



Application and Importance of pH Sensitive Hydrogels in Drug Delivery

L. Nedaei¹, H. Shokrkar^{2*}

1- Ph. D. Student of Chemical Engineering, Sahand University of Technology

2- Associate Professor of Chemical Engineering, Sahand University of Technology

Email: h_shokrkar@sut.ac.ir

Abstract

Hydrogels are water-insoluble three-dimensional networks that have the ability to absorb a lot of water in the biological environment. One of the most important characteristics of hydrogels is their reversible response to various stimuli, including pH, which causes the application and importance of hydrogel in various medical fields, such as contact lenses, tissue engineering, release of therapeutic agents, wound dressings, etc. Today, improving the effectiveness and safety ratio of existing drugs is an important challenge instead of developing new drugs that require a lot of money and time. The effectiveness of drugs is affected by a number of factors such as their low solubility in water, the risk of destruction in acidic environments, uneven absorption, low penetration of drugs, systematic side effects, etc. The drug has been effective. Therefore, the aim of this study is to investigate the role of pH-sensitive hydrogels in drug delivery, mechanism, swelling and drug release by these hydrogels.

Received: 2 July 2023

Accepted: 13 November 2023

Page Number: 53-64

Keywords:

pH-Sensitive Hydrogels,
Drug Delivery,
Drug Release
Mechanism,
Swelling

Please Cite this Article Using:

Nedaei, L., & Shokrkar, H. (2025). Application and Importance of pH Sensitive Hydrogels in Drug Delivery. *Iranian Chemical Engineering Journal*, 24(138), 53-64, [In Persian].



کاربرد و اهمیت هیدروژل‌های حساس به pH در دارورسانی

لیلا ندایی^۱، هانیه شکرکار^{۲*}

۱- دانشجوی دکتری مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی سهند

۲- دانشیار مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی سهند

پیام نگار: h_shokrkar@sut.ac.ir

چکیده

هیدروژل‌ها، شبکه‌های سه‌بعدی نامحلول در آب هستند که توانایی جذب بسیار زیاد آب را در محیط بیولوژیکی دارند. از مهم‌ترین خصوصیات هیدروژل‌ها، پاسخ برگشت پذیر آن‌ها به محرک‌های مختلف از جمله pH است که باعث کاربرد و اهمیت هیدروژل در زمینه‌های مختلف پزشکی مانند لنزهای تماسی، مهندسی بافت، رهایش عوامل درمانی و زخم‌پوش‌ها و غیره می‌شود. امروزه بهبود نسبت اثربخشی و ایمنی داروهای موجود به‌جای توسعه داروهای جدید که مستلزم هزینه و زمان زیادی است، یک چالش مهم است. اثربخشی داروها تحت تأثیر تعدادی از عوامل مانند حلالیت کم آن‌ها در آب، خطر تخریب در محیط اسیدی، جذب نابرابر، نفوذ کم داروها، اثرات جانبی سیستماتیک و غیره است و با توجه به بررسی‌های انجام‌شده، استفاده از هیدروژل‌های هوشمند، در بهبود اثربخشی دارو نتیجه‌بخش بوده است. بنابراین هدف از این مطالعه، بررسی نقش هیدروژل‌های حساس به pH در دارورسانی، سازوکار، تورم و انتشار دارو به وسیله این هیدروژل‌ها است.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۱۱

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۸/۲۲

شماره صفحات: ۵۳ تا ۶۴

کلیدواژه‌ها:

هیدروژل‌های حساس به pH،

دارورسانی،

مکانیسم انتشار دارو،

تورم

* تبریز، دانشگاه صنعتی سهند، دانشکده مهندسی شیمی

استناد به مقاله:

ندایی، لیلا، شکرکار، هانیه. (۱۴۰۴). کاربرد و اهمیت هیدروژل‌های حساس به pH در دارورسانی، نشریه مهندسی شیمی ایران، ۲۴ (۱۳۸)، ۶۴-۵۳.

۱. مقدمه

هیدروژل‌ها، شبکه‌های سه‌بعدی پلیمری هستند که می‌توانند آب زیادی را در فضاهای بینابینی بین زنجیره‌ها جذب و نگهداری کنند [۱]. جذب مقدار قابل توجه آب به‌وسیله هیدروژل‌ها، به وجود تعداد زیادی گروه آب‌دوست در زنجیره‌های پلیمری نسبت داده می‌شود [۲-۳]. این گروه‌های آب‌دوست، مسئول تشکیل پیوندهای غیرکووالانسی (برهمکنش‌های ثانویه) هیدروژل‌ها با بافت‌های مختلف زیستی مانند غشاهای مخاطی و بافت‌های پوششی هستند [۴].

اولین هیدروژلی که در سال ۱۹۴۹ برای ایمپلنت زیست‌پزشکی گزارش شد، پلی‌وینیل الکل بود که با فرمالدئید پیوند متقابل داشت و با نام تجاری ایوالون به بازار عرضه شد [۵]. در سال ۱۹۵۸، دانو هیدروژل‌های پلی‌وینیل الکل را آماده کرد که با عبور تابش گاما از راه یک محلول آبی پیوند متقابل داشتند [۲]. سنتز ژل‌های پلی-۲-هیدرووکسی اتیل متاکریلات (pHEMA) برای کاربرد لنزهای تماسی به‌دست لیم و همکاران [۳] در سال ۱۹۶۰ انقلاب هیدروژل‌های امروزی بود. ژل پلی-۲-هیدرووکسی اتیل متاکریلات، ویژگی‌های مشخصه هیدروژل‌های مدرن مانند شبکه‌های متقاطع را نشان داد که می‌توانند پس از جذب آب اضافی، بدون انحلال متورم شوند [۳]. اتصال متقاطع در هیدروژل‌ها ممکن است فیزیکی یا شیمیایی باشد [۶]. هیدروژل‌های فیزیکی شامل پیوند متقاطع است که با پیوند هیدروژنی ثانویه بین گروه‌های قطبی روی زنجیره‌های پلیمری ایجاد می‌شود؛ در حالی که در هیدروژل‌های شیمیایی، پیوند متقابل با پیوندهای کووالانسی بین گروه‌های عاملی مختلف روی زنجیره‌های پلیمری ایجاد می‌شود که به‌وسیله عوامل اتصال عرضی ویژه تسهیل می‌شود [۴].

هیدروژل‌ها به‌دلیل نرمی، آب‌دوستی، فوق‌جاذب‌بودن، ویسکوالاستیسیته (گران‌روی کشسانی)، زیست‌تخریب‌پذیری، زیست‌سازگاری و شباهت آن‌ها با ماتریکس خارج سلولی، مواد بالقوه‌ای برای کاربردهای زیست‌پزشکی مانند مهندسی بافت و تحویل دارو هستند [۷]. نکته مهم این است که هیدروژل‌ها باعث مسمومیت ناچیز یا آسیب بافتی می‌شوند؛ ولی پاسخ‌های التهابی یا ترومبوز (لخته خونی) ایجاد نمی‌کنند. از ویژگی‌های شگفت‌انگیز هیدروژل‌ها پاسخ برگشت‌پذیر آن‌ها به محرک‌های مختلف مانند

pH، دما، میدان الکتریکی، میدان مغناطیسی، قدرت یونی محلول و مولکول‌های زیستی است [۸] که هیدروژل‌ها را به طیف مهم و ویژه برای کاربردهای زیست‌پزشکی تبدیل می‌کنند [۹].

طبق جست‌وجوها، در مطالعات داخلی در مورد کارایی و اهمیت هیدروژل‌های حساس و پاسخگو به یک نوع محرک مشخص از جمله pH پژوهشی ارائه نشده است. بنابراین در تحقیق حاضر، به بیان اهمیت و کاربرد هیدروژل‌های حساس و پاسخگو به pH، سازوکار رهاسازی دارو، ترکیب هیدروژل‌های حساس به pH همراه با داروی بارگذاری شده و تحویل داروی کنترل‌شده، پرداخته شده است.

۲. خواص بی‌نظیر هیدروژل‌ها

هنگامی که هیدروژل‌ها کاملاً متورم می‌شوند، ویژگی‌های یگانه‌ای مانند نرمی و کشسانی و داشتن کشش سطحی کم با آب و سیالات زیستی را از خود نشان می‌دهند. این خواص به‌ویژه برای هیدروژل‌های طبیعی، آن‌ها را شبیه به ماتریکس خارج سلولی در بافت‌های زنده می‌کند [۱۰، ۹]. بسیاری از هیدروژل‌ها به‌دلیل خاصیت چسبندگی و چسبندگی زیستی خود، نفوذپذیری بافت و زمان ماندگاری دارو را افزایش داده‌اند که آن‌ها را به وسیله‌ای بسیار خوب برای تحویل دارو تبدیل می‌کند [۱۰، ۱۱]. ویژگی برجسته پلیمرهای طبیعی این است که غیر سمی، زیست‌تخریب‌پذیر، زیست‌سازگار، فراوان و ارزان هستند. با این حال، هیدروژل‌های مبتنی بر پلیمر طبیعی از نظر استحکام مکانیکی ضعیف هستند [۱۱]. از سوی دیگر، هیدروژل‌های مبتنی بر پلیمرهای مصنوعی زیست‌سازگار هستند و استحکام مکانیکی خوبی دارند، اما گران و غیرقابل تجزیه زیستی‌اند [۱۲]. برای به‌دست‌آوردن هیدروژل‌هایی با خواص بهتر (افزودنی دو نوع پلیمر)، پلیمرهای طبیعی (به‌عنوان مثال: پلی ساکاریدها) با پلیمرهای مصنوعی زیست‌سازگار (به‌عنوان مثال: پلیمرهای اکریلیک) مخلوط شده‌اند [۱۱]. این به تسهیل غلظت بالای دارو در ناحیه/بافت هدف و انتشار کنترل‌شده دارو برای مدت‌زمان طولانی کمک می‌کند. روش دیگر، یک واکنش پیوند برای اتصال مونومرها/ پلیمرهای مصنوعی به زنجیره‌های پلیمری طبیعی برای به‌دست‌آوردن خواص بهبود یافته است [۱۲]. منافذ و اندازه آن‌ها در ساختار هیدروژل نقش بسیار مهمی در تصمیم‌گیری در مورد توانایی آن‌ها برای بارگذاری و رهاسازی دارو در مایعات فیزیولوژیکی

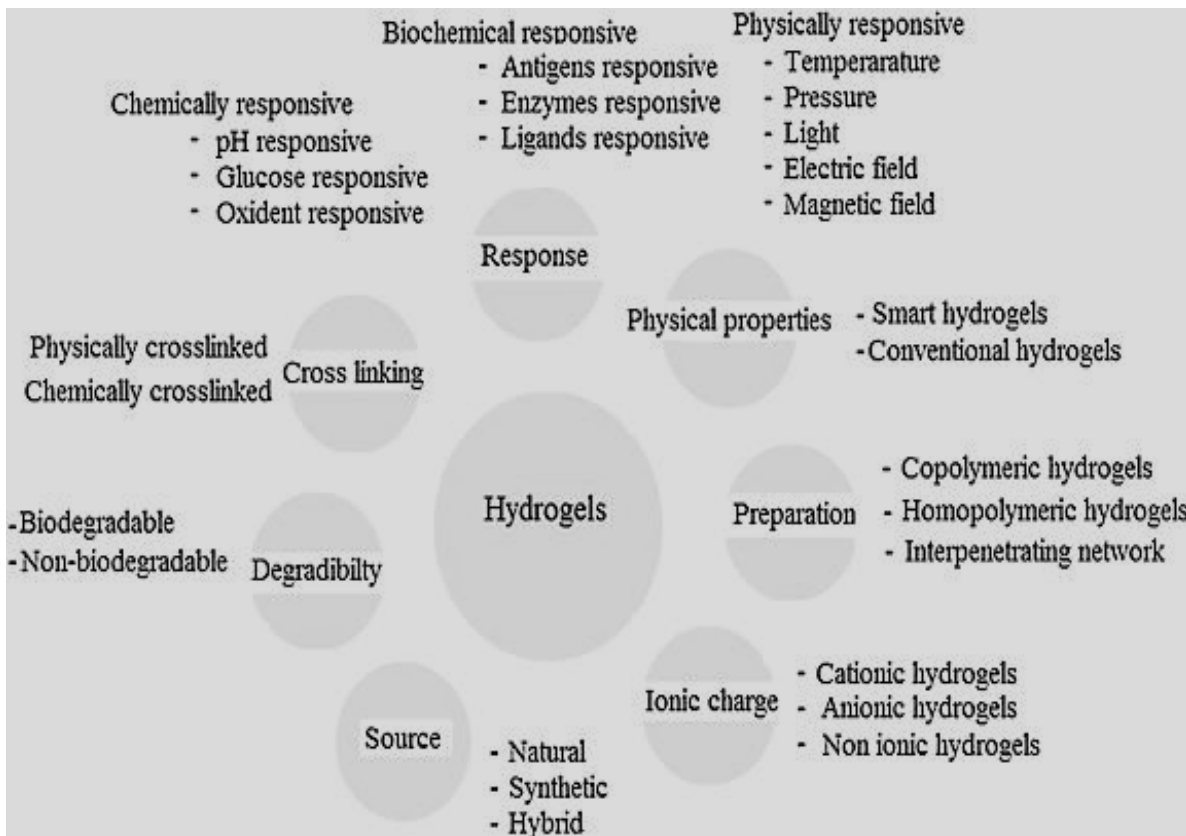
آنتی‌ژن‌ها، گلوکاتینون و DNA حساس هستند [۱۶-۱۵]. شاخص‌های محرک برای تورم هیدروژل‌های حساس به محرک در شکل (۲) نشان داده شده‌است.

این محرک‌ها را می‌توان براساس منبع آن‌ها در زمان استفاده از هیدروژل‌ها در داخل بدن به‌عنوان محرک‌های داخلی یا خارجی طبقه‌بندی کرد [۱۷]. محرک‌های شیمیایی و زیستی به دسته اول تعلق دارند. درحالی‌که محرک‌های فیزیکی به دسته دوم تعلق دارند، به‌جز دما که ممکن است یک محرک خارجی یا داخلی باشد [۱۸]. اصطلاح «هوشمند» برای این هیدروژل‌ها ابداع شده‌است؛ بدین معنا که آن‌ها نوع محرک را تشخیص می‌دهند و در پاسخ به محرک با تغییر در رفتار فیزیکی و یا شیمیایی منجر به آزاد شدن داروی محبوس می‌شوند [۱۹]. نمونه‌هایی از هیدروژل‌های حساس به محرک‌های مختلف و سازوکارهای واکنش آن‌ها در جدول (۱) آورده شده‌است.

در شرایط آزمایشگاهی دارند. آزادسازی داروی بارگذاری شده ممکن است با سازوکارهای مختلفی مانند کنترل تورم، کنترل انتشار، کنترل حساسیت محیطی و انتشار کنترل‌شده شیمیایی انجام شود [۱۳]. هیدروژل‌ها براساس عوامل مختلفی مانند زیست‌تخریب پذیری، بار یونی، روش تهیه، خواص فیزیکی و ماهیت پاسخ هیدروژل‌ها به محرک‌های خارجی طبقه‌بندی می‌شوند [۱۴] که طبقه‌بندی کامل هیدروژل‌ها در شکل (۱) ارائه شده‌است.

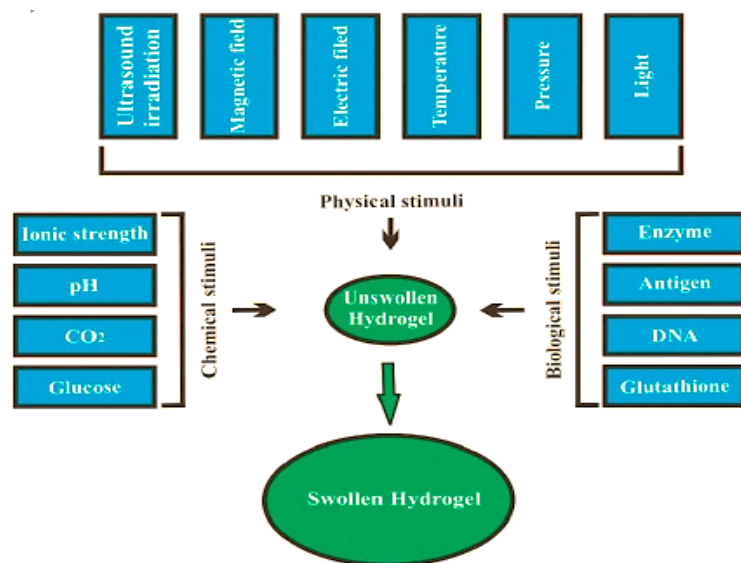
۳. هیدروژل‌های حساس و پاسخگو به محرک‌ها

هیدروژل‌هایی که به تغییرات محیطی حساس و با تغییر شکل یا حجم خود در مواجهه با شرایط خاص واکنش نشان می‌دهند، به‌عنوان هیدروژل‌های حساس به محرک در نظر گرفته می‌شوند. این‌ها (a) به محرک‌های فیزیکی مانند نور، فشار، دما، میدان الکتریکی، میدان مغناطیسی، فراصوت، (b) محرک‌های شیمیایی مانند pH، ردوکس، قدرت یونی، CO₂، گلوکز و (c) محرک‌های زیستی مانند آنزیم‌ها،



شکل ۱. طبقه‌بندی کامل هیدروژل‌ها براساس عوامل مختلف [۱۴].

Figure 1. Complete classification of hydrogels based on different factors [14].



شکل ۲. تورم حساس به محرک هیدروژل‌ها همراه با دسته‌بندی آن‌ها. (a) محرک‌های فیزیکی، (b) محرک‌های شیمیایی و (c) محرک‌های زیستی [۵].

Figure 2. Stimuli sensitive swelling of hydrogels along with their categories, (a) physical stimuli, (b) chemical stimuli, and (c) biological stimuli [5].

جدول ۱. نمونه‌هایی از انواع مختلف هیدروژل‌های پاسخگو به محرک همراه با سازوکار آن‌ها به‌طور خلاصه.

Table 1. Examples of different types of stimuli responsive hydrogels along with their mechanisms in brief.

Nature of Stimulus	Stimulus	Mechanism	Ref.
Physical stimuli	Temperature	Shift in temperature changes polymer-polymer and polymer-water interaction responsible for swelling and drug release.	[20]
	Pressure	Swelling under increased pressure and vice versa. This fact is due to an increase in lower critical solution temperature (LCST) value of hydrogels with pressure. LCST is the temperature below which negative thermo responsive hydrogels swell.	[21,22]
	Light	Exposure to light (UV and visible light) reversibly changes the hydrogel from its flowable form to non-flowable form and vice versa.	[23]
	Electric field	Changes in electrical charge distribution within the hydrogels matrix on the application of electric field cause swelling-deswelling and is consequently responsible for the on demand drug release.	[24]
	Magnetic Field	When a magnetic field is applied, it causes pores in the gel to swell leading to drug release.	[25]
	Ultrasound irradiation	Exposure to ultrasound temporarily breaks the ionic cross-links in the hydrogels and the drug is released but cross-links are reformed on discontinuation of the ultrasound waves. This facilitates on-demand drug release.	[20,3]
Chemical stimuli	pH	Shift in pH causes change in the charge on the polymer chains leading to swelling and drug release.	[26]
	Ionic strength	Change in ion concentration also causes swelling and drug release.	[10]
	CO ₂	In CO ₂ sensors, a pH sensitive hydrogel disc comes in contact with bicarbonate solution. On exposure to CO ₂ , the pH of solution changes resulting in swelling or deswelling of the hydrogel which causes a change in pressure which is a measure of the partial pressure of CO ₂ .	[27,28]
	Glucose	Hydrogels show swelling in response to increased glucose concentration. The complex formed between glucose and phenylboronic acid drives the swelling of the hydrogels and consequently insulin release.	[29,30]
	Redox	Disulfide linkages in reduction sensitive hydrogels cleave in the reductive environment (high level of glutathione concentration = 0.5–10 mM) in intracellular matrix and release bioactive molecules/drugs.	[21-24]
Biological stimuli	Enzyme	Enzymes cause hydrogel degradation and consequently the drug release. This is called a chemically controlled drug release mechanism.	[16]
	Antigen	Hydrogels sense the free antigen and undergo swelling followed by drug release.	[31]
	DNA	Single stranded (ss) DNA grafted hydrogel probes show swelling in the presence of ss DNA.	[32]

در میان هیدروژل‌های پاسخ‌دهنده به محرک‌ها، بیشترین هیدروژل‌های مورد مطالعه، هیدروژل‌های حساس به pH هستند [۳۳]. فروپاشی و تورم، تغییرات ناگهانی است و زمانی رخ می‌دهد که هیدروژل‌های حساس به محرک در معرض محرک خاصی قرار گیرد و منجر به انتقال فاز حجمی شوند. سرعت واکنش هیدروژل‌ها به اندازه، شکل، چگالی پیوند متقابل، تعداد گروه‌های یونی و ترکیب آن‌ها بستگی دارد که می‌توان با تغییر این عوامل، سرعت واکنش را تنظیم کرد [۳۴]. نرخ پاسخ با افزایش اندازه منافذ و تعداد گروه‌های یونی و با کاهش اندازه و چگالی پیوند متقابل آن‌ها افزایش می‌یابد [۳۴]. یکی دیگر از دسته‌های جالب مواد هوشمند، هیدروژل‌های پلیمری حافظه‌دار هستند که شکلی دائمی دارند و کدی برای بازگرداندن شکل اولیه در حضور یک محرک خاص وجود دارد. هیدروژل‌های پلیمری حافظه‌دار به دو عنصر اساسی نیاز دارند: الف) پلیمر باید دارای خاصیت انتقال فاز کنترل‌شده با محرک‌ها باشد. ب) پلیمر باید دارای یک کد حافظه (فیزیکی یا شیمیایی) باشد که بتواند به بازیابی شکل اصلی در دستگاه کمک کند [۳۵].

تورم هیدروژل‌ها پس از قرار گرفتن در معرض آب یا مایعات فیزیولوژیکی به فشار اسمزی درون هیدروژل‌ها بستگی دارد که به دلیل آب‌دوستی پلیمرهای سازنده، بارهای ساکن روی پلیمر و یون‌های متقابل در ماتریس هیدروژل ایجاد می‌شود [۳۶]. تورم هیدروژل‌ها شامل سه مرحله است: اول انتشار آب در شبکه هیدروژل، دوم شل شدن زنجیره‌های پلیمری پس از هیدراتاسیون و سوم گسترش شبکه هیدروژل زمانی که زنجیره‌های پلیمری شل می‌شوند [۳۷]. کشش به سمت مولکول گروه‌های آب‌دوست و قطبی منجر به جذب می‌شود و بدان آب محدود اولیه می‌گویند. در نتیجه هیدروژل‌ها متورم می‌شوند و بخش‌های آب‌گریز در معرض با مولکول‌های آب برهمکنش می‌کنند که بدان آب محدود ثانویه می‌گویند. آب اضافی تحت تأثیر نیروی محرکه اسمزی به داخل هیدروژل حرکت می‌کند. این آب جذب‌شده، آب آزاد نامیده می‌شود و هیدروژل‌ها به تورم تعادل خود می‌رسند. در این حالت، تعادل بین نیروهای کششی و فشار اسمزی وجود دارد. این با نظریه فلوری و رهنر توضیح داده شده است [۳۸]. براساس این نظریه، تورم تابعی از ماهیت کشسان زنجیره‌های پلیمری و سازگاری مبتنی بر ترمودینامیکی مولکول‌های آب با زنجیره‌های پلیمری است [۳۹].

۴. سازوکار رهاسازی دارو در هیدروژل‌های حساس به

pH

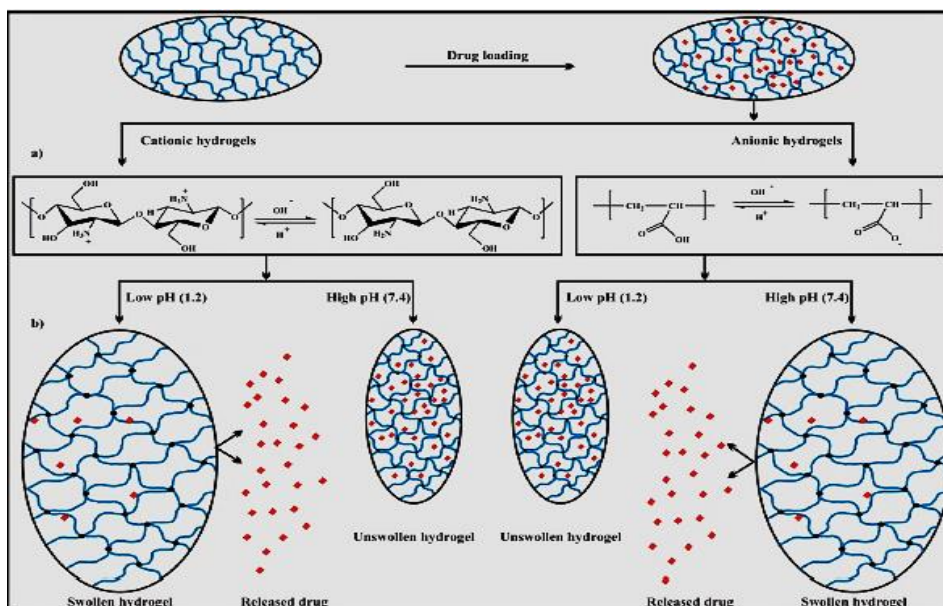
سازوکارهای آزادسازی مختلفی از داروی محبوس/محصور شده در هیدروژل‌ها وجود دارد، مانند: سازوکارهای کنترل‌شده انتشار، کنترل‌شده تورم و سازوکارهای کنترل‌شده شیمیایی. سازوکار کنترل‌شده با انتشار، روش پرکاربرد است و مدل انتشار داروی آن از قانون انتشار فیک پیروی می‌کند [۴۰]. تخلخل هیدروژل‌ها به ضریب انتشار هیدروژل‌ها مربوط می‌شود، اگر ابعاد مولکول‌های دارو بسیار کوچکتر از اندازه منافذ هیدروژل‌های متخلخل باشد [۴۱]. آزادسازی مولکول‌های دارو به وسیله زنجیره‌های پلیمری متصل به هم متوقف می‌شود؛ در نتیجه ضریب انتشار کاهش می‌یابد. اگر سرعت انتشار دارو از سرعت تورم بیشتر شود، آزادسازی دارو از یک سازوکار کنترل‌شده با تورم پیروی می‌کند [۴۲]. این شامل جذب مولکول‌های آب و به دنبال آن دفع دارو است. مقاومت هیدروژل‌های پلیمری خشک (شیشه‌ای) در برابر تغییر شکل و افزایش حجم در طول فرایند هیدراتاسیون، سرعت رهاسازی دارو را کنترل می‌کند که به نوبه خود می‌تواند با ترکیب هیدروژل‌ها و چگالی اتصال متقابل کنترل شود [۴۳]. فاصله‌های آزاد بین زنجیره‌های بین مولکولی به حلال اجازه می‌دهد تا در هنگام تماس با آب یا محلول‌های فیزیولوژیکی خاص به سطح هیدروژل‌ها نفوذ کند. حلال در حال حرکت، تنش ایجاد می‌کند که مسئول افزایش فاصله بین زنجیره‌های پلیمری است که منجر به تورم می‌شود. این فرایند تورم با دفع دارو و آزادسازی کنترل‌شده آن همراه است. اگر مولکول‌های به دام افتاده در شبکه هیدروژل‌ها مانند پپتیدها/پروتئین‌ها کوچک‌تر باشند، انتشار آن‌ها آسان است و آزادسازی آن‌ها با سازوکار کنترل‌شده انتشار رخ می‌دهد؛ در حالی که برای مولکول‌های به دام افتاده بزرگ‌تر مانند DNA، پلاسمید، انتشار آسان نیست [۴۴-۴۵]. سازوکار کلی تورم وابسته به pH و هم‌چنین آزادسازی دارو در شکل (۳) نشان داده شده است.

۵. کاربرد هیدروژل‌های حساس به pH

به تازگی هیدروژل‌های حساس به pH به طور گسترده مطالعه شده‌اند و در پزشکی به ویژه در کاربردهای داروسازی از تغییرات pH در طول دستگاه گوارش استفاده می‌کنند. هیدروژل‌های حساس به pH

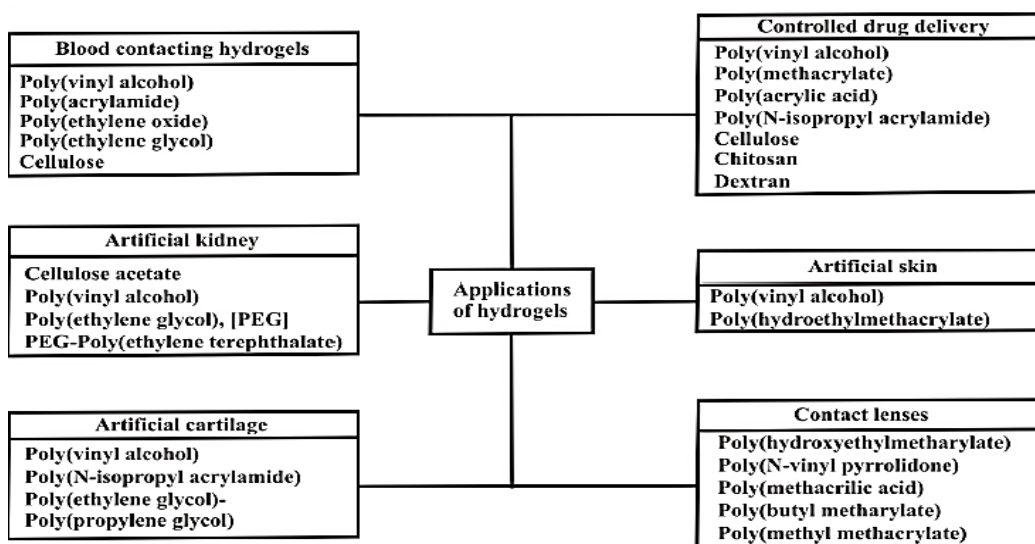
دریچه‌های میکروسیال برای کنترل جریان مایعات به دلیل تورم و تورم آن‌ها در پاسخ به pH محیط جاری به کار می‌روند [۴۷]. براساس این پاسخ‌ها pH محیط جریان، ریزشیر را باز و بسته و در نتیجه جریان را کنترل می‌کند. هیدروژل‌های حساس به pH، نوع داروی بارگیری شده و عملکرد آن‌ها در جدول (۲) ارائه شده‌است.

در زیست‌سنسورهای مختلف مانند میکروستگاه‌ها، سامانه‌های میکروالکتروشیمیایی، زیست‌پزشکی که از ترکیب پلی‌متاکریلیک اسید و پلی‌اتیلن گلیکول استفاده می‌کنند، کاربرد دارند. کاربردهای هیدروژل‌ها در زمینه‌های مختلف زیست‌پزشکی در شکل (۴) خلاصه شده‌است. علاوه بر استفاده از هیدروژل‌های حساس به pH در کاربردهای زیست‌پزشکی، به‌طور مؤثر در زمینه مهندسی به‌عنوان



شکل ۳. (a) یونیزاسیون وابسته به pH گروه‌های عاملی اسیدی یا بازی خاص روی زنجیره‌های هیدروژل مسئول تورم، (b) تورم وابسته به pH و سازوکار آزادسازی دارو [۱۵].

Figure 3. (a) pH dependent ionization of specific acidic or basic functional groups on hydrogel chains responsible for swelling, (b) pH dependent swelling and drug release mechanism [15].



شکل ۴. کاربردهای هیدروژل در زمینه‌های مختلف زیست‌پزشکی [۳۷].

Figure 4. Applications of hydrogels in different biomedical fields [37].

جدول ۲. ترکیب هیدروژل‌های حساس به pH همراه با داروی بارگذاری شده و عملکرد آن‌ها.

Table 2. Composition of pH sensitive hydrogels along with the loaded drug and their functions.

Target	Compositions/Carrier	Drugs	Disease	Ref.
Stomach	Acrylic acid grafted chitosan/poly(vinyl pyrrolidone) cross-linked with glutaraldehyde and N,N-Methylene (bisacrylamide)	Clarithromycine	Peptic ulcer	[47-50]
	Chitosan cross-linked with citrate or tripolyphosphate	Metronidazole		[51]
	Chitosan/poly(vinyl pyrrolidone) blend cross-linked with glutaraldehyde	Amoxicilin		[14,52]
Intestine	Hemicellulose	Theophylline	Respiratory tract diseases	[53]
	Guar gum	Dexamethasone	Ulcerative colitis, arthritis.	[51,54]
	Cyclodextrin	Atorvastatin	Various hyperlipidemias	[55]
	Poly(ethylene glycol)	Pregabalin	Epilepsy, neuropathic pain, etc.	[56]
	Poly(vinyl pyrrolidone)	Amoxicilin	Bacterial infections	[45,57]
	Chitosan	Insulin	Diabetes	[58]
Colon	Starch	Rutin	Inflammatory bowel disease, allergy, etc	[50,59]
	Guar gum	Ibuprofen	Anti-inflammatory/ anti-analgesic drug	[60-62]
	Alginate	Hydrocortisone	Allergy, arthritis, asthma.	[63]
	Gelatin	5-Fluorouracil	Cancer	[64]
	Dextran	5-Aminosalicylic Acid	Ulcerative colitis and Crohn's disease	[7,65]
	Chitosan	Dexamethasone	Ulcerative colitis and arthritis	[64-67]

۶. تحویل داروی کنترل شده

می‌توان با پیوند یا کوپلیمریزاسیون مونومرهای آنیونی/اسیدی خاص (اسید اکریلیک/آکریل آمید) یا گروه‌های کاتیونی مانند گروه‌های آمونیوم چهارتایی بر روی زنجیره‌های پلیمری مهندسی کرد و می‌توان از آن برای تحویل داروی خاص استفاده کرد [۶۹-۷۱]. در حال حاضر، محققان بر روی بهبود نسبت اثربخشی داروهای موجود - به دلیل هزینه بالا و زمان طولانی - بر روی سنتز داروهای جدید تمرکز دارند. پلیمرها را (به‌عنوان مثال صمغ گوار و دکستران) که مستعد تخریب میکروبی هستند، می‌توان به شکل اصلاح شده با قسمت‌های حساس به pH یا مخلوط با پلیمرهای حساس به pH برای افزایش مقاومت

زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری و سمی نبودن، ویژگی‌های اصلی هر ماده‌ای است که برای کاربردهای زیست‌پزشکی استفاده می‌شوند. در میان تمام محرک‌ها pH و دما به‌طور طبیعی در محیط داخلی بدن انسان وجود دارد [۶۸]. از این رو، هیدروژل‌های پاسخ‌دهنده به محرک‌های داخلی را می‌توان برای تحویل داروی خاص به‌کار گرفت. زمان پاسخ سایر محرک‌های خارجی (نور، میدان الکتریکی و غیره) هیدروژل‌های پاسخگو بسیار کند است [۶۸]. به همین دلیل است که معمولاً هیدروژل‌های پاسخگو به محرک‌های داخلی با اندازه کوچکتر ترجیح داده می‌شوند. تورم حساس به pH را

۸. نتیجه‌گیری

در چند دهه گذشته، توسعه هیدروژل‌های هوشمند به یک مرز تحقیقاتی پررونق تبدیل شده‌است. زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری و سمی نبودن ویژگی‌های اصلی هر ماده‌ای است که برای کاربردهای زیست‌پزشکی استفاده می‌شود. در میان تمام محرک‌ها pH به‌طور طبیعی در محیط داخلی بدن انسان وجود دارد. از این رو، هیدروژل‌های پاسخ‌دهنده به محرک داخلی را می‌توان برای تحویل داروی خاص به کار برد. زمان پاسخ سایر محرک‌های خارجی (نور، میدان الکتریکی و غیره) بسیار کند است، از همین رو است که معمولاً هیدروژل‌های پاسخگو به محرک‌های داخلی با اندازه کوچکتر ترجیح داده می‌شوند. تورم حساس به pH را می‌توان با پیوند یا کوپلیمریزاسیون مونومرهای آنیونی/اسیدی خاص (اسید اکریلیک / آکریل آمید) یا گروه‌های کاتیونی مانند گروه‌های آمونیوم چهارتایی بر روی زنجیره‌های پلیمری مهندسی کرد و می‌توان از آن برای تحویل داروی خاص برای بهبود نسبت کارایی استفاده کرد. براساس مطالعات پنج سال گذشته مسیر اصلی آینده، بهبود و توسعه خواص هیدروژل‌های هوشمند فعلی و ارائه ویژگی‌های جدید و پیچیده آن‌ها است.

مراجع

- [1] Correa, S., Grosskopf, A. K., Chan, D., Appel. E. A. (2021). Translational applications of hydrogels. *Chemical Physics Reviews*, 121, 11385-11457.
- [2] Cascone, S., & Lamberti, G. (2020). Hydrogel-based commercial products for biomedical applications: A review. *International journal of pharmaceuticals*, 573, 118803.
- [3] Mahmood, A., Patel, D., Hickson, B., DesRochers, J., & Hu, X. (2022). Recent progress in biopolymer-based hydrogel materials for biomedical applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1415.
- [4] Vigata, M., Meinert, C., Hutmacher, D. W., & Bock, N. (2020). Hydrogels as drug delivery systems: A review of current characterization and evaluation techniques. *Pharmaceutics*, 12(12), 1188.
- [5] Dreiss, C. A. (2020). Hydrogel design strategies for drug delivery. *Current opinion in colloid & interface science*, 48, 1-17.
- [6] Gasik, M., Gantar, A., & Novak, S. (2017). Viscoelastic behaviour of hydrogel-based composites for tissue engineering under mechanical load. *Biomedical materials*, 12(2), 025004.

اسیدی pH در معده استفاده کرد [۷۴]. سازوکار انتشار دارو در روده به‌طور هم‌زمان شامل انتشار و هم‌چنین تخریب میکروبی (سازوکار انتشار شیمیایی) است. بدین ترتیب، پپتیدها و پروتئین‌ها را می‌توان به‌طور ایمن از راه محیط اسیدی معده حمل و در محیط کمتر پروتئولیتیک روده آزاد کرد، جایی که به‌راحتی جذب می‌شوند [۷۵]. برای القای واکنش سریع در هیدروژل‌ها، اندازه باید کوچکتر و نازک‌تر باشد. متأسفانه، این امر باعث می‌شود که هیدروژل‌ها بسیار شکننده باشند [۷۶]. بنابراین استحکام مکانیکی آن‌ها که یکی از ویژگی‌های اصلی مورد نیاز برای کاربردهای زیست‌پزشکی است، به خطر می‌افتد. برای غلبه بر این اشکال، محققان بر سنتز پلیمرهای جدید با پیوند یا کوپلیمریزاسیون مونومرها همراه با کشف پیوندهای متقابل جدید و غیر سمی تمرکز می‌کنند. این سنتزهای جدید منجر به هیدروژل‌های غیر سمی، زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر می‌شوند که بازده بارگذاری/کپسوله‌سازی دارویی بالایی با پاسخ سریع به محرک دارند [۷۷-۷۹].

۷. چالش‌ها و فرصت‌ها

باوجود این واقعیت که هیدروژل‌های حساس به pH در زمینه‌های مختلف از تحویل دارو گرفته تا کاربردهای مهندسی بافت کاربرد پیدا کرده‌اند، هنوز چالش‌هایی برای توسعه هیدروژلی وجود دارد که بتواند در شرایط اسیدی و بازی به‌شیوه‌ای مطلوب رفتار کند. هم‌چنین توسعه هیدروژل‌هایی که می‌توانند در مدت‌زمان مورد نیاز تجزیه شوند در کاربردهای مهندسی بافت بسیار مورد نیاز است. به‌طور مشابه، رفتار تورم برای هیدروژل‌ها بسیار مهم در نظر گرفته می‌شود؛ زیرا جذب مایع عامل کلیدی در طول بازسازی بافت است. با این حال برخی از هیدروژل‌ها در نتیجه جذب محلول استحکام مکانیکی خود را از دست می‌دهند. زمینه‌های زیادی وجود دارد که هیدروژل‌های حساس به pH می‌توانند کاربرد داشته‌باشند، به‌عنوان مثال؛ در رگ‌زایی، بازسازی بافت پوست که تشکیل عروق خونی جدید از رگ‌های موجود برای بهبود طبیعی ضروری است [۷۹]. برای تقویت رگ‌زایی عوامل پیش‌رگ‌زایی بسیار مؤثر هستند که به‌موجب آن هیدروژل‌های حساس به pH نامزد ایده‌آل برای رهاسازی کنترل‌شده آن‌ها در محل زخم هستند.

- [7] Khan, F., & Tanaka, M. (2017). Designing smart biomaterials for tissue engineering. *International journal of molecular sciences*, 19(1), 17.
- [8] Montoya, C., Du, Y., Gianforcaro, A. L., Orrego, S., Yang, M., & Lelkes, P. I. (2021). On the road to smart biomaterials for bone research: Definitions, concepts, advances, and outlook. *Bone Research*, 9(1), 12.
- [9] Municoy, S., Álvarez Echazú, M. I., Antezana, P. E., Galdopórpura, J. M., Olivetti, C., Mebert, A. M., ... & Desimone, M. F. (2020). Stimuli-responsive materials for tissue engineering and drug delivery. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(13), 4724.
- [10] Wang, X., Yang, Y., Shi, Y., & Jia, F. (2020). Smart hydrogels in tissue engineering and regenerative medicine. *Frontiers in Chemistry*, 8, 245.
- [11] Merati, A. A., Hemmatinejad, N., Shakeri, M., & Bashari, A. (2019). Preparation, Classification, and Applications of Smart Hydrogels. *Advanced Functional Textiles and Polymers: Fabrication, Processing and Applications*, 337-364.
- [12] Askari, E., Seyfoori, A., Amereh, M., Gharaie, S. S., Ghazali, H. S., Ghazali, Z. S., ... & Akbari, M. (2020). Stimuli-responsive hydrogels for local post-surgical drug delivery. *Gels*, 6(2), 14.
- [13] Chakraborty, D. D., Nath, L. K., & Chakraborty, P. (2018). Recent progress in smart polymers: Behavior, mechanistic understanding and application. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 57(10), 945-957.
- [14] Davoodi, P., Lee, L. Y., Xu, Q., Sunil, V., Sun, Y., Soh, S., & Wang, C. H. (2018). Drug delivery systems for programmed and on-demand release. *Advanced drug delivery reviews*, 132, 104-138.
- [15] Sun, Y., Nan, D., Jin, H., & Qu, X. (2020). Recent advances of injectable hydrogels for drug delivery and tissue engineering applications. *Polymer Testing*, 81, 106283.
- [16] Qureshi, D., Nayak, S. K., Maji, S., Anis, A., Kim, D., & Pal, K. (2019). Environment sensitive hydrogels for drug delivery applications. *European Polymer Journal*, 120, 109220.
- [17] Jacob, S., Nair, A. B., Shah, J., Sreeharsha, N., Gupta, S., & Shinu, P. (2021). Emerging role of hydrogels in drug delivery systems, tissue engineering and wound management. *Pharmaceutics*, 13(3), 357.
- [18] Krishnatreyya, H., Hazarika, H., Das, B. K., Gogoi, N., Ahmed, A. B., & Zaman, K. (2023). Drug Delivery Options for Treatment of Ebola Infection. In *Viral Drug Delivery Systems: Advances in Treatment of Infectious Diseases*. Cham: Springer International Publishing, 161-191.
- [19] Bazban-Shotorbani, S., Hasani-Sadrabadi, M. M., Karkhaneh, A., Serpooshan, V., Jacob, K. I., Moshaverinia, A., & Mahmoudi, M. (2017). Revisiting structure-property relationship of pH-responsive polymers for drug delivery applications. *Journal of Controlled Release*, 253, 46-63.
- [20] Rafael, D., Melendres, M. M. R., Andrade, F., Montero, S., Martinez-Trucharte, F., Vilar-Hernandez, M., ... & Abasolo, I. (2021). Thermo-responsive hydrogels for cancer local therapy: Challenges and state-of-art. *International journal of pharmaceutics*, 606, 120954.
- [21] Huang, H., Qi, X., Chen, Y., & Wu, Z. (2019). Thermo-sensitive hydrogels for delivering biotherapeutic molecules: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27(7), 990-999.
- [22] Xian, S., & Webber, M. J. (2020). Temperature-responsive supramolecular hydrogels. *Journal of Materials Chemistry B*, 8(40), 9197-9211.
- [23] Distler, T., & Boccaccini, A. R. (2020). 3D printing of electrically conductive hydrogels for tissue engineering and biosensors—A review. *Acta biomaterialia*, 101, 1-13.
- [24] Shi, H., Dai, Z., Sheng, X., Xia, D., Shao, P., Yang, L., & Luo, X. (2021). Conducting polymer hydrogels as a sustainable platform for advanced energy, biomedical and environmental applications. *Science of The Total Environment*, 786, 147430.
- [25] Agarwala, S. (2020). Electrically conducting hydrogels for health care: Concept, fabrication methods, and applications. *International Journal of Bioprinting*, 6(2).
- [26] Li, Z., Li, Y., Chen, C., & Cheng, Y. (2021). Magnetic-responsive hydrogels: From strategic design to biomedical applications. *Journal of Controlled Release*, 335, 541-556.
- [27] Liao, J., & Huang, H. (2020). Review on magnetic natural polymer constructed hydrogels as vehicles for drug delivery. *Biomacromolecules*, 21(7), 2574-2594.
- [28] Liu, Z., Liu, J., Cui, X., Wang, X., Zhang, L., & Tang, P. (2020). Recent advances on magnetic sensitive hydrogels in tissue engineering. *Frontiers in chemistry*, 8, 124.
- [29] Nedaei, L., & Shokrkar, H. (2022). A Review on the Extraction of Chlorophyll and Carotenoids from Microalgae. *Iranian Chemical Engineering Journal*, 21(123), 45-58. [In Persian]
- [30] LeValley, P. J., Sutherland, B. P., Jaje, J., Gibbs, S., Jones, R. M., Gala, R. P., & Kloxin, A. M. (2020). On-Demand and Tunable Dual Wavelength Release of Antibodies Using Light-Responsive Hydrogels. *ACS applied bio materials*, 3(10), 6944-6958.
- [31] Liu, Q., & Liu, L. (2018). Novel light-responsive hydrogels with antimicrobial and antifouling capabilities. *Langmuir*, 35(5), 1450-1457.

- [32] Li, L., Scheiger, J. M., & Levkin, P. A. (2019). Design and applications of photoresponsive hydrogels. *Advanced Materials*, 31(26), 1807333.
- [33] Sharifzadeh, G., & Hosseinkhani, H. (2017). Biomolecule-responsive hydrogels in medicine. *Advanced healthcare materials*, 6(24), 1700801.
- [34] Shokrkar, H., & Nedaei, L. (2023). Chlorophyll and carotenoid extraction from mixed microalgae; experimental and kinetic study. *Biomass Conversion and Biorefinery*, 1-13.
- [35] Tang, W., & Chen, C. (2020). Hydrogel-based colloidal photonic crystal devices for glucose sensing. *Polymers*, 12(3), 625.
- [36] Kopač, T., Krajnc, M., & Ručigaj, A. (2021). A mathematical model for pH-responsive ionically crosslinked TEMPO nanocellulose hydrogel design in drug delivery systems. *International journal of biological macromolecules*, 168, 695-707.
- [37] Yin, Z. C., Wang, Y. L., & Wang, K. (2018). A pH-responsive composite hydrogel beads based on agar and alginate for oral drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 43, 12-18.
- [38] Hu, Y., Kim, Y., Hong, I., Kim, M., & Jung, S. (2021). Fabrication of flexible pH-responsive agarose/succinoglycan hydrogels for controlled drug release. *Polymers*, 13(13), 2049.
- [39] Khan, H., Chaudhary, J. P., & Meena, R. (2019). Anionic carboxymethylagarose-based pH-responsive smart superabsorbent hydrogels for controlled release of anticancer drug. *International journal of biological macromolecules*, 124, 1220-1229.
- [40] Jommanee, N., Chanthad, C., & Manokruang, K. (2018). Preparation of injectable hydrogels from temperature and pH responsive grafted chitosan with tuned gelation temperature suitable for tumor acidic environment. *Carbohydrate polymers*, 198, 486-494.
- [41] Habibzadeh, F., Yadollahie, M., & Habibzadeh, P. (2021). Pathophysiologic Basis of Acid-Base Disorders, *Singapore.Springer*, 95-115.
- [42] Nedaei, L., & Shokrkar, H. (2023). A Review on the Effects of Different Stresses on Antioxidants Production by Dunaliella Algae. *Iranian Chemical Engineering Journal*, 22(128), 67-82. [In Persian]
- [43] Zhou, G., & Groth, T. (2018). Host responses to biomaterials and anti-inflammatory design—a brief review. *Macromolecular Bioscience*, 18(8), 1800112.
- [44] Zhou, T. (2018) "Interplay between ROS and antioxidants during ischemia-reperfusion injuries in cardiac and skeletal muscle". *International Journal of Biological Macromolecules*, 19, 417.
- [45] Györi, D. S., & Mócsai, A. (2020). Osteoclast signal transduction during bone metastasis formation. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 507.
- [46] Ninan, N., Forget, A., Shastri, V. P., Voelcker, N. H., & Blencowe, A. (2016). Antibacterial and anti-inflammatory pH-responsive tannic acid-carboxylated agarose composite hydrogels for wound healing. *ACS applied materials & interfaces*, 8(42), 28511-28521.
- [47] Nedaei, L., & Shekarkar, H. (2024). Investigating the Effect of Solvent Type on Chlorophyll and Carotenoid. Extraction from Dry and Wet Microalgae. *Iranian Chemical Engineering Journal*, 23(132), 55-65, [In Persian].
- [48] Chauhan, N., Gupta, P., Arora, L., Pal, D., & Singh, Y. (2021). Dexamethasone-loaded, injectable pullulan-poly (ethylene glycol) hydrogels for bone tissue regeneration in chronic inflammatory conditions. *Materials Science and Engineering: C*, 130, 112463.
- [49] Zhao, P., Liu, H., Deng, H., Xiao, L., Qin, C., Du, Y., & Shi, X. (2014). A study of chitosan hydrogel with embedded mesoporous silica nanoparticles loaded by ibuprofen as a dual stimuli-responsive drug release system for surface coating of titanium implants. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 123, 657-663.
- [50] D'eraimo, L., Chollet, B., Leman, M., Martwong, E., Li, M., Geisler, H., ... & Tabeling, P. (2018). Microfluidic actuators based on temperature-responsive hydrogels. *Microsystems & Nanoengineering*, 4(1), 1-7.
- [51] Takata, K., Takai, H., Yoshizaki, Y., Nagata, T., Kawahara, K., Yoshida, Y., ... & Ohya, Y. (2017). Peptide drug release behavior from biodegradable temperature-responsive injectable hydrogels exhibiting irreversible gelation. *Gels*, 3(4), 38.
- [52] Zhang, G., Chen, Y., Deng, Y., Ngai, T., & Wang, C. (2017). Dynamic supramolecular hydrogels: regulating hydrogel properties through self-complementary quadruple hydrogen bonds and thermo-switch. *ACS Macro Letters*, 6(7), 641-646.
- [53] Li, Z., Hao, B., Tang, Y., Li, H., Lee, T. C., Feng, A., ... & Thang, S. H. (2020). Effect of end-groups on sulfobetaine homopolymers with the tunable upper critical solution temperature (UCST). *European Polymer Journal*, 132, 109704.
- [54] Takahashi, H., & Okano, T. (2019). Thermally-triggered fabrication of cell sheets for tissue engineering and regenerative medicine. *Advanced drug delivery reviews*, 138, 276-292.
- [55] Song, X., Zhang, Z., Zhu, J., Wen, Y., Zhao, F., Lei, L., ... & Li, J. (2020). Thermoresponsive hydrogel induced by dual supramolecular assemblies and its controlled release property for enhanced anticancer drug delivery. *Biomacromolecules*, 21(4), 1516-1527.
- [56] Melo-Fonseca, F., Gasik, M., Madeira, S., Silva, F. S., & Miranda, G. (2021). Surface characterization of titanium-based substrates for orthopaedic applications. *Materials Characterization*, 177, 111161.

- [57] Costa, M. M., Lima, R., Melo-Fonseca, F., Bartolomeu, F., Alves, N., Miranda, A., ... & Miranda, G. (2019). Development of β -TCP-Ti6Al4V structures: Driving cellular response by modulating physical and chemical properties. *Materials Science and Engineering: C*, 98, 705-716.
- [58] Chen, L., Komasa, S., Hashimoto, Y., Hontsu, S., & Okazaki, J. (2018). In vitro and in vivo osteogenic activity of titanium implants coated by pulsed laser deposition with a thin film of fluoridated hydroxyapatite. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4), 1127.
- [59] Wu, S., Xu, J., Zou, L., Luo, S., Yao, R., Zheng, B., ... & Li, Y. (2021). Long-lasting renewable antibacterial porous polymeric coatings enable titanium biomaterials to prevent and treat peri-implant infection. *Nature Communications*, 12(1), 3303.
- [60] Cochis, A., Azzimonti, B., Chiesa, R., Rimondini, L., & Gasik, M. (2019). Metallurgical gallium additions to titanium alloys demonstrate a strong time-increasing antibacterial activity without any cellular toxicity. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 5(6), 2815-2820.
- [61] Kandi, V., & Vadakedath, S. (2020). Implant-associated infections: A review of the safety of cardiac implants. *Cureus*, 12(12).
- [62] Burr, D. B. (2019). Changes in bone matrix properties with aging. *Bone*, 120, 85-93.
- [63] Rimondini, L., & Gasik, M. (2018). Bacterial attachment and biofilm formation on biomaterials: The case of dental and orthopaedic implants. In *Biomaterials and Immune Response*, CRC Press, 87-120.
- [64] van Hengel, I. A., Tierolf, M. W., Fratila-Apachitei, L. E., Apachitei, I., & Zadpoor, A. A. (2021). Antibacterial titanium implants biofunctionalized by plasma electrolytic oxidation with silver, zinc, and copper: A systematic review. *International journal of molecular sciences*, 22(7), 3800.
- [65] Gasik, M., Braem, A., Chaudhari, A., Duyck, J., & Vleugels, J. (2015). Titanium implants with modified surfaces: Meta-analysis of in vivo osteointegration. *Materials Science and Engineering: C*, 49, 152-158.
- [66] Li, B., Zhang, L., Wang, D., Liu, X., Li, H., Liang, C., & Zhao, X. (2021). Thermo-sensitive hydrogel on anodized titanium surface to regulate immune response. *Surface and Coatings Technology*, 405, 126624.
- [67] Paidikondala, M., Wang, S., Hilborn, J., Larsson, S., & Varghese, O. P. (2019). Impact of hydrogel cross-linking chemistry on the in Vitro and in Vivo bioactivity of recombinant human bone morphogenetic protein-2. *ACS Applied Bio Materials*, 2(5), 2006-2012.
- [68] Li, J., Li, Z., Wang, Q., Shi, Y., Li, W., Fu, Y., & Jin, G. (2019). Sintered porous Ti6Al4V scaffolds incorporated with recombinant human bone morphogenetic protein-2 microspheres and thermosensitive hydrogels can enhance bone regeneration. *RSC advances*, 9(3), 1541-1550.
- [69] Merino, S., Martín, C., Kostarelos, K., Prato, M., & Vázquez, E. (2015). Nanocomposite hydrogels: 3D polymer-nanoparticle synergies for on-demand drug delivery. *ACS nano*, 9(5), 4686-4697.
- [70] Sangsuriyong, K., Paradee, N., & Sirivat, A. (2020). Electrically controlled release of anticancer drug 5-fluorouracil from carboxymethyl cellulose hydrogels. *International Journal of Biological Macromolecules*, 165, 865-873.
- [71] Deng, Z., Hu, T., Lei, Q., He, J., Ma, P. X., & Guo, B. (2019). Stimuli-responsive conductive nanocomposite hydrogels with high stretchability, self-healing, adhesiveness, and 3D printability for human motion sensing. *ACS applied materials & interfaces*, 11(7), 6796-6808.
- [72] Qu, J., Zhao, X., Ma, P. X., & Guo, B. (2018). Injectable antibacterial conductive hydrogels with dual response to an electric field and pH for localized "smart" drug release. *Acta biomaterialia*, 72, 55-69.
- [73] Ganguly, S., & Margel, S. (2021). Design of magnetic hydrogels for hyperthermia and drug delivery. *Polymers*, 13(23), 4259.
- [74] Zhang, Z. Q., & Song, S. C. (2017). Multiple hyperthermia-mediated release of TRAIL/SPION nanocomplex from thermosensitive polymeric hydrogels for combination cancer therapy. *Biomaterials*, 132, 16-27.
- [75] Chen, Z., Song, S., Ma, J., Da Ling, S., Wang, Y. D., Kong, T. T., & Xu, J. H. (2022). Fabrication of magnetic core/shell hydrogels via microfluidics for controlled drug delivery. *Chemical Engineering Science*, 248, 117216.
- [76] Matai, I., Kaur, G., Soni, S., Sachdev, A., & Mishra, S. (2020). Near-infrared stimulated hydrogel patch for photothermal therapeutics and thermoresponsive drug delivery. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 210, 111960.
- [77] Anugrah, D. S. B. (2019). Near-infrared light-responsive alginate hydrogels based on diselenide-containing cross-linkage for on demand degradation and drug release. *Carbohydrate Polymers*, 223, 115070.
- [78] He, Y., Leng, J. (2021). A multifunctional hydrogel coating to direct fibroblast activation and infected wound healing via simultaneously controllable photobiomodulation and photodynamic therapies. *Biomaterials*. 278, 121164.