

Research Article

Alginate-based Polymer Systems: New Technologies in Drug Delivery, Antibacterial Properties and Wound Dressings

Fatemeh Haghdoost ^{1,*}, Soroush Shams ¹, Masoud Habibi ¹, Mohsen Fateh ², Mehrangiz Totunchi ³

¹ Department of Regenerative Medicine in Wound Healing, Medical Laser Research Centre, Yara Institute, ACECR, Tehran, Iran

² Department of Life Style Medicine, Medical Laser Research Center, Yara Institute, ACECR, Tehran, Iran

³ Department of Medical Laser, Medical Laser Research Center, Yara Institute, ACECR, Tehran, Iran

* **Corresponding author:** Fatemeh Haghdoost, Department of Regenerative Medicine and Biotechnology in Wound Healing, Medical Laser Research Centre, Yara Institute, ACECR, Tehran, Iran. E-mail: haghdoost@accer.ac.ir

DOI: [10.61882/aswtr.22.2.24](https://doi.org/10.61882/aswtr.22.2.24)

How to Cite this Article:

Haghdoost F, Shams S, Habibi M, Fateh M, Totunch M. Alginate-based Polymer Systems: New Technologies in Drug Delivery, Antibacterial Properties and Wound Dressings. *Advances in Skin Wound and Tissue Repair*. 2025;**22**(2):24-41.

Received: 10/08/2025

Revised: 06/09/2025

Accepted: 11/09/2025

Keywords:

Alginate
Bioactive Agents
Wound Dressing
Controlled Drug Delivery
Advanced Polymer Systems

© 2025 Yara Institute of Wound and Tissue Repair Technologies

Abstract

Introduction: Alginate-based polymer systems, as one of the new technologies in the field of medicine and pharmacy, play a prominent role in improving the performance of drug delivery, antibacterial properties and wound dressing. Alginate dressings have been introduced as a cornerstone in advanced wound care due to their exceptional biocompatibility, moisture retention and hemostatic properties. Recent innovations in alginate-based wound dressings include multifunctional biomaterials engineered to accelerate healing, reduce the risk of infection and increase patient comfort. This study reviews the latest advances in the technology of extraction/purification methods, properties and different forms of advanced alginate-based polymer systems.

Methods: These advances include the development of bioactive composite formulations, antimicrobial agents such as silver, growth factors and stimuli-responsive components that enable targeted and controlled therapeutic delivery. New approaches such as nanofibrous methods, smart hydrogels and 3D bioprinted structures enhance the functional and mechanical properties of dressings and facilitate sustained drug release and wound monitoring through integrated sensors.

Results: Studies have shown that alginate-based polymer systems can be better candidates for some of the desired biomedical applications.

Conclusions: This studies showed that alginate-based polymer systems such as hydrogels, scaffolds and microspheres are suitable choices for wound healing purposes compared to other reported materials.

سیستم‌های پلیمری بر پایه آلژینات: فناوری‌های نوین در دارورسانی، خواص آنتی باکتریال و پانسمان زخم

فاطمه حقدوست^{۱*}، سروش شمس^۱، مسعود حبیبی^۱، محسن فاتح^۲، مهرانگیز توتونچی^۳

^۱ گروه پزشکی بازساختی در ترمیم زخم، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، پژوهشکده یارا، سازمان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۲ گروه سبک زندگی، پژوهشکده زخم و ترمیم بافت یارا، جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران

^۳ گروه لیزر پزشکی، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، پژوهشکده یارا، سازمان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران

* نویسنده مسئول: فاطمه حقدوست، گروه پزشکی بازساختی و زیست فناوری در ترمیم زخم، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، پژوهشکده یارا، سازمان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران. ایمیل: haghdoust@accer.ac.ir

DOI: 10.61882/aswtr.22.2.24

چکیده

مقدمه: سیستم‌های پلیمری بر پایه آلژینات، به‌عنوان یکی از فناوری‌های نوین در حوزه پزشکی و داروسازی، نقش برجسته‌ای در بهبود عملکرد دارورسانی، خواص ضد میکروبی و حفاظت فیزیکی از زخم را ایفا می‌کنند. پانسمان‌های آلژینات به دلیل زیست‌سازگاری استثنایی، حفظ رطوبت و خواص هموستاتیک، به عنوان یکی از ارکان اصلی در مراقبت‌های پیشرفته از زخم شناخته می‌شوند. نوآوری‌های اخیر در پانسمان‌های زخم مبتنی بر آلژینات، منجر به توسعه مواد زیستی چندمنظوره‌ای شده است که هدف آن‌ها تسریع فرآیند ترمیم بافت، کاهش خطر عفونت و افزایش آسایش بیمار است. این مطالعه، به بررسی آخرین پیشرفت‌ها در زمینه فناوری استخراج و خالص‌سازی، ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی و اشکال متنوع سیستم‌های پلیمری پیشرفته مبتنی بر آلژینات می‌پردازد. **روش کار:** این پیشرفت‌ها شامل توسعه فرمولاسیون‌های کامپوزیت زیست فعال، عوامل ضد میکروبی مانند نقره، فاکتورهای رشد و اجزای پاسخ‌دهنده به محرک که امکان انتقال درمانی هدفمند و کنترل‌شده را فراهم می‌کنند، رویکردهای جدید مانند روش‌های نانوالیافی، هیدروژل‌های هوشمند و سازه‌های چاپ زیستی سه‌بعدی، خواص عملکردی و مکانیکی پانسمان‌ها را افزایش می‌دهند و آزادسازی پایدار دارو و نظارت بر زخم را از طریق حسگرهای یکپارچه تسهیل می‌کنند. **یافته‌ها:** مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که سیستم‌های پلیمری مبتنی بر آلژینات می‌توانند کاندیدای بهتری برای برخی از کاربردهای زیست‌پزشکی مورد نظر باشند. **نتیجه گیری:** همچنین، مطالعات نشان می‌دهند که سیستم‌های پلیمری آلژینات مانند هیدروژل‌ها، داربست‌ها و میکروسفرها در مقایسه با سایر مواد گزارش شده، انتخاب مناسبی در اهداف ترمیم زخم هستند.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۵/۱۹

تاریخ تصحیح: ۱۴۰۴/۰۶/۱۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۲۰

واژگان کلیدی:

آلژینات

عوامل زیست فعال

پانسمان زخم

دارورسانی کنترل‌شده/پایدار

سامانه‌های پلیمری پیشرفته

تمامی حقوق نشر برای مرکز

تحقیقات زخم و ترمیم محفوظ

است.

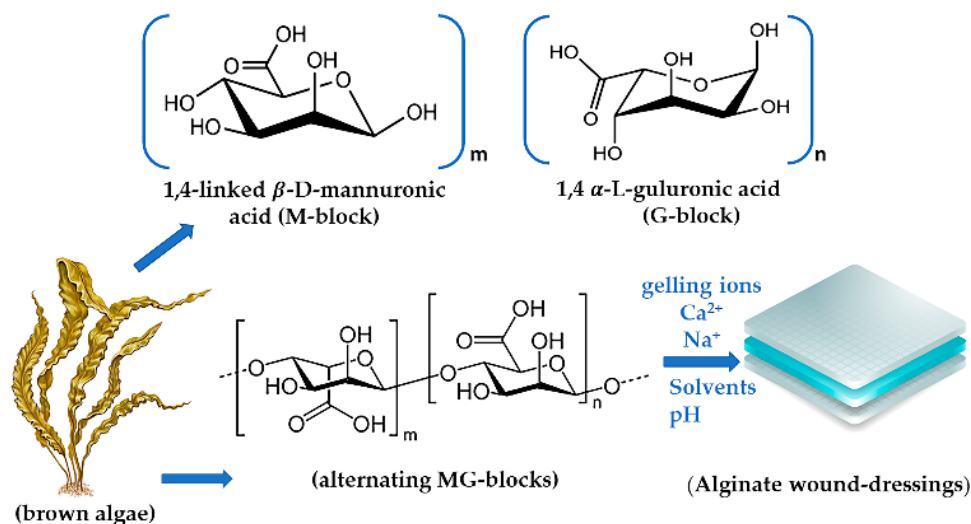
مقدمه

آلژینات‌ها از دنباله‌های β -D مانورونیک اسید (M) و α -L گولورونیک اسید (G) تشکیل شده‌اند. این واحدها در ساختار شیمیایی آلژینات‌ها توسط پیوندهای $1 \rightarrow 4$ به هم متصل شده‌اند و ساختار شیمیایی دقیق مربوط به آنها در شکل ۱ نشان داده شده است (۳). ترکیب و توالی باقی مانده‌های G و M به نوع منابع طبیعی مورد استفاده برای استخراج آلژینات بستگی دارد. آلژینات استخراج شده از جلبک، L. hyperborean دارای ۶۰٪ محتوای G است در حالی که آلژینات‌های سایر گونه‌های جلبک تجاری دارای ۱۴ تا ۳۱٪ محتوای G هستند.

این‌طور به نظر می‌رسد که تنها، گروه‌های کربوکسیلات موجود در دنباله‌های G که حاوی کاتیون‌های دو ظرفیتی مانند Ca^{2+} و Mg^{2+} باشند، قادر به تشکیل هیدروژل هستند، بنابراین، آلژینات‌های با محتوای G بالا هیدروژل سفت‌تری را تشکیل می‌دهند در حالی که

آلژینات به عنوان یک محصول پلیمری زیستی، معیارهای زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری و خواص هموستاتیک قابل قبولی دارد. پانسمان‌های الیافی آلژینات می‌تواند با ترشحات زخم تعامل داشته باشد و در هنگام تماس آلژینات با زخم، ژل آبدوست آلژینات سدیم یا آلژینات کلسیم تولید کند. این پانسمان همچنین می‌تواند به اکسیژن اجازه عبور دهد، در حالی که با دارا بودن خواص ضد میکروبی، محیطی مناسب برای تشکیل بافت جدید ایجاد شود. علاوه بر این، سلول‌های اپیتلیال در محیط مرطوب با سرعت بیشتری به سمت ناحیه زخمی حرکت می‌کنند تا در شرایط خشک؛ از این‌رو پانسمان آلژینات می‌تواند این شرایط ویژه را ایجاد و حفظ کند. پانسمان‌های فیبری آلژینات به طور گسترده‌ای به عنوان مواد اولیه زیستی برای تولید نخ بخیه، پانسمان زخم و اهداف پوست مصنوعی پذیرفته شده‌اند (۱، ۲).

علاوه بر این، وجود چندین باقیمانده فعال، از جمله کربوکسیلیک اسید، گروه‌های آمینو و گروه‌های هیدروکسیل، امکان تعامل مستقیم یا غیرمستقیم مواد زیستی با مولکول‌های زیستی را از طریق برهمکنش‌های کووالانسی یا غیرکووالانسی فراهم می‌کند. علاوه بر این، این مواد با تشکیل نانو حامل‌های هسته-پوسته از طریق پیوند غیرکووالانسی، از تخریب DNA و RNA جلوگیری می‌کنند. نکته قابل توجه این است که اکثر مواد زیستی، چسبندگی، تمایز و تکثیر سلولی را افزایش می‌دهند و در مقابل غیرسمی بوده و خواص ایمنی زایی کمتری دارند (۴).



شکل ۱. ساختار شیمیایی اسید گولورونیک (G) و اسید مانورونیک (M) موجود در آلژینات‌ها

گروه‌های کربوکسیل C-5، آلژینات‌ها به سرعت به شکل اسید آلژینیک تجزیه می‌شوند. آلژینات‌ها از طریق فرایندهای حذف، ترکیبات غیراشباع تولید می‌کنند و در معرض محیط‌های قلیایی قوی تخریب می‌شوند. ویژگی‌های آلژینات‌ها را می‌توان از طریق فرایندهای شیمیایی متنوعی، از جمله استیلاسیون، فسفریلاسیون و سولفاتاسیون و سایر اصلاحات شیمیایی، بهبود بخشید. آلژینات‌ها دارای گروه‌های عاملی متعددی مانند هیدروکسیل و کربوکسیل آزاد هستند که تشکیل پیوندهای هیدروژنی درون مولکولی را تسهیل می‌کنند. این پلی‌ساکاریدها معمولاً از ۲ تا ۲۵ مونومر تشکیل شده‌اند و می‌توانند با هیدرولیز پیوندهای گلیکوزیدی و سنتز آلی به دست آیند (۶). فرایند کلی استخراج آلژینات‌ها از جلبک‌های دریایی پنج مرحله مختلف دارد که شامل اسیدی کردن جلبک دریایی، استخراج قلیایی، جداسازی جامد یا مایع، رسوب‌گذاری و خشک کردن می‌باشد. در ابتدا زیست‌توده جمع‌آوری شده به مدت یک شب تحت تیمار فرمالدئید قرار می‌گیرد تا رنگدانه‌ها و پلی‌فنول‌ها حذف شوند. سپس، بخش جامد جلبک دریایی سانتریفیوژ شده و در مرحله پیش استخراج جمع‌آوری می‌شوند. در ادامه، با اضافه کردن آب و کربنات سدیم، محلول به pH=10 می‌رسد و مخلوط به مدت ۲ ساعت در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد تحت همزن قرار می‌گیرد. سپس، با افزودن CaCl_2 رسوب تشکیل می‌شود، جامد حاصل بازیابی و با HCl تیمار می‌گردد. در مرحله بعد، اتانول برای رسوب‌دهی محلول در شرایط pH=8 (ب)

آلژینات‌های با محتوای M بالا، هیدروژل الاستیک نرم‌تری تولید می‌کنند. وزن مولکولی آلژینات بین ۳۲,۰۰۰ تا ۴۰۰,۰۰۰ گرم در مول متغیر است. هر چه وزن مولکولی آلژینات بیشتر باشد، ژل حاصل ویسکوزتر می‌شود. اگرچه آلژینات به عنوان مواد زیست سازگار، غیر سمی و غیر ایمنی‌زا در نظر گرفته می‌شود، اما ادعاهایی وجود دارد مبنی بر این که آلژینات با محتوای M بالا نسبت به آلژینات با محتوای G بالا، ایمن‌تر است (۱).

این مواد زیستی به دلیل ویژگی‌های زیست‌سازگاری، غیرسمی بودن و زیست تخریب‌پذیری، عمدتاً در کاربردهای زیست‌پزشکی مانند مهندسی بافت، دارورسانی هوشمند و پانسمان زخم به کار می‌روند.

آلژینات‌ها: منابع، استخراج و خالص‌سازی

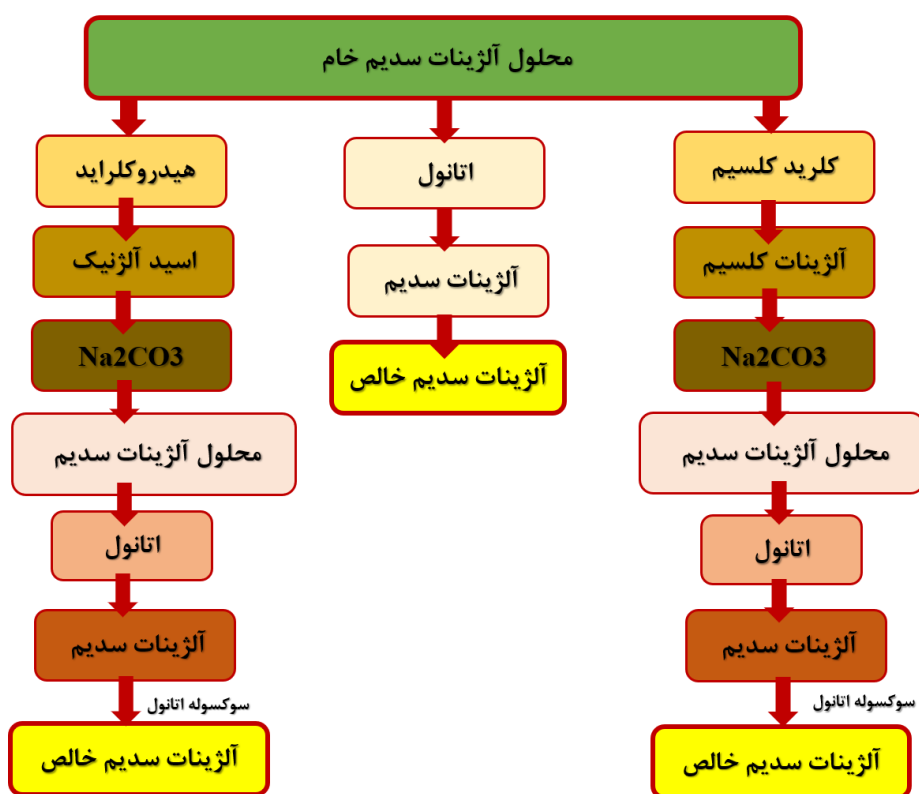
آلژینات، یک کربوهیدرات آنیونی طبیعی است که اسید آلژینیک نیز نامیده می‌شود، عمدتاً از جلبک‌های قهوه‌ای دریایی (آلژینوفیت‌ها) و همچنین از میکروارگانیسم‌ها مشتق می‌شود. منشأ این جلبک‌های قهوه‌ای از کلاس فتوفیسه (Phaeophyceae) بوده و شامل گونه‌هایی مانند، *Ascomyllum nodosum*, *Laminaria hyperborea*, *Laminaria digitata*, *Laminaria japonica*, *Macrocystis pyrifera* می‌باشد. آلژینات همچنین می‌تواند از طریق بیوسنتز باکتری‌هایی مانند *Azotobacter* و *Pseudomonas* به دست آید (۲). آلژینات‌هایی که در دیواره سلولی نیز وجود دارند، مخلوطی از نمک‌های کلسیم، پتاسیم و سدیم اسید آلژینیک هستند (۳، ۵).

واحدهای M و G آلژینات به صورت تصادفی قرار گرفته‌اند، اما می‌توانند به صورت همگن (MM) یا (GG) و همچنین به صورت ناهمگن (MG) نیز مرتب شوند. این پیکربندی، ساختاری مشابه با ساختار نشان داده شده در شکل ۱ است، تشکیل می‌دهند. هنگامی که آلژینات از گونه‌های مختلف مشتق می‌شود، محتوای اسیدی آن تغییر می‌کند. طبق گزارش‌ها، آلژینات فاقد واحدهای تکراری منظم است، در نتیجه درک ساختار توالی آلژینات‌های مشتق شده از گونه‌های مختلف را چالش برانگیز می‌سازد. به دلیل کاتالیز درون مولکولی توسط

کربنات سدیم واکنش داده می‌شود و مجدد آلژینات سدیم تشکیل می‌شود. در نهایت، محلول با اتانول رسوب داده شده و با حذف الکل، فرم خالص آلژینات به دست می‌آید. در روش سوم از CaCl_2 استفاده می‌شود که فرآیندی طولانی‌تر است. در این روش با اضافه کردن کلرید کلسیم آغاز می‌شود، سپس آلژینات کلسیم تشکیل شده شسته شده و با HCl واکنش داده می‌شود. با این حال، اسید آلژینیک تولید شده در مرحله قبل با کربنات سدیم واکنش داده می‌شود و در نهایت، تصفیه با اتانول برای تشکیل رسوب آلژینات سدیم انجام می‌شود و الکل برای به دست آوردن فرم خالص آلژینات‌ها حذف می‌شود (۵). کل فرایند خالص‌سازی آلژینات‌ها در نمودار جریان ترسیم شده در شکل ۲ نشان داده شده است.

اضافه کردن محلول کربنات سدیم اضافه می‌شود. آلژینات تشکیل شده به مدت یک شب در دمای ۴- درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شود و به مدت حدود ۷۲ ساعت در دمای ۴۰- درجه سانتی‌گراد خشک انجمادی می‌شود (۷، ۸).

آلژینات‌ها را می‌توان به سه روش مختلف شامل استفاده از HCl و Na_2CO_3 و CaCl_2 خالص‌سازی کرد. هنگامی که کربنات سدیم به محلول اضافه می‌شود، محلول آلژینات سدیم با $\text{pH}=10$ تشکیل می‌شود. تصفیه بیشتر این محلول با اتانول، رسوب آلژینات سدیم خالص را تشکیل می‌دهد. خالص‌سازی همچنین می‌تواند با افزودن HCl به محلول آلژینات سدیم انجام شود؛ در این حالت آلژینات با اسید واکنش داده و اسید آلژینیک تشکیل می‌دهد. سپس اسید آلژینیک حاصل با

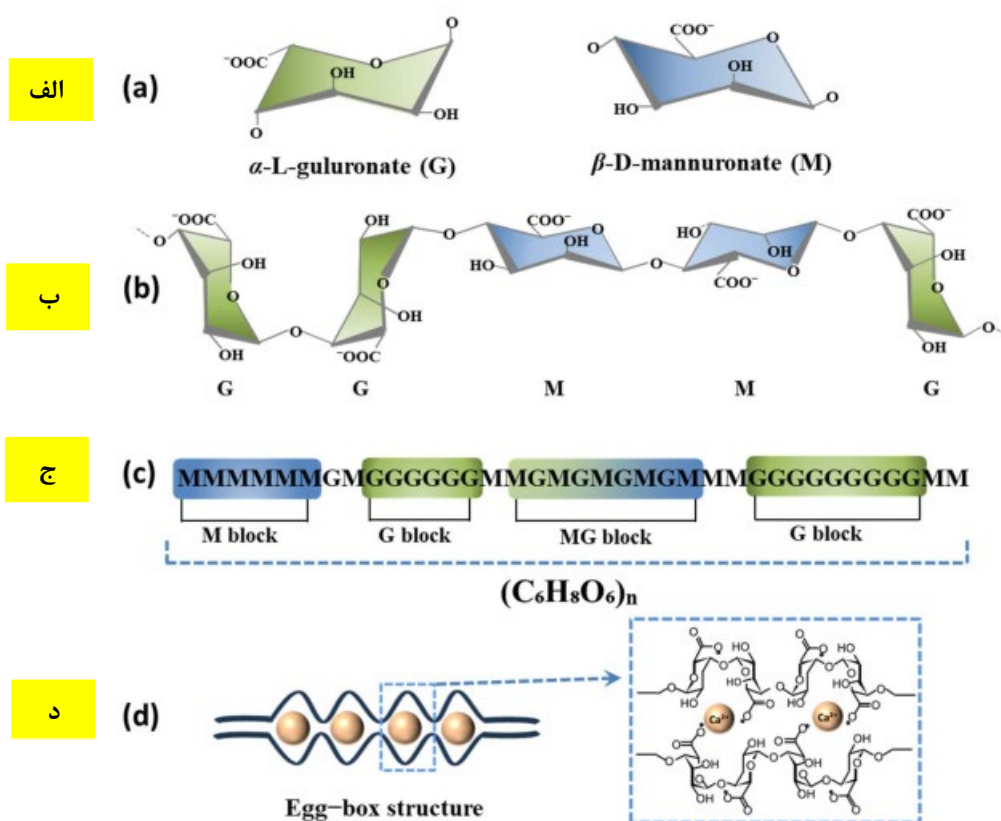


شکل ۲. نمودار جریانی که مسیرهای خالص‌سازی آلژینات را نشان می‌دهد

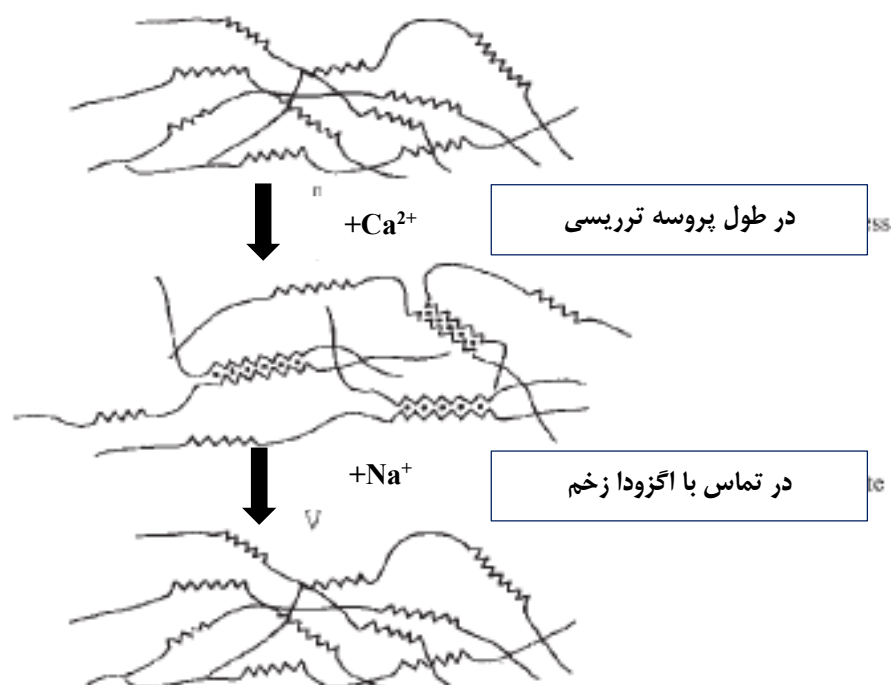
اصول تشکیل ژل در آلژینات

همانطور که در شکل ۳ مشاهده می‌شود، آلژینات یک پلیمر خطی اسیدی است. در طول فرایند تولید لیاف، آلژینات سدیم در آب حل می‌شود تا محلولی چسبناک ایجاد کند. این محلول سپس از طریق سوراخ‌های رشته‌ساز به درون حمامی از محلول کلرید کلسیم هدایت می‌شود. در این مرحله، بر اثر تبادل یونی میان یون‌های کلسیم موجود در حمام و یون‌های سدیم در رشته‌ی درحال ریشش، پلیمر متورم می‌شود و سپس رشته تشکیل می‌شود. با اعمال کشش، شستشو و خشک کردن، می‌توان لیاف آلژینات کلسیم تولید کرد.

Charoensiddhi و همکارانش (۹) استخراج به کمک آنزیم آلژینات‌ها را با برخی اصلاحات گزارش کرده‌اند. آن‌ها جلبک دریایی خشک شده را در آب معلق کرده و pH محلول را با استفاده از HCl و NaOH در pH بهینه آنزیم تنظیم کردند، در این فرآیند آنزیم‌های سلولاز و آلکالاز استفاده شد. مخلوط به مدت ۱۰ دقیقه در انکوباتور انکوبه شد و پس از تثبیت pH بهینه، آنزیم اضافه شد. هیدرولیز آنزیمی به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد انجام شد. سپس، مخلوط پس از انجام واکنش جوشانده شد تا آنزیم غیرفعال شود. علاوه بر این، محصولات جامد به دست آمده، سانتریفیوژ شدند و محلول رویی به $\text{pH}=7$ رسانده شد و خشک انجمادی گردید.



شکل ۳. ویژگی‌های ساختاری آلژینات‌ها. (الف) واحدهای مونومر؛ (ب) ساختار زنجیره‌ای؛ (ج) توزیع بلوکی؛ (د) ساختار جعبه تخم‌مرغی.



شکل ۴. تغییرات ساختاری در فرآیند تولید و کاربرد الیاف آلژینات کلسیم به عنوان یک زخم‌پوش.

و آلژینات سدیم به آلژینات کلسیم تبدیل می‌شود (شکل ۴). هنگام تماس الیاف آلژینات با مایع زخم که در میان اجزای خود، حاوی

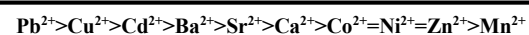
در طی فرآیند تولید، زمانی که رشته آلژینات سدیم که از اسپینر خارج می‌شود، توسط یون‌های کلسیم در محلول کلرید کلسیم منعقد می‌شود

تفاوت در ضرایب تبادل یونی و همچنین تفاوت در توانایی‌های ژل سازی الیاف آلژینات کلسیم با M و G بالا را توضیح می‌دهد. همانطور که در شکل (۵ و ۶) مشاهده می‌شود، هنگامی که الیاف آلژینات با G بالا در تماس با محلول نمک فیزیولوژیک قرار می‌گیرند، یون‌های کلسیم به طور محکم به آلژینات متصل باقی می‌مانند؛ بنابراین تبادل یون دشوار شده و تورم الیاف محدود می‌شود. به طور کلی، الیاف آلژینات با محتوای G بالا، ژل‌هایی قوی‌تر، سفت‌تر و شکننده‌تری تولید می‌کنند. از سوی دیگر، برای الیاف آلژینات کلسیم با M بالا، به دلیل اینکه اتصال بین یون کلسیم و آلژینات نسبتاً ضعیف است، تبادل یونی بین یون‌های کلسیم در الیاف و یون‌های سدیم در محلول آسان است، بنابراین الیاف در تماس با محلول نمک فیزیولوژیک به سرعت به یک آلژینات کلسیم و سدیم مخلوط تبدیل شده و یک ژل الیافی تشکیل می‌شود. الیاف آلژینات با محتوای M بالا، ژل‌هایی نرم‌تر، الاستیک‌تر و انعطاف‌پذیرتری تشکیل می‌دهند. واحدهای M تشکیل ژل را به تأخیر می‌اندازند و منجر به ژل‌های الاستیکی می‌شوند که نسبت به ژل‌های تشکیل شده توسط آلژینات‌های با محتوای G بالا، سختی کمتری دارند. در جدول ۲ ویژگی‌های ساختاری و شیمیایی پانسمان‌های آلژینات تجاری آورده شده است.

ذکر این نکته ضروری است که مایعات بدن دارای ترکیب پیچیده‌ای هستند و علاوه بر تبادل یونی بین یون‌های سدیم و کلسیم، جزء پروتئینی موجود در ترشح زخم نیز می‌تواند با یون‌های کلسیم اتصال برقرار نماید و از این رو توانایی ژل سازی الیاف آلژینات کلسیم را افزایش می‌دهد.

یون‌های سدیم است، تبادل یونی میان یون‌های کلسیم در فیبر و یون‌های سدیم موجود در مایع صورت می‌گیرد. و این فرآیند به تدریج موجب تبدیل فیبر آلژینات کلسیم به آلژینات سدیم می‌شود. از آنجا که آلژینات سدیم محلول در آب است، آب به درون فیبر نفوذ کرده و آن را به ژلی الیافی تبدیل می‌کند. فرایند تشکیل ژل به میزان تولید آلژینات سدیم محلول در آب، درون الیاف آلژینات بستگی دارد، که آن نیز به توانایی یون‌های سدیم برای جایگزینی یون‌های کلسیم در ساختار الیاف وابسته است (۱۰).

پس از مطالعه یون‌های فلزی مختلف، مشخص شد که توانایی اتصال آلژینات با یون‌های مختلف بسیار متفاوت بوده و به ترتیب زیر است:



جدول ۱ ضرایب تبادل یونی آلژینات استخراج شده از دو نوع مختلف جلبک دریایی را نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود که ضرایب تبادل یونی از نظر یون‌های فلزی مختلف در برابر انواع مشابه آلژینات و همچنین برای یون‌های فلزی مشابه در برابر آلژینات با محتوای اسید گولورونیک و اسید مانورونیک، تفاوت قابل توجهی دارند. در مورد آلژینات کلسیم، ضرایب تبادل یونی بین کلسیم و سدیم به ترتیب برابر با ۷/۵ و ۲۰، برای آلژینات‌های دارای محتوای بالای M و G گزارش شده است (۱۱). واضح است که در میان یون‌های فلزی مختلف، یون کلسیم با آلژینات اتصال نسبتاً ضعیفی دارد. بنابراین انتخاب کلسیم به عنوان یون فلزی دو ظرفیتی جهت تولید الیاف آلژینات برای کاربرد در پانسمان زخم، از دیدگاه ژل شدن ثانویه در تماس با ترشحات زخم، انتخابی مناسب محسوب می‌شود. در صورت استفاده از یون‌های فلزی دیگر مانند باریم، توانایی جذب و ژل سازی پانسمان زخم آلژینات ضعیف‌تر خواهد بود.

جدول ۱. ضرایب تبادل یونی آلژینات استخراج شده از دو نوع مختلف جلبک دریایی

یون‌های فلزی	نوع جلبک‌ها و نسبت M/G در آلژینات	
	<i>Laminaria digitata</i> M/G=1.60	<i>Laminaria hyperbrea</i> sems M/G=0.45
$\text{Cu}^{2+}-\text{Na}^{+}$	۲۳۰	۳۴۰
$\text{Ba}^{2+}-\text{Na}^{+}$	۲۱	۵۲
$\text{Ca}^{2+}-\text{Na}^{+}$	۷/۵	۲۰
$\text{Co}^{2+}-\text{Na}^{+}$	۳/۵	۴

جدول ۲. ویژگی‌های ساختاری کلیدی هفت پانسمان زخم آلژینات تجاری موجود

نسبت بین محتوای گولورونات و مانورونات	نسبت بین محتوای کلسیم و سدیم	ساختار بی بافت
Sorbsan TM	~۳۹/۶۱	بدون سوزن
Tegagel TM	~۳۹/۶۱	Hydro-entangled
Algosteril TM	~۶۸/۳۲	سوزن زنی
Kaltostat TM	~۶۸/۳۲	سوزن زنی
Tegagen HG TM	~۳۸/۶۲	سوزن زنی
Curasorb TM	~۶۸/۳۲	سوزن زنی
Urgosorb TM	-	سوزن زنی
Alginate/CMC ratio~85/15	~۶۸/۳۲	سوزن زنی

ذاتی ایمنی‌زاتر بوده و ۱۰ برابر قوی‌تر در القاء ترشح سایتوکاین نسبت به مونومر G است. با این حال، در مطالعات مختلف، پاسخ ایمنی بسیار ضعیف یا عدم پاسخ ایمنی نسبت به ایمپلنت‌های آلژیناتی گزارش شده است. با وجود ناخالصی‌ها و آلاینده‌های در آلژینات‌ها، از جمله فلزات

خواص زیستی الیاف آلژینات

زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری

زیست‌سازگاری آلژینات به میزان خلوص آن بستگی دارد. آلژینات‌هایی که دارای مقدار بالایی از واحدهای مانورونیک (M) هستند، به‌طور

این وجود، ژل‌های آلژینات با پیوندهای عرضی یونی می‌توانند از طریق آزاد سازی یون‌های دوظرفیتی که به عنوان عامل پیوند عرضی بین ژل و محیط اطراف عمل می‌کنند، در محیط حل شوند. این فرایند بر پایه تبادل کاتیون‌های تک ظرفیتی، مانند یون‌های سدیم، با یون‌های دو ظرفیتی استوار است (۸، ۱۱، ۱۲).

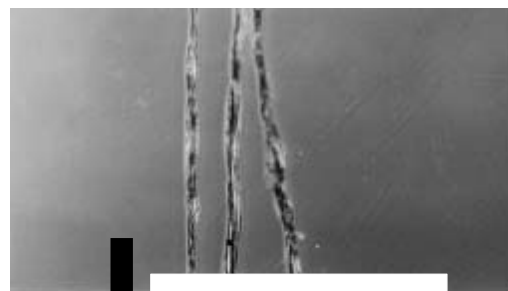
حفظ رطوبت و جذب ترشحات

به خوبی شناخته شده است که یک محیط مرطوب می‌تواند به طور مؤثر فرآیند بهبود زخم را تسریع کند. به همین دلیل، پانسمان‌های نگهدارنده رطوبت برای درمان زخم‌های مزمن ترجیح داده می‌شوند. پانسمان‌های زخم مبتنی بر آلژینات نسبت به پانسمان‌های معمولی، جذب آب قابل توجهی دارند و می‌توانند ۱۵ تا ۱۷ برابر وزن خود را در محلول نمکی فیزیولوژیکی حفظ کنند، این مقدار تقریباً ۵ تا ۷ برابر ظرفیت جذب در گاز استریل‌های سنتی است. بنابراین، پانسمان‌های مبتنی بر آلژینات می‌توانند مقادیر زیادی از ترشحات را جذب کنند، که به ویژه در درمان زخم‌های ترشحي مهم است. علاوه بر این، تبادل یونی بین یون‌های کلسیم موجود در ساختار پانسمان و یون‌های سدیم موجود در ترشحات زخم باعث تشکیل یک لایه هیدروژلی روی سطح زخم می‌شود. این لایه محیطی مرطوب و پایدار فراهم می‌کند تا به تسریع روند ترمیم بافتی کمک نماید. از سوی دیگر، پانسمان‌های آلژینات برای زخم‌های خشک مناسب نیستند، زیرا توانایی تأمین رطوبت اولیه را ندارند. به طور کلی، استفاده از پانسمان‌های زخم مبتنی بر آلژینات برای زخم‌هایی با میزان ترشح بالا توصیه می‌شوند (۱۳، ۱۴).

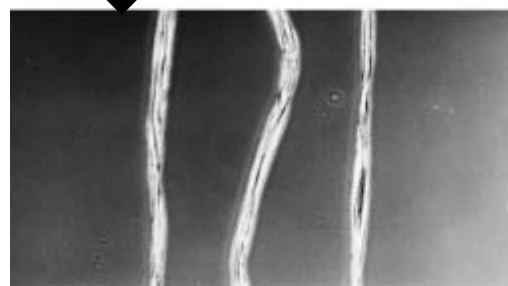
فعالیت هموستاتیک

مواد مبتنی بر آلژینات، دارای خواص هموستاتیک قابل توجهی هستند، که در درجه اول به دلیل ساختار شیمیایی منحصر به فرد و تعامل آنها با اجزای خون است. این خصوصیات بیشتر بر پایه‌ی کامپوزیت‌های آلژینات سدیم غنی شده با "کلسیم" و "روی" استوارند که بر تشکیل سریع لخته خون تمرکز دارند. هر دو یون کلسیم و روی در فرآیند هموستازی نقش حیاتی دارند. یون کلسیم به عنوان یک کوفاکتور در مسیرهای انعقادی عمل می‌کند و نقش کلیدی در فعال سازی آبشار انعقادی ایفا می‌کند، در حالی که یون روی عملکرد پلاکت‌ها را بهبود می‌بخشد و تجمع آنها را افزایش می‌دهد (۱۵). کلسیم موجود در ساختار آلژینات با یون‌های سدیم در خون باعث تبادل یونی می‌شود و پایداری لخته را افزایش می‌دهد. یون "روی" همچنین پیام رسانی سلولی مرتبط با هموستاز را تسهیل می‌کند و با فعال کردن سلول‌های اندوتلیال، ترمیم زخم را بهبود می‌بخشد و در نتیجه به ترمیم بافت کمک می‌کند. ماتریکس آلژینات، که اغلب به صورت هیدروژل یا گلوله‌ای است، دارای قابلیت جذب بالایی است و به طور مؤثر فاکتورهای لخته شدن را برای کاهش زمان خونریزی متمرکز می‌کند. این فرمولاسیون‌های هموستاتیک، مانند HEMO-RapidClot، IONIC® و سایر کامپوزیت‌های SA-CZ (آلژینات سدیم-کلسیم-روی) نشان داده‌اند که زمان لخته شدن را به طور قابل توجهی کاهش می‌دهند، همولیز را کم کرده و مهاجرت سلولی لازم برای بهبود زخم را افزایش می‌دهند (۱۶).

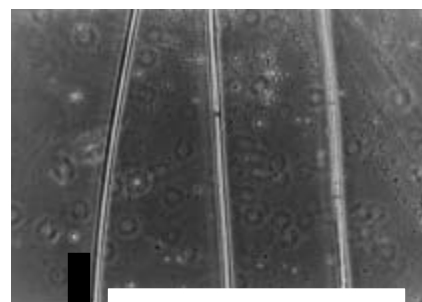
سنگین، اندوتوکسین‌ها، پروتئین‌ها و ترکیبات پلی‌فنولی، می‌توانند منجر به پاسخی متغیر در محل‌های کاشت یا تزریق شوند.



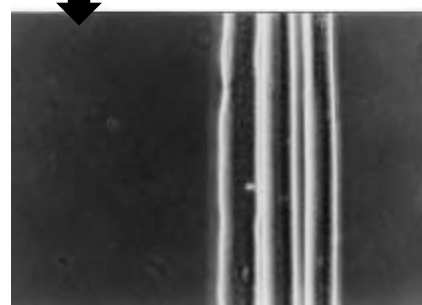
محلول نمک فیزیولوژیک +



شکل ۵. فتومیکروگراف‌هایی که تورم الیاف آلژینات کلسیم با G بالا را هنگام خیس شدن در محلول نمک فیزیولوژیک نشان می‌دهند، بزرگنمایی ۲۰۰×



محلول نمک فیزیولوژیک +



شکل ۶. فتومیکروگراف‌هایی که تورم الیاف آلژینات کلسیم با M بالا را هنگام خیس شدن در محلول نمک فیزیولوژیک نشان می‌دهند، بزرگنمایی ۲۰۰×

در مقابل، آسیب شدید بافتی یا موارد التهاب با آلژینات‌های به‌دست‌آمده از شرکت‌های معتبر تجاری یا دارای مجوز گزارش نشده است. آلژینات ماده‌ای زیست‌تخریب‌پذیر است، به این معنی که فرایندهای زیستی طبیعی می‌توانند آن را به محصولات جانبی غیرسمی تجزیه کنند. با این حال، آلژینات به دلیل فقدان آنزیم آلژیناز که زنجیره‌های پلیمری را می‌شکند، در پستانداران غیرقابل تجزیه است. با

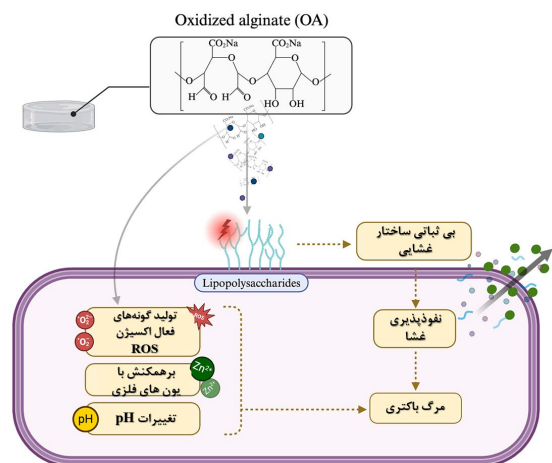
خواص ضد میکروبی

آلژینات به طور کلی فاقد خواص ضد میکروبی قوی است. نقش اصلی آن در کاربردهای ضد میکروبی، فراهم کردن یک بستر زیست‌سازگار برای حمل و آزادسازی سایر عوامل ضد میکروبی است و به جای مهار مستقیم رشد میکروبی، اثربخشی آنها را افزایش می‌دهد. با این حال، توانایی آلژینات در کلات کردن یون‌های فلزی و ایجاد یک مانع فیزیکی ممکن است تا حدی به بروز اثرات ضد میکروبی غیرمستقیم کمک کند. در حوزه مراقبت از زخم، آلژینات به دلیل خاصیت تشکیل ژل، اغلب همراه با عوامل ضد میکروبی، از جمله نقره (۱۷) و آنتی‌بیوتیک‌ها (۱۸) استفاده می‌شود. این ترکیب، ضمن حفظ محیط مرطوب مناسب برای ترمیم زخم، آزادسازی پایدار و تدریجی عوامل ضد میکروبی را نیز تسهیل می‌کند. بر اساس مطالعات، پانسمان‌های آلژیناتی حاوی یون‌های نقره در کاهش بار باکتریایی محل زخم بسیار مؤثر هستند. با این حال، هنگامی که آلژینات به تنهایی استفاده می‌شوند، فاقد خواص ضد میکروبی قابل توجهی است. یکی از استثنای قابل ذکر، آلژینات اکسید شده ۱ (OA) است که یک مشتق اصلاح‌شده شیمیایی از آلژینات با اثرات ضد میکروبی ذاتی محسوب می‌شود. فرایند اکسیداسیون، گروه‌های آلدهید و اکسایش پذیر را به ساختار پلیمر وارد می‌کند که می‌توانند با پروتئین‌های سطحی باکتری و لیپوپلی ساکارید تعامل داشته باشند و ساختار غشا را بی‌ثبات کنند. این اختلال ممکن است نفوذپذیری غشا را افزایش دهد و منجر به نشت محتویات داخل سلولی و در نهایت مرگ سلول‌های باکتریایی شود. مکانیسم‌های اضافی پیشنهاد شده برای فعالیت ضد باکتریایی OA، شامل تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، برهمکنش با یون‌های فلزی (به عنوان مثال، Zn^{2+}) و تعدیل ریزمحیط زخم (به عنوان مثال، pH) است (شکل ۷). اگرچه این اثرات قابل مقایسه با ضد میکروب‌های قدیمی هستند، اما پیشرفت امیدوارکننده‌ای در طراحی پانسمان‌های چند منظوره ارائه می‌دهند (Oxidized Alginate) (۱۸، ۱۹).

خواص رگ‌زایی

رگ‌زایی فرایندی است که طی آن رگ‌های خونی جدید از مویرگ‌های موجود توسعه می‌یابند و در نهایت، یک شبکه عروقی منظم، بالغ و عملکردی ایجاد می‌کنند. رگ‌های خونی جدید در طول فرایند رگ‌زایی ایجاد می‌شوند تا نیازهای متابولیکی بافت در حال بهبود را با فعالیت تکثیری بسیار بالا تضمین کنند. در زمینه‌ی بهبود زخم‌های پوستی، تحریک رگ‌زایی برای بازسازی شبکه‌های عروقی آسیب‌دیده و تسریع ترمیم بافت ضروری است. مطالعات اخیر، مانند مطالعه Schmidt و همکارانش (۲۰)، پتانسیل آلژینات‌های سولفات‌دار را برای تقویت این فرایند برجسته کرده‌اند. این مشتقات آلژینات اصلاح‌شده شیمیایی، میل ترکیبی بیشتری را برای فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، یک سایتوکین کلیدی پیش‌برنده رگ‌زایی، نشان می‌دهند. آلژینات‌های سولفات‌دار نه تنها VEGF را تثبیت می‌کنند، بلکه تعامل مؤثرتر آن را با گیرنده‌اش VEGFR2 افزایش می‌دهند و فسفوریلاسیون گیرنده و پیام‌رسانی پایین‌دست را تقویت می‌کنند. این امر منجر به فعال‌سازی کارآمدتر سلول اندوتلیال و رگ‌زایی جدید در مقایسه با آلژینات اصلاح‌نشده می‌شود. در نتیجه، مواد مبتنی بر آلژینات سولفات‌دار ممکن است به عنوان بسترهای امیدوارکننده در کاربردهای بهبود زخم عمل

کنند. شکل ۸ شامل مهم‌ترین خواص پانسمان‌های آلژینات است. با این حال، شایان ذکر است که آلژینات‌ها محدودیت‌های متعددی از جمله پایداری ضعیف، استحکام مکانیکی ضعیف، حساسیت به فلزات سنگین و آسیب‌پذیری در برابر عملیات حرارتی را نشان می‌دهند. از سوی دیگر، این محدودیت‌ها را می‌توان با ترکیب آلژینات با پلیمرهای زیستی مانند سلولز، کیتوزان، پلیمرهای مصنوعی مانند PVA یا نانوذرات مانند AgNP در حین تهیه پانسمان‌های زخم به طور مؤثری برطرف کرد (۱۸، ۱۹).



شکل ۷. تصویر شماتیک از اثر ضد میکروبی آلژینات اکسید شده (OA)



شکل ۸. خلاصه‌ای از خواص زیستی و فیزیکی شیمیایی آلژینات‌ها، که برای بهبود زخم‌های پوستی بسیار مهم هستند

مکانیسم‌های زخم‌های مزمن و نقش آلژینات‌ها

مکانیسم بهبود زخم شامل رویدادهای سلولی متعددی است، در حالی که به پویایی زیستی لایه باکتریایی روی سطح زخم نیز مرتبط هستند. التهاب، نتیجه‌ی پاسخ التهابی کراتینوسیت‌ها (در لبه زخم)، سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد در طی فرایند ترمیم زخم رخ می‌دهد. سلول‌های درگیر، گلبول‌های سفید (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها) و فیبروبلاست‌ها هستند. نوتروفیل، ماکروفاژها، لنفوسیت‌ها پروتئین‌هایی مانند IL-1، IL-6، TNF- α را ترشح می‌کنند که در حفظ التهاب نقش دارند. پلاکت‌ها، سلول‌های اپیتلیال، سلول‌های اندوتلیال و ماکروفاژها فاکتورهای رشد، (Platelet Derived Growth Factor: PDGF)

دارورسانی به دلیل تخریب دارو، پایداری کم و غیره، محدودیت‌هایی را نشان می‌دهند (۲۲، ۲۳). اگرچه، تعداد کمی از مواد گزارش شده مانند سیلیکای مزومخلخل MCM-41، SBA-15 و ذرات دیاتومه (بقایای فسیل شده و سخت جلبک‌های تک‌سلولی به نام دیاتوم هستند که از سیلیس (سیلیکات) تشکیل شده‌اند و بافت بسیار متخلخل و جاذب دارند). موجود در طبیعت، با پرداختن به معایب بحرانی مانند رهایش انفجاری اولیه و عوامل فراهمی زیستی کم، نتایج خوبی در دارورسانی کنترل شده نشان داده‌اند (۲۴). علاوه بر این، برای غلبه بر برخی چالش‌های موجود در سیستم‌های دارورسانی معاصر، تطبیق سیستم پلیمری به عنوان حامل دارو تقاضای زیادی دارد. سطح پلیمرها را می‌توان به راحتی با روش‌های شیمیایی، فیزیکی و زیستی اصلاح کرد تا به چند ویژگی مهم مانند زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری و غیرسمی بودن دست یافت. در این زمینه، Unagolla و همکارانش (۲۵) گزارش دادند که رهایش انفجاری در سیستم‌های پلیمری را می‌توان با ترکیب سیستم‌های حامل پلیمری با سایر بیوپلیمرها کنترل کرد. رهایش انفجاری همچنین می‌تواند با شستشوی داروهای بارگذاری شده که پس از ادغام مولکول دارو در ماتریس پلیمری طراحی شده، از طریق فرایند سانتریفیوژ با یک حلال مناسب که به سطوح پلیمری متصل شده‌اند، کنترل شود. در میان آنها، یک بیوپلیمر و پلی‌الکترولیت یعنی آلژینات‌ها دارای ویژگی‌های زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، غیرسمی بودن، رفتار رئولوژیکی، حلالیت و حساسیت به pH هستند که محققان را به بررسی سیستم‌های پلیمری مبتنی بر آلژینات در کاربردهای دارورسانی جذب کرده است. نکته مهم این است که ماده زیستی طراحی شده باید برای دارورسانی و سایر کاربردهای زیست‌پزشکی غیرسمی باشد. مواد مورد نظر باید قادر به انجام وظایف خود در پاسخ به عملکرد میزبان باشند. طبق برخی تحقیقات، مواد سمی می‌توانند تأثیرات منفی بر سیستم ایمنی بدن، التهاب ریوی، انعقاد خون و سیستم قلبی عروقی داشته باشند. در این راستا، آلژینات چنین نگرانی‌هایی برای انسان ندارد. به دلیل محتوای بالای اسید، آلژینات در حضور مونومر اسید گولورونیک و یون‌های Ca^{2+} ژل تشکیل می‌دهد. به دلیل توانایی تشکیل ژل، آلژینات‌ها می‌توانند قطعات مختلف را در ماتریکس خود محصور کرده و آنها را با عوارض جانبی منفی بسیار کمتری در بدن آزاد کنند. شایان ذکر است که هیچ عارضه جانبی نامطلوبی توسط سلول‌ها ایجاد نمی‌شود، حتی اگر آلژینات‌ها با سدیم یا کلسیم پیوند عرضی داشته باشند (۲۶).

کپسوله‌سازی دارو و رهایش پایدار و کنترل شده

بارگذاری مولکول‌های دارو به روش فیزیکی و شیمیایی (یعنی داخل یا روی سطوح حامل‌ها/سیستم‌های طراحی شده) می‌تواند برای رساندن داروها به بدن انسان انجام شود. رهایش دارو را می‌توان به رهایش پایدار و کنترل شده طبقه‌بندی کرد. رهایش پایدار روشی برای رهایش یک داروی خاص با سرعت ثابت است که منجر به رهایش تدریجی می‌شود و فعالیت دارویی، حلالیت در آب را افزایش می‌دهد و عوارض جانبی نامطلوب را کاهش می‌دهد. در حالی که رهایش دارو با سرعت ثابت برای مدت زمان مشخص به عنوان رهایش کنترل شده شناخته می‌شود. مسیر رهایش می‌تواند در شرایط آزمایشگاهی (*in vitro*) یعنی در سطح سلولی و در شرایط درون تنی (*in vivo*) از طریق اشکال مختلفی

(PDGF Transforming Growth Factor: TGF) فاکتور رشد مشتق از پلاکت، (Factor: FGF Fibroblast Growth) فاکتور رشد توموری، (Factor: VEGF Endothelial Growth Factor) فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، (Keratinocyte Growth Factor: KGF) فاکتورهای رشد کراتینوسیت‌ها، متالوپروتئینازها-MMP ها و مهارکننده‌های آنها TIMP ها را ترشح می‌کنند. بیش از ۲۰ نوع متالوپروتئین در ایجاد و تکثیر ماتریکس خارج سلولی (ECM) دخیل هستند. عملکرد فیبروبلاست بازسازی ماتریکس خارج سلولی و ترشح فاکتورهای رشد است. تکثیر حیاتی‌ترین مرحله است، زیرا ECM تشکیل می‌شود و سنتز کلاژن، اپیتلیالیزاسیون مجدد و فرایندهای رگ‌زایی آغاز می‌شود. بازسازی با لحظه‌ای شروع می‌شود که کلاژن تغییر شکل می‌دهد، رگ‌ها بالغ می‌شوند و از ناحیه آسیب‌دیده پسرفت می‌کنند. در نهایت، فرایند اپیتلیالیزاسیون مجدد رخ می‌دهد (۱، ۸، ۲۱).

به نظر می‌رسد مکانیسم دخیل در عدم بهبود زخم‌ها، این واقعیت را نشان می‌دهد که فیبروبلاست‌ها به فاکتورهای رشد و سایتوکین‌ها واکنشی نشان نمی‌دهند. در بیماران مبتلا به زخم‌های مزمن، افزایش سطح IL-1، IL-6، TNF و نسبت غیرطبیعی بالای MMP/TIMPs مشاهده می‌شود، همانطور که توسط مدل‌های محاسباتی نیز نشان داده شده است. به نظر می‌رسد مایع موجود در زخم مزمن با ترکیب سایتوکینی خود، سبب فعال کردن یک مسیر مولکولی درون سلولی که توسط پروتئین Ras واسطه‌گری می‌شود، تکثیر فیبروبلاست‌های پوستی را با توقف آنها در چرخه سلولی G0/G1 مهار می‌کند. به نظر می‌رسد مطالعه ماتریکس سلولی و نسبت بین متالوپروتئینازها یا مهارکننده‌های آنها اهمیت حیاتی در درک فیزیوپاتولوژی زخم‌های مزمن دارد (۲۱).

ثابت شده است که آلژینات‌ها خواص زیر را از خود نشان می‌دهند: (۱) خواص ضد میکروبی (بر علیه باکتری‌های گرم مثبت - استافیلوکوکوس، باسیلوس سرئوس؛ گرم منفی - اشریشیا کلی، سودوموناس آئروژینوزا و گونه‌های آسینتوباکتر؛ (۲) ضد قارچی - کاندیدا آلبیکنس؛ (۳) ضد ویروسی - هرپوویریده، رابدوویریده، فلاوویریده و توگاویریده، به دلیل زنجیره پلیمری سولفات؛ (۴) ضد گونه‌های آنفیلکتیک ROS، آزادسازی $TNF-\alpha$ ، NF-KB از ماکروفاژها، مسیر سیگنالینگ MAPK؛ (۶) آنتی‌اکسیدان؛ (۷) هموستاتیک با فعال‌سازی پلاکت‌ها و تولید لخته ترومبین؛ (۸) خواص بازسازی‌کننده یا رگ‌زایی. عفونت یکی از دلایل اصلی مزمن شدن زخم است، بنابراین آلژینات را به گزینه‌ای مناسب برای درمان علل اصلی مزمن شدن زخم تبدیل می‌کند، آلژینات، گزینه‌ای مناسب برای ایجاد ساختار پیشرفته‌تر مانند شبکه‌های نانولیفی الکتروریسی شده، داربست‌های سه‌بعدی و اسفنج‌هایی که فیبروبلاست‌ها، کراتینوسیت‌ها یا داروهایی را که روی بستر زخم آزاد می‌شوند، به دام می‌اندازند (۲۱).

۶- کاربرد سیستم‌های پلیمری مبتنی بر آلژینات در دارورسانی دارورسانی، فرایند تجویز ترکیبات دارویی برای دستیابی به یک اثر درمانی طولانی مدت در انسان است. دارورسانی می‌تواند از طریق روش‌های خوراکی، تزریقی، ریوی و پوستی انجام شود. امروزه مشاهده شده است که سیستم رهایش کنترل شده دارو بیشتر برای بررسی استراتژی‌های تجویز طولانی مدت استفاده می‌شود. روش‌های مرسوم

غلظت PEDGA، یون‌های با بار منفی به یک اسید کربوکسیلیک تبدیل می‌شوند و سرعت آزادسازی کاهش می‌یابد. آن‌ها دریافته‌اند که BSA-5 به دلیل خاصیت وزن مولکولی خود، در مقایسه با BSA زمان رهاسازی کمتری دارد. از این رو، نشان می‌دهند که ماده سنتز شده، پروفایل رهاسازی پایداری را برای داروی مدل و همچنین پروتئین نشان می‌دهد.

میکروذرات آلژینات، آزادسازی بالای دارو به میزان ۲۸ درصد را به مدت ۱ روز و به دنبال آن آزادسازی ۸۶ درصد دارو را تا ۶ روز نشان دادند، به طور مشابه، ذرات کیتوزان، پروفایل آزادسازی داروی پایین ۲۵ درصد را تا ۲۱ روز نشان دادند. تمام ذرات آلژینات-کیتوزان نتایج متوسطی را نشان دادند و ذرات با ۱٪ w/v آلژینات، آزادسازی بالای ۷۸ درصد را در ۲۱ روز و ۲۲ میکروگرم دارو را در روز تا ۱۴ روز اول آزاد کردند. نکته مهم این است که نتایج به‌دست‌آمده نشان داد که ماده تهیه‌شده، پروفایل رهایش بهتری دارد و می‌تواند رهایش دارو را به مدت ۳ هفته کنترل کند (۲۵).

مانند توزیع زیستی، تجمع در بافت هدف و نمایش اثربخشی کلی باشد (۲۷). Das و همکارانش (۲۸)، آلژینات اصلاح‌شده را با استفاده از ۲-هیدروکسی اتیل اکریلات طراحی کرده و با پلی‌اتیلن گلیکول دی‌اکریلات پیوند عرضی برقرار کردند. این هیدروژل از طریق پلیمریزاسیون رادیکال آزاد با استفاده از KPS به عنوان آغازگر سنتز شد. انتظار می‌رفت که KPS به یون‌های سولفات تجزیه شود و اتم‌های هیدروژن را از اسکلت کربنی آلژینات و گروه‌های هیدروکسیل آلژینات‌ها بپذیرد تا ماکرو-ریشه آلژینات تشکیل شود و از نشت در حین تورم پلیمر جلوگیری شود. این ماده برای آزادسازی دارو (۵-آمینو سالیسیلیک اسید) و پروتئین سرم (BSA) بررسی شد. مطالعه آزمایشگاهی در pH=2.5/7.4 در دمای ۳۷/۴ درجه سانتیگراد نشان داده شد. با افزایش غلظت پلی اتیلن گلیکول دی اکریلات، به دلیل افزایش سختی ماده و کاهش اندازه منافذ در ماده PEDGA با غلظت کم، که به دلیل وجود یون‌های کربوکسیلات، سرعت تورم بالایی را نشان می‌دهد، پروفایل آزادسازی دارو کاهش یافت. پس از افزایش

جدول ۳. سیستم‌های پلیمری مختلف مبتنی بر آلژینات، چند داروی مدل مورد استفاده برای کارایی کپسوله‌سازی و ظرفیت بارگذاری دارو

سیستم دارورسانی پلیمری	داروی مورد استفاده	راندمان کپسوله‌سازی، درصد	ظرفیت بارگذاری دارو، درصد	نتیجه اصلی
نانوذرات آلژینات-کیتوزان	کوئرستین	۸۲/۴	۴۶/۵	بهبود پایداری نانوذرات و افزایش رهایش پایدار کوئرستین کوئرستین یک آنتی‌اکسیدان طبیعی است که به تقویت سیستم ایمنی بدن کمک می‌کند
میکروذرات آلژینات-کیتوزان	ونکومایسین	۱۳/۴۴	۳/۹۱	تخلخل این ماده، انتقال قابل توجه دارو را تسهیل کرد.
آلژینات-سریسین	دیکلوفناک	۸۱/۶	-	افزودن سریسین باعث آزادسازی طولانی‌تر دارو (۳۶۰ دقیقه) شد و آلژینات خاصیت مقاومت در برابر اسید معده را نشان داد.
نانوژل آلژینات-کیتوزان	تیمولول، مالات	۹۳/۹۶	۶۶/۴۱	هدف‌گیری بهبود یافته دارو در چشم
میکروسفرهای آلژینات TMC-	پره‌گابالین	۸۹/۶۳	-	تجزیه آهسته سیستم دارورسانی سازگار با دارو
آلژینات-کیتوزان	۵-فلوروراسیل و بیس دمتوکسی کورکومین	۸۵/۸، ۸۹/۴	۷۹/۱، ۸۲/۳	بهبود الگوی رهایش در pH پایه به دلیل رفتار تورمی
آلژینات کلسیم - کربن نانوتیوب	کورکومین	۹۰	۹۰	بهبود ویژگی‌های مطلوب مانند اندازه نانو و واکنش به pH رهاسازی دارو
میکروکپسول‌های آلژینات/کربوکسی متیل کیتوزان/کیتوزان آمین‌دار شده	دیکلوفناک سدیم	۹۵/۴۵	-	اثرات آزادسازی کنترل‌شده و واکنش‌پذیر به pH
سیپروفلوکساسین با ماتریس آلژینات/آگارز	-	۷۵/۴۴	زیست‌سازگاری بهبود یافته	دارو را به صورت کنترل‌شده از طریق انتشار ماتریسی تحویل می‌دهد
هیدروژل‌های SIPN بر پایه آلژینات	دیکلوفناک سدیم	-	۲۲/۸	بهبود خواص فیزیکی و راندمان کپسوله‌سازی
آلژینات/اکسید گرافن	سیپروفلوکساسین	-	۹۰	سیستم‌های طراحی‌شده، رهایش دارو را در محیط اسیدی محدود کرده و رهایش تدریجی را در محیط فیزیولوژیکی امکان‌پذیر ساختند.
دانه‌های مغناطیسی مبتنی بر آلژینات	دیکلوفناک سدیم	-	۷/۶۹	ترکیب Fe ₃ O ₄ و Ag باعث کاهش ظرفیت تورم، آزادسازی طولانی مدت دارو و همچنین اثر ضد باکتریایی خوب شد.
دانه‌های پلیمری آلژینات سدیم/مونوموریلونیت (SA/MMT)	کورکومین	۶۶/۲۱	-	تورم و رهایش دارو وابسته به pH در شرایط آزمایشگاهی برای رهایش دارو از روده
هیدروژل SA-co-poly (AMPS)	دیکلوفناک سدیم	-	۹۹/۸ و ۹۸/۵۲	رهایش دارو در pH 7.4 به دلیل پروتون‌زدایی گروه‌های COOH رخ داد. فرمولاسیون وابسته به pH است.

تنهایی، افزودن پلی‌ساکاریدهای دیگر مانند کیتوزان و سریسین و همچنین سایر مواد از جمله گرافن، مونوموریلونیت، آگارز و SWCNT عملکرد کلی دارورسانی را افزایش داد.

سیستم‌های پلیمری مختلف مبتنی بر آلژینات، داروهای مورد استفاده، راندمان کپسوله‌سازی و ظرفیت بارگذاری داروی آنها در جدول ۳ فهرست شده‌اند. طبق جدول ۳، آلژینات و کامپوزیت‌های آلژینات کاندیداهای بالقوه‌ای به عنوان حامل‌های دارویی هستند که دارو را به صورت کنترل‌شده آزاد می‌کنند. در مقایسه با استفاده از آلژینات به

هدف‌گیری تومور

به دلیل غیر اختصاصی بودن، داروی تحویل داده شده می‌تواند به بافت‌های سالم آسیب برساند. برای غلبه بر این مشکل، محققان استفاده از نانو ذرات را به وسیله‌ی اصلاح سطح آنها با برخی لیگاندها که به طور خاص تومور را هدف قرار می‌دهند و دارو را درون سلول‌های تومور تحویل می‌دهند، گزارش کرده‌اند. سیستم‌های پلیمری مسئول سیستم‌های دارورسانی هدفمند تومور هستند زیرا زیست تخریب‌پذیر، پایدار، غیرسمی، دارای گردش طولانی مدت و تحویل اختصاصی‌تر عوامل درمانی برای محل مورد نظر هستند. خواص متمایز مانند اندازه و شکل برای نفوذ به بافت، آزادسازی کنترل‌شده محموله و خواص هدف‌گیری فعال یا غیرفعال پلیمرها، آنها را به ابزارهای هوشمند جدیدی در کاربردهای هدف‌گیری تومور تبدیل کرده است. توسعه چنین سیستم‌های دارورسانی منجر به تحویل مستقیم دارو به قسمت آسیب‌دیده بدون تأثیر بر بافت‌های سالم از طریق یک سیستم هدف‌گیری فعال یا غیرفعال می‌شود (۲۹). سیستم‌های دارورسانی هدفمند تومور معمولی در شکل ۱۰ نشان داده شده است. بنابراین، در این رویکرد، Ibrahim و همکاران (۳۰) ترکیب چندکاره را با استفاده از نانو ذرات نقره مبتنی بر آلژینات نشان دادند. آنها از داروی تاموکسیفن و اسیدفولیک به عنوان لیگاند برای درمان سرطان سینه استفاده کرده‌اند. از آنجایی که سیستم طراحی شده در مقیاس نانو است، هدف‌گیری غیرفعال حاصل شد که به رساندن مستقیم دارو به تومور کمک کرد. علاوه بر این، استفاده از اسیدفولیک به هدف‌گیری فعال کمک کرد و مشاهده شد که حداکثر تجمع حامل‌های دارو در تومور پس از ۶ ساعت درمان حدود ۲/۶ برابر افزایش می‌یابد. در مطالعه دیگری، یک نانوذله پیش‌داروی مبتنی بر آلژینات را برای درمان تومورها توسعه دادند. نویسندگان آلژینات اکسید شده را به دست آوردند و آن را با پلی (اتیلن گلیکول) با انتهای فولات و پلی (اتیلن گلیکول) با انتهای رودامین B اصلاح کردند. علاوه بر این، نانوذله تهیه شده با دی کلرید سیستامین تیمار شد. در این کار، ۳۶٫۷٪ بارگذاری دارو و ۲۵٫۸۰٪ راندمان کپسوله‌سازی مشاهده شد. علاوه بر این، ۱۹ درصد رهایش کنترل‌شده دارو در pH=۷/۴ و ۴۸ درصد در pH=۵/۴ بدون هیچ رهایش انفجاری نیز اثبات شد. تحقیقات بیشتر نشان داد که عملکرد دارورسانی هدفمند نانوذله پیشنهادی با انکوباسیون سلول HepG2 در غلظت‌های مختلف در حضور و عدم حضور اسیدفولیک انجام شده و در نتیجه، زیست‌پذیری بالاتری برای سلول‌هایی که با اسیدفولیک انکوبه شده بودند، مشاهده شد (۳۱).

Uthappa و همکارانش (۳۲) نانوذرات بتا-سیکلودکسترین/آلژینات را توسعه داده و ۵-فلورواوراسیل را برای کاربردهای دارورسانی ضد سرطان کپسوله کرده‌اند. سنجش رهایش در محیط‌های با pH مختلف، از جمله ۷/۴ و ۱/۲ پس از ۱ و ۴ ساعت انجام شد. رهایش سریع تقریباً ۳۷ درصدی و ۵۲ درصدی مشاهده شد و پس از ۹۶ ساعت به بیش از ۸۰ درصد رسید. در همین حال، پس از ۴ و ۹۶ ساعت در pH ۱/۲، نرخ رهایش کمتری به میزان ۲۰ درصد و ۳۴٪ درصد مشاهده شد. این نتایج بیان می‌کنند که نانو ذرات تولید شده، رهایش دارو را در شرایط اسیدی با تشکیل خوشه‌ها محدود می‌کنند، اما به دلیل تجزیه نانو ذرات، رهایش سریع را در شرایط بازی افزایش می‌دهند. بنابراین، نتیجه

به‌دست‌آمده نشان می‌دهد که می‌توان از آن به‌طور مؤثر در دارورسانی هدفمند به سلول‌های سرطانی استفاده کرد. He و همکارانش (۳۳) نانوکپسول‌های مبتنی بر آلژینات را ساختند و آنها را با اسید فولیک همراه کردند تا هدف‌گیری دارورسانی را تسهیل کنند. به عنوان یک داروی مدل، کومارین-۶ کپسوله شد و راندمان کپسوله‌سازی بالاتری معادل ۹۶ درصد مشاهده شد. علاوه بر این، پروفایل رهایش برای نانوکپسول‌های تهیه‌شده در حضور غلظت‌های مختلف GSH بررسی شد. پروفایل رهایش همچنین در غیاب GSH انجام شد که در آن ۱ درصد در ۴۸ ساعت مشاهده شد که بسیار کمتر است. علاوه بر این، الگوهای رهایش در حضور ۱۰ میکرومولار و ۱۰ میلی‌مولار GSH مشاهده شد و میزان رهایش به ترتیب تقریباً ۱۵ درصد و ۸۵ درصد مشاهده شد.

مطالعات ضدباکتریایی

به طور معمول، پلیمرها علاقه زیادی از محققان را به خود جلب کرده‌اند تا یک سیستم ضدباکتریایی برای مقاومت در برابر رشد باکتری‌ها ایجاد کنند. قابل توجه است که بیوپلیمرها ایمن‌تر، کمتر سمی، زیست‌تخریب‌پذیر، فراوان، تجدیدپذیر، پایدار و غیرایمنی‌زا در نظر گرفته می‌شوند. در میان بیوپلیمرهای مختلف، سیستم‌های پلیمری مبتنی بر آلژینات به دلیل زیست‌سازگاری خوب، سمیت کمتر، پایداری، تولید آسان و تحویل اقتصادی داروها برای عفونت باکتری‌ها، برای مطالعات ضدباکتریایی استفاده می‌شوند. یکی از این کارها توسط Hashim و همکارانش (۳۴) به تصویر کشیده شده است که در آن فعالیت ضدباکتریایی نانوامولسیون‌های غنی از امگا ۳-کورکومین بارگذاری شده و در میکرومهره‌های کیتوزان و آلژینات بررسی شده است. در این مطالعه، آنها میکرومهره‌های مبتنی بر آلژینات، مبتنی بر کیتوزان و ترکیبی از هر دو را طراحی کردند. مشخص شد که ریزدانه‌های کپسوله شده با کورکومین، فعالیت آنتی‌اکسیدانی مواد را افزایش داده و ظرفیت بارگذاری و راندمان کپسوله‌سازی را افزایش می‌دهند. به همین ترتیب، روغن ماهی فعالیت ضدباکتریایی مواد را افزایش داد. علاوه بر این، نمونه‌ها برای باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی آزمایش شدند. ریزدانه‌های روغن ماهی-آلژینات فعالیت ضدباکتریایی بهتری نسبت به مواد روغن بذر کتان-آلژینات نشان دادند. با این حال، در ریزدانه‌های ترکیبی یعنی روغن ماهی-کیتوزان-آلژینات و روغن بذر کتان-کیتوزان-آلژینات، هر دو ماده فعالیت بهتری برای باکتری‌های گرم منفی نسبت به باکتری‌های گرم مثبت نشان دادند.

Rafiq و همکارانش (۳۵) استفاده از نانوفیبرهای مبتنی بر آلژینات-PVA ترکیب شده با برخی روغن‌ها را در مطالعات ضدباکتریایی نشان دادند. مواد تهیه شده با استفاده از روش استاندارد آزمایش AATCC 147 علیه استافیلوکوکوس اورئوس آزمایش شدند. باکتری‌ها یک شب انکوبه شدند و ۵ میکرولیتر از محلول باکتریایی رقیق شده ۱۰ در ۵ روی یک پلیت کشت پخش شد. علاوه بر این، پلیت کشت شده به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. فرمول محاسبه هاله عدم رشد به صورت زیر ارائه شده است: نویسندگان روغن دارچین، میخک و روغن اسطوخودوس را در نانوفیبرهای مبتنی بر آلژینات-PVA ترکیب کردند و متوجه بالاترین فعالیت ضدباکتریایی برای نانوفیبرهای حاوی دارچین شدند که ممکن است به دلیل وجود

نسبت داده شده است که تشکیل اسپورها را سرکوب می‌کنند. آن‌ها به ترتیب هاله عدم رشد ۲۷/۶ میلی‌متر، ۲۶/۶ میلی‌متر و ۲۰/۶ میلی‌متر را برای دارچین، میخک و اسطوخودوس مشاهده کردند.

سینامالدئید باشد که بر فعالیت آنزیم تأثیر می‌گذارد. گروه‌های اوژنول و کارواکرول در میخک می‌توانند به سلول باکتری نفوذ کرده و سلول را مختل کنند. فعالیت ضدباکتریایی به وجود لینالیل استات و لینالول

جدول ۴. خلاصه‌ای از چندین جزء/جایگزین دیگر اضافه شده به سیستم‌های پلیمری مبتنی بر آلزینات و عملکرد فعالیت ضدباکتریایی آن‌ها را نشان می‌دهد

شماره	اجزای اضافی/جایگزین‌ها برای سیستم‌های پلیمری آلزینات	مرجع پیامد اصلی
۱	کیتوزان، روغن ماهی و روغن بذر کتان	اتصال عرضی الکترواستاتیک و امولسیون‌سازی فراصوت CS و AL به کپسوله کردن روغن غنی از امگا ۳ کمک کردند. خواص ضد باکتریایی افزایش یافته‌ای را برای باکتری‌های گرم مثبت و منفی نشان دادند.
۲	نانوفیبرهای مبتنی بر پلی‌وینیل الکل حاوی روغن دارچین، میخک و روغن اسطوخودوس	مناطق مهار باکتریایی بهبود یافته و نانوفیبرهای حاوی روغن دارچین نتایج قابل توجهی را نشان دادند که به دلیل وجود سینامالدئید است که بر فعالیت آنزیم تأثیر می‌گذارد و منجر به نشت اجزای سلولی می‌شود.
۳	هیدروکسی آپاتیت	افزودن هیدروکسی آپاتیت، استحکام کششی، رطوبت و ازدیاد طول فیلم‌های نانوکامپوزیتی را افزایش داد. فیلم‌ها اثرات ضدباکتریایی بهتری نشان دادند.
۴	روی، استرانسیم، مس و کلسیم	افزودن یون‌های دو ظرفیتی، استحکام مکانیکی را افزایش داد. افزودن مس و روی، فعالیت باکتریایی بیشتری را نشان داد.
۵	کیتوزان بیگوانید هیدروکلراید	خواص حرارتی، مکانیکی و ضد باکتریایی را بهبود بخشید که منجر به افزایش مناطق مهار برای سه سویه باکتریایی مختلف شد. توانایی کشتن باکتری توسط ماده طراحی شده به دلیل وجود کیتوزان بیگوانید هیدروکلراید است که بار منفی را حمل می‌کند و خاصیت کشتن را افزایش می‌دهد.
۶	کربوکسی متیل کیتوزان، کلاژن و بربرین	بهبود ناحیه مهار باکتری، افزایش اثر هموستاتیک با افزایش تجمع و چسبندگی سلول‌های خونی این اصلاح، زیست‌تخریب‌پذیری و زیست‌سازگاری را افزایش داد.
۷	الیاف آلزینات پوشش داده شده با کیتوزان	حدود ۹۸٪ کاهش رشد باکتری، پتانسیل پانسمان زخم با خواص هموستاتیک بهبود یافته
۸	کیتوزان و لیزوزوم‌ها	لیزوزوم‌ها با هیدرولیز دیواره سلولی باکتری‌ها باعث باکتریوستاز شدند. مسئول پاکسازی ۱۰۰٪ باکتری‌ها برای هر دو سویه باکتریایی بودند.
۱۰	مس، تیگسایکلین و دوپامین پلیمریزه شده	مس به عنوان مخزن دارو عمل کرد و آزادسازی پایدار آنتی‌بیوتیک‌ها را تسهیل نمود. پلی‌دوپامین به عنوان یک لایه با آزادسازی آهسته برای تیگسایکلین عمل کرد. فعالیت ضدباکتریایی افزایش یافته مشاهده شد
۱۱	Fe3O4-CPMPS-Arg	فعالیت ضد باکتریایی مؤثر
۱۲	عصاره هل و PVA	به عنوان یک کاتالیزور سازگار با محیط زیست و یک عامل ضد باکتری جدید عمل می‌کند. حدود ۹۷٪ و ۹۹٪ فعالیت ضدباکتریایی عالی مشاهده شد. هیچ اثر سمی بر سلول‌های فیبروبلاست وجود نداشت.
۱۳	کازئین، سلولز باکتریایی، نانوذرات اکسید آهن و مینوسیکلین	خواص فیزیکی و شیمیایی هیدروژل با تغییر سلولز باکتریایی آغشته به نانوذرات آهن بهبود یافت. افزایش ناحیه مهار باکتری

از خونریزی، مرطوب نگه داشتن زخم، جذب ترشحات اضافی، اتصال بدون درد با پوست سالم، زیست سازگاری، غیرسمی و تسریع روند بهبود را نشان می‌دهند، انجام می‌شود. با در نظر گرفتن همه این پارامترهای مهم، محققان به طور مداوم در حال بررسی برخی مواد منحصر به فرد با استفاده از یک پلیمر طبیعی و مصنوعی هستند که معیارهای مورد نیاز را برآورده می‌کند و مانع ایده‌آلی بین زخم و محیط بیرون خواهد بود. بنابراین، سیستم پلیمری مبتنی بر آلزینات توجه محققان را به خود جلب می‌کند تا آنها را به مواد پانسمان قابل توجهی تبدیل کند. از این منظر، اشکال مختلف سیستم‌های مبتنی بر آلزینات مانند هیدروژل، فیلم، فوم، نانوفیبر و اسفنج‌ها فعالیت خوبی در فرایند بهبود زخم نشان داده‌اند. آلزینات‌ها به طور گسترده در زمینه بهبود زخم استفاده می‌شوند، زیرا آلزینات یک ژل آبدوست تشکیل می‌دهد و با فعال کردن ماکروفاژها، میزان جذب را افزایش داده و روند بهبود را تقویت می‌کند (۳۷).

طراحی اسفنج‌های نانوکامپوزیتی با استفاده از آلزینات، اکسید گرافن و پلی‌وینیل الکل، توسط Ma و همکارانش (۳۸) توسعه داده شد. این مطالعه نشان داد که اکسید گرافن تکثیر سلولی را افزایش داده و تخلخل، رشد سلول را افزایش می‌دهد. ماده توسعه‌یافته فعالیت ضدباکتریایی خوب و جذب آب خوبی را برای متعادل کردن محیط رطوبتی زخم نشان داد. مطالعه التیام زخم در شرایط آزمایشگاهی برای مواد طراحی شده آلزینات سدیم-اکسید، گرافن-پلی‌وینیل الکل، SGP-

Sanmartín-Santos و همکارانش (۳۶) فعالیت ضدباکتریایی کامپوزیت پلیمری حاوی آلزینات سدیم (۹۹/۹ درصدی وزنی/وزنی) با نانوفیبر کربن (۱/۱ درصدی وزنی/وزنی) را گزارش کرده بودند. در این مطالعه، فعالیت ضدباکتریایی در برابر استافیلوکوکوس اورئوس گرم مثبت و اشریشیا کلی گرم منفی از طریق آزمایش انتشار دیسک در آگار ارزیابی شد. آزمایش انتشار دیسک در آگار، هاله عدم رشد 0.7 ± 0 میلی‌متر را نشان داد، در حالی که مطالعات کنترل هیچ گونه مهار برای باکتری‌ها نشان ندادند. در نتیجه، نویسندگان طیف گسترده‌ای از فعالیت ضدباکتریایی را در برابر استافیلوکوکوس اورئوس گرم مثبت مشاهده کردند ولی هیچ فعالیتی را در برابر باکتری‌های گرم منفی گزارش نشد. علاوه بر این، چندین جایگزین دیگر به سیستم‌های پلیمری مبتنی بر آلزینات اضافه شدند و فعالیت ضدباکتریایی آن‌ها در جدول ۴ مشاهده می‌شود. در جدول ۴ اثربخشی باکتری‌کشی ترکیبات پلیمری مختلف آلزینات را نیز نشان می‌دهد. کامپوزیت آلزینات شامل پلی‌ساکاریدهای دیگر مانند کیتوزان، کازئین و سلولز، هاله عدم رشد بهبود یافته‌ای را با عملکرد ضدباکتریایی مؤثر نشان می‌دهد.

پانسمان زخم

زخم را می‌توان به عنوان اختلال در کیفیت و عملکرد پوست تعریف کرد. بهبود زخم‌ها یک فرایند پیچیده و مداوم هستند. بهبود زخم با پانسمان مناسب و مواد زیست سازگار که برخی شرایط مانند جلوگیری

نسبت بسته شدن زخم پس از ۱۵ روز درمان با نتیجه بهبودی ۹۰٪ اندازه‌گیری شد. در شواهد مشاهده شده، رشد لایه اپیتلیالی و رسوب کلاژن در مدت ۵ روز گزارش شد و پس از ۱۵ روز، لایه اپیتلیالیزه شده، درم و فولیکول‌های مو در ناحیه‌ی زخم توسعه یافتند. بنابراین، مطالعات آزمایشگاهی (*in vitro*) و درون تنی (*in vivo*) نشان داد که سیستم آماده شده بر پایه آلژینات به بهبود ویژگی‌های ترمیم زخم کمک می‌کند.

NFX و کنترل گاز انجام شد. سیستم آلژینات حاوی دارو پس از ۱۵ روز، زخم را التیام بخشید و ۹۰٪ بسته شدن زخم را مشاهده کرد و برای SGP و گاز، ۸۰٪ و ۶۵٪ نتایج بسته شدن زخم به دست آمد. Zhao و همکارانش (۳۹) در مطالعه‌ی آزمایشگاهی (*in vitro*) بررسی سازگاری سلولی با استفاده از فیبروبلاست‌های L929 را انجام دادند. نتایج نشان داد که ماده‌ی آماده شده پس از ۷۲ ساعت انکوباسیون، سازگاری سلولی دارد. علاوه بر این، مطالعه‌ی درون تنی (*in vivo*) با استفاده از موش‌های نر به عنوان مدل زخم انجام شد که

جدول ۵. خلاصه‌ای از چندین جایگزین اضافه شده به سیستم‌های پلیمری مبتنی بر آلژینات و عملکرد پانسمان زخم آنها را نشان می‌دهد.

شماره	اجزا/جایگزین‌های سیستم‌های پلیمری آلژینات	اضافی	برای نتیجه عمده
۱	ویتامین D ₃	سیستم پلیمری طراحی شده دارای منافذ به هم پیوسته و تخلخل بالا، سازگاری خونی و سلولیمی باشد. پس از ۱۴ (۴۰) روز درمان، هیچ عفونت و التهابی در زخم‌ها مشاهده نشد ولی اپیتلیزاسیون مجدد گزارش شد. افزایش اپیتلیزاسیون مجدد	
۲	کیتوسان و جنتاماسین	تشکیل نانوفیبرهای پیوسته و صاف با ساختار بسیار متخلخل، بهبود بسته شدن زخم، اتصال عالی سلول‌ها، کتتیر، زنده ماندن و خواص ضد باکتریایی خوب	(۴۱)
۳	اکسید گرافن، PVA و نورافلکسین	انعطاف‌پذیری خوب و ساختار منافذ یکنواخت از خود نشان داد. خواص بهتر در بسته شدن زخم	(۳۸)
۴	سیلیکا، نقره، گلیسرین	قابلیت رطوبت رسانی خوب، خواص ضد میکروبی خوبی از خود نشان داد و هیچ اثر سمی بر پوست انسان و سلول‌های فیبروبلاست نداشت	(۴۲)
۵	سدیم آلژینات، اکسید روی	رطوبت‌پذیری بهبود یافته، خاصیت تورم خوب، استحکام مکانیکی و شفافیت بالا، حدود ۹۹٪ نسبت بهبود زخم مشاهده شد	(۴۳)
۶	آلژینات سدیم، پولوکسامر ۴۰۷، پلورونیک F-۱۲۷ و پلی وینیل الکل	یک غشای هیدروژل حساس به دما طراحی شد. استحکام کششی و مکانیکی خوبی از خود نشان داد. ۱۰۰٪ از زخم بهبود یافت	(۳۹)
۸	میکروسفرهای پلی وینیل الکل، پلی کاپرولاکتون پوشش داده شده با bFGF	غلظت بالای آلژینات منجر به پایداری توری بالا، الاستیسیته و سرعت تخریب بالا شد. تشکیل ساختارهای بسیار متخلخل با ۹۵٪ خواص ترمیم زخم	(۴۴)
۹	SP-ZIF-8-PEG-TK-CA (کلسیم؛ پکتین).	نانوذرات ظرفیت بارگذاری SP بسیار خوبی را نشان دادند. کتتیر فیبروبلاست‌های پوست انسان را تسریع کردند. راندمان عالی در بهبود زخم نشان دادند.	(۴۵)
۱۰	آلژینات g-پلی اتیلن گلیکول متاکریلات استرونتیوم	فرایند پیوند به طور قابل توجهی استحکام مکانیکی را بهبود بخشید. رسوب کلاژن از سلول‌های فیبروبلاست را افزایش می‌دهد. بهبود عالی زخم	(۴۶)
۱۱	آنتوسیانین‌ها-PVA	تشکیل بافت‌های دانه‌ای در طول روز چهاردهم. حدود ۹۴٪ بهبود زخم در روز چهاردهم مشاهده شد. تسهیل نظارت بر تغییرات pH زخم‌های باز.	(۴۷)
۱۲	نانوذرات ژلاتین و نقره	اندازه ذرات عمدتاً بر فعالیت باکتریایی نانوذرات نقره تأثیر گذاشت. فعالیت باکتریایی خوب، بسته شدن کامل زخم، اپیتلیالیزاسیون مجدد	(۴۸)

توانایی حفظ آب بهتری دارند که به ژلی نرم‌تر و الاستیک‌تر تبدیل می‌شود، در حالی که بلوک‌های G تکرارشونده به ژل‌ها مقاومت مکانیکی خوبی می‌دهند، اما سفت خواهند بود و بلوک‌های MG بیشتر منجر به ژلی انعطاف‌پذیرتر می‌شوند. ALG غنی از M-blocks ژل‌های نرم و انعطاف‌پذیری ایجاد می‌کند، در حالی که ALG غنی از G-blocks پس از جذب ترشحات زخم، ژل‌های سفتی می‌سازد. ALG با محتوای بالای G، خواص مطلوبی از تشکیل ژل درجا نشان می‌دهد و در دارورسانی چشمی، که تحت تأثیر pH و دما قرار می‌گیرد، استفاده از ژل به جای محلول، نتایج بهتری را به همراه دارد (۱).

محصولات دارویی مبتنی بر آلژینات موجود در بازار

فهرست پانسمان‌های زخم مبتنی بر آلژینات که به صورت تجاری در دسترس هستند، به سرعت در حال افزایش است (جدول ۷)، در حالی که جدیدترین تأییدیه FDA که در حال حاضر به صورت آنلاین در دسترس است، به پانسمان آلژینات نقره‌ای Luofucon® Extra فقط با نسخه پزشک - خوراکی و پانسمان زخم آلژینات ضد باکتری Luofucon® بدون نسخه داده شده است (۴۹). محققان اظهار

اثر بخشی کامپوزیت‌های پلیمری آلژینات مختلف برای بهبود زخم در جدول بالا نشان داده شده است. سنتز آسان هیدروژل با عملکرد عالی در کاربردهای بهبود زخم توسط آلژینات سدیم امکان‌پذیر شده است. نتایج نشان داد که یک سیستم پلیمری آلژینات می‌تواند در عرض دو هفته با هیدراتاسیون خوب، بازسازی اپیتلیال، بدون عفونت و بدون التهاب زخم، به بیش از ۹۵٪ بهبود زخم دست یابد. اجزای مختلفی از جایگزین‌های اضافه شده به سیستم‌های پلیمری مبتنی بر آلژینات و عملکرد پانسمان زخم در جدول ۵ فهرست شده است.

۷-۱- هیدروژل‌های مبتنی بر آلژینات برای بهبود زخم

یکی از امیدوارکننده‌ترین اشکال آلژینات که در کمک به بهبود زخم استفاده می‌شود، هیدروژل است زیرا رطوبت را حفظ کرده و ترشحات اضافی را جذب می‌کند، درد موضعی به علت اثر خنک کننده، کاهش می‌دهد همچنین به بستر زخم نمی‌چسبد و می‌تواند ترکیبات فعال مانند داروهای مختلف، مولکول‌های سیگنالینگ یا سلول‌های بنیادی را در خود نگه دارد. معایب آنها قیمت و بی‌ثباتی مکانیکی آنهاست (۲۱). ساختار آنها بر ژل حاصل تأثیر می‌گذارد. بلوک‌های M تکرارشونده

آلژینات که در مطالعات مقایسه‌ای متعدد مورد بررسی قرار گرفتند، Suprasorb® A—Ag، Suprasorb® A (100% ALG) Acticoat LG—nano Ag و (ALG—ionic Ag) Absorbent with SILCRYST™ بودند که به دلیل اثر ضد میکروبی، اتصال به ظرفیت الاستاز، MMP-2، TNF- α و IL-8، توانایی آنتی‌اکسیدانی، سمیت سلولی و تأثیر بر کراتینوسیت‌های HaCaT، نتایج امیدوارکننده‌ای را نشان دادند.

نتیجه‌گیری و چشم‌اندازهای آینده

مرور حاضر با مقدمه‌ای کوتاه، دامنه، منبع، سنتز، خالص‌سازی و خواص آلژینات‌ها را توضیح می‌دهد. اشکال مختلف سیستم‌های پلیمری آلژینات با ترکیبی از سایر جایگزین‌های طبیعی و مصنوعی ترکیب می‌شوند تا مشتقات مختلفی مانند هیدروژل‌ها، آئروژل‌ها، کامپوزیت‌ها، فیلم‌ها، میکروسفرها و بیدها را تشکیل دهند. مواد زیستی آلژینات به عنوان یک راه‌حل امیدوارکننده در مدیریت چالش‌های بهبود ناقص زخم، به ویژه در زخم‌های مزمن، ظهور کرده‌اند. خواص منحصر به فرد آنها، از جمله زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری و ظرفیت حفظ محیط مرطوب زخم، آن‌ها را در تسهیل بازسازی بافت بسیار مؤثر می‌کند. شواهد متعددی از مطالعات بالینی و پیش‌بالینی نشان داده است که آلژینات می‌تواند بسته شدن زخم را افزایش دهد، التهاب را کاهش دهد و از رگ‌زایی و رسوب کلاژن پشتیبانی کند. علاوه بر این، فرمولاسیون‌های نوآورانه، مانند آنهایی که با عوامل ضد میکروبی، فاکتورهای رشد یا ترکیبات طبیعی غنی شده‌اند، کاربردهای خود را گسترش داده‌اند و مزایای قابل توجهی را در درمان زخم‌های پای دیابتی، زخم‌های وریدی پا و زخم‌های جراحی نشان می‌دهند.

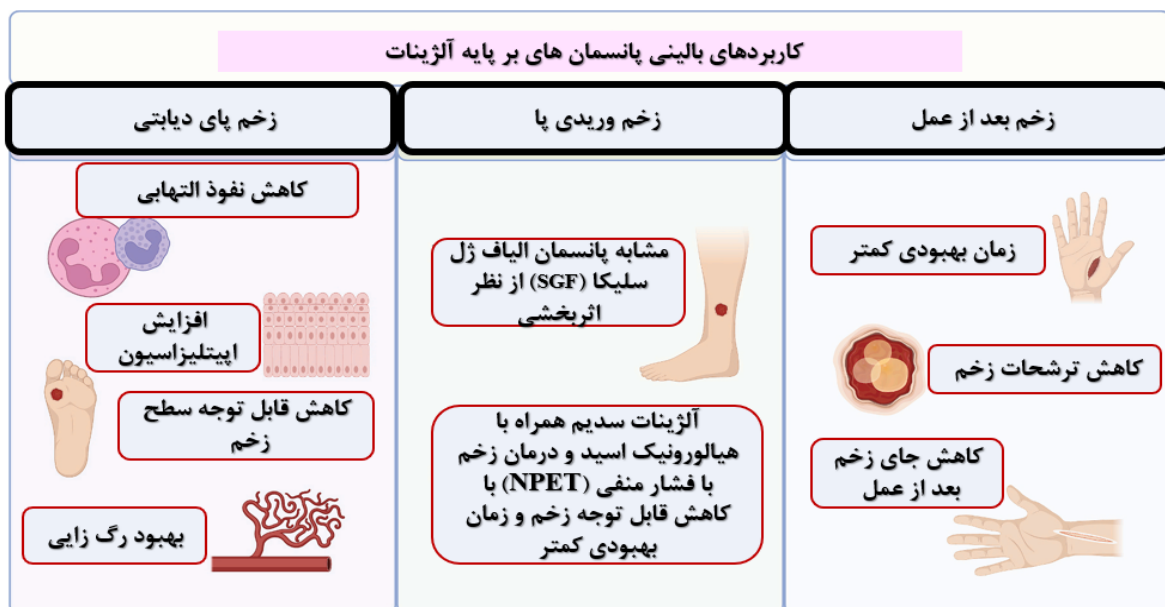
داشتند که این پانسمان‌ها فعالیت خود را در برابر E. coli، E. faecalis، K. pneumoniae، S. aureus مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)، P. aeruginosa، S. aureus، S. pyogenes و انتروکوک مقاوم به ونکومایسین VRE اثبات کرده‌اند. نقره سدی در برابر طیف وسیعی از باکتری‌ها به مدت هفت روز ایجاد می‌کند. آنزیم‌ها به یک هیدروژل PEG - آلژینات به نام Flaminal® Forte اضافه شدند که تحت آزمایش‌های بالینی انسانی برای درمان سوختگی‌های با ضخامت جزئی مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که این فرمولاسیون در مقایسه با هیدروژل مبتنی بر سولفادایزین نقره (Flamazine®)، از نظر فاصله‌ی زمانی مورد نیاز برای تعویض پانسمان، عملکرد بهتری دارد (۵۰). هنگامی که بیمار قادر به حرکت نیست، ممکن است زخم‌های فشاری ظاهر شوند. چنین موردی نیز پس از چندین پانسمان، از جمله یک محصول مبتنی بر آلژینات حاوی عسل به نام Algivon®، بهبود یافت. نسخه بهبود یافته این پانسمان، Algivon® Plus، نتایج بالینی خوبی را هنگام استفاده بر روی زخم‌های مزمن نشان داد (۵۰). Algivon® Ribbon یا Algivon® Plus همچنین برای زخم‌های دیابتی، فشاری و پا، ضایعات قارچی، زخم‌های عفونی، حفره‌ای و زخم‌های جراحی مزمن یا پیچیده و ساییدگی‌ها استفاده می‌شود. از سوی دیگر، یکی دیگر از پانسمان‌های زخم مبتنی بر آلژینات کلسیم حاوی عسل مانوکا، Activon® Tube یا Tulle است که برای زخم‌های دیابتی و پا، زخم‌های فشاری و زخم‌های بدبو، عفونی، خشک، پوسته پوسته یا نکروتیک استفاده می‌شود. سایر پانسمان‌های تجاری موجود حاوی ALG و نقره هستند، مانند ALG6 یا Aquacel™ Ag EXTRA™ Hydrofiber™ که ویژگی‌های ترمیم زخم مشابهی دارند (۵۰). پانسمان‌های مختلف تجاری دیگر مبتنی بر

جدول ۶. هیدروژل‌های مبتنی بر آلژینات مورد استفاده برای ترمیم زخم.

نوع ترکیب	هدف مطالعه
۱٪ وزنی / حجمی ۰.۱ Na ALG - وزنی / حجمی صمغ اقلایا - ۱ میلی گرم / میلی لیتر ZnO-NPs	توصیف، اثرات بهبودی و سمیت سلولی بر روی فیبروبلاست‌های گوسفند، فعالیت ضدباکتریایی
امولسیون هیدروژل LF 200S ALG با وزن مولکولی ۰.۵ تا ۲.۵ درصد + ۰.۹، ۱.۴، ۲.۸ درصد روغن توتین ۸۰٪ اسبان ۲۰٪ یزوپروپیل میریستات/کتویروفن با نسبت ۱:۲۵:۴:۱ (+)Ca ²⁺ /D ۲۶:۱.۲۵:۴:۱ گلوکونیک اسید با نسبت مولی ۸-لاکتون: ۱:۲ میکروامولسیون کتویروفن: ۰.۹، ۱.۴، ۲.۸ درصد	مشخصه‌یابی، رهایش دارو، الگوهای پراکندگی
آلژینات دی آلدئید (ADA) - ژلاتین - بوراکس ۰.۱ مولار ۶۰:۲۰:۴۰ w/w Na ALG - کیتین/کیتوزان - ورقه هیدروژل فوکوئیدان	توصیف و مطالعه درون تنی روی مدل موش صحرایی موش‌های نژاد Sprague-Dawley با زخم‌های تمام ضخامت، ایجاد محیط زخم مرطوب، کاربرد و حذف آسان، مهاجرت، سنجش سمیت سلولی
کپسوله شده TRAP - ۰.۵ w/w % کیتوزان PV-Ca ALG - فیلم هیدروژل ۱۰ گرم آلژینات - ۴ میلی گرم تربیان بلو، ۱۰ گرم و ۱۰ میکروگرم VEGF	بهبود زخم موش‌های C57 black 6/CBA آزادسازی دارو: در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) و درون تنی (in vivo) بر روی موش‌های NOD و SCID، رگ‌زایی (angiogenesis)
۱٪ هیارین - ۱٪ سدیم ALG-bFGF	توصیف، رگ‌زایی و پروفایل آزادسازی bFGF در موش‌های صحرایی و پستار
۲-VEGF - درصد وزنی سدیم ALG، VEGF - ۰.۵ درصد کیتوزان - ۲ درصد وزنی سدیم ALG	رهایش دارو در شرایط آزمایشگاهی (in vitro)
۲ درصد وزنی ALG - تربیان بلو، ۲ درصد وزنی ALG - متیل بلو، ۲ درصد وزنی ALG-VEGF	رهایش دارو در شرایط آزمایشگاهی (in vitro)
هیدروژل دولایه PEG دی آکریلات-تیوله شده ALG با وزیکول‌های کوچک خارج سلولی (sEVs)	توصیف، کاهش اندازه زخم تمام ضخامت در موش‌ها و خرگوش‌ها، آزادسازی sEV ها، رگ‌زایی، آرایش کلاژن

جدول ۷. محصولات دارویی تجاری موجود بر پایه آلژینات که در ترمیم زخم استفاده می‌شوند

نام تجاری	نوع ترکیب	هدف مطالعه
ALGS6 Ag (تجویزی/بدون نسخه)	الیاف کلسیم ALG - الیاف لیوسل - ۱,۷٪ نقره، زخم‌های جراحی، تروماتیک، حاد و مزمن، زخم‌های بستر، سوختگی‌های درجه یک و دو؛ بریدگی‌های جزئی، سوختگی‌ها	جذب ترشحات، تشکیل ژل، تسریع بهبود زخم در صورت تعویض هفتگی
Ag EXTRA™, Aquacel™ Ag, Hydrofiber™ (تجویزی/بدون نسخه)	دولایه CMC—Ag ⁺ , Na ALG الیاف تقویت‌کننده؛ زخم‌های جراحی، تروماتیک، ترشح‌دار، عفونی، و دردناک، سوختگی‌های درجه دو، زخم‌های کوچک یا برای بریدگی‌ها یا سوختگی‌های جزئی	مهار باکتری، ترشحات زخم را جذب می‌کند و در عین حال ژل تشکیل می‌دهد، باید هر ۱ تا ۲ هفته یکبار تعویض شود
foam Calgitrol™ SilverSite™	Ag+—Ca ALG, Ag ALG—فوم پلی اورتان	اثر ضد میکروبی، سمیت سلولی
Fibracol 10% Ca ALG Fibracol Plus®	۹۰٪ کلانن - ۱۰٪ کلسیم ALG؛ زخم‌های با ضخامت کامل و جزئی، سوختگی‌های درجه دو؛ زخم‌های دیابتی، فشاری و وریدی	کارآزمایی بالینی: زمان بهبودی زخم‌های پای دیابتی
Flaminal®	—ALG ماتریکس—PEG نوناتین—لاکتوپراکسیداز—گایاکول؛ سوختگی‌ها، زخم‌های بعد از عمل جراحی، زخم‌های دیابتی، زخم‌های پا و زخم‌های فشاری. در صورت استفاده با H2O2 و -SCN اثر باکتریواستاتیکی بر روی باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی دارد.	اثر ضد میکروبی و باکتریواستاتیک، مرطوب کننده سطح زخم، جذب ترشحات، از بین برنده بافت نکروتیک
Guardix-SG®	سدیم آلژینات — پولوکسامر — کلسیم کلرید؛ پس از جراحی (کاشت سیلیکون، بلغاروپلاستی)	مطالعات درون‌تنی پس از جراحی بر روی خرگوش‌ها: ژل حساس به دما، تشکیل سد مکانیکی، سرکوب انقباض کپسولی، کاهش التهاب و فیبروز
پانسمن هیالوگران®	استر هیالورونیک اسید — Na ALG؛ زخم‌های پا و زخم‌های فشاری، زخم‌های دیابتی و ایسکمیک (همراه با پوست‌ریزی یا نکروز)	جذب ترشحات، تبدیل ژل، حذف بافت نکروتیک
Kaltostat®	۸۰٪ گلوتامات کلسیم با گلوتامات پالا—۲۰٪ گلوتامات سدیم؛ زخم‌های حاد و مزمن با ترشح متوسط تا زیاد	بهبود زخم
پانسمن زخم آلژینات آنتی باکتریال لوفوکون® (OTC)	کلسیم، آلژینات و آلژینات - نقره؛ بریدگی‌های جزئی، خراش‌ها و سوختگی‌ها	روزانه تعویض شود، اثر ضد باکتریایی دارد و باعث بهبود زخم می‌شود
پانسمن آلژینات نقره‌ای Luofucon® Extra (PO)	کلسیم، آلژینات و آلژینات - نقره؛ زخم‌های با ترشح متوسط تا زیاد، اولسرها، زخم‌های ناشی از تروما یا زخم‌های پس از عمل، زخم‌های عفونی، پیوندها	اثر ضد باکتریایی به مدت هفت روز و بهبود زخم را تسریع می‌کند
Medihoney® (ژل، هیدروژل یا خمیر)	Ca ALG عسل مانوکا؛ زخم‌ها: خونریزی‌دهنده، ترشح زیاد، زخم‌های دیابتی پا، زخم‌های ساق پا (شریانی یا وریدی)، زخم‌های فشاری (با ضخامت جزئی یا کامل)، سوختگی‌های با ضخامت جزئی اول و دوم، زخم‌های جراحی و تروماتیک	اثر ضد باکتریایی
ژل پوریلون® Purilon	سدیم کربوکسی متیل سلولز — کلسیم آلژینات؛ همراه با پانسمن دیگری برای سوختگی‌های درجه یک و دو یا زخم‌های پوسته پوسته و نکروتیک استفاده می‌شود.	مرطوب کننده سطح زخم
Saf-gel®	کربومر پروپیلن گلیکول سدیم CaALG —؛ خراش‌ها، بریدگی‌ها، زخم‌های پوسته پوسته و نکروتیک، سوختگی‌های درجه دو، زخم‌های پای دیابتی غیر عفونی و زخم‌های فشاری و وریدی	التیام زخم و مرطوب کننده سطح پوست
SeaSorb® fine foam sheet	Na ALG/Ca ALG — توری پلی‌اتیلن؛ زخم‌های با ترشح زیاد؛ زخم‌های حفره‌ای، سوختگی‌های درجه دو، زخم‌های دیابتی، زخم‌های پا و زخم‌های فشاری، اسپینا بیفیدا	آزمایش‌های بالینی انسانی: تبدیل فیر به ژل، تحمل، سرعت بهبودی با کاهش ترشح، خیس‌خوردگی و شدت درد
Silvercel™	۳۶٪ کلسیم ALG با ۶٪ CMC—۲۸٪ نقره (۱۱۱ میلی گرم نقره/۱۰۰ سانتی متر مربع)—۳۰٪ فیلم دقیق EasyLift (Acelity/Systagenix)	آزمایش‌های خوک و انسان، بهبود زخم
Tromboguard® bi-layer dressing	اسفنج پلی اورتان - کیتوزان + سدیم آلژینات + کلسیم آلژینات + نقره؛ زخم‌های تروماتیک و پس از جراحی	اثر ضد باکتری و بندآورنده قوی خون



شکل ۹. خلاصه‌ای از مطالعات بالینی که زخم‌های پای دیابتی، زخم‌های وریدی پا و زخم‌های بعد از عمل را بررسی کرده‌اند.

شامل بهبود مواد سیستم‌های پلیمری مبتنی بر آلژینات موجود و توسعه مواد جدید با ویژگی‌های منحصر به فرد و رابط‌های خلاقانه برای کاربردهای بالقوه زیست پزشکی است. پیشرفت‌های آینده این حوزه تحقیقاتی در آزمایشات بالینی به تأیید بیشتر و بررسی دقیق آلژینات‌ها و سیستم‌های پلیمری پیشرفته مبتنی بر آلژینات در مدل‌های حیوانی مناسب بستگی دارد. کاوش در سیستم‌های پلیمری پیشرفته مبتنی بر آلژینات، پیشرفت‌های آینده در فناوری نانو، زیست‌فناوری، پزشکی و انواع دیگر رشته‌های علمی را متحول خواهد کرد.

در نهایت، جهت‌گیری آینده پژوهش‌ها بر پر کردن شکاف میان مدل‌های تجربی و واقعیت‌های بالینی و نظارتی تمرکز دارد. این امر شامل ساده‌سازی فرآیند ساخت داربست‌ها، تضمین تکرارپذیری و پایداری، و اعتبارسنجی فعالیت‌های زیستی در مدل‌های استاندارد درون‌تنی (in vivo) خواهد بود. چنین تلاش‌هایی، نقش اساسی در گسترش و کاربست مؤثر این فناوری خواهند داشت.

تشکر و قدردانی

از تمامی همکاران پژوهشکده‌ی زخم و ترمیم بافت یارا، سازمان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران که در انجام این مطالعه همکاری کردند، قدردانی و تشکر می‌شود.

References

- Mazurek L, Kus M, Jurak J, Rybka M, Kuczeriszka M, Stradczuk-Mazurek M, et al. Biomedical potential of alginate wound dressings - From preclinical studies to clinical applications: A review. *Int J Biol Macromol*. 2025;309(Pt 2):142908. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.142908 pmid: 40203913
- Hegde V, Uthappa UT, Altalhi T, Jung H-Y, Han SS, Kurkuri MD. Alginate based polymeric systems for drug delivery, antibacterial/microbial, and wound dressing applications. *Materials Today Communications*. 2022;33. doi: 10.1016/j.mtcomm.2022.104813
- Ilgin P, Ozay H, Ozay O. Synthesis and characterization of pH responsive alginate based-hydrogels as oral drug delivery carrier. *Journal of Polymer Research*. 2020;27(9). doi: 10.1007/s10965-020-02231-0
- Li YE. Sustainable Biomass Materials for Biomedical Applications. *ACS Biomater Sci Eng*. 2019;5(5):2079-2092. doi: 10.1021/acsbomaterials.8b01634 pmid: 33405711
- Gomez CG, Perez Lambrecht MV, Lozano JE, Rinaudo M, Villar MA. Influence of the extraction-purification conditions on final properties of alginates obtained from brown algae (*Macrocystis pyrifera*). *Int J Biol Macromol*. 2009;44(4):365-371. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2009.02.005 pmid: 19428468
- Pawar SN, Edgar KJ. Alginate derivatization: a review of chemistry, properties and applications. *Biomaterials*. 2012;33(11):3279-3305. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.01.007 pmid: 22281421
- Okolie CL, Mason B, Mohan A, Pitts N, Udenigwe CC. Extraction technology impacts on the structure-function relationship between sodium alginate extracts and their in vitro prebiotic activity. *Food Bioscience*. 2020;37. doi: 10.1016/j.fbio.2020.100672
- Torres ML, Fernandez JM, Dellatorre FG, Cortizo AM, Oberti TG. Purification of alginate improves its biocompatibility and eliminates cytotoxicity in matrix for bone tissue engineering. *Algal Research*. 2019;40. doi: 10.1016/j.algal.2019.101499
- Charoensiddhi S, Conlon MA, Vuaran MS, Franco CMM, Zhang W. Impact of extraction processes on prebiotic potential of the brown seaweed *Ecklonia radiata* by in vitro human gut bacteria fermentation. *Journal of Functional Foods*. 2016;24:221-230. doi: 10.1016/j.jff.2016.04.016
- Wang Y, Shen Z, Wang H, Song Z, Yu D, Li G, et al. Progress in Research on Metal Ion Crosslinking Alginate-Based Gels. *Gels*. 2024;11(1). doi: 10.3390/gels11010016 pmid: 39851986
- Donati I, Christensen BE. Alginate-metal cation interactions: Macromolecular approach. *Carbohydr Polym*. 2023;321:121280. doi: 10.1016/j.carbpol.2023.121280 pmid: 37739522
- Aderibigbe BA, Buyana B. Alginate in Wound Dressings. *Pharmaceutics*. 2018;10(2). doi: 10.3390/pharmaceutics10020042 pmid: 29614804
- Rezvani M, Amin M, Ng SF. Development and physicochemical characterization of alginate composite film loaded with simvastatin as a potential wound dressing. *Carbohydr Polym*. 2016;137:295-304. doi: 10.1016/j.carbpol.2015.10.091 pmid: 26686133
- Cai J, Chen X, Wang X, Tan Y, Ye D, Jia Y, et al. High-water-absorbing calcium alginate fibrous scaffold fabricated by microfluidic spinning for use in chronic wound dressings. *RSC Adv*. 2018;8(69):39463-39469. doi: 10.1039/c8ra06922k pmid: 35558052
- Kumar A, Sah DK, Rai Y, Yadav AK, Solanki PR, Ansari MS, et al. Granular Hemostatic Composite of Alginate, Calcium, and Zinc for Rapid and Effective Management of Post-Traumatic Hemorrhage. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2024;16(8):10565-10579. doi: 10.1021/acsami.3c15048 pmid: 38377563
- Ponsen AC, Proust R, Soave S, Mercier-Nome F, Garcin I, Combettes L, et al. A new hemostatic agent composed of Zn(2+)-enriched Ca(2+) alginate activates vascular endothelial cells in vitro and promotes tissue repair in vivo. *Bioact Mater*. 2022;18:368-382. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.01.049 pmid: 35415309
- Birca AC, Gherasim O, Niculescu AG, Grumezescu AM, Vasile BS, Mihaiescu DE, et al. Infection-Free and Enhanced Wound Healing Potential of Alginate Gels Incorporating Silver and Tannylated Calcium Peroxide Nanoparticles. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10). doi: 10.3390/ijms25105196 pmid: 38791232
- Kumar L, Brice J, Toberer L, Klein-Seetharaman J, Knauss D, Sarkar SK. Antimicrobial biopolymer formation from sodium

- alginate and algae extract using aminoglycosides. *PLoS One*. 2019;**14**(3):e0214411. [doi: 10.1371/journal.pone.0214411](#) [pmid: 30913239](#)
19. Li QQ, Xu D, Dong QW, Song XJ, Chen YB, Cui YL. Biomedical potentials of alginate via physical, chemical, and biological modifications. *Int J Biol Macromol*. 2024;**277**(Pt 4):134409. [doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.134409](#) [pmid: 39097042](#)
20. Schmidt J, Lee MK, Ko E, Jeong JH, DiPietro LA, Kong H. Alginate Sulfates Mitigate Binding Kinetics of Proangiogenic Growth Factors with Receptors toward Revascularization. *Mol Pharm*. 2016;**13**(7):2148-2154. [doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00905](#) [pmid: 26881299](#)
21. Barbu A, Neamtu B, Zahan M, Iancu GM, Bacila C, Miresan V. Current Trends in Advanced Alginate-Based Wound Dressings for Chronic Wounds. *J Pers Med*. 2021;**11**(9). [doi: 10.3390/jpm11090890](#) [pmid: 34575668](#)
22. Uthappa UT, Kurkuri MD, Kigga M. Nanotechnology Advances for the Development of Various Drug Carriers. Nanobiotechnology in Bioformulations. Nanotechnology in the Life Sciences 2019. p. 187-224.
23. Uthappa UT, Sriram G, Arvind OR, Kumar S, Ho Young J, Neelgund GM, et al. Engineering MIL-100(Fe) on 3D porous natural diatoms as a versatile high performing platform for controlled isoniazid drug release, Fenton's catalysis for malachite green dye degradation and environmental adsorbents for Pb²⁺ removal and dyes. *Applied Surface Science*. 2020;**528**. [doi: 10.1016/j.apsusc.2020.146974](#)
24. Uthappa UT, Sriram G, Brahmkhatri V, Kigga M, Jung H-Y, Altalhi T, et al. Xerogel modified diatomaceous earth microparticles for controlled drug release studies. *New Journal of Chemistry*. 2018;**42**(14):11964-11971. [doi: 10.1039/c8nj01238e](#)
25. Unagolla JM, Jayasuriya AC. Drug transport mechanisms and in vitro release kinetics of vancomycin encapsulated chitosan-alginate polyelectrolyte microparticles as a controlled drug delivery system. *Eur J Pharm Sci*. 2018;**114**:199-209. [doi: 10.1016/j.ejps.2017.12.012](#) [pmid: 29269322](#)
26. De Jong WH, Borm PJ. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *Int J Nanomedicine*. 2008;**3**(2):133-149. [doi: 10.2147/ijn.s596](#) [pmid: 18686775](#)
27. Alasvand N, Urbanska AM, Rahmati M, Saeidifar M, Gungor-Ozkerim PS, Sefat F, et al. Therapeutic Nanoparticles for Targeted Delivery of Anticancer Drugs. Multifunctional Systems for Combined Delivery, Biosensing and Diagnostics 2017. p. 245-259.
28. Das D, Pham HTT, Lee S, Noh I. Fabrication of alginate-based stimuli-responsive, non-cytotoxic, terpolymeric semi-IPN hydrogel as a carrier for controlled release of bovine albumin serum and 5-amino salicylic acid. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;**98**:42-53. [doi: 10.1016/j.msec.2018.12.127](#) [pmid: 30813044](#)
29. Bae YH, Park K. Targeted drug delivery to tumors: myths, reality and possibility. *J Control Release*. 2011;**153**(3):198-205. [doi: 10.1016/j.jconrel.2011.06.001](#) [pmid: 21663778](#)
30. Ibrahim OM, El-Deeb NM, Abbas H, Elmasry SM, El-Aassar MR. Alginate based tamoxifen/metal dual core-folate decorated shell: Nanocomposite targeted therapy for breast cancer via ROS-driven NF-kappaB pathway modulation. *Int J Biol Macromol*. 2020;**146**:119-131. [doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.12.266](#) [pmid: 31904460](#)
31. Pei M, Jia X, Zhao X, Li J, Liu P. Alginate-based cancer-associated, stimuli-driven and turn-on theranostic produg nanogel for cancer detection and treatment. *Carbohydr Polym*. 2018;**183**:131-139. [doi: 10.1016/j.carbpol.2017.12.013](#) [pmid: 29352868](#)
32. Uthappa UT, Kigga M, Sriram G, Ajeya KV, Jung H-Y, Neelgund GM, et al. Facile green synthetic approach of bio inspired polydopamine coated diatoms as a drug vehicle for controlled drug release and active catalyst for dye degradation. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2019;**288**. [doi: 10.1016/j.micromeso.2019.109572](#)
33. He S, Meng Q, Zhong S, Gao Y, Cui X. Sonochemical fabrication of reduction-responsive alginate-based nanocapsules with folate targeting for drug delivery. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2022;**639**. [doi: 10.1016/j.colsurfa.2022.128349](#)
34. Hashim AF, Hamed SF, Abdel Hamid HA, Abd-El Salam KA, Golonka I, Musial W, et al. Antioxidant and antibacterial activities of omega-3 rich oils/curcumin nanoemulsions loaded in chitosan and alginate-based microbeads. *Int J Biol Macromol*. 2019;**140**:682-696. [doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.08.085](#) [pmid: 31404604](#)
35. Rafiq M, Hussain T, Abid S, Nazir A, Masood R. Development of sodium alginate/PVA antibacterial nanofibers by the incorporation of essential oils. *Materials Research Express*. 2018;**5**(3). [doi: 10.1088/2053-1591/aab0b4](#)
36. Sanmartin-Santos I, Gándia-Llop S, Salesa B, Martí M, Lillelund Aachmann F, Serrano-Aroca Á. Enhancement of Antimicrobial Activity of Alginate Films with a Low Amount of Carbon Nanofibers (0.1% w/w). *Applied Sciences*. 2021;**11**(5). [doi: 10.3390/app11052311](#)
37. Dhivya G, Deepika K, Kavitha J, Kumari VN. Enriched content mining for web applications. 2015 International Conference on Innovations in Information, Embedded and Communication Systems (ICIIECS) 2015. p. 1-5.
38. Ma R, Wang Y, Qi H, Shi C, Wei G, Xiao L, et al. Nanocomposite sponges of sodium alginate/graphene oxide/polyvinyl alcohol as potential wound dressing: In vitro and in vivo evaluation. *Composites Part B: Engineering*. 2019;**167**:396-405. [doi: 10.1016/j.compositesb.2019.03.006](#)
39. Zhao X, Liu L, An T, Xian M, Luckanagul JA, Su Z, et al. A hydrogen sulfide-releasing alginate dressing for effective wound healing. *Acta Biomater*. 2020;**104**:85-94. [doi: 10.1016/j.actbio.2019.12.032](#) [pmid: 31901456](#)
40. Ehterami A, Salehi M, Farzamfar S, Samadian H, Vaez A, Sahraeyma H, et al. A promising wound dressing based on alginate hydrogels containing vitamin D3 cross-linked by calcium carbonate/d-glucono-delta-lactone. *Biomed Eng Lett*. 2020;**10**(2):309-319. [doi: 10.1007/s13534-020-00155-8](#) [pmid: 32431957](#)
41. Bakhsheshi-Rad HR, Hadisi Z, Ismail AF, Aziz M, Akbari M, Berto F, et al. In vitro and in vivo evaluation of chitosan-alginate/gentamicin wound dressing nanofibrous with high antibacterial performance. *Polymer Testing*. 2020;**82**. [doi: 10.1016/j.polymertesting.2019.106298](#)
42. Ambrogi V, Pietrella D, Donnadio A, Latterini L, Di Michele A, Luffarelli I, et al. Biocompatible alginate silica supported silver nanoparticles composite films for wound dressing with antibiofilm activity. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020;**112**:110863. [doi: 10.1016/j.msec.2020.110863](#) [pmid: 32409034](#)
43. Wang T, Wang J, Wang R, Yuan P, Fan Z, Yang S. Preparation and properties of ZnO/sodium alginate bi-layered hydrogel films as novel wound dressings. *New Journal of Chemistry*. 2019;**43**(22):8684-8693. [doi: 10.1039/c9nj00402e](#)
44. Zhu Y, Yan Y, Zhang Y, Zhang Y. EHSO: Evolutionary Hybrid Sampling in overlapping scenarios for imbalanced learning. *Neurocomputing*. 2020;**417**:333-346. [doi: 10.1016/j.neucom.2020.08.060](#)
45. Gp R, Mr R. Strontium ion cross-linked alginate-g-poly (PEGMA) xerogels for wound healing applications: in vitro studies. *Carbohydr Polym*. 2021;**251**:117119. [doi: 10.1016/j.carbpol.2020.117119](#) [pmid: 33142654](#)
46. Pakolpakçıl A, Osman B, Göktalay G, Özer ET, Şahan Y, Becerir B, et al. Design and in vivo evaluation of alginate-based pH-sensing electrospun wound dressing containing anthocyanins. *Journal of Polymer Research*. 2021;**28**(2). [doi: 10.1007/s10965-020-02400-1](#)
47. Diniz FR, Maia R, Rannier L, Andrade LN, M VC, da Silva CF, et al. Silver Nanoparticles-Composing Alginate/Gelatine Hydrogel Improves Wound Healing In Vivo. *Nanomaterials (Basel)*. 2020;**10**(2). [doi: 10.3390/nano10020390](#) [pmid: 32102229](#)

48. Koehler J, Brandl FP, Goeperich AM. Hydrogel wound dressings for bioactive treatment of acute and chronic wounds. *European Polymer Journal*. 2018;**100**:1-11. doi: [10.1016/j.eurpolymj.2017.12.046](https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2017.12.046)
49. Rashaan ZM, Krijnen P, Kwa KAA, van der Vlies CH, Schipper IB, Breederveld RS. Flaminal(R) versus Flamazine(R) in the treatment of partial thickness burns: A randomized controlled trial on clinical effectiveness and scar quality (FLAM study). *Wound Repair Regen*. 2019;**27**(3):257-267. doi: [10.1111/wrr.12699](https://doi.org/10.1111/wrr.12699) pmid: 30675745
50. Reynolds T. A clinical evaluation of Algivon® Plus manuka honey dressings for chronic wounds 2017.