشان داد، مقدار آب‌گریزی نوع شانه‌ای ۱۰ برابر سریع‌تر از نوع خطی آن تغییر می‌کند. همچنین در این بررسی مشاهده شد، تشکیل بعدی تجمع‌های درون‌مولکولی آب‌گریز، حاصل زنجیرهای پیوندی آب‌زدایی شده است که دارای حرکت آزادانه بودند. در اثر این تغییر، هسته‌های آب‌گریزی تشکیل می‌شوند که سینتیک تشکیل تجمع‌های آب‌گریز شبکه را تسریع می‌کنند. بررسی‌های انجام شده بر مقدار نفوذ مواد در توده این ژل‌ها نشان داد، با تغییر دما و وارد کردن زنجیرهای پیوندی به زنجیر اصلی می‌توان اندازه عددی قطر منافذ مولکولی (mesh size) و بنابراین نفوذپذیری شبکه ژل را تنظیم کرد [۹۲، ۹۳]. برای تسریع فرایند واتورم این هیدروژل‌های پاسخگو به دما، زنجیرهای آب‌دوست روی PolyNIPAAm پیوند زده شد و پاسخگویی گرمایی، سامانه حاصل با پلیمر خطی (PolyNIPAAm-co-AAc) مقایسه شد. اگرچه هیدروژل دارای ۱/۳٪ وزنی آکرلیک اسید نسبت به PolyNIPAAm با سرعت بیشتری واتورم نشان داد، اما با افزایش درصد آکرلیک اسید به بیش از ۱/۳٪ سرعت واتورم کاهش یافت. وجود بخش‌های آکرلیک اسید

CO-7-آمینو-ε-کاپرولاکتون) (PECN) بر پایه کومونومر ۷- (کاربامیک اسید بنزیک استر)-ε-کاپرولاکتون را سنتز کردند. رفتار انتقال فاز از راه گروه‌های آویزان تنظیم‌شدنی است. با وجود PECB و PECN دمای انتقال فاز به ترتیب افزایش و کاهش می‌یابد. نتایج نشان داد، گروه آویزان ۷- (کاربامیک اسید بنزیک استر) به افزایش بلورینگی میسل‌های کوپلیمر منجر می‌شود، در حالی که گروه‌های آمینو تجمع میسل‌ها را آسان می‌کند. بنابراین، ژل‌شدن گرمایی محلول آبی PEG/ PCL با گروه‌های آویزان تنظیم‌شدنی است. انتظار می‌رود، گروه‌های آویزان هیدروژل‌های PCL/PEG اصلاح‌شده قابلیت زیادی برای کاربردهای بالینی داشته باشند.

Lee و همکاران [۹۷] ۴-بنزیلوکسی-ε-کاپرولاکتون (OBn-CL) را سنتز کردند و واکنش حلقه‌گشای مونومرهای OBn-CL و ε-کاپرولاکتون را با استفاده از گروه هیدروکسی متوکسی پلی‌اتیلن گلیکول (MPEG) انجام دادند. در این مطالعه، کوپلیمر قطعه‌ای MPEG-b-پلی(ε-کاپرولاکتون) (MC) با گروه‌های آویزان بنزیل با بازده زیاد سنتز شد. تعلیق‌های MC-OH و MC-OBn انتقال فاز سل-ژل وابسته به دما نشان دادند. بررسی‌ها نشان داد، انتقال فاز کوپلیمرهای MC-OH و MC-OBn به نوع (بنزیل و هیدروکسی) و مقدار گروه‌های آویزان در ساختار کوپلیمر وابسته است.

### طراحی هیدروژل‌ها

اولین هیدروژل‌ها از کوپلیمرهای ۲-هیدروکسی‌اتیل متاکریلات با اتیلن گلیکول دی‌متاکریلات سنتز شدند که به دلیل زیست‌سازگاری قابل قبول، کاربرد تجاری آن‌ها در عدسی‌های تماسی و مواد کاشتینه توسعه گسترده‌ای یافته است. توجه به هیدروژل‌ها با معرفی خواص پاسخگو به محرک آن‌ها افزایش یافته است. از میان این خواص، پاسخگویی به دما در هیدروژل‌های بر پایه PolyNIPAAm بسیار مورد توجه واقع شده است [۷،۹۸].

اغلب، هیدروژل‌های پاسخگو به دما با دو روش کلی تهیه می‌شوند. در روش اول، شروع پلیمرشدن با مونومرها و عامل‌های شبکه‌ای‌کننده پاسخگو به دما و روش دوم، ایجاد اتصالات عرضی در محلول پلیمر با واکنش شیمیایی گروه‌های عاملی یا با تابش‌دهی با پرتو گاما یا باریکه الکترونی است [۹۹]. PolyNIPAAm نمونه‌ای از پلیمرهای پاسخگو به دماست که با روش اول هیدروژل تشکیل می‌دهد. عامل شبکه‌ای‌کننده مرسوم در این سامانه متیلن بیس (آکریل‌آمید) است که LCST پلیمر را به دلیل آب‌دوست‌بودن تا  $34^{\circ}\text{C}$  افزایش می‌دهد. اخیراً، ناهمگنی ساختاری هیدروژل‌های PolyNIPAAm به شکل تابعی از دمای تهیه ژل و چگالی اتصالات عرضی به‌طور نظام‌مند

بیش از حد معینی، زنجیرهای بلند PolyNIPAAm را به بخش‌های کوتاه‌تری تقسیم می‌کند که به نوبه خود باعث کاهش نیروهای حاصل از تجمع‌های آب‌گریز می‌شوند. بنابراین، سرعت واتورم به مقدار آکرلیک اسید در حد آستانه نیاز دارد که مانع از تشکیل تجمع‌های واحدهای آب‌گریز در لایه سطحی هیدروژل شود. همچنین، LCST کوپلیمر (PolyNIPAAm-co-AAc) با افزایش بیشتر مقدار آکرلیک اسید شبکه ناپدید می‌شود که به ضعیف‌شدن نیروهای حاصل از تجمع‌های آب‌گریز نسبت داده می‌شود [۹۰].

### طراحی مولکولی برای تنظیم LCST

LCST پلیمر پاسخگو به دما وابسته به بخش‌های آب‌گریز و آب‌دوست زنجیرهای آن است. معمولاً، برای افزایش LCST پلیمر پاسخگو به دما (مثل PolyNIPAAm)، کوپلیمر تصادفی آن با نسبت کوچکی از مونومرهای آب‌دوست ساخته می‌شود. مونومرهای بسیار آب‌دوست مثل آکریل‌آمید باعث افزایش LCST و حتی ناپدیدشدن آن می‌شوند. در مقابل، افزودن نسبت کوچکی از بخش‌های آب‌گریز (مثل N-آکریل‌آمید)، افزون بر افزایش حساسیت دمایی (سرعت پاسخگویی به دما) PolyNIPAAm باعث کاهش LCST آن نیز می‌شود. بنابراین، از ترکیب بخش‌های آب‌دوست و آب‌گریز با نسبت‌های مختلف می‌توان LCST را تنظیم کرد. به‌ویژه در کاربردهای مرتبط با رهایش دارو تنظیم دمای LCST سامانه در نزدیکی دمای فیزیولوژی بدن یعنی  $37^{\circ}\text{C}$  ضروری است [۱،۹۴].

اتصال گروه‌های آب‌گریز و آب‌دوست به صورت انتهاهای آزاد زنجیر قطعاً بر LCST پلیمرهای پاسخگو به دما مؤثر است که به تغییر ترمودینامیک این موقعیت منجر می‌شود. پژوهش‌های انجام شده در همین زمینه با استفاده از پلیمر PolyNIPAAm نشان داده است، در کسر مولی مشخصی از کومونومر، اصلاح انتهاهای آزاد زنجیر در مقایسه با ساخت کوپلیمرهای تصادفی اثر بیشتری بر انتقالات فازی PolyNIPAAm دارد. زنجیرهای PolyNIPAAm دارای حرکت آزاد حساسیت دمایی بیشتری نسبت به زنجیرهای با تحرک محدودتر دارند. زیرا، جدایی فاز از انتهاهای آزاد PolyNIPAAm آغاز می‌شود. گروه‌های انتهایی آب‌دوست مثل آکرلیک اسید N,N'-دی‌متیل آکریل‌آمید، LCST پلیمر PolyNIPAAm را افزایش می‌دهند [۹۵].

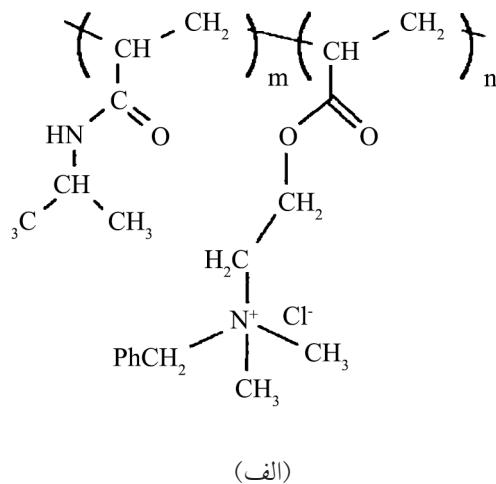
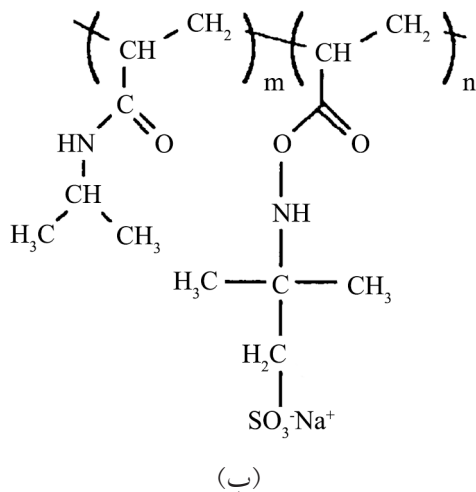
Zhang و همکاران [۹۶] کوپلیمر قطعه‌ای پلی(ε-کاپرولاکتون)-b-پلی(اتیلن گلیکول)-b-پلی(ε-کاپرولاکتون) (PCL-PEG-PCL) دارای گروه‌های آویزان آب‌گریز ۷- (کاربامیک اسید بنزیک استر) (PECB) و گروه‌های آویزان آب‌دوست آمینو، پلی(ε-کاپرولاکتون-co-7-آمینو-ε-کاپرولاکتون)-b-پلی(اتیلن گلیکول)-b-پلی(ε-کاپرولاکتون)-

پلی‌الکترولیت است. پلیمرهای پاسخگو به دما که به صورت یونی اصلاح شده‌اند، به‌عنوان ذرات کمپلکس پلی‌الکترولیت پاسخگو به دما گزارش شده‌اند. بدین منظور، Dautzenberg و همکاران [۱۰۹]، PolyNIPAAm را با گروه‌های آنیونی و کاتیونی اصلاح کردند. دو نوع کوپلیمر بر پایه مونومر اصلاح‌شده با گروه سولفونات به‌عنوان مونومر آنیونی قوی و گروه تری‌آمین به‌عنوان مونومر کاتیونی تهیه شدند. این هیدروژل می‌تواند در پزشکی، سامانه‌های کنترل رهایش داروها و سامانه‌های جداسازی مولکولی کاربرد داشته باشد. شکل ۸ ساختار شیمیایی کوپلیمرهایی را نشان می‌دهد که به صورت یونی اصلاح شده‌اند. این کمپلکس‌های پاسخگو به دما ذراتی با اندازه ۱۰۰ nm دارند و در نسبت‌های اختلاط غیراستوکیومتری نیز پایدارند. فرایند تورم و واتورم برای این کمپلکس‌های پلی‌الکترولیت کاملاً برگشت‌پذیر است. به‌طوری که این ذرات در دمای ۲۵°C بیشترین مقدار تورم را دارند و در محدوده دمای ۵۰°C واتورم اتفاق می‌افتد در سال‌های اخیر، نانوذله‌ها به علت کنترل زمان و موضع رهایش دارو و عوامل زیست‌فعال و داشتن هم‌زمان هر دو خواص هیدروژل و نانوذره توجه زیادی را جلب کرده‌اند. نانوذله‌های فیزیکی پایداری مکانیکی کمتری دارند، در حالی که نانوذله‌های شیمیایی کاربرد و انعطاف‌پذیری بیشتری دارند. نانوذله‌ها به‌عنوان ابزاری ایده‌آل برای رهایش دارو ظرفیت بارگذاری، پایداری و مقاومت زیستی زیادی دارند و به انواع مختلف محرک‌های محیطی پاسخگو هستند [۱۱۰]. در بین همه انواع این نانوذله‌ها، نانوذله‌های پاسخگو به دما بیشترین کاربرد را در رهایش کنترل شده دارو، به‌ویژه داروهای ضدسرطان و ضد‌هایپرترمی (antihyperthermia) دارند [۱۱۱]. انتقال فاز نانوذله‌های PolyNIPAAm بسیار سریع است و به رهایش سریع دارو منجر می‌شود. بنابراین، آن را سامانه رهایشی روشن-خاموش (on-off) می‌نامند. به علت نوع گروه‌های عاملی، این نانوذله آنیونی بوده و اندازه ذره‌ای آن نیز تنظیم‌شدنی است [۱۱۲]. مقالات زیادی درباره استفاده از نانوذله‌های PolyNIPAAm برای کپسولی‌کردن و رهایش داروهای کاتیونی مانند ترکیبات بی‌حس‌کننده (anesthetics) گزارش شده است [۱۱۳]. میکروژل‌ها و نانوذله‌ها برای کاربردهای زیستی نظیر رهایش دارو، سوانگاری و جداسازی درشت‌مولکول‌هایی مانند پروتئین‌های درمانی استفاده می‌شوند. هیدروژل‌هایی با اندازه نانو و میکرو به صورت متداول با پلیمرشدن امولسیون رادیکال آزاد درجا تهیه می‌شوند. غلظت ماده سطح‌فعال، اندازه ذرات این میکروژل‌ها را کنترل می‌کند و به‌طور معمول با افزایش غلظت ماده فعال در سطح، اندازه ذرات کاهش می‌یابد [۱۱۷-۱۱۴].

به‌طور کلی، نانوهیدروژل‌های ساخته شده از PolyNIPAAm

بررسی شده است. نتایج نشان داد، با افزایش دمای تهیه ژل و چگالی اتصالات عرضی، ناهمگنی افزایش می‌یابد [۱۰۰]. این ناهمگنی دائمی در هیدروژل‌های PolyNIPAAm محدودیت ایجاد می‌کند. یک راه‌حل آن، واردکردن ذرات خاک‌رس با اندازه نانو به‌عنوان عامل شبکه‌ای‌کننده به این هیدروژل‌ها و مقایسه این هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی clay-PolyNIPAAm با هیدروژل‌های PolyNIPAAm رایج است [۱۰۱]. هیدروژل نانوکامپوزیتی clay-PolyNIPAAm با پلیمرشدن رادیکال آزاد در جای N-ایزوپروپیل‌آکریل‌آمید در مجاورت نانوخاک‌رس معدنی متورم شده در آب تهیه شدند. نتایج نشان داد، در هیدروژل clay-PolyNIPAAm، سرعت واتورم و خواص مکانیکی، با افزایش مقدار عامل شبکه‌ای‌کننده (خاک‌رس) افزایش می‌یابد. هنوز در هیدروژل‌هایی که فقط از PolyNIPAAm تشکیل شده‌اند، محدودیت‌هایی مثل زیست‌سازگاری، سرعت تورم و واتورم و خواص مکانیکی وجود دارد. به همین دلیل، خواص آن‌ها با انجام کوپلیمرشدن و تشکیل IPN اصلاح می‌شود. IPNs اساساً مخلوط‌های پلیمری هستند که با گره‌خوردگی دو یا تعداد بیشتری از شبکه‌های دارای اتصالات عرضی تشکیل می‌شوند [۱۰۲]. اخیراً، روش ترکیب ترکیبات پلی (متاکریلیک اسید) پاسخگو به pH به شبکه‌های هیدروژل PolyNIPAAm با کوپلیمرشدن دو مونومر در مجاورت مونومر قابل‌شبکه‌ای‌شدن و تشکیل IPNs گزارش شده است. هیدروژل‌های پیوندی یا شانه‌ای می‌توانند ترکیبی از خواص مدنظر را داشته باشند و سرعت واتورم را افزایش دهند. برای مثال، آلزینات پیوند شده از نوع شانه‌ای با PolyNIPAAm سرعت تورم و واتورم سریع‌تر و حساسیت به هر دو عامل دما و pH را نشان می‌دهد [۱۰۳].

افزون بر حفظ حساسیت دمایی، ماهیت زیست‌تخریب‌پذیری را می‌توان به ساختار هیدروژل‌ها افزود. بدین منظور، زنجیرهای PolyNIPAAm به زیست‌پلیمرهایی مانند پروتئین زئین (zein protein) [۱۰۴] و آلزینات [۱۰۲] پیوند زده شدند. همچنین، IPN‌های PolyNIPAAm با ژلاتین بدون پیوند کووالانسی بین دو ترکیب بررسی شدند [۱۰۵]. در این بررسی، IPNs هیچ تغییری را در شیمی زنجیر PolyNIPAAm ایجاد نکردند. به منظور بهبود خواص مقاومت به حلال، گرمایی و مکانیکی هیدروژل‌ها، هیبریدهای آلی-معدنی به صورت IPNs تهیه شدند. برای تهیه ابزار رهایش داروی پاسخگو به دما، حفره‌های داخلی ذرات سیلیکا با ژل PolyNIPAAm پر شد [۱۰۶، ۱۰۷]. Kamachi و همکاران در سال ۲۰۱۶ [۱۰۸] با اختلاط مونومر NIPAAm با ذرات سیلیکا با سطح مؤثر زیاد در مجاورت عامل شبکه‌ای‌کننده، هیدروژل هیبریدی حساس به دما تهیه کردند. از روش‌های جدید و امیدوارکننده برای تهیه میکروژل‌های حساس به دما، تهیه کمپلکس‌های



شکل ۸- ساختار شیمیایی: (الف) پلی (N- ایزوپروپیل آکریل آمید)-CO- آکریل آمیدو-۲-متیل-پروپان-سولفونات و (ب) پلی (N- ایزوپروپیل آکریل آمید)-CO- (۲-هیدروکسی پروپیل) پروپیل-N-دی آمین [۱۱۴].

زیادتری انجام می‌شود.

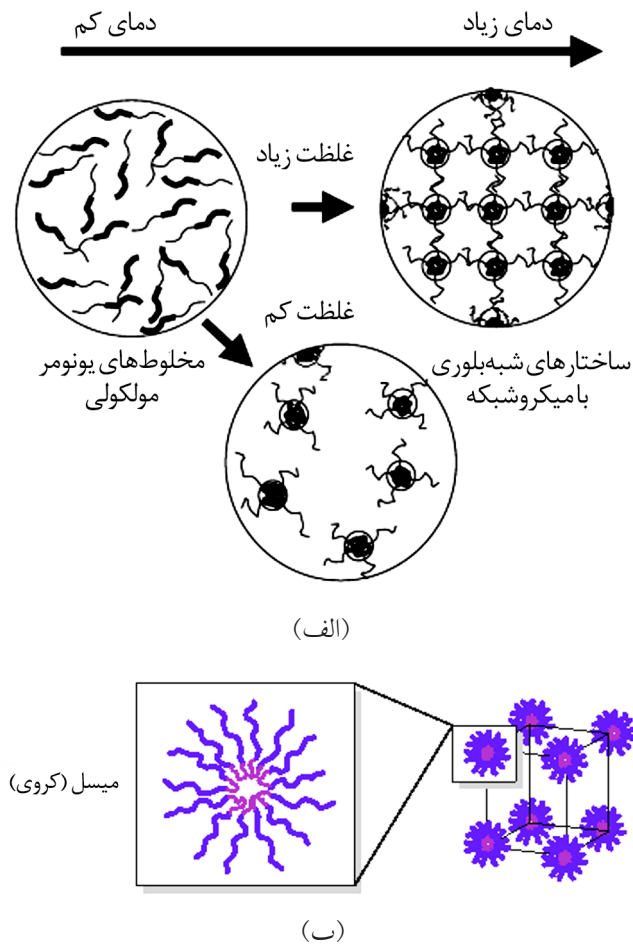
Cheng و همکاران [۱۲۱] هیدروژل کلونیدی تزریق‌پذیر بر پایه گرافن اکسید و نانوذل حساس به دما را طراحی کردند. برهم‌کنش‌های پیوند هیدروژنی وابسته به pH به تجمع برگشت‌پذیر نانوذل‌ها و گرافن اکسید منجر می‌شود. این هیدروژل قالب‌پذیر بوده و استحکام مکانیکی آن با تغییر pH و دما تنظیم‌شدنی است. این هیدروژل هیبریدی پاسخگو به دما خاصیت ضدباکتری زیادی دارد و می‌توان از آن در کشت سلولی استفاده کرد.

کاربرد هیدروژل‌های پاسخگو به نور مرئی و فرابنفش برای رهایش دارو با مسائلی مانند نفوذ محدود به بافت و آسیب‌های زیستی همراه است. در مقابل، نور زیرقرمز نزدیک (NIR) قابلیت نفوذ به عمق بیشتری از بافت‌های انسان را دارد که به‌عنوان سامانه کنترل شده رهایش دارو برای درمان‌های داخل بدن بسیار مناسب است [۱۲۲، ۱۲۳]. Wang و همکاران [۱۲۴] به منظور تهیه کیتوسان با قابلیت ایجاد اتصالات عرضی با نور UV برای رهایش کنترل شده دارو با تابش نور NIR هیدروژل هیبریدی تزریق‌پذیر متشکل از کوپلیمر کیتوسان پاسخگو به دما و قابل شبکه‌ای‌شدن با UV دارای معرف نوری- گرمایی (به‌عنوان حامل دارو) را طراحی کردند. بدین منظور، واحد حساس به دمای PolyNIPAAm به کیتوسان پیوند زده شد. این هیدروژل هیبریدی کیتوسان در اثر تغییرات دمایی ایجاد شده با نور نزدیک زیرقرمز ۴۲٪ تغییر حجم نشان داد. نتایج نشان داد، سرعت رهایش داروی دوکسوروبیسین در این هیدروژل در اثر تابش تسریع‌شده و تقریباً ۴۰ برابر افزایش یافت.

سازوکار منفی برای تنظیم رهایش دارو نشان می‌دهند. بدین معنی که در دمای کمتر از LCST متورم است و رهایش دارو را به محیط فعال می‌کنند. در حالی که در دمای بیشتر از LCST به علت سفت‌شدن لایه بیرونی، دارو درون ژل حبس می‌شود [۱۱۸، ۱۱۹]. روشی برای ایجاد سازوکار مثبت در رهایش دارو، تهیه نانوذل‌های هیبریدی بر پایه IPNs از ژل‌های PolyNIPAAm حساس به دما و ذرات سیلیکای با تخلخل در مقیاس مزو است. محصول نانو هیبریدی حاصل به علت داشتن کانال‌های متخلخل در ساختار بخش سیلیکایی، الگوی حساس به دما و مثبتی از رهایش دارو را نشان می‌دهد. بنابراین، دارو قابلیت نفوذ از راه حفره‌های باز در دماهای بیشتر از LCST را دارد [۱].

Wu و همکاران [۱۲۰] در مجاورت نانوتاربلورهای سلولوزی باکتریایی نانوذل‌های پلی (N- ایزوپروپیل آکریل آمید)-CO- بوتیل متاکریلات) را با روش پلیمرشدن امولسیون تهیه کردند. نتایج نشان داد، خواص مکانیکی به مقدار چشمگیری بهبود یافته است. افزون بر این، به علت راحتی تزریق در دماهای کم و تشکیل سریع ژل جامد در دماهای زیاد در این ژل‌ها رهایش کنترل شده به‌آسانی انجام می‌شود. مونومر پرکاربرد دیگر در این زمینه آکریل آمید (AAM) است. Wang و همکاران [۱۱۱] نانوذل حساس به دمای بر پایه کوپلیمرهای CTS-پلی (NIPAAm-co-AAM) را برای رهایش داروی پاکلیتاکسل (paclitaxel, PTX) استفاده کردند. دمای LCST برای این کوپلیمر از ۳۲°C به ۳۸°C افزایش یافت، در حالی که غلظت بحرانی ژل‌شدن از ۱/۱۱ μg/mL به ۵ μg/mL کاهش یافت. نتایج نشان داد، در دماهای بیش از LCST رهایش PTX با سرعت





شکل ۹- (الف) انتقال مخلوط یونومر شامل تبدیل کopolymerهای قطعه‌ای دومحیط‌دوست به ساختارهای میسلی مجزا و ساختار شبه‌بلور با شبکه ماکرو از راه انباشتن میسل و (ب) شکل سه‌بعدی بلور مکعبی تشکیل شده از تجمع میسل‌ها [۱۲۵].

اسید،  $PEO-b-PLGA-b-PEO$  جایگزین می‌شود، کopolymerهای قطعه‌ای زیست‌سازگار و پایدارتری حاصل می‌شوند که قابلیت تشکیل تجمع میسلی را دارند. کopolymer قطعه‌ای  $PEO-b-PLGA-b-PEO$  دارای هسته  $PLGA$  و پوسته آب‌دوست از  $PEG$  است. در چنین ساختاری، کنترل آب‌گریزی و آب‌دوستی عامل مهمی در تنظیم دمای انتقال سل-ژل است. افزایش طول یا نسبت وجود گروه آب‌گریز ( $PLGA$ ) و افزایش نسبت مولی گروه  $L,D$ -لاکتیک اسید به گلیکولیک اسید در قطعه میانی موجب کاهش دما و غلظت ژل شدن بحرانی می‌شود [۱۲۹].

محدوده دمایی تغییرات فاز و غلظت در ژل شدن دمایی کopolymerهای پیوندی  $PEG$  و  $PLGA$  با کopolymer سه‌قطعه‌ای خطی قابل مقایسه است. اگرچه دو نوع کopolymer قطعه‌ای  $PLGA-g-PEG$  (زنجر اصلی  $PEG$ ) و

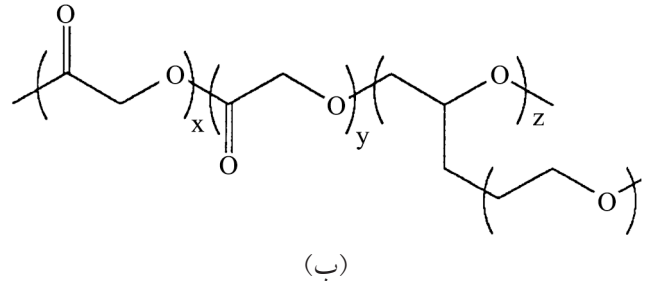
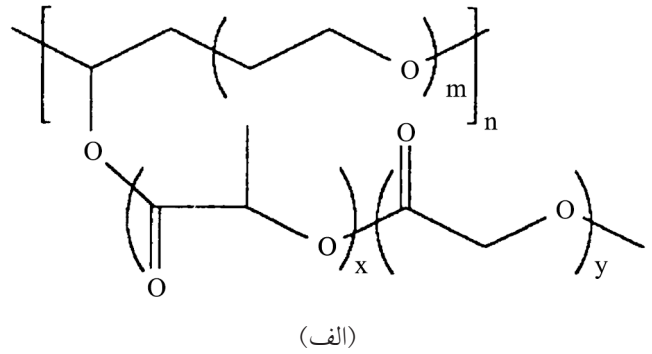
## طراحی میسل بر پایه توازن دومحیط‌دوستی

خاصیت خودگردایش کopolymerهای قطعه‌ای و پیوندی دومحیط‌دوست ناشی از تشکیل میسل‌های پلیمری در محلول‌های آبی است. حالت فیزیکی برخی از این میسل‌ها در پاسخ به تغییرات دمایی تغییر می‌کند. Okabe و همکاران [۱۲۵] کopolymer قطعه‌ای دومحیط‌دوست بر پایه پلی(۲-اتوکسی اتیل وینیل اتر- $b$ -۲-هیدروکسی اتیل وینیل اتر) را طراحی کرده و تغییرات شکل‌شناسی آن را در برابر دما با پراش نوترون در زاویه کم بررسی کردند. شکل ۹، نمایی از تغییرات دو ساختار میسلی مختلف در اثر تغییر دما را در غلظت‌های بیشتر و کمتر از غلظت آستانه (threshold concentration) این کopolymer قطعه‌ای نشان می‌دهد. مخلوط یونومر مولکولی در محیط آبی در کمتر از غلظت آستانه ساختار میسلی مجزا تشکیل می‌دهد، در حالی که میسل‌ها در غلظت‌های بیشتر از غلظت آستانه، شبکه‌های ماکرو شبه‌بلوری تشکیل می‌دهند. اساس این انتقال از تجمع و تفکیک ساختارهای آب‌گریز ناشی می‌شود. سازوکار پیشنهاد شده برای رفتار ژل شدن گرمایی بدین صورت است که در نتیجه افزایش حجم فاز میانی (افزایش تعداد زنجیرها در یک میسل)، تماس میسل‌ها با میسل‌های مجاور افزایش یافته و زنجیرهای آب‌دوست در هاله‌های درهم نفوذ کرده بین میسل‌ها به فشرده شدن میسل‌ها منجر می‌شوند. با افزایش دما در فاز ژل، امتزاج‌پذیری بین بخش‌های آب‌گریز و آب‌دوست افزایش می‌یابد که به جدایی بین میسل‌ها منجر می‌شود [۱۲۶].

کopolymerهای قطعه‌ای پلی(اتیلن‌اکسید) ( $PEO$ ) و پلی(پروپیلن‌اکسید)،  $PPO$ ، (پلورونیک‌ها و پلوکسامرها) نمونه‌هایی از پلیمرهای دومحیط‌دوست پاسخگو به تغییرات دما هستند. اگرچه کاربرد پلوکسامرها در بسیاری از موارد مانند رهایش هدفمند دارو و مواد سطح‌فعال سودمند است، اما کاربرد آن‌ها محدودیت‌هایی نیز دارد. یکی از این محدودیت‌ها، غلظت زیاد لازم این ترکیبات برای ژل شدن در دمای بدن است. برای رفع این مشکل، پلوکسامر به پلی‌آکرلیک اسید پیوند زده می‌شود. رفتار ژل شدن برگشت‌پذیر دمایی در محدوده گسترده‌ای از  $pH$ ، عدم جدایی فاز و خاصیت زیست‌چسبندگی کopolymer پیوندی حاصل چند مزیت عمده بوده که همه در یک مولکول جمع شده است [۹۵، ۱۲۷، ۱۲۸].

بررسی دمای انتقال سل-ژل کopolymer پیوندی پلی‌آکرلیک اسید و پلوکسامر (در دمای بحرانی میسل پلوکسامر) نشان داد، این کopolymer در غلظت‌های بسیار کمتر از پلوکسامر خالص به ژل تبدیل می‌شود. زیرا کopolymer حاصل، به دلیل وزن مولکولی زیاد در محلول‌های رقیق نیز اتصالات عرضی فیزیکی ایجاد می‌کند. هنگامی که بخش  $PPO$  با پلی(L-لاکتیک اسید) یا پلی(L,D-لاکتیک اسید-co-گلیکولیک

کمتر از LCST تشکیل می‌شوند و در بیش از آن تجمع درون‌میسلی ایجاد می‌کنند. با هدف بررسی اثر دو بخش آب‌گریز متفاوت در یک مطالعه، پلی(بوتیل متاکریلات) (PBMA) و پلی‌استیرن (PSt) به ترتیب به عنوان بخش هسته درونی انعطاف‌پذیر و صلب انتخاب شدند. PBMA در مقایسه با قطعه بیرونی PolyNIPAAm صورت‌بندی انعطاف‌پذیرتر و دمای انتقال شیشه‌ای کمتری ( $T_g$ ) کمتر از  $20^\circ\text{C}$  نشان داد. در حالی که پلی‌استیرن صورت‌بندی بسیار صلب و  $T_g$  زیادی ( $100^\circ\text{C}$ ) دارد. از نتایج پراکندگی دینامیکی نور و عبور نور نتیجه گرفته شد، Poly(PBMA-*b*-NIPAAm) در دمای بیشتر از LCST پلیمر باعث تغییرات آب‌گریزی پوسته خارجی و تغییر شکل هسته درونی می‌شود. در حالی که در کوپلیمر Poly(PSt-*b*-NIPAAm) فقط تغییرات آب‌گریزی قشر خارجی بدون تغییر شکل هسته درونی به تجمع میسلی منجر می‌شود. این نتایج با افزودن مقداری آدریامایسین (adriamycin, ADR) به هسته درونی میسلی بررسی و الگوی رهایش آن تأیید شد [۱۳۳]. روش دیگر برای طراحی هسته درونی آب‌گریز، شامل وارد کردن قطعات زیست‌تخریب‌پذیر برای ممانعت از سمیت ایجاد شده به واسطه تخریب زنجیرهای کوتاه PolyNIPAAm است تا بدون انباشته شدن در بدن به راحتی خارج شوند. بدین منظور، پژوهشگران از پلی(L-D-لاکتیک اسید) (PLA) به عنوان قطعه آب‌گریز و زیست‌تخریب‌پذیر استفاده کردند. آن‌ها نشان دادند، میسل‌ها در دماهای کمتر از LCST پایدار هستند و قطر آن‌ها تقریباً حدود ۴۰ nm است. همچنین، این میسل‌ها در دمای بیش



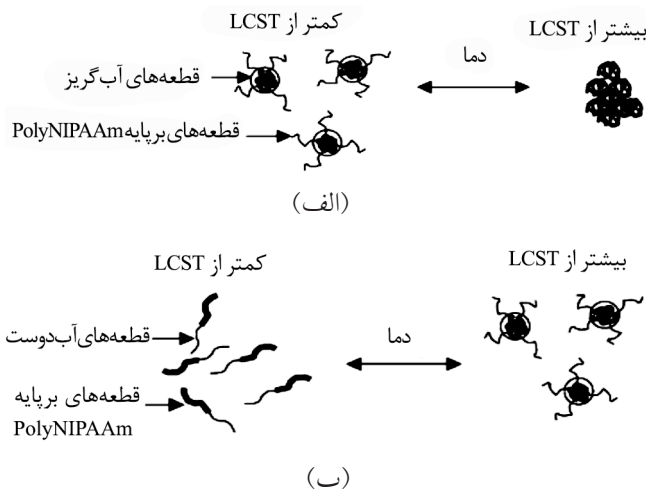
شکل ۱۰- ساختار شیمیایی کوپلیمرهای قطعه‌ای: (الف) PLGA-*g*-PEG و (ب) PEG-*g*-PLGA با زنجیر اصلی PLGA [۱۳۰].

PEG-*g*-PLGA (زنجیر اصلی PLGA) دارای ترکیب شیمیایی یکسان هستند (شکل ۱۰)، اما الگوی تخریب‌پذیری آن‌ها با یکدیگر متفاوت است. PLGA-*g*-PEG که زنجیر اصلی آب‌دوست دارد، خیلی سریع‌تر و طی یک هفته، تخریب می‌شود. اما PEG-*g*-PLGA ژل پایداری تشکیل می‌دهد که به مدت سه ماه پایدار است [۱۳۰].

### طراحی میسل‌های پاسخگو به دما بر پایه LCST

قابلیت تغییر فاز در هیدروژل‌های پاسخگو به دما به عنوان مفهومی پایه در طراحی سامانه پلیمری که قابلیت تغییر خاصیت دو محیط‌دوست خود را در حدود LCST مطابق با تغییرات دما دارد، به تشکیل یا تفکیک میسل‌های پاسخگو به دما منجر می‌شود. دو نوع از ساختارهای میسلی شامل پوسته بیرونی حساس به دما و هسته درونی حساس به دما برای پلیمرهای پاسخگو به دما (به ویژه PolyNIPAAm) وجود دارند. در شکل ۱۱ نمای کلی از دو نوع کوپلیمر قطعه‌ای ساخته شده از قطعات بر پایه PolyNIPAAm نشان داده شده است. در حالت اول، قطعه NIPAAm معمولاً با قطعه‌های آب‌گریز کوپلیمر می‌شود. در مورد بعدی، NIPAAm و بخش‌های آب‌دوست به عنوان کوپلیمر قطعه‌ای ترکیب می‌شوند [۱۳۱، ۱۳۲].

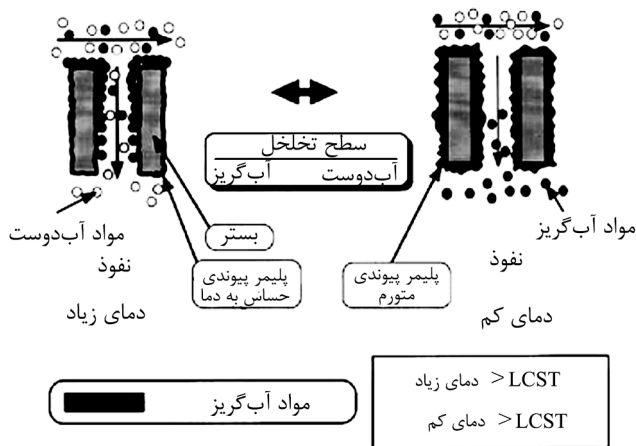
هنگامی که پوسته خارجی میسل بر اساس وجود پلیمر حساس به دما (مثل PolyNIPAAm) طراحی می‌شود، میسل‌ها در دمایی



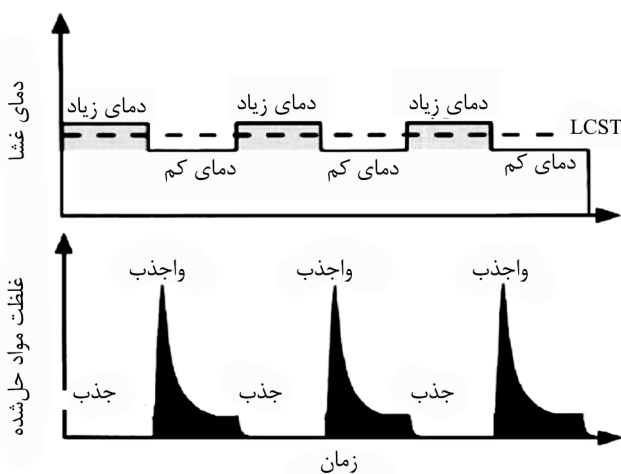
شکل ۱۱- دو نوع ساختار میسلی از کوپلیمر قطعه‌ای شامل یک بخش پلیمری پاسخگو به دما: (الف) پوسته بیرونی حساس به دما و هسته درونی آب‌گریز و (ب) هسته درونی حساس به دما و هاله بیرونی آب‌دوست [۱].

زنجیره‌های پیوندی یا هیدروژل‌های رقیق، در دماهای کمتر از LCST متورم شده و تخلخل‌ها را می‌بندند. اما در دمای بیش از LCST، واتورم رخ می‌دهد و حفره‌ها باز می‌شوند. در مقابل، هیدروژل‌های غلیظ پر شده در غشا در دماهای کمتر از LCST در اثر تورم نفوذ را افزایش می‌دهند و در بیش از LCST، برای کاهش نفوذ، تورم خود را از دست می‌دهند [۱۴۰، ۱۴۱].

اخیراً به منظور جداسازی مرحله‌ای مواد از محلول، سازوکار جدیدی برای تغییر نفوذ مواد حل‌شده آب‌دوست و آب‌گریز با تغییر دما با اصلاح سطح تخلخل میکروغشای پلی‌پروپیلن با PolyNIPAAm ارائه شده است. در دماهای بیش از LCST، فقط مواد آب‌دوست از حفره آب‌گریز نفوذ می‌کنند، زیرا مواد آب‌گریز به سطح تخلخل آب‌گریز جذب می‌شوند. در مقابل، در دماهای کمتر



(الف)



(ب)

شکل ۱۲- (الف) نمایی از سامانه جداسازی بر پایه غشاهای پاسخگو به دما و (ب) غلظت محلول در نفوذ [۱۳۱].

از LCST، با تجمع سطوح آب‌گریز متراکم می‌شوند. با وجود این، اتصال میسل‌ها در دمای بیشتر از LCST مشاهده نشد. برای افزایش دمای انتقال کوپلیمر Poly(PLA-*b*-NIPAAm) به بیش از دمای بدن، قطعه PolyNIPAAm با گروه آب‌دوست N,N'-دی‌متیل آکریل آمید (DMAAm) اصلاح شد [۱۳۴، ۱۳۵].

راهکار دیگر برای توسعه ساختارهای میسلی پاسخگو به دما ترکیب قطعه آب‌دوست با قطعه پلیمری پاسخگو به دماست. در این راهکار، در دمای کمتر از LCST، ساختارهای پلیمری ماهیت دومحیط‌دوست نشان می‌دهند و به تشکیل ساختار میسلی پایدار با هسته‌ای پاسخگو به دما و قشر خارجی آب‌دوست منجر می‌شود. در حالی که اثر آب‌گریزی در ناحیه میکروی داخلی در دمای بیش از LCST به دلیل تغییر آب‌دوستی هسته داخلی ناپدید می‌شود که به تغییر شکل میسل منجر می‌شود [۱].

افزون بر کوپلیمرهای قطعه‌ای خطی، کوپلیمرهای پیوندی نیز در طراحی میسل‌های پاسخگو به دما بررسی شده‌اند. در مطالعه‌ای، پلی‌(L-لیزین)، PLL، که پلی‌پپتیدی کاتیونی است، به عنوان زنجیر اصلی آب‌دوست انتخاب شد. PLL-g-PolyNIPAAm در دماهای بیش از دمای انتقال فازی قطعه PolyNIPAAm تراکم میسلی نشان می‌دهد [۱۳۶].

### طراحی سطوح

بررسی ساختار و خواص سطح یا سطوح بین‌فازی اصلاح‌شده با هیدروژل‌های پاسخگو به دما، به ویژه PolyNIPAAm، می‌تواند در کاربردهای زیستی متفاوت در زمینه‌هایی متنوع مانند غشاهای پاسخگو به دما (temperature-modulated membranes) [۱۳۷]، بسترهای سوانگاری [۱۳۸] و ظروف کشت سلولی [۱۳۹] اهمیت داشته باشد. در طراحی سطوح اصلاح‌شده با پلیمرهای پاسخگو به دما، دو راهبرد کلی شامل تبدیل حفره‌ها در ماتریس‌های متخلخل به بخش پاسخگو به دما و کنترل قابلیت ترشدن سطوح ماتریس بی‌تخلخل را می‌توان معرفی کرد. برای مثال، با اصلاح سطح غشا با زنجیره‌های پلیمری پاسخگو به دما می‌توان الگوی نفوذ ترکیبات کوچک‌مولکول را تنظیم کرد. پژوهشگران اثبات کرده‌اند، غشاهای متخلخل اصلاح‌شده با پیوندزنی PolyNIPAAm کنترل مناسبی بر الگوی نفوذ مواد حل‌شده دارند، به نحوی که در دمای زیاد نفوذ سریعی از منافذ باز غشا انجام می‌شود. هنگامی که غشا با تخلخل میکرو با هیدروژل غلیظ پر می‌شود، وابستگی دمایی نفوذ در آن غشا متفاوت از نفوذ در غشاهای با تخلخل میکروبی است که سطوح آن‌ها با زنجیره‌های خطی پیوندی یا هیدروژل رقیق پوشانده شده است.

## محدودیت‌ها

طی سالیان گذشته با وجود پژوهش‌های گسترده، هنوز کاربرد عملی هیدروژل‌های پاسخگو به دما در رهایش کنترل‌شده داروها، بسیار کمتر از حد انتظار رشد یافته تا بتواند به صورت محصولات تجاری عرضه شود. در این میان دو مانع اصلی وجود دارد. اولین آن به محدودیت ناشی از خود ماده برمی‌گردد و دومین مسئله ناشی از مفهوم رهایش کنترل شده دمایی است. تغییرات دمایی که محرک رهایش دارو در این سازوکار است، می‌تواند در اثر تغییر دمای بدن ناشی از بیماری یا دمای خارجی تنظیم‌شده (به شکل گرمای آزادشده کاشتینه زیر پوستی و ...) باشد. در هر صورت، نیاز به وجود تغییرات دمایی در بخش‌های مختلف بدن انسان محدودیتی اساسی در رهایش کنترل شده دارو ایجاد می‌کند که موجب طولانی شدن دوره رهایش دارو می‌شود [۱۴۷، ۱۴۸].

از طرف دیگر، ژل‌هایی که ساختار شبکه‌ای شده شیمیایی داشته باشند، باید به اندازه کافی خالص و عاری از باقی‌مانده مونومرها یا سایر عوامل شیمیایی دخیل در واکنش‌های شبکه‌ای شدن باشند. زیرا، مونومرهای وینیلی و عوامل شبکه‌ای‌کننده، سمیت زیادی دارند و بعضی از آن‌ها ناهنجاری‌زا (teratogen) هستند. اگر بارگذاری دارو (مثل پروتئین‌ها) همراه با تشکیل شبکه ژل باشد، خالص‌سازی ژل نهایی بسیار دشوار می‌شود. افزون بر این، گرچه ژل‌های خالص معمولاً سمیت ناشی از مواد نشت‌پذیر و کوچک‌مولکول باقی‌مانده را ندارند، اما مشکلات ذاتی هر ژل به قوت خود باقی است. به عنوان مثال پلیمرهای بر پایه آکریل‌آمید در تماس با خون باعث فعال شدن پلاکت‌های خونی می‌شوند. همچنین، اطلاعات کم از متابولیسم PolyNIPAAm، اخذ تأییدیه‌های FDA را دشوار کرده است [۵۹]. ژل‌های بر پایه مشتقات نشاسته و سلولوز استخلاف شده با آلکیل که به عنوان مواد بی‌خطر به لحاظ زیستی شناخته شده‌اند، برای این کاربرد مناسب هستند. اما به دلیل LCST زیاد با دماهای معمول در محیط زیستی متناسب نیستند، افزون بر آنکه کاربرد آن‌ها در رهایش داروهای حساس به دما محدود است [۶۱]. بدین منظور، Contessi و همکاران [۳۳] با افزودن محلول نمک سدیم سولفات با غلظت‌های مختلف به متیل سلولوز، LCST آن را به کمتر از ۳۷°C کاهش دادند. همچنین، اخیراً پژوهشگران با افزودن نمک سدیم سولفات به هیدروکسی‌پروپیل متیل سلولوز، نقطه ابری و ژل شدن را تا حدود دمای بدن کاهش دادند [۳۹].

از LCST سطح حفره آب‌دوست شده و مواد آب‌گریز از سطح حفره دفع شده و در بالادست نفوذ از غشا متراکم می‌شوند [۱۳۷]. شکل ۱۲ طرح‌واره‌ای از غشای پاسخگو به دما را نشان می‌دهد.

Tiwari و همکاران [۱۴۲] فرایند دومرحله‌ای برای تهیه غشاهای پاسخگو به دما بر پایه پلی‌اتیلن ترفتالات (PET)-PolyNIPAAm را تهیه کردند. برای تهیه پایه غشا با تخلخل‌های منظم و اندازه مشخص، در مرحله اول از فیلم‌های PET فداشونده استفاده شد. هیدروژل PolyNIPAAm با استفاده از لیزر اکسایمر در تخلخل‌های این پایه غشا پیوند زده شد. چگالی پیوند با کنترل پارامترهای تابش پرتو لیزر تنظیم‌شدنی است. نفوذپذیری آب در دمای بیش از LCST هیدروژل PolyNIPAAm افزایش می‌یابد که به افزایش در اندازه حفره‌ها به علت واتورم هیدروژل درون تخلخل نسبت داده می‌شود. نفوذپذیری غشا در برابر مولکول‌های کوچک با هدف ارزیابی نفوذ کنترل‌شده مولکول‌ها بررسی شد. نتایج نشان داد، این روش برای تهیه غشاهای پاسخگو به دما بسیار مؤثر، سریع و از نظر اقتصادی مقرون به صرفه است.

## طراحی مزدوج‌های زیستی هوشمند

لیپوزوم‌ها ترکیبی از لیپیدهای دو محیط‌دوست هستند که غشای دوگانه کروی تشکیل می‌دهند و قابلیت بارگذاری مواد دارویی را درون خود دارند. لیپوزوم‌ها به طور گسترده به عنوان سامانه‌های ژن‌رسانی، از راه انتقال فاز وابسته به pH کاربرد دارند [۱۴۳]. با وجود این، بازده کم انتقال جرم محدودیت عمده‌ای در کاربرد این سامانه‌هاست. برای رفع این مشکل، مزدوج کردن آن‌ها با پلیمرهای پاسخگو به دما پیشنهاد شده است [۱۴۴، ۱۴۵]. بدین منظور، سطح لیپوزوم با PolyNIPAAm پوشانده می‌شود تا در دماهای بیشتر از LCST، با تجزیه لیپوزوم‌ها رهایش مواد دارویی انجام شود [۱۴۴].

پژوهشگران بن‌مایه (motfi) اتصال سلولی را به ساختار هیدروژل بر پایه PolyNIPAAm وارد کردند [۱۴۶]. این هیدروژل‌ها با کوپلیمر کردن NIPAAm، N-آمینواتیل متاکریلات (AEMA) و مونومر شبکه‌ای‌شدنی N<sup>+</sup>-متیلن بیس آکریل‌آمید در مجاورت کلسیم آلزینات سنتز شدند. در دمای بیش از دمای LCST، بن‌مایه اتصال سلولی GRGDY (Gly-Arg-Gly-Asp-Tyr) به طور اتفاقی در ناحیه سطحی این هیدروژل‌ها تثبیت می‌شود. این زوج‌های پاسخگو به دما به عنوان سطح ظروف کشت سلولی برای سلول‌های غضروف‌ساز پیشنهاد شده‌اند. این سلول که در بیش از دمای LCST به هیدروژل متصل می‌شود، در دمای کمتر از آن (۳۷°C) از هیدروژل متورم جدا می‌شود.

## نتیجه گیری

تزیق‌پذیر برای رهایش کنترل شده و موضعی داروها و مهندسی بافت است. چنین سامانه‌هایی باعث ایجاد آسیب و درد کم در بیماران شده و قابلیت بسیار زیادی برای درمان بیماری‌ها دارند. رایج‌ترین هیدروژل مطالعه‌شده برای کاربردهای بالینی، PolyNIPAAm است که پژوهشگران با روش‌های مختلف مانند کوپلیمرشدن، خواص مکانیکی و تخریب‌پذیری آن را بهبود داده‌اند.

این هیدروژل‌ها قابلیت رقابت جدی با سامانه‌های رایج کنترل رهایش داروها و مولکول‌های زیست‌فعال را دارند، اما رهایش درون‌تنی از آن‌ها همواره با چالش‌هایی روبه‌رو بوده است. کسب دانش بیشتر در زمینه شرایط محیطی ویژه موضع کاشت-تزیق، رخدادهای متابولیک و سلولی در حالت معمول و بیماری و رابطه ساختار-خواص مواد می‌تواند این هیدروژل‌ها را از گوشه آزمایشگاه‌های پژوهشی به بالین بیماران نزدیک‌تر کند. بنابراین، این سامانه‌ها از قابلیت بسیار زیادی برای کاربرد بالینی برخوردار هستند. اگرچه موفقیت‌هایی در کاربرد بالینی این هیدروژل‌ها گزارش شده است، اما بهبود خواص این سامانه‌ها هنوز نیازمند پیشرفت‌های بیشتر در توسعه و طراحی مواد جدید است.

در این بررسی، هیدروژل‌های حساس به دما، طراحی مولکولی و کاربردهای زیستی آن‌ها مرور شد. هیدروژل‌های مختلف، در نمودارهای فاز غلظت-دما، با افزایش یا کاهش دما، یک ناحیه ژل نشان می‌دهند. سازوکار ژل‌شدن دمایی، شامل بلوری‌شدن جزئی، تبدیل کلاف به مارپیچ، برهم‌کنش‌های آب‌گریز و تراکم میسلی است که به‌عنوان نقاط اتصالات عرضی برگشت‌پذیر عمل می‌کنند و هیدروژل تشکیل می‌دهند. این روش تشکیل ژل، در زمینه رهایش دارو با تزیق محلول و تشکیل هیدروژل درجا، به‌ویژه برای درشت‌مولکول‌های زیستی خاص، انتقال سلول در ماتریس خارج سلولی و ساخت داربست‌ها در مهندسی بافت مناسب است. کاربردهای مختلف هیدروژل‌های پاسخگو به دما در این مقاله گزارش شده است که می‌تواند برای طراحی هیدروژل‌های جدید و کاربردهای بیشتر این هیدروژل‌ها مفید باشد. تلاش‌های زیادی توسط پژوهشگران با هدف توسعه کاربرد و روش تهیه هیدروژل‌های پاسخگو به محرک در حال انجام است. مهم‌ترین کاربرد این هیدروژل‌ها در زمینه ابزارهای

## مراجع

- Gil E.S. and Hudson S.M., Stimuli-responsive Polymers and Their Bioconjugates, *Prog. Polym. Sci.*, **29**, 1173-1222, 2004.
- Gregory J., *Chemistry and Technology of Water-Soluble Polymers*, Plenum, New York, 113, 1983.
- The Chemical Industry and Its Development (Opinion), *Nature*, **165**, 4194, 413-415, 1950.
- Ilić-Stojanović S., Nikolić L., Nikolić V., Petrović S., Stanković M., and Mladenovic-Ranisavlje, I., Stimuli-sensitive Hydrogels for Pharmaceutical and Medical., Applications, *Facta Univ. Phys. Chem. Technol.*, **9**, 37-56, 2011.
- Coover J.H.W. and Shearer J.N.H., N-Substituted Acrylamides by Vapor Phase Method Using Acrylic Acids, *US Pat.* **2,719,177**, 1955.
- Heskins M. and Guillet J.E., Solution Properties of Poly(N-isopropylacrylamide), *J. Macromol. Sci.*, **2**, 1441-1455, 1968.
- Wichterle O. and Lim D., Hydrophilic Gels for Biological Use, *Nature*, **185**, 117-118, 1960.
- Dreifus M., Herben T., Lim D., and Wichterle O., Tolerance of Orbital Implants Made of Hydrocolloid Acrylate, *Sbornik lékařský*, **62**, 212-218, 1960.
- Dreifus M., Wichterle O., and Lim D., Intra-cameral Lenses Made of Hydrocolloidal Acrylates, *Cesk. Oftalmol.*, **16**, 154-159, 1960.
- Wichterle O., Soft Contact Lens with Thin Edge, *Google Patents*, 1979.
- Jagur-Grodzinski J., Polymeric Gels and Hydrogels for Biomedical and Pharmaceutical Applications, *Polym. Adv. Technol.*, **21**, 27-47, 2010.
- Pal K., Banthia A.K., and Majumdar D.K., Polymeric Hydrogels: Characterization and Biomedical Applications, *Des. Monomers Polym.*, **12**, 197-220, 2009.
- Chaterji S., Kwon I.K., and Park K., Smart Polymeric Gels: Redefining the Limits of Biomedical Devices, *Prog. Polym. Sci.*, **32**, 1083-1122, 2007.
- Guenet J.M., *Thermoreversible Gelation of Polymers and Biopolymers*, Academic, London, 1-2, 1992.
- Jeong B. and Gutowska A., Lessons from Nature: Stimuli-responsive Polymers and Their Biomedical Applications,

- Trends Biotechnol.*, **20**, 305-311, 2002.
16. Kikuchi A. and Okano T., Intelligent Thermoresponsive Polymeric Stationary Phases for Aqueous Chromatography of Biological Compounds, *Prog. Polym. Sci.*, **27**, 1165-1193, 2002.
  17. Filipcsei G., Feher J., and Zrinyi M., Electric Field Sensitive Neutral Polymer Gels, *J. Mol. Struct.*, **554**, 109-117, 2000.
  18. Gupta P., Vermani K., and Garg S., Hydrogels: From Controlled Release to pH-Responsive Drug Delivery, *Drug Discov. Today*, **7**, 569-579, 2002.
  19. Doulabi A.S.H., Mirzadeh H., Imani M., Sharifi S., Atai M., and Mehdipour-Ataei S., Synthesis and Preparation of Biodegradable and Visible Light Crosslinkable Unsaturated Fumarate-Based Networks for Biomedical Applications, *Polym. Adv. Technol.*, **19**, 1199-1208, 2008.
  20. Sharifi S., Mirzadeh H., Imani M., Atai M., and Ziaee F., Photopolymerization and Shrinkage Kinetics of In Situ Crosslinkable N-Vinyl-Pyrrolidone/Poly( $\epsilon$ -caprolactone fumarate) Networks, *J. Biomed. Mater. Res., Part A*, **84**, 545-556, 2008.
  21. Sharifi S., Mirzadeh H., Imani M., Rong Z., Jamshidi A., Shokrgozar M., Ataei M., and Roohpour N., Injectable In Situ Forming Drug Delivery System Based on Poly( $\epsilon$ -caprolactone fumarate) for Tamoxifen Citrate Delivery: Gelation Characteristics, In Vitro Drug Release and Anti-cancer Evaluation, *Acta Biomater.*, **5**, 1966-1978, 2009.
  22. Doulabi A.S.H., Sharifi S., Imani M., and Mirzadeh H., Synthesis and Characterization of Biodegradable In Situ Forming Hydrogels via Direct Polycondensation of Poly(ethylene glycol) and Fumaric Acid, *Iran. Polym. J.*, **17**, 125-133, 2008.
  23. Wang C., Zhang G., Liu G., Hu J., and Liu S., Photo- and Thermo-responsive Multicompartment Hydrogels for Synergistic Delivery of Gemcitabine and Doxorubicin, *J. Control. Release*, **259**, 149-159, 2017.
  24. Jeong B., Wan S., and Han Y., Thermosensitive Sol-Gel Reversible Hydrogels, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **54**, 37-51, 2002.
  25. Lin H.H. and Cheng Y.L., In-situ Thermoreversible Gelation of Block and Star Copolymers of Poly(ethylene glycol) and Poly(N-isopropylacrylamide) of Varying Architectures, *Macromolecules*, **34**, 3710-3715, 2001.
  26. Emileh A., Vasheghani-Farahani E., and Imani M., Swelling Behavior, Mechanical Properties and Network Parameters of pH- and Temperature-sensitive Hydrogels of Poly((2-dimethyl amino) Ethyl Methacrylate-co-Butyl Methacrylate), *Eur. Polym. J.*, **43**, 1986-1995, 2007.
  27. Kurisawa M. and Yui N., Dual-Stimuli-responsive Drug Release from Interpenetrating Polymer Network-Structured Hydrogels of Gelatin and Dextran, *J. Control. Release*, **54**, 191-200, 1998.
  28. Bromberg L.E. and Ron E.S., Temperature-Responsive Gels and Thermogelling Polymer Matrices for Protein and Peptide Delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **31**, 197-221, 1998.
  29. Wang Y., Song C., Yu X., Liu L., Han Y., and Chen J., and Fu J., Thermo-responsive Hydrogels with Tunable Transition Temperature Crosslinked by Multifunctional Graphene Oxide Nanosheets, *Compos. Sci. Technol.*, **51**, 139-146, 2017.
  30. Ge J., Neofytou E., Cahill III T.J., Beygui R.E., and Zare R.N., Drug Release from Electric-Field-Responsive Nanoparticles, *ACS Nano*, **6**, 227-233, 2011.
  31. Dimatteo R., Darling N.J., and Segura T., In Situ Forming Injectable Hydrogels for Drug Delivery and Wound Repair, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **127**, 167-184, 2018.
  32. Clark E.A. and Lipson J.E.G., LCST and UCST Behavior in Polymer Solutions and Blends, *Polymer*, **53**, 536-545, 2012.
  33. Burek M., Waśkiewicz S., Awietjan S., and Wandzik I., Thermoresponsive Hydrogels with Covalently Incorporated Trehalose as Protein Carriers, *React. Funct. Polym.*, **119**, 105-115, 2017.
  34. 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.
  35. Klouda L. and Mikos A.G., Thermoresponsive Hydrogels in Biomedical Applications, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **68**, 34-45, 2008.
  36. Schmaljohann D., Thermo- and pH-Responsive Polymers in Drug Delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **58**, 1655-1670, 2006.
  37. Marefat Seyedlar R., Nodehi A., Atai M., and Imani M., Gelation Behavior of In Situ Forming Gels Based on HPMC and Biphasic Calcium Phosphate Nanoparticles, *Carbohydr. Polym.*, **99**, 257-263, 2014.
  38. Marefat Seyedlar R., Atai M., Nodehi A., and Imani M., Effect of Salt on Gelation Behavior of Injectable Nanocomposite Scaffold Based on Hydroxypropyl Methylcellulose and Hydroxyapatite/Tricalcium Phosphate Nanoparticles, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **27**, 99-109, 2014.

39. *Encyclopedia of Polymer Blends*, Isayev A.I. (Ed.), Wiley VCH, 1st ed., **3**, 67-69, 2016.
40. Saeki S., Kuwahara N., Nakata M., and Kaneko M., Upper and Lower Critical Solution Temperatures in Poly(ethylene glycol) Solutions, *Polymer*, **17**, 685-689, 1976.
41. Silva S.M.C., Pinto F.V., Antunes F.E., Miguel M.G., Sousa J.J.S., Pais A.A.C.C., Aggregation and Gelation in Hydroxypropylmethyl Cellulose Aqueous Solutions, *J. Colloid Interf. Sci.*, **327**, 333-340, 2008.
42. Liu S.Q., Joshi S.C., Lam Y.C., and Tam K.C., Thermoreversible Gelation of Hydroxypropylmethylcellulose in Simulated Body Fluids, *Carbohydr. Polym.*, **72**, 133-143, 2008.
43. Gardix S.G., Thermo-Sensitive Gel, <http://www.hanmimeicare.com/medicare/handler/EGardix-GardixICon02>, Available in 12 June 2018.
44. Jeong B., Lee D.S., Shon J.I., Bae Y.H., and Kim S.W., Thermoreversible Gelation of Poly(ethylene oxide) Biodegradable Polyester Block Copolymers, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **37**, 751-760, 1999.
45. Wanka G., Hoffmann H., and Ulbricht W., The Aggregation Behavior of Poly(oxyethylene)-Poly(oxypropylene)-Poly(oxyethylene)-Block-Copolymers in Aqueous Solution, *Colloid Polym. Sci.*, **268**, 101-117, 1990.
46. Jeong B., Wang L.Q., and Gutowska A., Biodegradable Thermoreversible Gelling PLGA-g-PEG Copolymers., *Chem. Commun.*, **16**, 1516-1517, 2001.
47. Maeda Y., Higuchi T., and Ikeda I., Change in Hydration State During the Coil-Gobule Transition of Aqueous Solutions of Poly(N-isopropylacrylamide) as Evidenced by FTIR Spectroscopy, *Langmuir*, **16**, 7503-7509, 2000.
48. Hirotsu S., Hirokawa Y., and Tanaka T., Volume-phase Transitions of Ionized N-isopropylacrylamide Gels, *J. Chem. Phys.*, **87**, 1392-1395, 1987.
49. Alava C. and Saunders B.R., Polymer Stabilisers for Temperature-induced Dispersion Gelation: Versatility and Control, *J. Colloid Interface Sci.*, **293**, 93-100, 2006.
50. Ilavský M., Hrouz J. and Havlicek I., Phase Transition in Swollen Gels: 7. Effect of Charge Concentration on the Temperature Collapse of Poly(N,N-diethylacrylamide) Networks in Water, *Polymer*, **26**, 1514-1518, 1985.
51. Freitag R., Baltes T., and Eggert M., A Comparison of Thermoreactive Water-soluble Poly(N,N-Diethylacrylamide) Prepared by Anionic and by Group Transfer Polymerization, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **32**, 3019-3030, 1994.
52. Hirose Y., Amiya T., Hirokawa Y., and Tanaka T., Phase Transition of Submicron Gel Beads, *Macromolecules*, **20**, 1342-1344, 1987.
53. Suzuki A., Phase Transition in Gels of Sub-millimeter Size Induced by Interaction with Stimuli, *Responsive Gels Vol. Transitions II*, 199-240, 1993.
54. Serres A., Baudyš M., and Kim S.W., Temperature and pH-Sensitive Polymers for Human Calcitonin Delivery, *Pharm. Res.*, **13**, 196-201, 1996.
55. Baudys M., Serres A., Ramkissoon C., and Kim S.W., Temperature and pH-Sensitive Polymers for Polypeptide Drug Delivery, *J. Control. Release*, **48**, 304, 1997.
56. Lee Y. M., Shim J. K., Preparation of pH/Temperature Responsive Polymer Membrane by Plasma Polymerization and Its Riboflavin Permeation, *Polymer*, **38**, 1227-1232, 1997.
57. Aoki T., Kawashima M., Katono H., Sanui K., Ogata N., Okano T., and Sakurai Y., Temperature-Responsive Interpenetrating Polymer Networks Constructed with Poly(acrylic acid) and Poly(N,N-dimethylacrylamide), *Macromolecules*, **27**, 947-952, 1994.
58. Ilmain F., Tanaka T., and Kokufuta E., Volume Transition in a Gel Driven by Hydrogen Bonding, *Nature*, **349**, 400-401, 1991.
59. Kabra B.G., Akhtar M.K., and Gehrke S.H., Volume Change Kinetics of Temperature-Sensitive Poly(vinyl methyl ether) Gel, *Polymer*, **33**, 990-995, 1992.
60. Harsh D.C. and Gehrke S.H., Controlling the Swelling Characteristics of Temperature-Sensitive Cellulose Ether Hydrogels, *J. Control Release*, **17**, 175-185, 1991.
61. Gehrke S.H., Synthesis, Equilibrium Swelling, Kinetics, Permeability and Applications of Environmentally Responsive Gels, *Responsive Gels Vol. Transitions II*, 81-144, 1993.
62. Galaev I.Y. and Mattiasson B., Thermoreactive Water-soluble Polymers, Nonionic Surfactants, and Hydrogels as Reagents in Biotechnology, *Enzyme Microb. Technol.*, **15**, 354-366, 1993.
63. Crison J.R., Siersma P.R., Taylor M.D., Schiller M.E., Ron E.S.G.L.A., Release of Ibuprofen, Acetaminophen TM and Phenylpropanolamine from pH Engineered Response Hydrogels, *Proceedings of the 22nd International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials*, Washington, USA, 354-355, 1995.

64. Kim S., Kim J.H., Kim J.O., Ku S., Cho H., and Huh P., Fabrication of Poly(ethylene oxide) Hydrogels for Wound Dressing Application Using E-beam, *Macromol. Res.*, **22**, 131-138, 2014.
65. Francis R., Baby D.K., and Kumar D.S., Poly(N-isopropylacrylamide) Hydrogel: Effect of Hydrophilicity on Controlled Release of Ibuprofen at Different pH, *J. Appl. Polym. Sci.*, **124**, 5079-5088, 2012.
66. Amoli-Diva M., Sadighi-Bonabi R., and Pourghazi K., Switchable On/Off Drug Release from Gold Nanoparticles-Grafted Dual Light- and Temperature-Responsive Hydrogel for Controlled Drug Delivery, *Mater. Sci. Eng., C*, **76**, 242-248, 2017.
67. 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
68. Chen Y., Song G., Yu J., Wang Y., Zhu J., and Hu Z., Mechanically Strong Dual Responsive Nanocomposite Double Network Hydrogel for Controlled Drug Release of Aspirin, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, 2018, DOI: 10.1016/J.JMBBM.2018.03.002.
69. Jalababu R., Veni S.S., and Reddy K.V.N.S., Synthesis and Characterization of Dual Responsive Sodium Alginate-g-Acryloyl Phenylalanine-Poly(N-isopropylacrylamide) Smart Hydrogels for the Controlled Release of Anticancer Drug, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **44**, 190-204, 2018.
70. Osman A., Oner E.T., and Eroglu M.S., Novel levan and PNIPAA Temperature Sensitive Hydrogels for 5-ASA Controlled Release, *Carbohydr. Polym.*, **165**, 61-70, 2017.
71. Carmona-Moran C.A., Zavgorodnya O., Penman A.D., Kharlampieva E., Bridges S.L. (Jr), Hergenrother R.W., Singh J.A., and Wick T.M., Development of Gellan Gum Containing Formulations for Transdermal Drug Delivery: Component Evaluation and Controlled Drug Release Using Temperature Responsive Nanogels, *Int. J. Pharm.*, **509**, 465-476, 2016.
72. Nolan C.M., Serpe M.J., and Lyon L.A., Thermally Modulated Insulin Release from Microgel Thin Film, *Biomacromolecules*, **5**, 1940-1946, 2004.
73. Yu Y., Feng R., Yu S., Li J., Wang Y., and Song Y., Yang X., Pan W., and Li S., Nanostructured Lipid Carrier-based pH and Temperature Dual-Responsive Hydrogel Composed of Carboxymethyl Chitosan and Poloxamer for Drug Delivery, *Int. J. Biol. Macromol.*, **114**, 462-469, 2018.
74. Phillips M.A., Gran M.L., and Peppas N.A., Targeted Nanodelivery of Drugs and Diagnostics, *Nano Today*, **5**, 143-159, 2010.
75. Gabizon A., Shmeeda H., and Barenholz Y., Pharmacokinetics of Pegylated Liposomal Doxorubicin, *Clin. Pharmacokinet.*, **42**, 419-436, 2003.
76. Galperin A., Long T.J., and Ratner B.D., Degradable, Thermo-sensitive Poly(N-isopropylacrylamide)-Based Scaffolds with Controlled Porosity for Tissue Engineering Applications, *Biomacromolecules*, **11**, 2583-2592, 2010.
77. Hacker M.C., Klouda L., Ma B.B., Kretlow J.D., and Mikos A.G., Synthesis and Characterization of Injectable, Thermally and Chemically Gelable, Amphiphilic Poly(N-isopropylacrylamide)-Based Macromers, *Biomacromolecules*, **9**, 558-1570, 2008.
78. Zhang J., Wang J., Zhang H., Lin J., Ge Z., and Zou X., Macroporous Interpenetrating Network of Polyethylene Glycol (PEG) and Gelatin for Cartilage Regeneration, *Biomed. Mater.*, **11**, 35014, 2016.
79. Koetting M.C., Peters J.T., Steichen S.D., and Peppas N.A., Stimulus-responsive Hydrogels: Theory, Modern Advances, and Applications, *Mater. Sci. Eng. R Reports*, **93**, 1-49, 2015.
80. Gant R.M., Hou Y., Grunlan M.A., Coté G.L., Development of a Self-cleaning Sensor Membrane for Implantable Biosensors, *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, **90**, 695-701, 2009.
81. Wei Y., Zeng Q., Hu Q., Wang M., Tao J., and Wang L., Self-cleaned Electrochemical Protein Imprinting Biosensor Basing on a Thermo-responsive Memory Hydrogel, *Biosens. Bioelectron.*, **99**, 136-141, 2018.
82. López-Barriguete J.E. and Bucio E., Temperature-Responsive Copolymeric Hydrogel Systems Synthesized by Ionizing Radiation, *Radiat. Phys. Chem.*, **135**, 113-120, 2017.
83. Li L., Shan H., Yue C.Y., Lam Y.C., Tam K.C., and Hu X., Thermally Induced Association and Dissociation of Methylcellulose in Aqueous Solutions, *Langmuir*, **18**, 7291-7298, 2002.
84. Kabanov A.V., Batrakova E.V., and Alakhov V.Y., Pluronic® Block Copolymers as Novel Polymer Therapeutics for Drug and Gene Delivery, *J. Control. Release*, **82**, 189-212, 2002.
85. Joly-Duhamel C., Hellio D., and Djabourov M., All Gelatin Networks: 1. Biodiversity and Physical Chemistry, *Langmuir*,



- 18, 7208-7217, 2002.
86. Silberberg A., *Gelled Aqueous Systems*, Polymers in Aqueous Media. Performance Through Association, Advances in Chemistry Series, Glass J.E. (Ed.), ACS, Washington, **223**, 1-14, 198.
  87. Silberberg A. and Mijnlief P.F., Study of Reversible Gelation of Partially Neutralized Poly(methacrylic acid) by Viscoelastic Measurements, *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.*, **8**, 1089-1110, 1970.
  88. Flory P.J., *Principles of Polymer Chemistry*, 1st ed., Cornell University, Ithaca, New York, Chapt. 13, 541-593, 1953.
  89. Vernon B., Kim S.W., and Bae Y.H., In Vitro Insulin Release of Rat Islets Entrapped in Themally Reversible Polymer Gel, *Proc. Control. Release Soc.*, **23**, 216-217, 1996.
  90. Kaneko Y., Nakamura S., Sakai K., Aoyagi T., Kikuchi A., and Sakurai Y., and Okano T., Rapid Deswelling Response of Poly(N-isopropylacrylamide) Hydrogels by the Formation of Water Release Channels Using Poly(ethylene oxide) Graft Chains, *Macromolecules*, **31**, 6099-6105, 1998.
  91. Yoshida R., Uchida K., Kaneko Y., Sakai K., Kikuchi A., Sakurai Y., and Okano T., Comb-Type Grafted Hydrogels with Rapid Deswelling Response to Temperature Changes, *Nature*, **374**, 240-242, 1995.
  92. Annaka M., Tanaka C., Nakahira T., Sugiyama M., Aoyagi T., and Okano T., Fluorescence Study on the Swelling Behavior of Comb-type Grafted Poly(N-isopropylacrylamide) Hydrogels, *Macromolecules*, **35**, 8173-8179, 2002.
  93. Annaka M., Sugiyama M., Kasai M., Nakahira T., Matsuura T., and Seki H., Aoyagi T., and Okano T., Transport Properties of Comb-type Grafted and Normal-type N-Isopropylacrylamide Hydrogel, *Langmuir*, **18**, 7377-7383, 2002.
  94. Shibayama M. and Tanaka T., Volume Phase Transition and Related Phenomena of Polymer Gels, *Responsive Gels Vol. Transitions I*, 1-62, 1993.
  95. Chen G. and Hoffman A.S., Graft Copolymers that Exhibit Temperature-induced Phase Transitions Over a Wide Range of pH, *Nature*, **373**, 49-52, 1995.
  96. Zhang Y., Wang M., and Ye J., and Lang M., Pendant Groups Fine-tuning Thermal Gelation of Poly( $\epsilon$ -caprolactone)-*b*-Poly(ethylene glycol)-*b*-Poly( $\epsilon$ -caprolactone) Aqueous Solution, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **54**, 2571-2581, 2016.
  97. Lee H.Y., Park J.H., Ji Y. B., Kwon D.Y., Lee B. K., Kim J.H., Park K., and Kim M.S., Preparation of Pendant Group-Functionalized Amphiphilic Diblock Copolymers in the Presence of a Monomer Activator and Evaluation as Temperature-Responsive Hydrogels, *Polymer*, **137**, 293-302, 2018.
  98. Voldřich, Z., Tománek Z., Vacík J., and Kopecek J., Long-term Experience with Poly(glycol monomethacrylate) Gel in Plastic Operations of the Nose, *J. Biomed. Mater. Res., Part A*, **9**, 675-685, 1975.
  99. Stile R.A., Burghardt W.R., and Healy K.E., Synthesis and Characterization of Injectable Poly(N-isopropylacrylamide)-Based Hydrogels that Support Tissue Formation In Vitro, *Macromolecules*, **32**, 7370-7379, 1999.
  100. Haraguchi K., Takehisa T., and Fan S., Effects of Clay Content on the Properties of Nanocomposite Hydrogels Composed of Poly(N-isopropylacrylamide) and Clay, *Macromolecules*, **35**, 10162-10171, 2002.
  101. Rama Rao G.V, Krug M.E., Balamurugan S., Xu H., Xu Q., and López G. P., Synthesis and Characterization of Silica-Poly(N-isopropylacrylamide) Hybrid Membranes: Switchable Molecular Filters, *Chem. Mater.*, **14**, 5075-5080, 2002.
  102. Akiyoshi K., Kang E.C., Kurumada S., Sunamoto J., Principi T., and Winnik F.M., Controlled Association of Amphiphilic Polymers in Water: Thermosensitive Nanoparticles Formed by Self-assembly of Hydrophobically Modified Pullulans and Poly(N-isopropylacrylamides), *Macromolecules*, **33**, 3244-3249, 2000.
  103. Ju H.K., Kim S.Y., and Lee Y. M., pH/Temperature-Responsive Behaviors of Semi-IPN and Comb-type Graft Hydrogels Composed of Alginate and Poly(N-isopropylacrylamide), *Polymer*, **42**, 6851-6857, 2001.
  104. Bromberg L., Zein-Poly(N-isopropylacrylamide) Conjugates, *J. Phys. Chem. B*, **101**, 504-507, 1997.
  105. Dhara D., Rathna G.V.N., and Chatterji P.R., Volume Phase Transition in Interpenetrating Networks of Poly(N-isopropylacrylamide) with Gelatin, *Langmuir*, **16**, 2424-2429, 2000.
  106. Suzuki K., Yumura T., Tanaka Y., Serizawa T., and Akashi M., Interpenetrating Inorganic-Organic Hybrid Gels: Preparation of Hybrid and Replica Gels, *Chem. Lett.*, **29**, 1380-1381, 2000.
  107. Suzuki K., Yumura T., Tanaka Y., and Akashi M., Thermo-responsive Release from Interpenetrating Porous Silica-Poly(N-isopropylacrylamide) Hybrid Gels, *J. Control.*

- Release*, **75**, 183-189, 2001.
108. Kamachi Y., Bastakoti B.P., Alshehri S.M., Miyamoto N., Nakato T., and Yamauchi Y., Thermo-responsive Hydrogels Containing Mesoporous Silica Toward Controlled and Sustainable Releases, *Mater. Lett.*, **168**, 176-179, 2016.
  109. Dautzenberg H., Gao Y., and Hahn M., Formation, Structure, and Temperature Behavior of Polyelectrolyte Complexes Between Ionically Modified Thermosensitive Polymers, *Langmuir*, **16**, 9070-9081, 2000.
  110. Zhang H., Zhai Y., Wang J., and Zhai G., New Progress and Prospects: The Application of Nanogel in Drug Delivery, *Mater. Sci. Eng. C*, **60**, 560-568, 2016.
  111. Wang Y., Xu H., Wang J., Ge L., and Zhu J., Development of a Thermally Responsive Nanogel Based on Chitosan-Poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylamide) for Paclitaxel Delivery, *J. Pharm. Sci.*, **103**, 2012-2021, 2014.
  112. Hoare T., Young S., Lawlor M. W., and Kohane D.S., Thermoresponsive Nanogels for Prolonged Duration Local Anesthesia, *Acta Biomater.*, **8**, 3596-3605, 2012.
  113. Hoare T. and Pelton R., Impact of Microgel Morphology on Functionalized Microgel-Drug Interactions, *Langmuir*, **24**, 1005-1012, 2008.
  114. Faghihi S., Karimi A., Jamadi M., Imani R., and Salarian R., Graphene Oxide/Poly(acrylic acid)/Gelatin Nanocomposite Hydrogel: Experimental and Numerical Validation of Hyperelastic Model, *Mater. Sci. Eng. C*, **38**, 299-305, 2014.
  115. Mahmoudi M., Simchi A., Imani M., and Hafeli U.O., Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles with Rigid Cross-Linked Polyethylene Glycol Fumarate Coating for Application in Imaging and Drug Delivery, *J. Phys. Chem. C*, **113**, 8124-8131, 2009.
  116. Fathi E., Nassiri S.M., Atyabi N., Ahmadi S.H., Imani M., Farahzadi R., Rabbani S., Akhlaghpour S., Sahebjam M., and Taheri M., Induction of Angiogenesis via Topical Delivery of Basic-fibroblast Growth Factor from Polyvinyl Alcohol-Dextran Blend Hydrogel in an Ovine Model of Acute Myocardial Infarction, *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, **7**, 697-707, 2013.
  117. Gan D. and Lyon L.A., Synthesis and Protein Adsorption Resistance of PEG-Modified Poly(N-isopropylacrylamide) Core/Shell Microgels, *Macromolecules*, **35**, 9634-9639, 2002.
  118. Okano T., *Biorelated Polymers and Gels*, San Diego, CA, Academic, 1998.
  119. Osada Y. and Khokhlov A., *Polymer Gels and Networks*, CRC, New York, Chapt. 11, 309-354, 2002.
  120. Wu L., Zhou H., Sun H.J., Zhao Y., Yang X., Cheng S.Z., and Yang G., Thermoresponsive Bacterial Cellulose Whisker/Poly(NIPAM-co-BMA) Nanogel Complexes: Synthesis, Characterization, and Biological Evaluation, *Biomacromolecules*, **14**, 1078-1084, 2013.
  121. Cheng W., Chen Y., Teng L., Lu B., Ren L., and Wang Y., Antimicrobial Colloidal Hydrogels Assembled by Graphene Oxide and Thermo-Sensitive Nanogels for Cell Encapsulation, *J. Colloid Interface Sci.*, **513**, 314-323, 2018.
  122. Wang X., Wang C., Wang X., Wang Y., Zhang Q., and Cheng Y., A Polydopamine Nanoparticle-knotted Poly(ethylene glycol) Hydrogel for on-Demand Drug Delivery and Chemo-Photothermal Therapy, *Chem. Mater.*, **29**, 1370-1376, 2017.
  123. Wang X., Wang C., Zhang Q., and Cheng Y., Near Infrared Light-Responsive and Injectable Supramolecular Hydrogels for on-Demand Drug Delivery, *Chem. Commun.*, **52**, 978-981, 2016.
  124. Wang L., Li B., Xu F., Xu Z., Wei D., and Feng Y., Wang Y., Jia D., and Zhou Y., UV-crosslinkable and Thermo-responsive Chitosan Hybrid Hydrogel for NIR-Triggered Localized on-Demand Drug Delivery, *Carbohydr. Polym.*, **174**, 904-914, 2017.
  125. Okabe S., Sugihara S., Aoshima S., and Shibayama M., Heat-Induced Self-assembling of Thermosensitive Block Copolymer. 1. Small-Angle Neutron Scattering Study, *Macromolecules*, **35**, 8139-8146, 2002.
  126. Su Y., Wang J., and Liu H., FTIR Spectroscopic Investigation of Effects of Temperature and Concentration on PEO-PPO-PEO Block Copolymer Properties in Aqueous Solutions, *Macromolecules*, **35**, 6426-6431, 2002.
  127. Wang Y.D., Gan Q., Shi C.Y., Zheng X.L., Yang S.H., Li Z.M., and Dai Y.Y., Separation of Phenol from Aqueous Solutions by Polymeric Reversed Micelle Extraction, *Chem. Eng. J.*, **88**, 95-101, 2002.
  128. Liaw J., Chang S.F., and Hsiao F.C., In Vivo Gene Delivery into Ocular Tissues by Eye Drops of Poly(ethylene oxide)-Poly(propylene oxide)-Poly(ethylene oxide)(PEO-PPO-PEO) Polymeric Micelles, *Gene Ther.*, **8**, 999-1004, 2001.
  129. Jeong B., Bae Y.H., and Kim S.W., Thermoreversible Gelation of PEG- PLGA- PEG Triblock Copolymer Aqueous Solutions, *Macromolecules*, **32**, 7064-7069, 1999.

130. Jeong B., Kibbey M.R., Birnbaum J.C., Won Y.Y., and Gutowska A., Thermogelling Biodegradable Polymers with Hydrophilic Backbones: PEG-g-PLGA, *Macromolecules*, **33**, 8317-8322, 2000.
131. Cammas-Marion S., Okano T., and Kataoka K., Functional and Site-specific Macromolecular Micelles as High Potential Drug Carriers, *Colloids Surf., B: Biointerfaces*, **16**, 207-215, 1999.
132. Kim I.S., Jeong Y.I., Cho C.S., and Kim S.H., Thermo-responsive Self-assembled Polymeric Micelles for Drug Delivery In Vitro, *Int. J. Pharm.*, **205**, 165-172, 2000.
133. Chung J.E., Yokoyama M., and Okano T., Inner Core Segment Design for Drug Delivery Control of Thermo-responsive Polymeric Micelles, *J. Control. Release*, **65**, 93-103, 2000.
134. Kohori F., Yokoyama M., Sakai K., and Okano T., Process Design for Efficient and Controlled Drug Incorporation Into Polymeric Micelle Carrier Systems, *J. Control. Release*, **78**, 155-163, 2002.
135. Kohori F., Sakai K., Aoyagi T., Yokoyama M., Sakurai Y., and Okano T., Preparation and Characterization of Thermally Responsive Block Copolymer Micelles Comprising Poly(N-isopropylacrylamide-*b*-DL-lactide), *J. Control. Release*, **55**, 87-98, 1998.
136. Koňák Č., Reschel T., Oupický D., and Ulbrich K., Thermally Controlled Association in Aqueous Solutions of Poly(L-lysine) Grafted with Poly(N-isopropylacrylamide), *Langmuir*, **18**, 8217-8222, 2002.
137. Choi Y.J., Yamaguchi T., and Nakao S., A Novel Separation System Using Porous Thermosensitive Membranes, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **39**, 2491-2495, 2000.
138. Hosoya K., Kubo T., Tanaka N., and Haginaka J., A Possible Purification Method of DNAs' Fragments from Humic Matters in Soil Extracts Using Novel Stimulus Responsive Polymer Adsorbent, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **30**, 1919-1922, 2003.
139. Magoshi T., Ziani-Cherif H., Ohya S., Nakayama Y., and Matsuda T., Thermoresponsive Heparin Coating: Heparin Conjugated with Poly(N-isopropylacrylamide) at One Terminus, *Langmuir*, **18**, 4862-4872, 2002.
140. Iwata H., Oodate M., Uyama Y., Amemiya H., and Ikada Y., Preparation of Temperature-Sensitive Membranes by Graft Polymerization onto a Porous Membrane, *J. Member. Sci.*, **55**, 119-130, 1991.
141. Okahata Y., Noguchi H., and Seki T., Thermoselective permeation from a Polymer-Grafted Capsule Membrane, *Macromolecules*, **19**, 493-494, 1986.
142. Tiwari A. and Sancaktar E., Poly(N-isopropylacrylamide) Grafted Temperature Responsive PET Membranes: An Ultrafast Method for Membrane Processing Using KrF Excimer Laser at 248 nm, *J. Member. Sci.*, **552**, 357-366, 2018.
143. Verma I. M., Naldini L., Kafri T., Miyoshi H., Takahashi M., and Blömer U., Somia N., Wang L., and Gage F.H., Gene Therapy: Promises, Problems and Prospects, *Genes Resist. Dis.*, **239**, 147-157, 2000.
144. Hayashi H., Kono K., and Takagishi T., Temperature-Dependent Associating Property of Liposomes Modified with a Thermosensitive Polymer, *Bioconjug. Chem.*, **9**, 382-389, 1998.
145. Kim J.C., Bae S.K., and Kim J.D., Temperature-Sensitivity of Liposomal Lipid Bilayers Mixed with Poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid), *J. Biochem.*, **121**, 15-19, 1997.
146. Kim M.R., Jeong J.H., and Park T.G., Swelling Induced Detachment of Chondrocytes Using RGD-Modified Poly(N-isopropylacrylamide) Hydrogel Beads, *Biotechnol. Prog.*, **18**, 495-500, 2002.
147. Okano T., Yoshida R., Sakai K., and Sakurai Y., Thermo-responsive Polymeric Hydrogels and Their Application to Pulsatile Drug Release, *Polym. Gels*, 299-308, 1991.
148. Chien Y., *Novel Drug Delivery Systems*, Informa Health Care, Marcel Dekker, New York, 140, 1991.
149. Eriksson K.O., Hydrophobic Interaction Chromatography, Protein Purification: Principles, High Resolution Methods, and Applications, VCH, New York, 207-226, 1989.