

کاربرد نانوأب ژل‌ها در بهبود عملکرد زخم‌پوش‌ها و دارورسانی

محمدحسین کرمی^۱، مجید عبدوس^{۲*}، محمدرضا کالایی^۳ و امید مرادی^۴

۱. پژوهشگر پسادکتری، دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران.

۲. استاد دانشکده شیمی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران.

۳. دانشیار گروه مهندسی پلیمر، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران جنوب، تهران، ایران.

۴. دانشیار گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهر قدس، شهر قدس، ایران.

۵. مرکز تحقیقات فناوری نانو، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران جنوب، تهران، ایران.

دریافت: فروردین ۱۴۰۲ بازنگری: اردیبهشت ۱۴۰۲ پذیرش: اردیبهشت ۱۴۰۲



10.30495/JACR.2023.1982375.2107



20.1001.1.27835324.1402.17.2.1.7

چکیده

یکی از شایع‌ترین بیماری‌های بالینی، زخم‌شدن پوست است که به‌عنوان آسیب به ساختار یا یکپارچگی بافت پوست تعریف می‌شود. نانوأب ژل می‌تواند با حبس کردن دارو یا بارگذاری داروها به رهاسازی پایدار دارو کمک کنند و در نتیجه موجب بهبود زخم شوند. آب ژل یک شبکه آبدوست سه بعدی است که در آب یا محلول‌های آبی نامحلول و قادر به جذب آب یا سایر سیال‌های زیستی است که می‌تواند موجب بهبودی زخم شود. نانوأب ژل‌های گوناگونی برای بالابردن کیفیت زخم‌پوش‌ها تهیه شده‌اند. همچنین، در رهایش دارو هم، نانوأب ژل‌ها کاربرد دارند. مزیت آب ژل‌ها نسبت به زخم‌پوش‌های سنتی، توانایی آن‌ها در فرایند بهبود زخم است. آب ژل‌ها به‌دلیل ویژگی‌های یگانه خود، موجب شده‌اند زخم‌پوش‌های مدرن زخم، بیشینه معیارهای کیفی را داشته باشند. از ویژگی یگانه نانوأب ژل‌ها می‌توان به توانایی جذب ترشحات زخم، حفظ محیط مرطوب، تبادل گاز، برداشتن زخم‌پوش از سطح زخم بدون درد و آسانی جابه‌جایی برای جراحی، اشاره کرد. در این پژوهش، مروری بر کاربرد نانوأب ژل‌ها در بهبود عملکرد زخم‌پوش‌ها، و دارورسانی به‌همراه بررسی ویژگی پادباکتری، معرفی زخم‌پوش‌های تجاری و سازوکارهای بهبود زخم پرداخته شده است.

واژه‌های کلیدی: زخم‌پوش، نانوأب ژل، نانوذره‌های فلزی، رهایش دارو، پادباکتری.

مقدمه

متفاوت تعریف می‌شود [۱ تا ۴]. در سال‌های اخیر با تغییر طیف بیماری‌های انسانی، تعداد بیماران و هزینه زخم‌های پوستی افزایش چشمگیری داشته است. برپایه آمار، مجموع هزینه

زخم پوستی، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های بالینی، به‌عنوان آسیب به ساختار یا یکپارچگی بافت پوست به دلایل

میکروسیال‌ها و فناوری‌های چاپ سه‌بعدی و ساخت فراساختارها یا پراکنده‌کردن نانوذره‌ها در آب‌ژل‌ها برای تشکیل مواد چندسازه، به‌طور قابل‌توجهی می‌تواند ویژگی مکانیکی و پایداری آب‌ژل‌ها را بهبود بخشد و در عین حال عملکردهای بیشتری به زخم‌پوش‌های آب‌ژلی بدهد. در عین حال، نانواب‌ژل می‌تواند با حبس کردن دارو یا بارگذاری داروها به رهاسازی پایدار دارو کمک کند و در نتیجه موجب بهبود زخم شود [۱۹]. در این پژوهش، به بررسی کمی چشم‌اندازها و چالش‌های کاربردهای نانواب‌ژل‌ها در ترمیم زخم پرداخته شده است [۱۹ و ۲۰].

اهمیت نانوذره‌ها در طراحی زخم‌پوش‌ها

بررسی ویژگی مکانیکی

آب‌ژل یک شبکه آب‌دوست سه بعدی است که در آب یا محلول‌های آبی نامحلول است و قادر به جذب آب یا سایر سیال‌های زیستی است [۲۱]. این می‌تواند روند بهبودی را بهبود بخشد، بافت نکروزه^۲ را آب‌رسانی کند و بهبود دبریدمان^۳ را افزایش دهد و سطح زخم را خنک کند و برای تمیز کردن زخم‌های خشک، شل یا نکروزه مناسب است [۲۲]. افزون‌براین، با اندامگان‌ها واکنش نمی‌دهد، غیرتحریرکننده و غیرچسبنده است و دگرگشته^۴‌های نفوذپذیر دارد [۲۳]. آب‌ژل‌ها، به‌عنوان یک زخم‌پوش مرطوب، شرایط لازم برای زخم‌پوش آرمانی را فراهم می‌سازد [۲۴]. بسپارهای طبیعی به‌دلیل زیست‌تخریب‌پذیری و زیست‌سازگاری عالی نسبت به بسپارهای مصنوعی برتری دارند [۲۰]. با این‌حال، آب موجود در آب‌ژل‌های بسپارهای طبیعی بیشتر منجر به ویژگی مکانیکی ضعیف، استحکام مکانیکی پایین و شکنندگی بالا می‌شود که سرعت ترمیم زخم را تا حد زیادی محدود می‌کند [۲۵]. برهم‌کنش‌های زیادی در شبکه آب‌ژل برای حفظ ثبات سامانمند وجود دارد. نانومواد موجود در آب‌ژل استحکام

مستقیم سالانه درمان زخم در ایالات متحده بیش از ۲۵ میلیارد دلار است [۵]. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که زخم‌های مرطوب، آن‌هایی که ریزمحیط مرطوب دارند، نسبت به زخم‌های خشک کمتر مستعد ابتلا به عفونت هستند، و زخم‌ها را به‌طور مؤثرتری مهار می‌کنند و موجب بهبودی می‌شوند. یک زخم‌پوش مرطوب می‌تواند محیط مرطوبی را در اطراف زخم ایجاد و حفظ کند و موجب بازسازی و آکنده‌سازی و بافت‌آپیدرمی در طول فرایند بهبود زخم شود. زخم‌پوش آرمانی باید ویژگی‌هایی مانند زیست‌سازگاری خوب، فعالیت پادباکتری، جذب آب، نگهداری آب، سمی بودن غیرسلولی و زیست‌تخریب‌پذیری خوب را داشته باشد [۷]. زخم‌پوش‌های جدید که به‌صورت مرطوب هستند، ویژگی‌هایی مانند نفوذپذیری دارند. اکسیژن به‌طورعمده به‌عنوان یک مانع فیزیکی برای محافظت از سطح زخم در برابر ریزاندامگان‌ها استفاده می‌شود. زخم‌پوش‌های آب‌ژلی به‌عنوان نوع جدیدی از زخم‌پوش مرطوب، در سال‌های اخیر پدیدار شده است. آب‌ژل‌ها، ساختار شبکه‌ای سه بعدی دارند که می‌تواند مقادیر زیادی آب یا مایع‌های زیستی را جذب یا حفظ کند. در مقایسه با زخم‌پوش‌های سنتی، زخم‌پوش‌های آب‌ژلی می‌تواند یک محیط ترمیم مرطوب داشته باشند و موجب سرعت‌بخشیدن به زمان بهبود زخم شوند [۸]. زخم‌پوش‌های آب‌ژلی، مزایای زیست‌سازگاری خوب، جذب آب قوی، رشد کمتر باکتری و ناراحتی کمتر برای بیماران را دارند [۹ و ۱۰]. افزون‌براین، ساختار متخلخل داخلی آب‌ژل از بستر خارج سلولی طبیعی (ECM^۱) تقلید می‌کند که یک داربست آرمانی برای مهندسی بافت است [۱۱]. آب‌ژل‌ها دارای معایبی مانند استحکام مکانیکی کم، شکنندگی بالا و توانایی پادباکتری ضعیف هستند. بنابراین، کاربرد آن‌ها محدود می‌شود [۱۲ تا ۱۴]. نانومواد به‌دلیل اثرهای اندازه‌بی‌همتا و اثرهای بین‌سطحی با دیگر مواد، چشم‌انداز کاربردی بسیار خوبی را در تهیه تراشه، مواد شیمیایی ساختمانی و زیست‌پزشکی نشان داده‌اند [۱۵ تا ۱۸].

1. Extracellular matrix (ECM)

2. Necrotic

3. Debridement

4. Metabolite

کووالانسی و برهم‌کنش‌های آب‌گریز، بسیار بهبود بخشیده‌اند [۳۳ و ۳۴] (جدول ۱).

مکانیکی آن را با پیوندهای عرضی قوی مانند تشکیل پیوندهای هیدروژنی، برهم‌کنش‌های الکترواستاتیکی، پیوندهای

جدول ۱ نقش نانومواد در زخم پوش‌ها

مرجع	سازوکار	اثر نانومواد
[۱۵]	بسپارش درجا	بهبود ویژگی‌های مکانیکی
[۱۶]	برهم‌کنش متقابل و مستقیم، تداخل درهم‌اندسازی DNA باکتری و تولید RNA، تخریب غشای سلولی	رهایش دارو
[۱۷]	تداخل با تنفس سلولی	پادمیکروبی
[۱۸ تا ۲۰]	تغییر ساختار آنزیم و غیرفعال کردن فعالیت آنزیم، افزایش چسبندگی، جفت‌شدن کووالانسی و کمپلکس غیرکووالانسی	افزایش چسبندگی

الکترواستاتیکی به‌صورت مجزا کار نمی‌کنند. این پیوندها با سایر برهم‌کنش‌های غیرکووالانسی مانند برهم‌کنش‌های واندروالس و پیوند هیدروژنی ایجاد می‌شوند تا شبکه آب‌ژل را تثبیت کنند. پیوندهای کووالانسی ساختارهای مهمی هستند که شبکه آب‌ژل را تشکیل می‌دهند و پیوند عرضی کووالانسی نیز یک روش متداول برای افزایش استحکام آب‌ژل‌ها است. پیوند عرضی شیمیایی بین زمینه بسیار و عامل پیوند عرضی برای تشکیل یک پیوند کووالانسی اتفاق می‌افتد و در نتیجه یک آب‌ژل به‌نسبت پایدار، قوی و مقاوم در برابر گرما تشکیل می‌شود [۳۹]. برای مثال، نانوذره‌های مغناطیسی کبات اکسید را می‌توان به‌عنوان یک عامل پیوند عرضی کووالانسی برای تشکیل آب‌ژل‌های بر پایه آکریل آمید و در پاسخ به عامل محرک مغناطیسی^۱ این آب‌ژل استفاده کرد [۲۸ تا ۳۰].

اثر پادباکتری

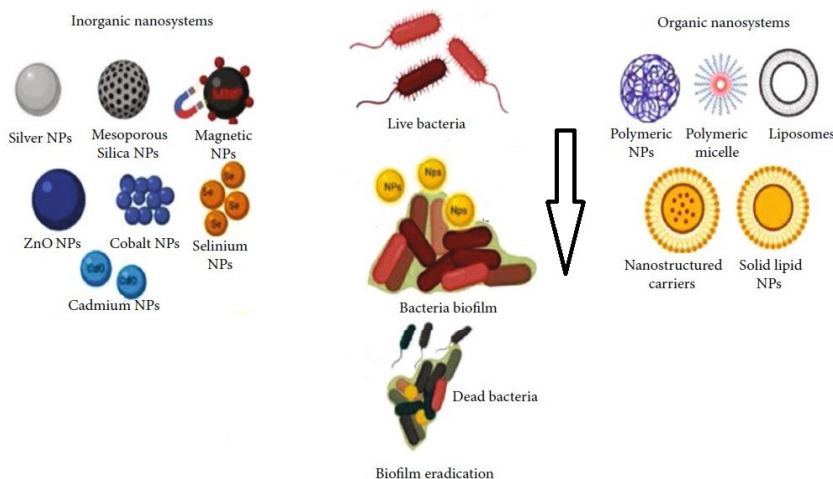
استفاده از پادزیست‌ها موجب ایجاد خسارات انسانی و اقتصادی در چند دهه اخیر شده است. استفاده بیش از حد و نامناسب از داروهای پادباکتری منجر به پیدایش سویه‌های قوی‌تری شده است که آسیب‌پذیری کمتری نسبت به درمان دارند [۳۱]. افزون بر این، داروهای پادباکتری سنتی نیز مشکل‌های

گروه‌های OH، NH و CO در انواع بسپارهای طبیعی و مصنوعی موجب پیوند هیدروژنی می‌شوند. در آب‌ژل‌ها نیز مولکول‌های آب به‌طور معمول موجب برهم‌کنش‌های پیوند هیدروژنی می‌شوند [۲۶]. بیشتر بسپارها فقط می‌توانند آب‌ژل‌هایی با استحکام مکانیکی ضعیف‌تر از راه پیوند هیدروژنی مانند ژلاتین، آگارز و کاراگینان تشکیل دهند. پلی‌وینیل‌الکل، کیتوسان و سلولز می‌توانند دامنه‌های بلوری را تشکیل دهند و با پیوند هیدروژنی تحت شرایط خاص از نانومتر به میکرومتر تبدیل شوند. این شبکه‌های سه بعدی، می‌توانند موجب افزایش استحکام مکانیکی آب‌ژل شود و با برهم‌کنش‌های متفاوت، پایداری سامانه را حفظ کنند. برهم‌کنش الکترواستاتیکی به‌طور معمول بین بسپار باردار ثابت و یون مربوط رخ می‌دهد، مانند پیوندهای فیزیکی آلژینات با کاتیون‌های دو ظرفیتی و پیوند عرضی کیتوسان با آنیون‌های چند ظرفیتی [۲۷]. بسپارهای زیستی دیگری که می‌توانند آب‌ژل‌های شبکه‌ای شده یونی تشکیل دهند، شامل پلی‌ساکاریدهای کایرال، پکتین‌ها، سلولز و سدیم پلی‌گالاکترونات هستند. مجموعه‌ای از آب‌ژل‌های سخت و خود ترمیم‌شونده از راه تشکیل کمپلکس‌های پلی‌یونی و بسپارش به‌صورت آهسته تولید می‌شوند. افزون بر این، برهم‌کنش‌های

1. Magnetically responsive

حاوی گوگرد و فسفر است که ساختار نرمی دارد و با نانوذره‌های نقره به‌عنوان اسید نرم واکنش می‌دهد و منجر به مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی یا آپوپتوز می‌شود [۳۴]. ویژگی‌های نانوذره‌های نقره مانند، زیست‌سازگاری، فعالیت‌پذیری سطحی بالا، پادباکتری، پاداکسندگی است که موجب بخش جدایی‌ناپذیر از حوزه درمان و تشخیص بیماری می‌شود و همچنین، می‌توانند از پراکسایش لیپید جلوگیری و از تشکیل گونه‌های فعال اکسیژن برای بازگرداندن تفاوت‌های پاداکسندگی جلوگیری کنند [۳۲]. نانوذره‌های روی اکسید در نانوجندسازها برای کاربردهای ترمیم زخم و همچنین، برای عفونت‌های پوستی استفاده شده‌اند که شامل سازوکارهای اثر بازدارندگی و اثر پادباکتری است (شکل ۱). سازوکار بهبود درمان با نانوذره‌های سریم اکسید (CeO_2) و نانوذره‌های ایتیریم اکسید (Y_2O_3) به این صورت است که این نانوذرات به‌عنوان پاداکسنده به‌طور مستقیم عمل و تولید گونه‌های فعال اکسیژن را محدود می‌کنند و موجب محدود شدن در مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی می‌شوند [۳۵].

زیادی مانند حلالیت کم در آب، کاهش پایداری، کمینه فراهمی زیستی خوراکی، رهایش داروی نامناسب دارند و مصرف مکرر دارو موجب سمیت‌های متفاوت در بدن بیمار می‌شود [۳۲]. نانومواد با بهبود ویژگی فیزیکی و شیمیایی و پایداری پادزیست‌ها، افزایش زمان رهایش پادزیست‌ها و بهبود اثربخشی داروها، نقش مهمی در بهبود اثربخشی روش‌های درمانی موجود ایفا می‌کند [۳۳]. نانوسامانه‌ها به‌طور عمده شامل نانوسامانه‌های معدنی و نانوذره‌ها برپایه فلز هستند. سازوکار اثرها در جدول ۱، نشان داده شده است. این سازوکارها به‌طور کلی به ۴ گروه (۱) بازدارندگی همانندسازی باکتری با تداخل در همانندسازی DNA باکتری و تولید RNA، (۲) تخریب غشای سلولی، (۳) تداخل در تنفس سلولی و (۴) تغییر ساختار آنزیم و غیرفعال کردن فعالیت آنزیم [۴۶] تقسیم می‌شوند. اثر بازدارندگی و اثر باکتری‌کشی، دو نوع سازوکار اثر پادمیکروبی در نانوذره‌های نقره است [۴۷]. این سازوکار شامل تشکیل گونه‌های فعال اکسیژن است که موجب مهار یک آنزیم تنفسی با یون‌های نقره می‌شود و سلول باکتری را می‌کشد. سلول باکتری

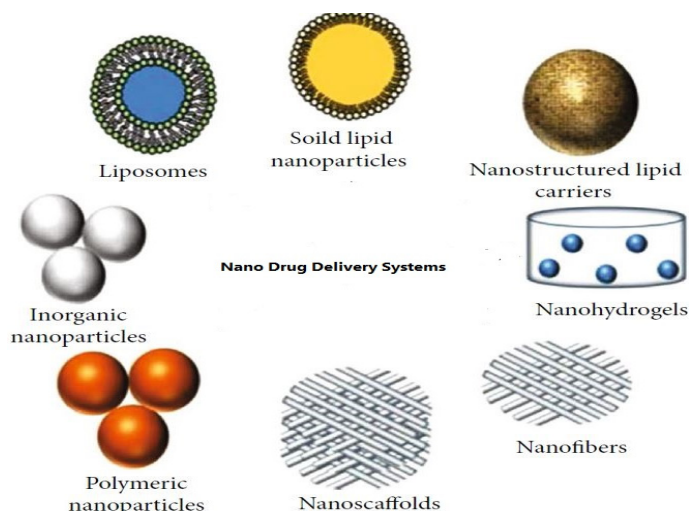


شکل ۱ نقش نانوذره‌ها در زخم‌پوش‌ها

رهایش دارو

می‌توان داروهای متفاوت را گروه‌بندی و زخم را به روشی بهتر درمان کرد. افزون‌براین، سطح نانوباب ژل را می‌توان با انواع متفاوتی از لیگاندها ترکیب کرد تا رهایش مناسب را بهبود بخشد و در نتیجه سمیت سلولی را کاهش دهد [۳۳]. در فرایند ترمیم زخم، نانومواد می‌توانند به‌طور مستقیم داروهای پادباکتری را به محل زخم برسانند و موجب بهبود زخم و جلوگیری از تولید باکتری‌های مقاوم شوند. افزون‌براین، مشکل اصلی تجویز مکرر دارو که برای درمان زخم‌های مزمن مفید است را از بین می‌برند. در شکل ۲، انواع نانوذره‌ها در سامانه‌های نانورهایش دارو نشان داده شده است [۳۶].

یک سامانه دارورسانی با رهایش واپایش شده و رساندن مواد فعال به محل اثر، عوارض جانبی داروها را به کمینه می‌رساند و این نوع سامانه توجه گسترده‌ای را به خود جلب کرده است [۲۵]. هدف یک سامانه دارورسانی با رهایش واپایش شده، دستیابی به توزیع زمانی و مکانی مواد دارویی است. نانومواد زیست‌سازگار، زیست‌تخریب‌پذیر و غیرسمی و ویژگی‌های آبی و مکانیکی داروها را در رهایش دارو بهبود می‌بخشند [۳۴]. خوشبختانه، پیشرفت‌ها در نانومواد موجب توسعه نانوحامل‌های هوشمندتر شده است، به‌گونه‌ای که



شکل ۲ انواع نانوذره‌ها در سامانه‌های نانورهایش دارو

کرد، ولی پردازش آن بسیار دشوار است. در مقابل، بسپارهای مصنوعی به راحتی ویژگی شیمیایی یا فیزیکی خود را تغییر می‌دهند. بسپارهای مصنوعی زیست‌تخریب‌پذیر و آب‌دوست رقابتی‌ترین مواد برای سنتز آب‌ژل‌های هوشمند برای دارورسانی هستند. بسپارهای مصنوعی به مانند آب‌ژل‌های هوشمند دارای سمیت کم، عوارض جانبی کم و چسبندگی کم مواد خونی هستند [۳۷]. از این میان، چسبندگی کم مواد خونی

مزیت اصلی آب‌ژل‌های هوشمند برای تغییر ویژگی خود (مانند ویژگی مکانیکی، ظرفیت تورم، آب‌دوستی یا نفوذپذیری مولکول‌های فعال زیستی) تحت تأثیر شرایطی مانند دما، pH، تابش الکترومغناطیسی، میدان مغناطیسی و عوامل زیستی است. آب‌ژل‌های هوشمند را می‌توان با بسپارهای طبیعی یا مصنوعی تهیه کرد. مشکلی آب‌ژل‌های طبیعی این است که ویژگی مکانیکی آن حفظ قوام را دشوار می‌کند. اگرچه این مشکل آب‌ژل طبیعی را می‌توان با اصلاحات شیمیایی گسترده برطرف

تاثیر زیادی ندارد. اگرچه اثر پادویروسی نانوحامل حاوی دارو نیاز به بررسی بیشتر دارد، نتیجه‌های آن‌ها نشان می‌دهد که آبژل حساس به دما، قابلیت حامل‌های دارویی برای درمان ایدز را دارند [۴۰]. هون^۸ و همکارانش، از بسپارهای آب‌دوست پلی‌اتیلن گلیکول متیل اتر متاکریلات (PEGMA^۹) برای جایگزینی PEG و تهیه آبژل حساس به دما که کونژوگه شده با پادنتی، استفاده کرده‌اند. این آبژل می‌تواند با تنظیم سطح محتوای بسپارهای آب‌دوست پلی‌اتیلن گلیکول متیل - اتر متاکریلات، سرعت آزادسازی پروتئین‌ها را واپایش کند. این آبژل حساس به دما به صورت ژل در دمای اتاق می‌تواند به آرامی در دمای ۳۷°C حل شود تا پادنتی آزاد شود. یک آزمایش‌های برون‌تنی نشان می‌دهد که این آبژل می‌تواند پروتئین را در عرض ۱۳ روز به‌طور کامل آزاد کند. نتیجه‌ها نشان می‌دهد که این آبژل می‌تواند به‌طور همیشگی پادنتی‌ها را به‌عنوان حامل آزاد کند [۴۱]. کینگ^{۱۰} و همکارانش، متوکسی‌پلی‌اتیلن گلیکول را با لوتئولین^{۱۱} ترکیب کردند. بروتئوزومیب^{۱۲}، یک داروی شیمی درمانی جدید برای درمان سرطان روده بزرگ است که با متوکسی‌پلی‌اتیلن گلیکول و لوتئولین مزدوج می‌شود. این آبژل می‌تواند دارو را در بافت اسیدی و آسیب‌دیده به مدت ۵۰ ساعت حفظ و رهایش پایدار داشته باشد. با بررسی بر موش‌های آزمایشگاهی مشخص شد که اندازه تومور در موش‌ها کاهش می‌یابد و اثرات سمی بر بدن انسان ندارد. با ایندوسیپانین سبز و ترکیب معرفی شده در بالا، سامانه جدید آبژلی را که به‌عنوان یک عامل گرمایی نوری و حساس به نور است، طراحی کردند. نتیجه‌ها نشان داد با حضور ایندوسیپانین رهایش بهتری اتفاق می‌افتد و همچنین، این آبژل می‌تواند توانایی درمانی تومور خود را با ترکیبی از عوامل گرمایی نوری، افزایش دهد [۴۲]. لین و همکارانش، آبژل

می‌تواند اثر اپسونیزه‌شدن^۱ و حذف فاگوسیت^۲ها را کاهش دهد. جدول ۲، کاربرد آبژل‌های هوشمند مصنوعی را برای دارورسانی نشان می‌دهد. ژائو^۳ و همکارانش دریافتند که یک پیش دارو، دگزامتازون برپایه هم‌بسپار هیدروکسی پروپیل متاکریل آمید (HPMA^۴) می‌تواند شکل خود را از حالت مایع در دمای ۴°C به شکل آبژل در دمای ۳۰°C از راه افزایش سطح محتوای دگزامتازون تغییر دهد [۳۸]. این آبژل می‌تواند زمانی که به مفصل‌ها تزریق می‌شود موجب بهبود التهاب آرتريت و آرتروز شود. پروژل دگزامتازون می‌تواند ۳۰ روز در مفصل بماند و وزن ملکولی پایین آن می‌تواند موجب کاهش ماندگاری در کلیه شود و اثرات جانی دارو بر بدن را کاهش دهد. زینگ^۵ و همکارانش، نانوذره‌های لیپیدی توپوتکان را آماده کردند و سپس این نانوحامل را برای شیمی درمانی با محلول‌های پولوکسامر ۴۰۷ و پولوکسامر ۱۸۸ قرار دادند. دمای ژل شدن نانوحامل حاوی دارو بیش از ۳۱°C بود. اثر پادسرطانی نانوحامل را در موش زئوگرافت با بررسی تومور روده بزرگ ارزیابی کردند. نتیجه‌ها نشان دادند که نانوحامل می‌تواند اثر پاد توموری را افزایش و اثر سمیت را در مقایسه با تجویز داروی آزاد یا خالص کاهش دهند. افزون‌براین، اثر پاد توموری نانوحامل می‌تواند به مدت ۲۸ روز ثابت بماند [۳۹]. آزمایش‌های پایداری نشان داد که اندازه ذره‌ها و کارایی ترکیب نانوحامل در یک دوره شش ماهه تغییر نکرده بود. اینکه آیا اثر پاد توموری نانوحامل‌ها می‌تواند بیش از ۲۸ روز باشد، به مطالعه بیشتری نیاز دارد [۳۵]. ویتیکا^۶ و همکارانش، از آبژل حساس به دما مدل پلورونیک ۱۲۷ برای رهایش داروی پادایدز لامیوودین و زیدوودین^۷ استفاده کردند. نتیجه‌ها نشان داد که در مدت ۱۶۸ ساعت، رهایش دارو نتیجه‌های مشابه داروی خالص را دارد و بر سلول‌های زنده

1. Opsonization	2. Phagocyte	3. Zhao G.	4. Hydroxypropyl methacrylamide (HPMA)
5. Xing R.	6. Witika B.	7. Lamivudine and zidovudine	8. Huynh V.
9. Polyethylene glycol methyl ether methacrylate (PEGMA)	10. Qing	11. Luteolin	12. Bortezomib

باشد [۴۳]. غنی و همکارانش، با سیلیکون اصلاح‌شده با اسپروپیران کربوکسیله‌شده، آب‌ژل پاسخگو به نور را طراحی کردند. نتیجه‌های آن‌ها نشان می‌دهد که ره‌ایش داکسی‌سایکلین از این آب‌ژل را می‌توان با نور UV واپایش کرد ولی زمانی که آب‌ژل اصلاح نشده باشد، این ره‌ایش اتفاق نمی‌افتد. افزون‌برآن، این آب‌ژل موجب کاهش انتشار زوددهنگام داکسی‌سایکلین می‌شود. همچنین، می‌تواند به آرامی داکسی‌سایکلین را تا ۴۲ ساعت در طول تحریک UV آزاد کند [۴۴]. با این حال، آزمایش‌های سلولی یا حیوانی برای تأیید ویژگی‌های انتشار و ایمنی این آب‌ژل در داخل بدن وجود ندارد.

پاسخگو به pH بر پایه هم‌بسپار متاکریلیک و پلی‌کاپرولاکتون را با واکنش استری‌شدن طراحی کردند. آب‌ژل طراحی شده در pH برابر با ۱/۲، ژلاتینی می‌شود و در pH برابر ۷/۴، حل می‌شود. داروی آمیفوستین، که یک عامل رادیویی است به این آب‌ژل افزوده شد. نتیجه‌ها نشان داد در محیط اسیدی ره‌ایش آهسته و در محیط خنثی، ره‌ایش به‌صورت انفجاری است. همچنین، نتیجه‌های دیگر آزمایش‌ها نشان داد که آب‌ژل طراحی شده می‌تواند از تخریب آمیفوستین در معده جلوگیری کند و ره‌ایش موثر در روده را افزایش دهد. این آب‌ژل ممکن است یک حامل خفته برای دارو با فعالیت خوراکی، ضعیفی

جدول ۲ کاربرد آب‌ژل‌های هوشمند مصنوعی برای دارورسانی

نوع آب‌ژل	دارو	مواد	زمان ره‌ایش	کاربردهای پیشنهادی	مرجع
حساس به گرما	دگزامتازون	هیدروکسی پروپیل متاکریلامید	بیش از ۳۰ روز	استوارتریت و آرتریت روماتوئید	[۲۲]
	توپوتیکان	پولوکسامر ۴۰۷ و پولوکسامر ۱۸۸	۲۸ روز	سرطان روده بزرگ	[۲۵]
	لامیوودین و زیدوودین	پولورونیک اف ۱۲۷	۱۶۸ ساعت	ایدز	[۳۲]
حساس به pH	پادتنی	پلی‌اتیلن گلیکول متیل اتر متاکریلات	۱۳ روز	افزایش اثربخشی درمان پادتنی	[۳۶]
	بورترزمیب	پلی‌اتیلن گلیکول - لو تنولین	۵۰ ساعت	سرطان روده بزرگ	[۴۰]
حساس به نور	آمیفوستین - اتیل فسفور تیوات	کوپلیمر متاکریلیک و پلی‌کاپرولاکتون	۶ ساعت	سندرم تشعشع حاد	[۴۲]
	دوکسی‌سایکلین	سیلیکون اصلاح‌شده با اسپروپیران کربوکسیله‌شده	۴۲ ساعت	التهاب	[۴۲]
حساس به گرما و pH (حساس دوگانه)	انسولین	پلی‌اتیلن گلیکول	شناسایی نشده	دیابت	[۲۸]
	داروی حساس‌کننده شیمیایی دوکسوروبیسین کور کومین متوترکسات	پلی‌ایزوپروپیل آکریل آمید و دی‌میتل آمینو اتیل متاکریلات	۱۶۸ ساعت	سرطان روده	[۱۵]
حساس به pH و ریداکس (حساس دوگانه)	متوترکسات	پلی‌ایزوپروپیل آکریل آمید و دی‌میتل آمینواتیل متاکریلات	۵۰ ساعت	سرطان سینه	[۴۳]
	یون‌های منگنز	پلی‌لیسین ایزوفتال آمید - پلی‌ایزوپروپیل - آکریل آمید و دی‌میتل آمینواتیل متاکریلات	۶ ساعت	یون درمانی	[۴۵]
		پلی‌ایزوپروپیل آکریل آمید و دی‌میتل - آمینواتیل متاکریلات	۶ ساعت	یون درمانی	[۴۶]

زیستی می‌تواند بافت اپیتلیال یا پوشش مخاطی روی سطح بافت باشد. اگر به پوشش مخاطی بچسبد، به این پدیده چسبندگی می‌گویند [۴۵]. چسبندگی‌های مخاطی را نباید با

افزایش چسبندگی برای ره‌ایش دارو، چسبندگی زیستی به پیوند یک سامانه حامل دارو به یک مکان زیستی تعیین‌شده اشاره دارد. سطح

پراکسیداز، کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز است. فعالیت کاتالیستی نانوانزیم‌ها با فرایند انتقال الکترون بر سطح تعیین می‌شود [۴۶].

نانومواد استفاده شده در زخم‌پوش‌ها

بهبود زخم یک فرایند پیچیده است که شامل انواع سیتوکین‌ها، عامل‌های رشد، خون و بستر خارج سلولی هستند [۴۷]. این یک پدیده پویا و پیچیده است که از سه رویداد اصلی پیوسته التهاب، تکثیر سلولی و بازسازی، تشکیل شده است [۳۸]. بهبود زخم به چهار مرحله تقسیم می‌شود [۵۹]: هموستاز، التهاب، رشد و تکثیر سلولی و بازسازی بافت [۴۴]. درمان در هر مرحله برای بهبود زخم مفید است. زخم‌پوش‌های آب‌ژل بسیار طبیعی که در سال‌های اخیر طراحی شده‌اند، می‌توانند محیط زخم را بهبود بخشند و در مراحل متفاوت بهبودی را تقویت کنند. در جدول ۳، ویژگی‌ها، کاربردها و مزایای انواع آب‌ژل‌ها در زخم‌پوش‌های آب‌ژلی جمع‌آوری شده است.

چسبندگی‌های زیستی یا چسبندگی‌های زیستی اشتباه گرفت. در چسبندگی زیستی، بسیار به بیوفیلم می‌چسبد. اگر این بستر یک غشای مخاطی باشد، بسیار به آن می‌چسبد و غشای مخاطی ترکیب نانوفناوری با آب‌ژل‌ها می‌تواند چسبندگی آب‌ژل‌ها و کارایی دارورسانی را با جفت‌کننده کووالانسی و کمپلکس‌های غیرکووالانسی بهبود بخشد. افزون‌براین، آب‌ژل‌ها را می‌توان به‌طور مستقیم در محل زخم استفاده کرد و می‌تواند ناحیه زخم را برای بهبود زخم و رشد فولیکول‌های مو و مویرگ‌ها بهبود بخشد [۴۲].

نانوانزیم‌ها

نانوانزیم نوعی آنزیم تقلیدی است که ویژگی‌های نانومواد و عملکرد کاتالیستی آنزیم‌های طبیعی را دارد. در مقایسه با آنزیم‌های طبیعی، نانوانزیم‌ها مزایایی مانند پایداری بالا، فعالیت کاتالیستی قوی و هزینه کم، دارند. بنابراین، به‌طور گسترده‌ای در تشخیص بیماری، درمان و زیست‌حسگرها استفاده می‌شود. فعالیت اکسیدوردوکتاز (Oxidoreductase) نانوانزیم‌ها شامل

جدول ۳ مواد متداول مورد استفاده در طراحی نانوانزیم‌ها برای ترمیم زخم

مرجع	مزایا	کاربرد	نوع آب‌ژل
[۲۵]	تشکیل محیط شبیه به سازوکارهای خارج سلولی	مهاجرت خودبه‌خودی فیبروبلاست‌ها، پادباکتری و بهبود ویژگی‌های مکانیکی	کلاژن
[۳۴]	زیست‌سازگاری عالی و حلالیت	بهبود ویژگی‌های مکانیکی و چسبندگی	ژلاتین
[۳۵]	زیست‌سازگاری عالی و چسبندگی عالی	پادباکتری، رهایش دارو و بازسازی	فیبرین
[۳۸]	ویژگی هموستاتیک خوب	افزایش استحکام مکانیکی و بازسازی	کیتوسان
[۴۵]	توزیع مناسب	پاد باکتری، رهایش دارو و بازسازی	سلولز
[۴۶]	آب‌دوستی خوب و زیست‌سازگاری	افزایش استحکام مکانیکی و بازسازی	هیالورونیک اسید

انواع زخم‌پوش

[۶۱]. عملکرد اصلی این زخم‌پوش‌ها به دلیل ساختار فیبری آن‌ها، جذب ترشح و مایع از زخم باز است. برای مثال، زخم‌پوش غیر انسدادی^۱، یک گاز وازلین آغشته به ۳ درصد بیسموت تری‌بوموفنات است و برای پوشاندن زخم‌های خفیف

زخم‌پوش‌های سنتی متعلق به زخم‌پوش‌های غیرفعال هستند و به‌طور معمول روی زخم‌های خشک و به خوبی تمیز شده اعمال می‌شوند. زخم‌پوش‌های گاز با الیاف پنبه‌ای بافته شده و نفاخته، به صورت گران‌رو و پلی استر ارائه می‌شوند

1. Xeroform

به‌عنوان پشتیبان برای ایجاد ویژگی‌های تراکم استفاده می‌شد [۴۹]. با وجود معایب زخم‌پوش‌های نایلونی که شامل ظرفیت جذب ناکافی برای به‌کارگیری آن‌ها بر زخم‌هایی با تراوش زیاد است، این زخم‌پوش‌ها بسیا کشسان هستند و می‌توانند بر زخم‌ها اعمال شوند. افزون‌براین، شفافیت لایه نایلونی و پلی‌اورتان امکان نظارت بر بهبود زخم را بدون برداشتن زخم‌پوش فراهم می‌کند. زخم‌پوش‌های زخم این گروه به‌عنوان زخم‌پوش‌های ثانویه برای پوشاندن زخم‌پوش‌های ژل‌کننده اولیه زخم‌ها و ساییدگی‌های سطحی استفاده می‌شوند [۶۷]. زخم‌پوش‌های کف نیم‌تراوا از یک فیلم پلی‌اورتان آب‌گریز و یک کف آب‌دوست رو به زخم تشکیل شده‌اند. این گروه شامل زخم‌پوش‌های مبتنی بر پلی‌اورتان هستند [۵۰]. چنین زخم‌پوش‌هایی در درمان زخم اندام تحتانی استفاده می‌شوند [۶۹]. با این حال، معایب اصلی زخم‌پوش‌های مبتنی بر کف پلی‌اورتان است. بنابراین، نیاز به جایگزینی مکرر و نامناسب بودن برای زخم‌های خشک و جوشگاه‌های خشک است. زیرا اثر بخشی این زخم‌پوش‌ها به‌طورمستقیم به دوره و شدت فرایند برون‌زهشی^۳ بستگی دارد. هیدروکلئیدها زخم‌پوش‌های انسدادی متقابلی هستند که از دو لایه تشکیل شده‌اند. لایه داخلی از ذره‌های کلئیدی آب‌دوست و لایه بیرونی از پلی‌اورتان تشکیل شده است که در برابر باکتری‌ها نفوذ ناپذیر است. بنابراین، هیدروکلئیدها به صورت ترکیبی هستند [۷۰]. اصل عمل هیدروکلئیدها برپایه تشکیل فاز ژل در تماس با سطح زخم است که به دلیل جذب آگزودا با مواد زخم‌پوش، زخم را مرطوب و از بافت دانه‌بندی محافظت می‌کند. زخم‌پوش‌هایی مانند گرانوفلکس^۴، کامفیل^۵ و تگاسورب^۶ به‌صورت ورقه یا لایه نازک در دسترس هستند [۷۱]. هیدروکلئیدها برای زخم‌هایی با ترشح کم تا متوسط،

خشک یا آگزوداتیو استفاده می‌شود [۴۲]. باندها به‌عنوان زخم پوش‌های ثانویه از پنبه طبیعی، پشم، سلولز، ابریشم مصنوعی، پلی‌استر یا پلی‌امید ساخته می‌شوند. لازم به ذکر است که باندهای پنبه‌ای را می‌توان برای تمیزکردن زخم استفاده کرد، ولی استفاده از آن‌ها موجب ریختن الیاف است که به سطح زخم می‌چسبند. آن‌ها به‌طور کلی برای زخم‌های وریدی و شریانی خشک استفاده می‌شوند. باندهای ابریشم مصنوعی، پلی‌استر و پلی‌امید زخم‌پوش‌های ثانویه جاذب غیرچسبیده هستند که برای مایع و بخار آب که به سطح زخم نمی‌چسبند نفوذپذیر هستند و از این رو برای زخم‌های گرانوله با آگزودای ملایم تا متوسط مناسب هستند [۴۳]. از آنجایی که زخم‌پوش‌های سنتی نمی‌توانند زهکشی کافی از زخم را فراهم کنند، با زخم‌پوش‌های مدرن جایگزین شده‌اند که با نیم‌نفوذپذیری و وجود یک لایه بسیار جاذب مشخص می‌شوند. افزون‌براین، زخم‌پوش‌های مدرن تشکیل بافت گرانولاسیون را تسریع و مهاجرت سلول‌های اپیتلیال را از لبه‌های زخم به مرکز آن تسهیل می‌کنند. از آنجایی که هر نوع زخم مزمن با علل و آسیب‌شناسی‌های متفاوت بهبود، مشخص می‌شود، درک منطق استفاده از زخم‌پوش‌های ویژه، بسته به نوع زخم و مرحله روند زخم ضروری است (جدول ۴). زخم‌پوش‌های مدرن به‌طورمعمول نیم‌انسدادی یا انسدادی هستند و به‌طورعمده با بسپارهای مصنوعی ساخته می‌شوند و به گروه‌های فعال، فعال پیشرفته و زیست‌فعال تقسیم می‌شوند.

زخم‌پوش‌های فعال شامل فیلم‌ها و کف‌های نیم‌تراوا هستند، زخم‌پوش‌های فعال پیشرفته با هیدروکلئیدها و آب‌ژل‌ها تهیه می‌شوند، [۴۴ تا ۴۶]. پوشش‌های فیلم نیم‌تراوا از یک پلی‌یورتان شفاف و چسبیده متخلخل تشکیل شده است که انتقال بخار آب، و تبادل گاز O_2 و CO_2 ، پوسته اتولیتیک را فراهم می‌کند [۴۵]. در ابتدا، فیلم‌های مشابه از نایلون با لبه‌های چسبیده پلی‌یورتان ساخته می‌شد، در حالی که پلی‌اورتان

1. Foam

2. Scar

3. Exudative

4. Granuflex

5. Comfeel

6. Tegaserb

زخم‌هایی که با تشکیل دلمه می‌توانند تا هفت روز روی سطح زخم باقی بمانند، تجویز می‌شوند [۵۱].

جدول ۴ معرفی انواع زخم و علت‌های ایجاد آن‌ها

مرجع	ویژگی	علت ایجاد زخم	نوع زخم
[۲۴]	کمبود اکسیژن و خون‌رسانی به بستر زخم؛ رکود بهبودی در مرحله التهاب؛ تراوش ضعیف، متوسط یا زیاد	نوروپاتی و بیماری‌های اندام تحتانی	پای دیابتی
[۳۴]	آسیب موضعی پوست یا چربی زیر جلدی ترشح کم تا متوسط	ایسکمی موضعی و آسیب بافتی	فشاری
[۴۶]	تمایل به عفونت ثانویه؛ ترشح زیاد که به لایه‌های پوستی، چربی زیر جلدی، ماهیچه‌ها و بافت استخوان گسترش می‌یابد.	آسیب‌های پوستی گرمایی، شیمیایی یا پرتودهی	سوختگی
[۵۱]	اختلال در خون‌رسانی؛ تشکیل بافت نکروزه؛ ترشح فراوان بر سطح زخم، همراه با عفونت‌های بسیار	بیماری‌های عروقی اندام تحتانی	وریدی مزمن
[۵۲]	اختلال در ترمیم زخم در مرحله تکثیر و در نتیجه تغییر بافت ریزدانه	آسیب پوستی ناشی از پرتودهی موضعی	درمانیت پرتویی

زخم‌پوش‌های زخم‌سنتی، توانایی آن‌ها در بهبود زخم و فرایند بهبود زخم است [۳۰]. آب‌ژل‌ها به دلیل ویژگی‌های یگانه خود، موجب شده‌اند زخم‌پوش‌های مدرن زخم، بیشینه معیارهای کیفی را داشته باشند [۳۱]. از ویژگی بی‌همتای نانوآب‌ژل‌ها می‌توان به توانایی جذب ترشحات زخم، حفظ محیط مرطوب، تبادل گاز، عایق گرمایی، ویژگی پادباکتری، ایمنی، سهولت برداشتن از سطح زخم بدون درد، سهولت جابه‌جایی برای جراحی، ویژگی زیست‌مکانیکی و گران‌روکشسانی، اشاره کرد [۳۲]. آب‌ژل‌ها را می‌توان به‌عنوان مواد بسیار آبدار (بیش از ۳۰٪ آب وزنی) تعریف کرد که یکپارچگی ساختاری آن‌ها با پیوندهای عرضی بین مولکولی فیزیکی و شیمیایی بین زنجیره‌های بسیار تضمین می‌شود [۳۲] و یا به‌عنوان شبکه‌های بسیار که توانایی متورم‌شدن و حفظ حجم قابل توجهی از بسیار را نشان می‌دهند، اما در آب نامحلول هستند [۳۳]. بدین ترتیب، آب‌ژل‌ها به‌عنوان یک نوع زخم‌پوش‌های تعاملی برای زخم‌های غیرعفونی با ترشح کم، استفاده می‌شوند. با این حال، بسته به توانایی ژل در تورم، می‌توان از آن‌ها برای پوشاندن زخم‌های با ترشح متوسط یا شدید استفاده کرد. در بیشتر پژوهش‌ها، از آب‌ژل‌ها بیشتر برای درمان سوختگی استفاده شده است.

لی^۱ و همکارانش با پوشش‌دادن یک فیلم پلی‌اورتان با مخلوطی از کربوکسی متیل سلولز و استایرن-ایزوپرن-استایرن با افزودن نانوذره‌های فیروئین ابریشم، یک ماده پوششی هیدروکلوئیدی تهیه کرد. برای بررسی اثرات هیدروکلوئید به‌دست‌آمده بر بهبود زخم‌های سوختگی، سوختگی‌های عمیق درجه دو به ابعاد ۱ تا ۱/۵ سانتی‌متر در هشت موش صحرایی بالغ با گرمادهی در ناحیه بدن موش‌ها در دمای C° ۶۰ به مدت ۳۰ ثانیه ایجاد شد. حیوانات بسته به پوشش استفاده‌شده به سه گروه هیدروکلوئید، زخم‌پوش نئودرم تجاری و گاز (شاهد) تقسیم شدند. مشاهده حیوانات به مدت سه هفته پس از ایجاد سوختگی انجام شد. نتیجه‌ها نشان داد که مساحت سطح زخم باقی‌مانده در روزهای ۱۴ و ۲۱ در گروه با هیدروکلوئید در مقایسه با پوشش تجاری، نئودرم و شاهد به‌طور قابل توجهی کمتر بود [۵۵]. کاربرد محدود در هیدروکلوئیدها، از معایب استفاده از این نوع زخم‌پوش‌ها است. این زخم‌پوش‌ها برای زخم‌های نوروتروفیک و زخم‌هایی با اگزودای فراوان تجویز نمی‌شوند [۲۸]. افزون‌براین، گزارش شده است که برخی از پوشش‌های هیدروکلوئیدی به بستر زخم می‌چسبند و در نتیجه برداشتن آن‌ها دشوار است [۲۹]. مزیت آب‌ژل‌ها نسبت به

کاربرد فراوانی دارند، افزون‌براین، در آب‌ژل‌ها، ویژگی شارش‌شناسی و سینتیک تخریب به غلظت بستگی دارد. چگالی پیوندهای تشکیل‌دهنده در آب‌ژل‌ها، و ماهیت خود پیوندها، دو عامل تأثیرگذار بر ویژگی مکانیکی ضعیف آب‌ژل‌ها هستند [۴۰].

در جدول ۵، فهرستی از اصلی‌ترین برهم‌کنش‌های آب‌ژل‌ها، که به صورت فیزیکی از نوع غیرکووالانسی هستند، نشان داده شده است. از سوی دیگر، آب‌ژل‌هایی با سازوکار شیمیایی ژل شدن با ویژگی‌های گران‌روکشسانی مناسب و به‌عنوان مواد زیستی با افزایش مقاومت در برابر تخریب و به‌عنوان زخم‌پوش

جدول ۵ برهم‌کنش‌های فیزیکی آب‌ژل‌ها

مرجع	نمونه به کار برده شده	سازوکار	نوع برهم‌کنش
[۳۰]	سیکلودکسترین - آدامانتان	تعامل بین واحدهای دی‌گلوکز (سیکلودکسترین)، تشکیل یک حفره با یک مولکول مهمان. این برهم‌کنش شبه آب‌گریز است و به هندسه مولکول‌ها بستگی دارد.	برهم‌کنش تعاملی
[۴۰]	دامنه WW با پپتید غنی شده با پرولین	برهم‌کنش‌های پیچیده‌ای که ماهیت آن‌ها با میل ترکیبی پپتید به پروتئین، تعداد واحدهای تکرارشونده و غیره تعیین می‌شود.	برهم‌کنش پویای پروتئین-پروتئین
[۵۳]	کلاژن نوع زیاگلی ژلاتین برای بستر خارج سلولی	توالی‌هایی که بسیار تکرار می‌شوند و برهم‌کنش‌هایی همانند حالت مارپیچی را فراهم می‌کنند (به اصطلاح «خود گردایش»). خود گردایش برپایه افزایش آنتروپی شبکه در طول تجمع پسماندهای آب‌گریز به داخل و قرار گرفتن در برابر باقی‌مانده‌های آبدوست در محیط آبی	برهم‌کنش آب‌گریز

سینتریک، تقسیم کرد، در حال حاضر، بیشتر پژوهش‌ها بر آب‌ژل‌های پادباکتری حاوی نانوذره‌های نقره، آب‌ژل‌های کیتوسان و آب‌ژل‌های حاوی پادزیست است [۳۵].

آب‌ژل‌های حاوی نانوذره‌های غیرآلی

به‌عنوان عوامل پادباکتری، نانوذره‌های معدنی به‌دلیل طیف وسیع فعالیت پادباکتری و مقاومت غیردارویی موردتوجه قرار گرفته‌اند. یون‌های فلزی در نانوذره‌های معدنی و نانوذره‌های فلزی، فعالیت کاتالستی بالایی را در پروتون ارتو-پارا نشان می‌دهد. واکنش تبدیل به یون‌های فلزی مانند طلا، نقره و مس، توجه بیشتری را جلب کرده است. اکسیدهای فلزهای موجود در نانوذره‌های معدنی می‌توانند با سطح ماده برهم‌کنش داشته باشند. بنابراین، اکسیدهای فلزی به شکل نانوذره‌ها مانند تیتانیم دی‌اکسید (TiO_2)، روی اکسید (ZnO)، نیکل اکسید (NiO) و غیره، به هدف پژوهشی پیشرو تبدیل شده‌اند [۵۲].

معرفی زخم‌پوش‌های تجاری

زخم‌پوش‌های زخم معمولی بر پایه آب‌ژل وجود دارد که می‌تواند به‌صورت فیلم یا ورق تولید شود. فیلم‌های زخم‌پوش آب‌ژل، را می‌توان از بسپارهای متقاطع طبیعی یا مصنوعی سنتز کرد. انواع متفاوتی از زخم‌پوش‌های آب‌ژل وجود دارد که برپایه ترکیب‌های مصنوعی پلی‌متاکریلات‌ها، پلی‌وینیل پیرولیدین، پلی‌وینیل الکل و پلی‌اورتان هستند و یا برپایه اجزای طبیعی است [۴۱]. در جدول ۶، زخم‌پوش‌های تجاری برپایه آب‌ژل با اجزای اصلی و کاربردهای آن جمع‌آوری شده است [۴۲].

گروه‌بندی سازوکارهای آب‌ژل‌های پادباکتری

بسته به حالت پاد باکتری، یک آب‌ژل پادباکتری را می‌توان به پنج گروه (۱) آب‌ژل پادباکتری حاوی نانوذره‌های معدنی، (۲) آب‌ژل پادباکتری حاوی پادزیست، (۳) آب‌ژل با فعالیت پادمیکروبی ذاتی، (۴) آب‌ژل پادباکتری حساس به نور و (۵) آب‌ژل با اثرات

جدول ۶ زخم‌پوش‌های تجاری برپایه آب‌ژل

نام تجاری	نام شرکت	اجزای اصلی زخم‌پوش	کاربرد	مرجع
آلجیسیست	اسمیت و برادرزاده	آلژینات	پارگی، ساییدگی، پارگی پوست و زخم‌های سوختگی جزئی	[۷]
مدی هانی	علوم درما	آلژینات	زخم‌ها و سوختگی‌های جزئی تا تمام ضخامت	[۱۲]
کالتوستات	کونواتک	آلژینات	زخم‌های با ترشح متوسط تا شدید، زخم‌های مزمن و حاد	[۲۵]
نوژل	سیستاژنیکس	آلژینات	مدیریت زخم‌های مزمن در تمام مراحل بهبود	[۳۶]
کاندرس	اسمیت و برادرزاده	کلاژن	زخم‌های مزمن و حاد	[۴۱]
هلیکس ۳- سی ام	مراقبت‌های بهداشتی آمرکس	کلاژن	زخم‌های مزمن و حاد	[۴۲]
درما فیلم	درماریت	هیدرو کلونید	خراشیدگی، زخم‌های جراحی بسته، زخم‌های سطحی و پیوندهای پوستی	[۴۳]
کامفیل	کولو پلاست	هیدرو کلونید	برای مناطقی که لباس پوشیدن سخت است	[۲۹]
کواوند	کوالون	هیدرو کلونید	زخم‌های فشار، پا، سوختگی با ضخامت جزئی سطحی	[۳۳]
اینادین	سیناژنیکس	پلی اتیلن گلیکول	زخم‌های باز که ممکن است عفونی شوند	[۲۳]
سوفارژن	سوفار	سیلیکای کلونیدی	خراشیدگی، سوختگی و جراحات درجه یک و دو	[۱۷]
کوتمد	بی اس ان مدیکال	دی‌الکیل کارباموئیل کلرید	درمان بافت‌های نکروزه و لجن‌دار در زخم‌های مزمن	[۱۸]
کندال	کاردینال هلس	فرمول‌بندی گلیسرین	سوختگی‌های درجه یک و دو و زخم‌های جزئی و کامل	[۱۵]

آب‌ژل‌های حاوی نانوذره‌های نقره

مهار زنجیره تنفسی باکتری، القای سمیت ژنتیکی باکتری، القاء تخریب فتوکاتالیستی پروتئین باکتریایی و پارگی غشای سلولی و القای واکنش تنش اکسیداتیو باکتریایی برای تولید گونه‌های فعال اکسیژن [۲۳ تا ۲۷]. یون نقره می‌تواند تنفس باکتری‌ها را مختل کند و غشای سلولی باکتری‌ها را از بین برد. برای پیوند با DNA در غشای سلولی و جلوگیری از تکثیر اطلاعات ژنتیکی سلول‌ها می‌شود.

آب‌ژل‌های حاوی نانوذره‌های روی اکسید

نانوذره‌های روی اکسید می‌توانند ریزاندامگان‌ها را با سازوکارهای متفاوتی از بین ببرند. نانوذره‌های روی اکسید می‌توانند به‌طور محکم به غشای سلولی باکتری‌ها متصل شوند و لیپیدها و پروتئین‌های غشای سلولی را از بین ببرند. افزایش نفوذپذیری غشا موجب می‌شود محتوای سیتوپلاسمی از سلول خارج و منجر به مرگ سلولی شود. نانوذره‌های ZnO همچنین، می‌توانند موجب تشکیل Zn^{2+} و گونه‌های اکسیژن فعال

به خوبی شناخته شده است که نانوذره‌های نقره فعالیت باکتری‌کش قوی دارند. نانوذره‌های نقره با بیشتر درشت‌مولکول‌ها قدرت پیوند و میل ترکیبی بالایی دارند و تماس آن‌ها با غشاهای باکتری منجر به تجزیه و مرگ باکتری می‌شود. افزون بر این، اندازه ذره‌های نقره در مقیاس نانو موجب افزایش سطح ویژه آن‌ها و در نتیجه افزایش سطح تماس بین نانوذره‌های نقره و غشا باکتری می‌شود.

تاکنون فعالیت پادباکتری کارآمد نانوذره‌های نقره در بسیاری از مطالعه‌ها تایید شده است. نانوذره‌های نقره بسیاری از گونه‌های باکتری‌ها را از بین می‌برند. برای مثال، می‌توان به استافیلوکوکوس اورئوس، سودوموناس آئروژینوزا، اشریشیا کلی، باسیلوس سوبتلیس، ویبریو وبا، سالمونلا تیفوس، انتروکوکوس فکالیس، کلبسیلا، لیستریا اسپ، و آسینتوباکتر [۱۴ تا ۲۰] اشاره کرد. در حال حاضر، سازوکار پادباکتری نانوذره‌های نقره هنوز مورد بحث است. با این حال، سازوکار پادباکتری آن را می‌توان در شش نوع خلاصه کرد: تداخل با سنتز پروتئین باکتریایی و

تیتانیم اکسید می‌تواند اشیریشیا کلی، استافیلوکوکوس اورئوس، سودوموناس آئروژینوزا، انتروکوکوس فکالیس، کاندیدا آلبیکنس و سایر باکتری‌ها را از بین ببرد [۳۹] و نانوذره‌های تیتانیم اکسید نیز اثر مخرب ویژه‌ای بر ویروس‌ها دارند. TiO_2 برای هماهنگی با یون‌های Ag برای تقویت ویژگی پادباکتری آن‌ها استفاده شد. قوش^۳ و همکارانش، سنتز نانوذره‌های تیتانیم دی‌اکسید اصلاح‌شده با نقره با روش ژل آب‌سل سبز تهیه کردند. این فرآورده در دمای ۴۵۰ و ۶۰۰ °C تحت عملیات گرمایی قرار گرفت و اثر پادباکتری خوبی داشت. مقدار نقره افزوده‌شده و فرایند عملیات گرمایی تاثیر قابل توجهی بر ترکیب فاز، ریزساختار و ویژگی نانوذره‌های تیتانیم اکسید داشت. این ماده به دلیل ویژگی پاد میکروبی عالی برای کاربرد در مراقبت‌های بهداشتی مناسب است و به کاهش انتشار باکتری‌های گرم منفی مانند E. coli کمک می‌کند [۴۰ تا ۴۲].

آبژل‌های حاوی دیگر نانوذره‌ها

افزون بر نانوذره‌های متداول یادشده، چندین آبژل پادباکتری دیگر حاوی نانوذره‌هایی مانند نانوذره‌های مغناطیسی، نانوذره‌های مس و غیره وجود دارد که در این میان، نانوذره‌های مغناطیسی به‌طور گسترده‌ای در زیست پزشکی، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی هسته‌ای و حفاظت از محیط زیست، به دلیل ویژگی فیزیکی و شیمیایی بی‌همتایشان، کاربرد دارند. سازوکار پادباکتری نانوذره‌های مغناطیسی به‌طور عمده تداخل با گروه سولفیدریل پروتئین‌های باکتری است که موجب آسیب به باکتری می‌شود. ژیانگ^۴ و همکارانش، دریافتند که ذره‌های مغناطیسی اثر پادباکتری ویژه‌ای بر اشیریشیا کلی، استافیلوکوکوس اورئوس، سودوموناس آئروژینوزا، سالمونلا تیفی، پاستورلا مولتوسیدا و سایر باکتری‌های مقاوم به دارو نشان می‌دهند. در مقایسه با داروهای استاندارد، نانوذره‌های

(ROS^۱) شوند که می‌توانند سلول‌های باکتریایی را از بین ببرند. [۳۵]. ذره‌های کوچک نانوذره‌های ZnO می‌توانند نفوذپذیری غشاء را افزایش داده و سپس وارد سیتوپلاسم سلول‌های باکتریایی شوند و تنش اکسایشی بر ایتوپلاسم اعمال و سمیت قابل توجهی برای سلول‌ها ایجاد کنند. تحت پرتو فرابنفش، رادیکال‌های آزاد زیادی بر سطح نانوذره‌های روی اکسید تولید می‌شوند. هنگامی که رادیکال‌های آزاد با ریزاندامگان‌ها تماس می‌گیرند، مواد آلی ریزاندامگان‌ها به کربن دی‌اکسید، تبدیل می‌شوند. نانوذره‌های روی اکسید می‌توانند ریزاندامگان‌ها را در مدت زمان کوتاهی از بین ببرند. آبژل‌های حاوی نانوذره‌های روی اکسید این قابلیت را دارند که بهبود سریع زخم را تسهیل کنند [۵۳]. ماجومدر^۲ و همکارانش، آبژل زخم‌پوشی را با الیاف ابریشم و نانوذره‌های روی اکسید طراحی کردند. نتیجه‌های این پژوهش نشان داد که این آبژل، ویژگی‌های پادباکتری خوبی دارد. بقایی و همکارانش، با موفقیت یک آبژل جدید تهیه کردند. آبژل به‌صورت فیلم حاوی نانوذره‌های روی اکسید، پلی‌وینیل الکل نشاسته و کیتوسان بود. نتیجه‌ها نشان داد که افزودن نانوذره‌های روی اکسید می‌تواند استحکام کششی آبژل را بهبود بخشد و تخلخل غشاء آبژل را کاهش دهد. زنده‌ماندن سلول بیش از ۸۷٪ بود. میزان بهبود زخم در آبژل حاوی نانوذره‌های روی اکسید ۹۶٪ بود [۱۴ تا ۱۹].

آبژل‌های حاوی نانوذره‌های تیتانیم اکسید

سازوکار پادباکتری نانوذره‌های تیتانیم دی‌اکسید بدین صورت است که TiO_2 پس از قرارگرفتن در معرض نور فرابنفش، گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) مانند هیدروژن پراکسید (H_2O_2) و رادیکال هیدروکسیل (OH) تولید می‌کند. وقتی نانوذره‌های تیتانیم اکسید تابش شده با پرتو فرابنفش نزدیک به باکتری باشد، گونه اکسیژن فعال، به غشای سلول باکتری و به نیم‌نفوذپذیری غشاء آسیب می‌رساند. نانوذره‌های

1. Reactive Oxygen Species (ROS)

2. Majumder

3. Ghosh

4. Xiong

کرد، این است که نانوذره‌های منیزیم اکسید، همچنان می‌توانند فعالیت پادباکتری علیه اشتریشیا کلی ایجاد کنند، حتی اگر نانوذره‌های منیزیم اکسید گونه‌های اکسیژن فعال تولید نکنند. پس از انجام آزمون‌های مشخصه‌یابی، لئونگ و همکاران. پیشنهاد کرد که اثر پاد باکتریایی با جذب گروه‌های فسفات از سطح سلول در سطح منیزیم اکسید به دست می‌آید.



شکل ۳ طرحواره فعالیت پادباکتری نانوذره‌های مس

نتیجه‌گیری

استفاده از نانوبازل‌ها در بهبود زخم‌ها، به صورت ترکیب تکی یا هیبریدی نانوذره‌ها بررسی شد. استفاده از نانوذره‌های آلی و معدنی در این مواد موجب بهبود زخم و طراحی جدید در زخم‌پوش‌های تجاری شده است. ترکیب نانومواد با آب‌زل‌ها می‌تواند چسبندگی آب‌زل‌ها و کارایی دارورسانی را با جفت‌کننده کووالانسی و کمپلکس‌های غیر کووالانسی بهبود بخشد. افزون‌براین، آب‌زل‌ها را می‌توان به طور مستقیم در محل زخم استفاده کرد. این مواد می‌توانند ناحیه زخم را برای رشد فولیکول‌های مو و مویرگ‌ها بهبود بخشد. افزون‌براین، آب‌زل‌های هوشمند برای طراحی زخم‌پوش‌های مدرن، سازوکار

مغناطیسی اثر پادباکتری قابل توجه‌تری بر همه باکتری‌ها نشان دادند [۱۹]. داس^۱ و همکارانش، از راه روش نفوذ کربی-بائر^۲، دریافتند که نانوذره‌های مس می‌توانند به طور موثری از رشد استافیلوکوکوس اورئوس، باسیلوس سوبتیلیس و اشتریشیا جلوگیری کنند. گوپالاکریشنان^۳ و همکارانش، سازوکار احتمالی برای چگونگی عملکرد نانوذره‌های مس اکسید در برابر اشتریشیاکلی پیشنهاد شده است. نانوذره‌های مس اکسید جذب‌شده بر سطح سلول با دیواره سلولی تعامل دارد و در پی آن موجب آسیب به غشای سلولی، افزایش نفوذپذیری آن و کاهش زنده ماندن باکتری در محلول مس اکسید می‌شود. [۲۲ و ۲۳]. چانگ^۴ و همکارانش، اثرات سمی نانوذره‌های اکسید مس و روی بر سلول‌های ایوکاریوتیک^۵ را بررسی کردند. نانوذره‌ها به دلیل اندازه کوچکشان، می‌توانند به طور مستقیم از راه منافذ به داخل سلول‌ها پخش شوند. نانوذره‌هایی که وارد سلول‌ها می‌شوند می‌توانند به طور مستقیم با اندامک‌های اکسیدکننده مانند میتوکندری تعامل داشته باشند. در پی آن، پروتئین‌های فعال اکسایش-کاهش، سلول‌ها را برای تولید تحریک می‌کنند. گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) که با یون‌های Cu^{2+} تولید شده‌اند، با نانوذره‌ها از راه واکنش‌های شیمیایی متفاوت القا می‌شوند که می‌توانند موجب شکستن رشته DNA شوند و بر ژن تأثیر بگذارند. افزون‌براین، یون‌های Cu^{2+} می‌توانند با مولکول‌های زیستی یا یون‌های فلزی آزاد، از متالوپروتئین‌های ویژه، منجر به سمیت سلولی شود [۲۴]. طرحواره فعالیت پادمیکروبی نانوذره‌های مس در برابر باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها در شکل ۳ نشان داده شده است. یکی از سازوکارهای پادباکتری این است که نانوذره‌های منیزیم اکسید تنش اکسایشی را در سلول‌های باکتری القا می‌کنند و به یکپارچگی غشاء آسیب می‌رسانند [۴۹]. سازوکار پادباکتری دیگری که لئونگ از راه سه آزمایش واپایش پیدا

1. Das

2. Kirby-Bauer

3. Gopalakrishnan

4. Chang

5. Eukaryotic

آب‌ژل‌ها چیره شد و طراحی زخم‌پوش‌های هوشمند را بهینه‌سازی کرد. زخم‌پوش‌های نانواب‌ژلی با ایجاد محیط ترمیم مرطوب، موجب سرعت‌بخشیدن به بهبود زخم می‌شوند.

تشکیل بافت ریزدانه را تسریع و مهاجرت سلول‌های اپیتلیال را از لبه‌های زخم به مرکز آن تسهیل می‌کنند. با در نظر گرفتن دو عامل تاثیرگذار چگالی و ماهیت پیوندها در طراحی زخم‌پوش‌های نانواب‌ژلی، می‌توان بر ویژگی مکانیکی ضعیف

مراجع

- [1] Norouzi Z, Abdouss M. Electrospun nanofibers using β -cyclodextrin grafted chitosan macromolecules loaded with indomethacin as an innovative drug delivery system. *Int J Biol Macromol.* 2023;233:123518. doi: **10.1016/j.ijbiomac.2023.123518**
- [2] Shahriari MH, Hadjizadeh A, Abdouss M. Advances in self-healing hydrogels to repair tissue defects. *Polym Bull.* 2023;80:1155-1177. doi: **10.1007/s00289-022-04133-1**
- [3] Mohaghehpour E, Farzin L, Ghoorchian A, Sadjadi S, Abdouss M. Selective detection of manganese (II) ions based on the fluorescence turn-on response via histidine functionalized carbon quantum dots. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2022;279:121409. doi: **10.1016/j.saa.2022.121409**
- [4] Shahriari MH, Hadjizadeh A, Abdouss M. Advances in self-healing hydrogels to repair tissue defects. *Polym Bull.* 2023;80:1155-1177. doi: **10.1007/s00289-022-04133-1**
- [5] Karami MH, Abdouss M, Kalae MR, Moradi O, Application of hydrogel nanocomposites in biotechnology: A review study. *Iran polymer technology, research and development.* 2023; In Press. doi: **20.1001.1.25383345.1402.8.1.3.5**
- [6] Karami M, Abdouss M, Kalae M, Moradi O. Investigating the antibacterial properties of chitosan Nanocomposites containing metal nanoparticles for using in wound healings: A review study. *Basparesh,* 2023; InPress. doi: **10.22063/basparesh.2023.3285.1648**
- [7] Karami MH, Abdouss M, Kalae M, Moradi O. The application of chitosan-based nanocarriers in improving the release of the anticancer drug quercetin: a review study. *Nano World.* 2023;19(70):21-11. doi: **20.1001.1.24765945.1402.19.70.2.5**
- [6] Lu B, Huang Y, Chen Z, Ye J, Xu H, Chen W, Long X. Niosomal nanocarriers for enhanced skin delivery of quercetin with functions of anti-tyrosinase and antioxidant. *Molecules.* 2019;24(12):2322. doi: **10.3390/molecules24122322**
- [7] Hatahet T, Morille M, Hommoss A, Devoisselle JM, Müller RH, Bégu S. Liposomes, lipid nanocapsules and smartCrystals®: A comparative study for an effective quercetin delivery to the skin. *Int. J. Pharm.* 2018;542:176-185. doi: **10.1016/j.ijpharm.2018.03.019**
- [8] García-Mediavilla V, Crespo I, Collado PS, Esteller A, Sánchez-Campos S, Tuñón MJ, González-Gallego J. The anti-inflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappaB pathway in Chang Liver cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2007;557:221-229. doi: **10.1016/j.ejphar.2006.11.014**
- [9] Jia L, Huang S, Yin X, Zan Y, Guo Y, Han L. Quercetin suppresses the mobility of breast cancer by suppressing glycolysis through Akt-mTOR pathway mediated autophagy induction. *Life Sci.* 2018;208:123-130. doi: **10.1016/j.lfs.2018.07.027**
- [10] Scambia G, Ranelletti FO, Panici PB, De Vincenzo R, Bonanno G, Ferrandina G, Piantelli M, Bussa S, Rumi C, Cianfriglia M, Mancuso S. Quercetin potentiates the effect of adriamycin in a multidrug-resistant MCF-7 human breast-cancer cell line: P-glycoprotein as a possible target.

- Cancer Chemother. Pharmacol. 1994;34:459-464. doi: **10.1007/BF00685655**
- [11] Hemati M, Haghirsadat F, Yazdian F, Jafari F, Moradi A, Malekpour-Dehkordi Z. Development and characterization of a novel cationic PEGylated niosome-encapsulated forms of doxorubicin, quercetin and siRNA for the treatment of cancer by using combination therapy. *Artif. Cells, Nanomedicine Biotechnol.* 2019;47:1295-1311. doi: **10.1080/21691401.2018.1489271**
- [12] Sarkar A, Ghosh S, Chowdhury S, Pandey B, Sil PC. Targeted delivery of quercetin loaded mesoporous silica nanoparticles to the breast cancer cells. *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.* 2016;1860:2065-2075. doi: **10.1016/j.bbagen.2016.07.001**
- [13] Maghsoudi A, Yazdian F, Shahmoradi S, Ghaderi L, Hemati M, Amoabediny G. Curcumin-loaded polysaccharide nanoparticles: Optimization and anticariogenic activity against streptococcus mutans. *Mater. Sci. Eng. C.* 2017;75:1259-1267. doi: **10.1016/j.msec.2017.03.032**
- [14] Awasthi R, Manchanda S, Das P, Velu V, Malipeddi H, Pabreja K, Pinto T, Gupta G, Dua K. Poly(vinylpyrrolidone)- Chapter 9, in: *Eng. Biomater. Drug Deliv. Syst. Beyond Polyethyl. Glycol.* Elsevier Ltd. 2018;255-272. doi: **10.1016/B978-0-08-101750-0.00009-x**
- [15] Priya P, Raja A, Raj V. Interpenetrating polymeric networks of chitosan and egg white with dual crosslinking agents polyethylene glycol/polyvinylpyrrolidone as a novel drug carrier. *Cellulose.* 2016;23:699-712. doi: **10.1007/s10570-015-0821-x**
- [16] Cao L, Wu X, Wang Q, Wang J. Biocompatible nanocomposite of TiO₂ incorporated bi-polymer for articular cartilage tissue regeneration: A facile material. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 2018;178:440-446. doi: **10.1016/j.jphotobiol.2017.10.026**
- [17] Deshmukh K, Ahamed MB, Deshmukh RR, Khadheer Pasha SK, Sadasivuni KK, Polu AR, Ponnamma D, Al-Ali AlMaadeed M, Chidambaram K. Newly developed biodegradable polymer nanocomposites of cellulose acetate and Al₂O₃ nanoparticles with enhanced dielectric performance for embedded passive applications. *J. Mater. Sci. Mater. Electron.* 2017; 28(1):973-986. doi: **10.1007/s10854-016-5616-9**
- [18] Ninan N, Forget A, Shastri VP, Voelcker NH, Blencowe A. Antibacterial and Anti-Inflammatory pH-Responsive Tannic Acid-Carboxylated Agarose Composite Hydrogels for Wound Healing. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2016;8:28511-28521. doi: **10.1021/acsami.6b10491**
- [19] van Elk M, Murphy BP, Eufrásio-da-Silva T, O'Reilly DP, Vermonden T, Hennink PWE, Duffy GP, Ruiz-Hernández E. Nanomedicines for advanced cancer treatments: Transitioning towards responsive systems. *Int J Pharm.* 2016;515:132-164. doi: **10.1016/j.ijpharm.2016.10.013**
- [20] Malekimusavi N, Ghaemi A, Masoudi G, Chogan F, Rashedi H, Yazdian F, Omid M, Javadi S, Haghirsadat BF, Teimouri M, Faal Hamedani N. Graphene oxide-l-arginine nanogel A pH-sensitive fluorouracil nanocarrier. *Biotechnol Appl Biochem.* 2019;66:772-780. doi: **10.1002/bab.1768**
- [21] Date P, Tanwar A, Ladage P, Kodam KM, Ottoor D. Carbon dots-incorporated pH-responsive agarose-PVA hydrogel nanocomposites for the controlled release of norfloxacin drug. *Polym Bull.* 2020;77:5323-5344. doi: **10.1007/s00289-019-03015-3**
- [22] Wang K, Wen HF, Yu DG, Yang Y, Zhang DF. Electrosprayed hydrophilic nanocomposites coated with shellac for colon-specific delayed drug delivery. *Mater Des.* 2018;143:248-255. doi: **10.1016/j.matdes.2018.02.016**
- [23] Ding Y, Dou C, Chang S, Xie Z, Yu DG, Liu Y, Shao J. Core-shell eudragit S100 nanofibers prepared via triaxial electrospinning to provide a colon-targeted extended drug release. *Polymers (Basel).* 2020;12(9):2034. doi: **10.3390/POLYM12092034**
- [24] Larrañeta E, Stewart S, Ervine M, Al-Kasasbeh R, Donnelly RF. Hydrogels for

- hydrophobic drug delivery. Classification, synthesis and applications. *J Funct Biomater*. 2018;9(1):13. doi: **10.3390/jfb9010013**
- [25] Argenta DF, dos Santos TC, Campos AM, Caon T. Hydrogel Nanocomposite Systems-Chapter 3. In: *Nanocarriers Drug Deliv Nanosci Nanotechnol Drug Deliv*. London: SciencDirect: Netherlands; 2019. doi: **10.1016/b978-0-12-814033-8.00003-5**
- [26] Kong L, Mu Z, Yu Y, Zhang L, Hu J. Polyethyleneimine-stabilized hydroxyapatite nanoparticles modified with hyaluronic acid for targeted drug delivery. *RSC Adv*. 2016;6:101790-101799. doi: **10.1039/c6ra19351j**
- [27] Fan L, Zhang J, Wang A. In situ generation of sodium alginate/hydroxyapatite/halloysite nanotubes nanocomposite hydrogel beads as drug-controlled release matrices. *J Mater Chem B*. 2013;1:6261-6270. doi: **10.1039/c3tb20971g**
- [28] Zhao H, Wu C, Gao D, Chen S, Zhu Y, Sun J, Luo H, Yu K, Fan H, Zhang X. Antitumor effect by hydroxyapatite nanospheres: Activation of mitochondria-dependent apoptosis and negative regulation of phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B pathway. *ACS Nano*. 2018;12:7838-7854. doi: **10.1021/acsnano.8b01996**
- [29] Rawat AT, Mahavar HK. Study of electrical properties of polyvinylpyrrolidone/polyacrylamide blend thin films. *Bull Mater Sci*. 2014;37:273-279. doi: **10.1007/s12034-014-0639-4**
- [30] Zucca P, Fernandez-Lafuente R, Sanjust E. Agarose and its derivatives as supports for enzyme immobilization. *Molecules*. 2016;21:1-25. doi: **10.3390/molecules21111577**
- [31] Vasile C, Pamfil D, Stoleru E, Baican M. New Developments in Medical Applications of Hybrid Hydrogels Containing Natural Polymers. *Molecules*. 2020;25:1539. doi: **10.3390/molecules25071539**
- [32] Gun'ko VM, Savina IN, Mikhalovsky SV. Properties of Water Bound in Hydrogels. *Gels*. 2017;3:1-30. doi: **10.3390/gels3030037**
- [33] Wang H, Heilshorn SC. Adaptable hydrogel networks with reversible linkages for tissue engineering. *Adv Mater*. 2015;27:3717-3736. doi: **10.1002/adma.201501051**
- [34] Dabiri G, Damstetter E, Phillips T. Choosing a Wound Dressing Based on Common Wound Characteristics. *Adv Wound Care*. 2016;5:32-41. doi: **10.1089/wound.2014.0603**
- [35] Du X, Zhou J, Shi J, Xu B. Supramolecular Hydrogelators and Hydrogels: From Soft Matter to Molecular Biomaterials. *Chem Rev*. 2015;115:13165-13307. doi: **10.1021/acs.chemre.v.5b00112**
- [36] Bashir S, Hina M, Iqbal J, Rajpar AH, Mujtaba MA, Alghamdi NA, Wageh S, Ramesh K, Ramesh S. *Fundamental Concepts of Hydrogels: Synthesis, Properties, and Their Applications*. *Polymers*. 2020;12:2702. doi: **10.3390/polym12112702**
- [37] Rebers L, Reichsöllner R, Regett S, Tovar G, Borchers K, Baudis S, Southan A. Differentiation of physical and chemical cross-linking in gelatin methacryloyl hydrogels. *Sci Rep*. 2021;11:3256. doi: **10.1038/s41598-021-82614-2**
- [38] Morello G, Polini A, Scalera F, Rizzo R, Gigli G, Gervaso F. Preparation and characterization of salt-mediated injectable thermosensitive chitosan/pectin hydrogels for cell embedding and culturing. *Polymers*. 2021;13:2674. doi: **10.3390/polym13162674**
- [39] Unger F, Wittmar M, Morell F, Kissel T. Branched polyesters based on poly [vinyl-3-(dialkylamino)alkylcarbamate-co-vinyl acetate-co-vinyl alcohol]-graft-poly (d,l-lactide-co-glycolide): effects of polymer structure on in vitro degradation behaviour. *Biomaterials*. 2008;29(13):2007-2014. doi: **10.1016/j.biomaterials.2007.12.027**
- [40] Echaliier C, Laurine V, Martinez J, Mehdi A, Gilles S. Chemical cross-linking methods for cell encapsulation in hydrogels. *Materials Today Communications*. 2019;20:100536. doi: **10.1016/j.mtcomm.2019.100536**
- [41] Chang NS, Lin R, Sze CI, Aqeilan RI. Editorial: WW Domain proteins in signaling,

- cancer growth, neural diseases, and metabolic disorders. *Front Oncol.* 2019;9:719. doi: **10.3389/fonc.2019.00719**
- [42] Brown BN, Badylak SF. Extracellular matrix as an inductive scaffold for functional tissue reconstruction. *Transl Res.* 2014;163(4):268-285. doi: **10.1016/j.trsl.2013.11.010**
- [43] Xin H, Biswas N, Li P, Zhong C, Chan TC, Nudleman E, Ferrara N. Heparin-binding VEGFR1 variants as long-acting VEGF inhibitors for treatment of intraocular neovascular disorders. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118(5):e1921252118. doi: **10.1073/pnas.1921252118**
- [44] Zhang X, Tan B, Wu Y, Zhang M, Liao J. A Review on hydrogels with photothermal effect in wound healing and bone tissue engineering. *Polymers.* 2021;13(12):2100. doi: **10.3390/polym13122100**
- [45] Verhelst S, Bongers KM, Willems LI. Bioorthogonal reactions in activity-based protein profiling. *Molecules.* 2020;25(26):5994. doi: **10.3390/molecules25265994**
- [46] Gupta A, Briffa SM, Swingle S, Gibson H, Kannappan V, Adamus G, Kowalczyk M, Martin C, Radecka I. Synthesis of silver nanoparticles using curcumin-cyclodextrins loaded into bacterial cellulose-based hydrogels for wound dressing applications. *Biomacromolecules.* 2020;21(5):1802-1811. doi: **10.1021/acs.biomac.0c00113**
- [47] Nešović K, Janković A, Kojić V, Vukašinović-Sekulić M, Perić-Grujić A, Rhee KY, Mišković-Stanković V. Silver/poly(vinyl alcohol)/chitosan/graphene hydrogels—Synthesis, biological and physicochemical properties and silver release kinetics. *Compos Part B Eng.* 2018;154:175-185. doi: **10.1016/j.compositesb.2018.08.014**
- [48] Sun A, He X, Li L, Li T, Liu Q, Zhou X, Ji X, Li W, Qian Z. An injectable photopolymerized hydrogel with antimicrobial and biocompatible properties for infected skin regeneration. *NPG Asia Mater.* 2020;12:25. doi: **10.1038/s41427-020-0215-8**
- [49] Abdollahi Z, Zare EN, Salimi F, Goudarzi I, Tay FR, Makvandi P. Bioactive carboxymethyl starch-based hydrogels decorated with CuO nanoparticles: Antioxidant and antimicrobial properties and accelerated wound healing in vivo. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2531. doi: **10.3390/ijms22052531**
- [50] Kong L, Wu Z, Zhao H, Cui H, Shen J, Chang J, Li H, He Y. Bioactive injectable hydrogels containing desferrioxamine and bioglass for diabetic wound healing. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2018;10(35):30103-30114. doi: **10.1021/acsami.8b10859**
- [51] Dong Y, Cui M, Qu J, Wang X, Kwon SH, Barrera J, Elvassore N, Gurtner GC. Conformable hyaluronic acid hydrogel delivers adipose-derived stem cells and promotes regeneration of burn injury. *Acta Biomater.* 2020;108:56-66. doi: **10.1016/j.actbio.2020.03.013**
- [52] Miller KJ, Brown DA, Ibrahim MM, Ramchal TD, Levinson H. MicroRNAs in skin tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;88:16-36. doi: **10.1016/j.addr.2015.05.010**
- [53] Oryan A, Jalili M, Kamali A, Nikahval B. The concurrent use of probiotic microorganism and collagen hydrogel/scaffold enhances burn wound healing: An in vivo evaluation. *Burns.* 2018;44(7):1775-1786. doi: **10.1016/j.burns.2018.06.016**

Application of nanohydrogels in improving the performance of wound dressings and drug delivery

M.H. Karami^{1,5}, M. Abdouss^{2,*}, M.R. Kalae^{3,5}, O. Moradi⁴

1. Postdoctoral Researcher of Faculty of Chemistry, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran.
2. Professor of Faculty of Chemistry, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran.
3. Associate Professor of Department of Polymer Engineering, Faculty of Engineering, South Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
4. Associate Professor of Department of Chemistry, Shahre-Qods Branch, Islamic Azad University, Shahre-Qods, Iran.
5. NanoTechnology Research Center, Islamic Azad University, South Tehran Branch, Tehran, Iran.

Abstract: One of the most common clinical diseases is skin scarring, which is defined as damage to the structure or integrity of skin tissue. Nanohydrogel can help in sustained release of drug by entrapping drug or loading drugs and thus promote wound healing. A hydrogel is a three-dimensional hydrophilic network that is insoluble in water or aqueous solutions and is able to absorb water or other biological fluids that can promote wound healing. Various nanohydrogels have been designed to improve the design of wound dressings. Nanohydrogels are also used in drug release. The advantage of hydrogels over traditional wound dressings is their ability in the wound healing process. Hydrogels meet most criteria for modern wound dressings due to their unique properties. Among the unique properties of nanohydrogels, the ability to absorb wound secretions, maintain a moist environment, gas exchange, removing the dressing from the wound surface without pain, and ease of movement for surgery can be mentioned. In this research, an overview of the use of nanohydrogels in improving the performance of wound dressings and drug delivery, along with the investigation of antibacterial properties, introduction of commercial wound dressings, and wound healing mechanisms, has been discussed.

Keywords: Wound Dressing, Nanohydrogel, Metal Nanoparticles, Drug Release, Antibacterial.