



## Preparation and Characterization of an Injectable Thermosensitive Pluronic F127 Hydrogel for Targeted Drug Delivery in Cancer Treatment

Mahtab Farzaneh<sup>1</sup>, Sayed Ali Hassanzadeh-Tabrizi<sup>2\*</sup>, Nader Mokhtarian<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Master of Biomedical Engineering Graduate, Institute of Manufacturing Engineering and Industrial Technologies, Na.C, Islamic Azad University, Najafabad, Isfahan, Iran.

<sup>2</sup> Professor, Institute of Manufacturing Engineering and Industrial Technologies, Na.C, Islamic Azad University, Najafabad, Isfahan, Iran.

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Chemical Engineering, Shahreza Branch, Islamic Azad University, Shahreza, Isfahan, Iran.

\*Corresponding Author's Email: [hassanzadeh@iau.ac.ir](mailto:hassanzadeh@iau.ac.ir), [hassanzadeh@pmt.iaun.ac.ir](mailto:hassanzadeh@pmt.iaun.ac.ir) (Sayed Ali Hassanzadeh-Tabrizi)

### Paper History:

Received: 2025-02-05

Revised: 2025-03-12

Accepted: 2025-05-26

### Keywords:

Hydrogel,  
Doxorubicin,  
F127,  
Cancer,  
Temperature Sensitive,

**Abstract** In this study, an injectable hydrogel made from Pluronic F127 containing Doxorubicin (DOX), with thermosensitive properties for localized drug delivery, was prepared using the cold method. The effects of hydrogel concentration on gelation temperature and viscosity, as well as the effect of temperature on drug release rate, were investigated. Different concentrations of F127 hydrogel were evaluated for viscosity and other characteristics, and Doxorubicin release was studied at body temperature (37°C) and tumor temperature (43°C). The optimal concentration of F127 hydrogel was selected as 20% w/v, and its rheological and drug release properties were examined. The hydrogel was characterized using Fourier Transform Infrared (FTIR) and X-Ray Diffraction (XRD), and examined through Field Emission Scanning Electron Microscopy with Electrophoretic Light Scattering (FE-SEM/EDS). The drug release assay results indicated successful Doxorubicin release at both temperatures. The release increased by 18-20% with temperature rise, which is significant for malignant tumor treatment. The MTT assay results showed that the drug-containing hydrogel reduced cancer cell viability, with only 32% of the cells surviving after 72 hours in culture.



<https://doi.org/10.30501/jamt.2025.504800.1318>

URL: [https://www.jamt.ir/article\\_221721.html](https://www.jamt.ir/article_221721.html)

## 1. INTRODUCTION

Cancer is a fatal disease that affects a large number of people worldwide and has attracted considerable attention in recent decades. This disease occurs when a person's cells grow uncontrollably and migrate to other areas of the body. Current treatment methods, including surgery, chemotherapy, and radiotherapy, have played an effective role in increasing patient survival. However, these methods have numerous side effects that are often problematic for patients. Chemotherapy, one of the most common methods, involves the administration of anticancer drugs either orally or by injection. In this method, the drug enters the bloodstream directly and penetrates all tissues and organs, which leads to severe side effects such as hair loss, nausea and vomiting, and immune system suppression. In addition, these treatments can interfere with the treatment process and reduce its ineffectiveness, as the drug diffuses throughout the bloodstream and its concentration in the tumor tissue decreases. Therefore, the treatment must be repeated and prolonged, which in turn increases the side effects (Abbas et al., 2018). In this regard, developing a system that can deliver drugs directly and locally to cancer tumors can be an effective alternative. The use of nanoparticles, liposomes, micelles, etc., has attracted the attention of researchers. For example, nanoparticles have been shown to improve the gene therapy process (Moniri et al., 2022). Recent research suggests that one of the best options for designing such drug delivery

systems is temperature-sensitive injectable hydrogels, which can overcome the limitations of conventional methods and deliver drugs specifically to tumors (Sung et al., 2020). According to the results of numerous studies, temperature-sensitive hydrogels, one of the newest and most promising drug delivery systems, enable the localized release of chemotherapy drugs and at the exact tumor site due to their properties such as swelling and phase change at specific temperatures. For example, in a study conducted by Kazemi et al. (2022), the construction of an injectable, temperature-sensitive hydrogel scaffold made of chitosan/gelatin and glycerol phosphate was investigated. Owing to its high conductivity, this hydrogel increases the transmission of electrical pulses and accelerates the process of cardiac cell growth and cardiac tissue formation (Kazemi et al., 2022). These hydrogels can release drugs as temperature increases and therefore appear to be particularly useful in treating certain cancers, including high-temperature tumors (Norouzi et al., 2016). In addition to the benefits mentioned above, use of such hydrogels reduces the systemic circulation of the drug as well as the dose and frequency of administration. Cancerous tumors generally exhibit higher temperatures compared to healthy tissues (37°C), with temperatures in some tumors rising to 42°C. Pluronic F127 (also known as poloxamer) is a triblock copolymer composed of hydrophobic propylene oxide (PPO) and hydrophilic ethylene oxide (PEO). Since PF127 possesses both

Please cite this article as: Farzaneh, M., Hassanzadeh Tabrizi, S. & Mokhtarian, N. (2025). Preparation and Characterization of an Injectable Thermosensitive Pluronic F127 Hydrogel for Targeted Drug Delivery in Cancer Treatment. *Journal of Advanced Materials and Technologies*, Vol. 14, No. 1, 28-42. [In Persian]. <https://doi.org/10.30501/jamt.2025.504800.1318>.



hydrophilic and hydrophobic properties, it can form a gel in aqueous solutions at a Critical Micelle Concentration (CMC). Therefore, this study can be used as an effective step toward developing smart and targeted drug delivery systems in cancer treatment, especially for cancers characterized by high tumor temperatures.

## 2. MATERIALS AND METHODS

Preparation of this hydrogel is generally carried out using either a hot or cold method. In this study, the desired hydrogel was prepared using the cold method. Briefly, to obtain about 6 g of gel with a w/v concentration of 20%, 1 g of F127 powder was dissolved in 5 ml of ultrapure distilled water. First, the powder was slowly added to the water in two stages and then stirred in an ice bath for 1 hour. To prepare hydrogels with different concentrations, the amount of F127 powder was kept constant, and varying the amount of water allowed for the preparation of lower or higher concentrations. For drug loading, a solution containing 0.002 mg of doxorubicin (DOX) was prepared in 4 ml of deionized water (equivalent to 500 ppm). After complete dissolution, the DOX solution was placed in an ice bath, and 1 g of Pluronic F127 powder was added to the solution to obtain a hydrogel with a w/v concentration of 20%.

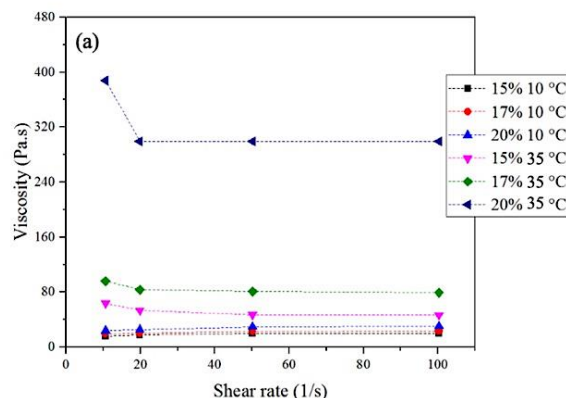
To characterize the F127 hydrogel, FTIR spectroscopy was performed on the pure F127 dry hydrogel and F127 powder using a Jasco 6300 spectrometer (Japan). The microstructures and morphology of the F127 hydrogel were observed using Field Emission Scanning Electron microscopy equipped with Electrophoretic Light Scattering (FE-SEM/EDS), MIRA TESCAN model. The crystal structures of F127 were examined using X-Ray Diffraction (XRD) from  $20^\circ$  to  $80^\circ$  ( $2\theta$ ) with monochromatic Cu K $\alpha$  radiation ( $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ ) and a scan rate of  $2^\circ/\text{min}$ .

## 3. RESULTS AND DISCUSSION

In XRD, the main peaks of F127 at  $23.35$  and  $18.38$  degrees indicate the relative crystalline structure of F127, while the smaller peaks indicate the minor amorphous phases in the sample. The FESEM images show the irregular and heterogeneous structure of the F127 hydrogel, indicating the presence of pores that facilitate fluid exchange. The results of EDS analysis also confirm carbon and oxygen as the main components of the F127 hydrogel. Viscometry results also show that the viscosity of the hydrogel increases with increasing concentration and temperature. At higher temperatures ( $35^\circ\text{C}$ ), F127 molecules transform into micelles and exhibit pseudoplastic behavior. This phenomenon is consistent with the findings from other studies, which show that the appropriate viscosity for the injection process ranges between  $30$ - $100 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ , while the minimum viscosity required for hydrogel stability in the body is  $400 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ . These results align with studies investigating the rheological behavior of F127 hydrogels under different conditions (Figure 1).

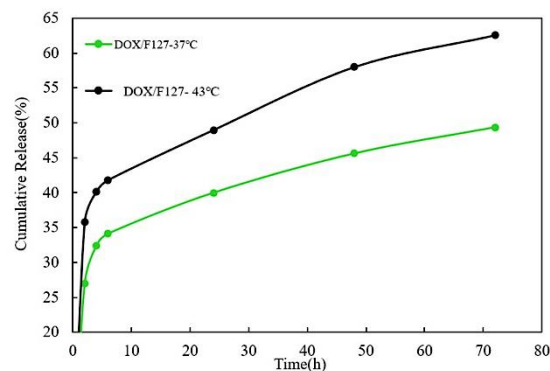
Moreover, the effect of different concentrations of F127 hydrogel on the gelation temperature and tube inversion test was investigated. The results showed that increasing the F127 concentration led to a decrease in the gelation temperature and, consequently, a decrease

in Liquid Critical Solution Temperature (LCST). In addition, incorporation of Doxorubicin (DOX) to F127 did not significantly affect gelation behavior. F127 hydrogels transform from a dispersed micelle state to a dense, three-dimensional hydrogel network structure as the temperature increases, which is influenced by temperature and hydrophobic interactions between polymer chains.



**Figure 1.** Viscometry test diagram of pure F127 hydrogel at different temperatures

The low viscosity of the hydrogel in the solid state allows for therapeutic applications such as injection. After injection, at body temperature, a pseudoplastic property is formed, and the drug release is ensured. Doxorubicin absorption and release experiments showed that the drug release increases upon increasing temperature and is higher at  $43^\circ\text{C}$  than at  $37^\circ\text{C}$ . This is attributed to the physical and structural characteristics of the hydrogel at different temperatures (Figure 2).



**Figure 2.** Doxorubicin release in a period of 72 hours at normal body temperature and at the temperature of malignant tumors

## 4. CONCLUSION

In this study, a thermosensitive injectable hydrogel made of Pluronic F127 was successfully fabricated to carry doxorubicin for tumor treatment. The results confirmed the successful dispersion of DOX in the Pluronic F127 hydrogel. The F127 gel was characterized using FE-SEM/EDS, XRD, FTIR, viscometry, and UV-vis spectroscopy. Contact between F127 gels and OVCAR3 cells showed no toxicity, while the addition of DOX to the hydrogel decreased the viability of cancer cells. The results of the drug release assay demonstrated that 50% of the drug inside the gel was released when exposed to normal body temperature ( $37^\circ\text{C}$ ), and when

the system temperature was increased to 43°C (tumor temperature), the drug release rate rose to about 75%. These results confirmed that the produced DOX/F127 can be used as a promising agent for targeted and localized drug delivery applications.

## 5. ACKNOWLEDGEMENT

The authors would like to express their gratitude to Islamic Azad University of Najafabad for its support for conducting this research.

## REFERENCES

1. Abbas, Z., & Rehman, S. (2018). An overview of cancer treatment modalities. *Neoplasia*, 1, 139-157. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.76558>
2. Kazemi, M., Chogan., F., Rezayan., A. H., Mehdiavaz Aghdam., R., & Ahmadi Tafti, S. H. (2022). Injectable Thermosensitive Hydrogel (Chitosan/Gelatin/ $\beta$ -Glycerol Phosphate) Reinforced with Polyaniline/Carboxylated Carbon Nanotube/Gelatin Containing Stem Cells for Cardiac Tissue Engineering. *Journal of Advanced Materials and Technologies (JAMT)*, 11(2), 71-87. [In Persian]. <https://doi.org/10.30501/jamt.2023.311513.1199>
3. Moniri Javadhesari, S., Jabraili, M., Koochi, M. (2022). A Review on the Application of Nanoparticles for Targeted Gene Delivery. *Advanced Ceramics Progress*, 8(1), 44-55. <https://doi.org/10.30501/acp.2022.345741.1091>
4. Norouzi, M., Nazari, B., & Miller, D. W. (2016). Injectable hydrogel-based drug delivery systems for local cancer therapy. *Drug discovery today*, 21(11), 1835-1849. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.07.006>
5. Sung, Y. K., & Kim, S. W. (2020). Recent advances in polymeric drug delivery systems. *Biomaterials Research*, 24(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s40824-020-00190-7>



مقاله‌ی کامل پژوهشی

تولید و مشخصه‌یابی هیدروژل حساس به دما و قابل تزریق پلارونیک F127 برای کاربرد ره‌ایش هدفمند دارو در درمان سرطان

مهتاب فرزانه<sup>۱</sup>، سیدعلی حسن‌زاده تبریزی<sup>۲\*</sup>، نادر مختاریان<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> کارشناسی ارشد، دانشکده مهندسی ساخت و فناوری‌های صنعتی، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، اصفهان، ایران

<sup>۲</sup> استاد، دانشکده مهندسی ساخت و فناوری‌های صنعتی، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، اصفهان، ایران

<sup>۳</sup> استادیار، گروه مهندسی شیمی، واحد شهرضا، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرضا، اصفهان، ایران

**چکیده** در این مطالعه، یک هیدروژل قابل تزریق از جنس Pluronic F127 حاوی دوکسوروبیسین (DOX) با خواص حساسیت به دما برای دارورسانی در محل و موضعی تهیه شد. هیدروژل به «روش سرد» تهیه شد و تأثیر غلظت هیدروژل بر دمای ژل شدن و ویسکوزیته و تأثیر دما بر میزان ره‌ایش دارو بررسی شد. غلظت‌های گوناگون هیدروژل F127 از نظر ویسکوزیته و سایر ویژگی‌ها و ره‌ایش دوکسوروبیسین در دمای طبیعی بافت بدن (۳۷ درجه‌ی سلسیوس) و در دمای تومور سرطانی (۴۳ درجه‌ی سلسیوس) بررسی شد. غلظت بهینه‌ی هیدروژل F127 معادل ۲۰ درصد وزنی حجمی انتخاب و خواص رئولوژیکی و ره‌ایش داروی آن بررسی شد. هیدروژل F127 با مادون قرمز تبدیل فوریه (FTIR) و پراش پرتو ایکس (XRD) مشخصه‌یابی شد و با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی با تابش پراکندگی انرژی (FE-SEM/EDS) بررسی شد. نتایج آزمون ره‌ایش دارو حاکی از ره‌ایش موفق دوکسوروبیسین در هر دو دما بود. نتایج نشان می‌دهد که مقدار دوکسوروبیسین آزاد شده با افزایش دما حدود ۱۸-۲۰ درصد افزایش می‌یابد که برای درمان تومورهای بدخیم مهم است. نتایج آزمون MTT همچنین نشان می‌دهد که هیدروژل حاوی دارو باعث کاهش زنده ماندن سلول‌های سرطانی می‌شود و تنها ۳۲ درصد از سلول‌ها پس از ۷۲ ساعت در محیط کشت زنده مانده‌اند.

تاریخچه‌ی مقاله:

ثبت اولیه: ۱۴۰۳/۱۱/۱۷

بازنگری: ۱۴۰۳/۱۲/۲۲

پذیرش قطعی: ۱۴۰۴/۰۳/۰۵

کلیدواژه‌ها:

هیدروژل،

دوکسوروبیسین،

F127،

سرطان،

حساس به دما



<https://doi.org/10.30501/jamt.2025.504800.1318>

URL: [https://www.jamt.ir/article\\_221721.html](https://www.jamt.ir/article_221721.html)

۱- مقدمه

امر به بروز عوارض شدیدی از جمله ریزش مو، تهوع و استفراغ، ضعف سیستم ایمنی و غیره منجر می‌شود. علاوه‌براین، این روش‌های درمانی می‌توانند روند درمان را مختل کنند، چراکه دارو در سراسر جریان خون پخش می‌شود و تمرکز آن در بافت تومور کاهش می‌یابد. بنابراین، درمان به تکرار و استمرار بیشتری نیاز خواهد داشت که خود باعث تشدید عوارض جانبی می‌شود (Abbas & Rehman, 2018). به همین دلیل، توسعه‌ی سیستمی که بتواند دارو را مستقیم و هدفمند به تومورهای سرطانی منتقل کند می‌تواند راه‌حل مؤثری به شمار رود. محققان تاکنون به استفاده از نانوذرات، لیپوزوم‌ها، مایسل‌ها و غیره توجه کرده‌اند؛

سرطان یکی از بزرگ‌ترین تهدیدات زیست بشر است که در دهه‌های اخیر توجه بسیاری را به خود جلب کرده است. درمان‌های کنونی از جمله جراحی، شیمی‌درمانی و رادیوتراپی در افزایش بقای بیماران بسیار مؤثر بوده‌اند. با این حال، این روش‌ها عوارض جانبی متعددی به همراه دارند که اغلب برای بیماران مشکل‌ساز است. شیمی‌درمانی، که یکی از رایج‌ترین روش‌ها است، به معنای مصرف داروهای ضدسرطان به صورت خوراکی یا تزریقی است. در این روش، دارو مستقیماً وارد جریان خون می‌شود و به تمامی بافت‌ها و اعضای بدن نفوذ می‌کند، که این

عهده‌دار مکاتبات: سیدعلی حسن‌زاده تبریزی

نشانی: دانشکده مهندسی ساخت و فناوری‌های صنعتی، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران

پیام نگار: hassanzadeh@iau.ac.ir

برای مثال، نانوذرات توانسته‌اند به‌خوبی در روند ژن‌درمانی بهبود ایجاد کنند ([Moniri Javadhesari et al., 2022](#)). اما تحقیقات اخیر حاکی از آن است که یکی از بهترین گزینه‌ها برای طراحی این‌گونه سیستم‌های دارورسانی هیدروژل‌های قابل تزریق حساس به دما هستند که می‌توانند بر این محدودیت‌ها غلبه و دارو را به‌طور هدفمند به تومورها منتقل کنند ([Sung & Kim, 2020](#)). هیدروژل‌های حساس به دما در دهه‌ی اخیر بسیار مورد توجه محققان حوزه‌ی بیومتریال قرار گرفته‌اند و در انواع وسیعی از کاربردهای درمانی مانند ترمیم زخم، داربست‌های مهندسی بافت و رهایش دارو به کار رفته‌اند. برای مثال، در مطالعه‌ی کاظمی و همکاران (2022)، ساخت داربست هیدروژلی قابل تزریق و حساس به دما از جنس کیتوسان/ژلاتین و گلیسرول فسفات بررسی شد. این هیدروژل، به‌دلیل دارا بودن خواص هدایت‌پذیری و رسانایی بالا، انتقال پالس‌های الکتریکی را افزایش می‌دهد و موجب تسریع در فرایند رشد سلول‌های قلبی و ایجاد بافت قلبی می‌شود ([Kazemi et al., 2022](#)).

بر اساس نتایج تحقیقات متعدد، هیدروژل‌های حساس به دما، که یکی از جدیدترین و امیدوارکننده‌ترین سیستم‌ها برای انتقال داروها هستند، به‌دلیل ویژگی‌هایی همچون تورم و تغییر فاز در دماهای خاص، این امکان را فراهم می‌آورند که داروهای شیمی‌درمانی به‌طور موضعی و در محل دقیق تومور رهایش شوند. این هیدروژل‌ها با افزایش دما قادر به آزادسازی دارو از ساختار خود هستند و، به همین دلیل، در درمان سرطان‌های خاص، از جمله تومورهای با دمای بالا، بسیار مفید به نظر می‌رسند ([Norouzi et al., 2016](#); [Hosseinkhani, 2022](#)). علاوه بر موارد فوق، بهره‌گیری از این هیدروژل‌ها موجب می‌شود که گردش خون سیستمیک دارو کاهش یابد و دوز دارو و تعداد دفعات تجویز آن نیز کمتر شود. تومورهای سرطانی عموماً دمایی بالاتر از بافت‌های سالم بدن (۳۷ درجه‌ی سلسیوس) دارند و در برخی از تومورها این افزایش دما تا حد ۴۲ درجه‌ی سلسیوس می‌رسد. دمای بالاتر تومور، در مقایسه با بافت‌های طبیعی، نتیجه‌ی ترکیبی از چندین فرایند فیزیولوژیک است. این فرایندها شامل متابولیسم بالا، گلوکولیز هوازی، اختلالات در جریان خون و رگ‌زایی، ایجاد التهاب، تغییرات در خون‌رسانی و تأمین اکسیژن است که مستقیم یا غیرمستقیم به تولید گرما و افزایش دمای ناحیه‌ی تومور منجر می‌شوند ([Vaupel & Mayer, 2007](#)).

هیدروژل‌های حساس به دما می‌توانند گزینه‌ای مناسب برای رهایش داروی ضدسرطان برای درمان تومورها به شمار روند. در بسیاری از مطالعات گذشته، هیدروژل‌های حساس به دما بررسی شده‌اند. هیدروژل‌ها به دو دسته‌ی کلی سنتزی و طبیعی تقسیم می‌شوند. استفاده از پلیمرهای طبیعی در هیدروژل‌ها برای کاربردهای زیست‌پزشکی به‌دلیل زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری و غیرسمی بودن آن‌ها سودمند است، اما داشتن ویژگی‌هایی از جمله فرایند ساخت دشوار، خواص و مقاومت مکانیکی ناکافی و مشکلاتی از این قبیل استفاده از هیدروژل‌های طبیعی را تا حدودی محدود کرده و توجه‌ها را به سمت هیدروژل‌های متشکل از پلیمرهای مصنوعی سوق داده است ([Phutane et al., 2023](#)). پلیمرهای مصنوعی اکثراً آب‌گریز هستند و پیوندهای کووالانسی قوی در ماتریس خود دارند که استحکام مکانیکی، عمر مفید و قابلیت جذب آن‌ها را بهبود می‌بخشد.

هیدروژل‌هایی مانند کیتوسان و آلژینات، که از هیدروژل‌های طبیعی هستند، به‌دلیل خواص زیست‌سازگاری بالا و هزینه‌ی پایین، در درمان‌های پزشکی کاربرد فراوانی داشته‌اند ([Abedini et al., 2018](#); [Hosseinkhani, 2019](#)). برای مثال، در پژوهش عبادی و همکاران (2025)، نوعی هیدروژل بر پایه‌ی پلی‌ساکارید طبیعی حاوی کورکومین تولید شد. نتایج نشان داد که خواص ضدالتهابی کورکومین پتانسیل هیدروژل برای درمان بیماری‌های پرپودنتال را ایجاد می‌کند ([Ebadi et al., 2025](#)). اما، همان‌طور که ذکر شد، هیدروژل‌های سنتزی مانند پلارونیک F127، به‌دلیل قابلیت تنظیم خواص مکانیکی و ساختارهای خاص، توجه بیشتری به خود جلب کرده‌اند. تحقیقات ثابت کرده است که این پلیمرها با ویژگی‌های منحصربه‌فرد خود قادر هستند داروها را به‌طور هدفمند به محل تومور منتقل کنند و درعین‌حال به‌دلیل تغییر فاز در دماهای گوناگون می‌توانند فرایند آزادسازی دارو را کنترل کنند ([Hosseinkhani, 2019](#)). پلارونیک F127 (که با نام پولوکسامر نیز شناخته می‌شود) نوعی کوپلیمر سه بلوکی است که از اکسید پروپیلن (PPO) آب‌گریز و اکسید اتیلن (PEO) آب‌دوست تشکیل شده است. از آنجاکه PF127 هر دو ویژگی آب‌دوستی و آب‌گریزی را دارد، می‌تواند در محلول‌های آبی و

می‌کنند (Fan et al., 2020; Chen et al., 2021). پژوهش‌های اخیر این واقعیت را اثبات کرده است که استفاده از هیدروژل‌های پلارونیک F127 به دلیل ویژگی‌های منحصربه‌فرد مانند قابلیت تنظیم خواص مکانیکی و رهایش کنترل‌شده‌ی دارو می‌تواند به کاهش عوارض جانبی شیمی‌درمانی کمک کند و اثربخشی درمان را بهبود بخشد. برای مثال، در پژوهش پوسو و همکاران (2024)، نوعی هیدروژل تزریقی مبتنی بر Pluronic F127 و کیتوسان در ترکیب با اکسید گرافن برای درمان فتوترمال سرطان پستان و فعالیت ضدباکتریایی توسعه یافت. این هیدروژل قابلیت تزریق خوب، ژل شدن درجا و سازگاری سلولی بالایی داشت و، پس از تابش نور نزدیک به مادون قرمز، گرمایش فتوترمال باعث کاهش قابل توجه زنده ماندن سلول‌های سرطانی و باکتری‌ها شد (Pouso et al., 2024).

در پژوهشی دیگر، ون و همکاران (2020) به نوعی هیدروژل حساس به حرارت برای درمان هدفمند آسیب سرطان سلولی پیشرفته<sup>۵</sup> (HCC) از طریق تجویز داخل صفاقی پرداخته‌اند. سیستم دارویی ترکیبی از میکروسفرهای رسوراترول و سپس پلاتین در هیدروژل Pluronic F127 بوده که فعالیت ضدتوموری قابل توجهی را نشان می‌دهد و باعث کاهش آسیب، تکثیر سلول‌های تومور و افزایش بقا در مدل موش می‌شود (Wen et al., 2020).

اما باوجود این اکثر مطالعات تمرکز بیشتری بر خواص مکانیکی و زیستی هیدروژل‌ها دارند، درحالی‌که هنوز چالش‌هایی در زمینه‌ی رهایش دارو و پایداری سیستم‌های دارورسانی وجود دارد. همچنین، اکثر مطالعات تنها به بررسی رهایش دارو در دمای طبیعی بدن پرداخته‌اند و تأثیر دمای تومور در رهایش دارو به‌طور ویژه بررسی نشده است.

بر این اساس، پژوهش‌های جدید باید به دنبال بهینه‌سازی دمای ژل شدن و کنترل دقیق رهایش دارو باشند تا، علاوه بر کاهش عوارض جانبی، درمان‌های سریع و مؤثری ارائه دهند. با توجه به نقاط ضعف و چالش‌های موجود در مطالعات قبلی، پژوهش حاضر می‌تواند کمک شایانی به حل مشکلات موجود در سیستم‌های دارورسانی هدفمند و هوشمند در درمان سرطان

در غلظت بحرانی مایسل (CMC)<sup>۱</sup> به صورت ژل درآید. مطالعات نشان داده است که، با افزایش دما، CMC کاهش می‌یابد و، به تبع آن، تعداد مایسل‌ها افزایش می‌یابد و مایسل‌ها به هم می‌پیوندند و به فرم ژل تبدیل می‌شوند. این پدیده نشان‌دهنده‌ی تغییر فاز PF127 از حالت محلول به ژل در نتیجه‌ی تغییرات دما در محیط است. در واقع، این جدایش فازی زمانی رخ می‌دهد که دمای محلول پلیمری بیشتر یا کمتر از دمای خاصی (دمای انحلال بحرانی (CST)<sup>۲</sup> باشد. برهم‌کنش‌های آب‌گریز بین زنجیره‌های پلیمری عامل این جدایش فازی هستند که باعث می‌شوند پلیمرها به‌طور خودکار موتناژ و در محلول آبی جمع شوند تا یک هیدروژل تشکیل دهند. دماهای LCST<sup>۳</sup> و UCST<sup>۴</sup> به ترتیب دمای انحلال بحرانی پایین و بالا را در طول جدایش فازی نشان می‌دهند. LCST به دمای انحلال بحرانی پایین اشاره دارد که، در آن، پلیمرهای حساس به دما تحت یک انتقال فاز قرار می‌گیرند و می‌توانند حل شوند. در دماهای بالاتر از LCST، مولکول‌ها از محلول رسوب می‌کنند و انتقال فاز سل-ژل را نشان می‌دهند. UCST به دمای انحلال بحرانی بالا اشاره دارد که، در این دما، انتقال فاز پلیمرهای حساس به دما رخ می‌دهد و در دماهای پایین‌تر نمی‌توان آن‌ها را حل کرد. در واقع، این پلیمرها در دماهای بالاتر از UCST حل می‌شوند (Singla et al., 2022). پلیمرهای حساس به دما، که دارای LCST هستند، می‌توانند هیدروژل‌هایی با دمای انحلال نزدیک به دمای بدن تشکیل دهند. به همین دلیل، این پلیمرها در کاربردهای زیست‌پزشکی امیدوارکننده به نظر می‌رسند. در دمای LCST، انقباض شروع می‌شود و ماده به حالت آب‌گریز و نامحلول درمی‌آید و هیدروژل تشکیل می‌شود. به بیانی دقیق‌تر، پلیمرها انتقال فاز از محلول به نامحلول را در حدود دمای بحرانی نشان می‌دهند (Salama, 2021). گروه پلی‌پروپیلن اکساید آب‌گریز در مایسل‌های پولوکسامر با گرم شدن هیدروژل‌های F127 باعث خشک شدن و افزایش ویسکوزیته می‌شود که نشان‌دهنده‌ی تماس مایسل‌ها با یکدیگر و تشکیل ساختار شبکه‌ای است که در نهایت به تشکیل هیدروژل منجر می‌شود. با افزایش دما از دمای بحرانی پایین‌تر، محلول‌های آبی انتقال سل-ژل را تجربه

1. Critical micelle concentration  
2. Critical Solution Temperature  
3. Lower critical solution temperature  
4. Upper critical solution temperature  
5. Hepatocellular Carcinoma

شد تا هیدروژل با غلظت ۲۰ درصد وزنی حجمی حاصل شود (Tanga et al., 2023).

## ۲-۳- مشخصه‌یابی

برای ارزیابی و مشخصه‌یابی هیدروژل F127، طیف‌سنجی FTIR برای هیدروژل خشک F127 خالص و پودر F127 با استفاده از دستگاه طیف‌سنجی Jasco 6300 ساخت کشور ژاپن انجام شد. تمام نمونه‌ها با پودر خالص پتاسیم برومید (KBr) مخلوط شدند. این مخلوط‌ها به پودرهای ریز تبدیل شدند و در دستگاه پرس مکانیکی فشرده شدند تا گوی‌های شفاف تولید شوند. یک گوی خالص KBr برای پس‌زمینه استفاده شد. طیف FTIR از  $500\text{ cm}^{-1}$  تا  $4000\text{ cm}^{-1}$  با وضوح  $4\text{ cm}^{-1}$  ثبت شد. میکروساختارها و اشکال هیدروژل F127 با استفاده از میکروسکوپ الکترونی میدانی با تابش پراکندگی انرژی (FE-SEM/EDS)، مدل MIRA TESCAN، مشاهده شدند. ساختارهای بلوری F127 با استفاده از دستگاه پراش پرتو ایکس (XRD) از  $20^\circ$  تا  $80^\circ$  ( $2\theta$ ) با تابش مونوکروماتیک  $\text{Cu K}\alpha$  ( $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$ ) و سرعت اسکن  $2^\circ$  / دقیقه اندازه‌گیری شدند (دستگاه پراش پرتو ایکس D8 ADVANCE، برکر، آلمان).

## ۲-۴- خواص رئولوژیکی و آزمون وارونگی تیوب

برای بررسی تأثیر غلظت‌های مختلف هیدروژل F127 بر دمای انتقال فاز، و همچنین به‌منظور بررسی تأثیر اثر افزودن دارو به هیدروژل بر دمای ژل شدن آن، آزمون وارونگی تیوب انجام شد. برای این آزمایش، هیدروژل‌هایی با غلظت‌های بین ۱۲/۵-۲۷ درصد وزنی حجمی مطابق روش مذکور تهیه شد. افزایش دمای کنترل‌شده به میزان ۵ درجه‌ی سلسیوس در هر مرحله از ۵۸-۶ درجه‌ی سلسیوس به هر نمونه اعمال شد. در هر مرحله، دما به میزان ۵ درجه‌ی سلسیوس افزایش یافت، دمای مورد نظر به مدت ۵ دقیقه ثابت نگه داشته شد و سپس لوله معکوس شد تا انتقال فاز به‌طور بصری بررسی شود.

همچنین، برای بررسی تأثیر غلظت هیدروژل F127 و دمای ژل بر مقدار ویسکوزیته، آزمون ویسکومتری هیدروژل‌های خالص F127 در سه غلظت مختلف (۱۵، ۱۷، ۲۰ درصد وزنی حجمی) و در دو دمای متفاوت ۱۰ و ۳۵ درجه‌ی سلسیوس انجام شد. نمونه‌ها در چهار نرخ برش  $10^1$ ،  $20$ ،  $50$  و  $100$  و

در نهایت، هدف این پژوهش طراحی نوعی هیدروژل حساس به دما از جنس پلارونیک F127 و بررسی تأثیرات غلظت‌های گوناگون این هیدروژل بر رهایش داروی دوکسوروبیسین در دمای طبیعی بدن و دمای تومور است. از این رو، این تحقیق می‌تواند به‌عنوان گامی مؤثر در جهت توسعه‌ی سیستم‌های دارورسانی هوشمند و هدفمند در درمان سرطان، به‌ویژه سرطان‌هایی که در آن‌ها دمای تومور بالا است، استفاده شود.

## ۲- مواد و روش تحقیق

### ۲-۱- مواد

پودر پلارونیک F127 با وزن مولکولی متوسط  $12600\text{ g/mol}$  از شرکت Sigma-Aldrich (St. Louis, USA) و داروی دوکسوروبیسین هیدروکلراید از شرکت (DOX, Actoverco company, Iran) تهیه شد.

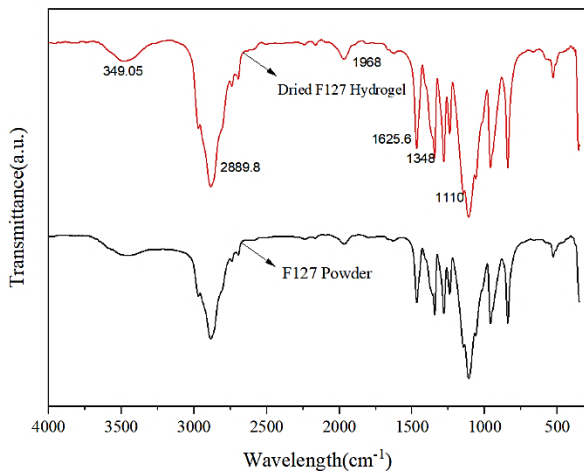
### ۲-۲- ساخت هیدروژل پلارونیک DOX/ F127

این هیدروژل عموماً از طریق روش گرم<sup>۱</sup> یا سرد<sup>۲</sup> ساخته می‌شود؛ در این پژوهش، هیدروژل مورد نظر به روش سرد ساخته شد. بدین صورت که به‌طور خلاصه برای به دست آوردن حدود ۶ گرم ژل با غلظت ۲۰ درصد وزنی حجمی، ۱ گرم پودر F127 در ۵ میلی‌لیتر آب مقطر فوق‌خالص حل شد، به این صورت که ابتدا پودر به آرامی در دو مرحله به آب اضافه می‌شود و سپس به مدت ۱ ساعت در حمام یخ هم‌زده می‌شود (Schmolka, 1972). برای ساخت هیدروژل با غلظت‌های متفاوت، مقدار پودر F127 ثابت باقی می‌ماند و، با افزایش یا کاهش مقدار آب، می‌توان به غلظت‌های پایین‌تر یا بالاتر دست یافت. برای مثال، برای ساخت هیدروژل با غلظت ۱۷ درصد، مقدار ۱ گرم پودر F127 و  $5/66$  میلی‌لیتر آب استفاده شده است. با کاهش مقدار آب می‌توان به هیدروژل‌هایی با غلظت بالاتر دست یافت. برای بارگذاری دارو، محلول  $0/002$  میلی‌گرم دوکسوروبیسین (DOX) در ۴ میلی‌لیتر آب دیونیزه (معادل  $500\text{ ppm}$ ) تهیه شد. پس از انحلال کامل، محلول DOX به حمام یخ منتقل شد و ۱ گرم پودر پلارونیک F127 به محلول اضافه

دور ریختن محیط، ۲۰۰ میکرولیتر محیط کشت با mg/mL MTT ۱۰ به هر چاهک اضافه شد و به مدت ۲ ساعت در دمای ۳۷ درجه‌ی سلسیوس انکوبه شد. این آزمون با روش عصاره‌گیری انجام شد.

### ۳- نتایج و بحث

شکل ۱ نتایج FTIR از هیدروژل خشک‌شده‌ی F127 و پودر F127 را نشان می‌دهد.



شکل ۱. طیف‌های آنالیز FTIR برای هیدروژل خشک‌شده‌ی F127 و پودر F127

درباره‌ی پودر F127، پیک در  $3478\text{cm}^{-1}$  مربوط به ارتعاشات کششی پیوندهای O-H است. همچنین، می‌توان مشاهده کرد که پیک‌ها در  $1968\text{cm}^{-1}$  و  $1625\text{cm}^{-1}$  به ترتیب مربوط به ارتعاشات کششی C=O و C=C هستند. پیک در  $1110\text{cm}^{-1}$  مربوط به ارتعاشات کششی C-O-C فراوان در زنجیره‌ی پلیمری F127 مشاهده می‌شود. علاوه بر این، ارتعاش خمشی O-H و ارتعاش کششی C-H به ترتیب مربوط به پیک‌های موجود در  $2899\text{cm}^{-1}$  و  $1348\text{cm}^{-1}$  هستند. همان‌طور که مشخص است، در نمونه‌ی هیدروژل F127 (که حاوی آب است)، پیک در  $3478\text{cm}^{-1}$  که مربوط به ارتعاش کششی پیوندهای O-H (هیدروکسیل) است، بلندتر دیده می‌شود. این امر احتمالاً به دلیل حضور مولکول‌های آب در ساختار هیدروژل است. در واقع، می‌توان چنین بیان کرد که این ارتعاش کششی O-H ناشی از پیوندهای هیدروژنی است که بین گروه‌های هیدروکسیل (O-H) موجود در زنجیره‌های پلیمر و مولکول‌های آب تشکیل شده‌اند. نتایج حاصل از طیف‌سنجی FTIR خلوص مناسب پودر F127 و تشکیل موفقیت‌آمیز هیدروژل F127 را تأیید می‌کند.

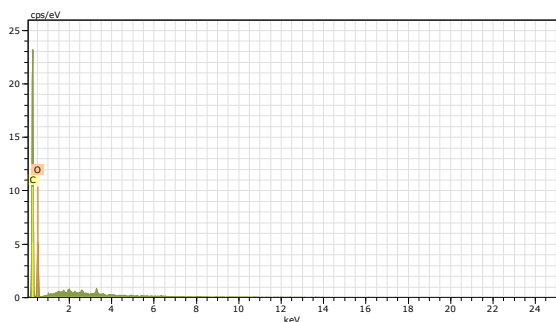
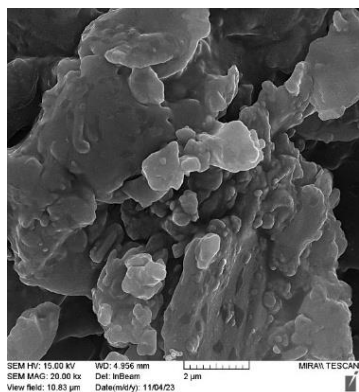
در دماهای متفاوت (یک بار در دمای ۱۰ درجه‌ی سلسیوس در حالت سل و بار دیگر در ۳۵ درجه‌ی سلسیوس در حالت ژل) بررسی شدند. این آزمون توسط دستگاه ویسکومتر چرخشی (Brookfield DV-II) مجهز به اسپیندل CP52 بر اساس اندازه‌گیری نرخ برش و ویسکوزیته تعیین شد و منحنی‌های جریان به دست آمد. بررسی ویسکوزیته برای کمک به تنظیم سرنگ‌پذیری و قابلیت تزریق هیدروژل حائز اهمیت است.

### ۲-۵- بررسی رهائش دارو به صورت برون‌تنی

برای مطالعه‌ی رهائش دارو، ۲ گرم هیدروژل DOX/F127 در کیسه‌های دیالیز (با وزن مولکولی  $14000 \sim 8000$  MWCO) قرار گرفت و در ۵۰ میلی‌لیتر PBS دیالیز شد. همان‌طور که اشاره کردیم، دارو در هیدروژل با غلظت بهینه (۲۰ درصد وزنی-حجمی) بارگذاری شد. آزمایش رهائش در دمای  $37 \pm 0.5$  درجه‌ی سلسیوس (دمای بدن طبیعی) و  $43 \pm 0.5$  درجه‌ی سلسیوس (دمای تومور) انجام شد. غلظت DOX در هیدروژل‌های DOX/F127 معادل  $500\text{ppm}$  بود. گفتنی است که دوزهای بالاتر دارو می‌توانند متناسب با دوز تجویز شده برای بیمار در هیدروژل بارگذاری شوند و مقدار فعلی تنها به‌منظور مطالعه‌ی کارایی سیستم است. در هر زمان مشخص از آزمایش، ۱ میلی‌لیتر PBS از هر بشر حاوی نمونه برداشته شد تا غلظت DOX رهائش‌دهنده اندازه‌گیری شود و پس از اندازه‌گیری، به بشر بازگردانده شد. غلظت DOX رهائش‌دهنده با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر مدل T70, PG instruments ساخت بریتانیا اندازه‌گیری شد. طول موج استفاده‌شده در این آزمون ۴۹۰ نانومتر بود. برای مطالعه‌ی چگونگی رهائش، ابتدا نمودار کالیبراسیون ترسیم شد و معادله‌ی خط توسط نرم‌افزار EXCEL به دست آمد.

### ۲-۶- آزمون بررسی زنده‌مانی سلولی

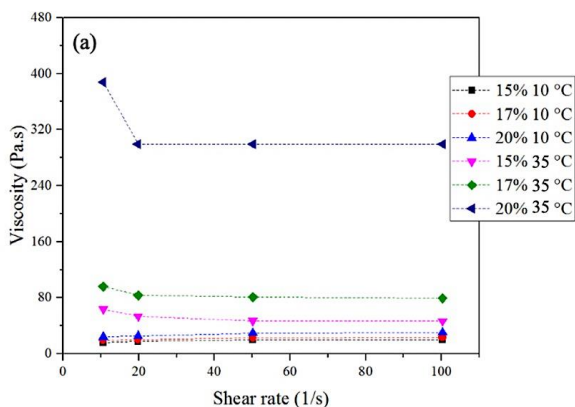
برای بررسی زیست‌سازگاری هیدروژل‌های خالص و همچنین سمیت سلولی هیدروژل DOX/F127 برای از بین بردن سلول‌های تومور از آزمایش کاهش MTT و سلول‌ها استفاده شد. رده‌های سلولی OVCAR3 با تراکم  $10^4 \times 6$  سلول در DMEM تکمیل‌شده با ۱۰ درصد FBS در یک پلیت ۹۶ چاهکی کاشته و به مدت ۱۲ ساعت انکوبه شدند. سپس، سلول‌ها با F127 و DOX/F127 به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار شدند. پس از



شکل ۳. تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی (FESEM) و طیف آنالیز عنصری نقطه‌ای از هیدروژل F127

### ۳-۱- بررسی خواص رئولوژیکی توسط آزمون ویسکومتری

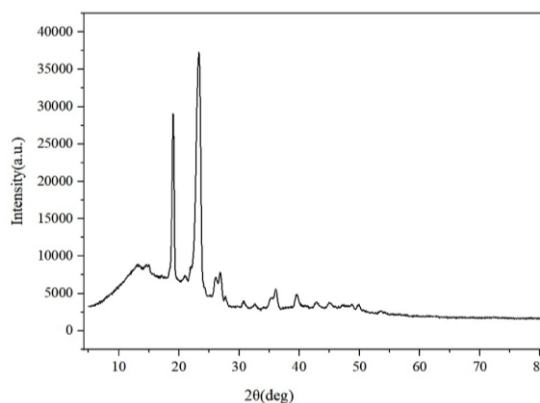
شکل ۴ نتایج ویسکومتری هیدروژل خالص F127 را در سه غلظت (۱۵، ۱۷، ۲۰ درصد وزنی حجمی) و در دو دمای مختلف ۱۰ و ۳۵ درجه‌ی سلسیوس نشان می‌دهد.



شکل ۴. نمودار آزمون ویسکومتری هیدروژل F127 خالص در غلظت‌های مختلف (۱۵، ۱۷، ۲۰ درصد وزنی حجمی) در دماهای مختلف (۱۰ و ۳۵ درجه‌ی سلسیوس)

نتایج نشان می‌دهند که، با افزایش غلظت هیدروژل و دما، ویسکوزیته نیز افزایش می‌یابد. این موضوع را می‌توان این‌گونه توضیح داد که، در دمای ۳۵ درجه‌ی سلسیوس،

همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، به‌منظور بررسی ساختار بلوری، آزمون XRD بر روی هیدروژل خشک F127 انجام شد.



شکل ۲. طیف XRD برای هیدروژل خشک F127

پیک‌های مشخصه‌ی اصلی F127 در زوایای ۲۳/۳۵ و ۱۸/۳۸ درجه قابل مشاهده است که خلوص هیدروژل F127 را تأیید می‌کند. این پیک‌ها نمایانگر ساختار بلوری خاص F127 هستند و معمولاً به ساختار لیوفیلیزه و همچنین حضور بلورها و ساختار منظم F127 اشاره دارند. به عبارت دیگر، این پیک‌ها تأیید می‌کنند که F127 به‌طور نسبی ساختاری بلوری دارد. همچنین، وجود پیک‌های کوچک در زوایای ۲۰، ۳۷ نشان‌دهنده‌ی وجود فازهای آمورف مختصر در نمونه است.

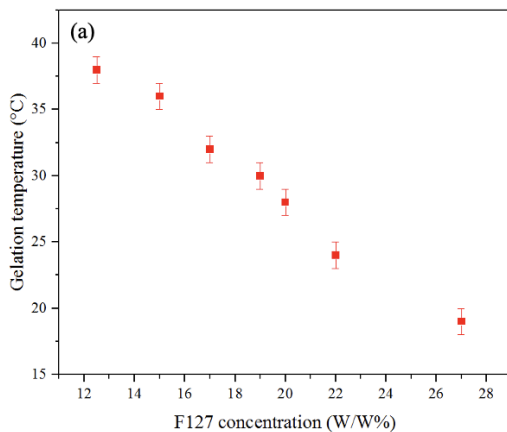
همان‌گونه که در شکل ۳ قابل مشاهده است، اندازه، شکل و ریخت‌شناسی هیدروژل F127 خالص با استفاده از میکروسکوپ الکترونی نشر میدانی (FESEM) و ترکیب عنصری نمونه با آزمون آنالیز عنصری نقطه‌ای (EDS) بررسی شد. تصاویر میکروسکوپ الکترونی از هیدروژل‌های F127 ساختار آن را به‌عنوان ساختاری نامنظم و ناهمگن گزارش کرده‌اند. همچنین، کانال‌هایی در تصویر مشاهده می‌شود که به‌عنوان منافذ شناسایی نمی‌شوند، اما می‌توانند به‌عنوان مکان‌هایی که تبادل مایعات بین هیدروژل و محیط اطراف را تسهیل می‌کنند توصیف شوند. این امر می‌تواند ناشی از وجود گروه‌های آب‌گریز متعدد در هیدروژل F127 باشد. علاوه‌براین، طیف‌های EDS از F127 ترکیب عنصری آن را نشان دادند. مشاهده می‌شود کربن (C) و اکسیژن (O) اجزای اصلی تشکیل‌دهنده‌ی هیدروژل F127 هستند. این نتایج تشکیل شبکه‌ی سه‌بعدی هیدروژل F127 را تأیید می‌کنند و با نتایج XRD و مطالعات گزارش‌شده هماهنگی دارند.

باشد که پلارونیک‌ها، که کوپلیمرهای سه‌بلوکی PPO غیر یونی هستند، در دمای ۳۷ درجه‌ی سلسیوس تجمع می‌یابند و به شکل مایسلی تبدیل می‌شوند. احتمالاً این مایسل شدن به دلیل کم‌آبی بلوک‌های پلیمری به دنبال افزایش دما است. پژوهشگران همچنین گزارش کردند که تشکیل ژل به دلیل بزرگ شدن و درهم‌پیچیدگی مایسل‌ها است که این درهم‌پیچیدگی با افزایش غلظت F127 بیشتر می‌شود (Ali Ibrahim et al., 2012). در پژوهشی دیگر که اونال و همکاران (2023) انجام داده‌اند، ساخت یک هیدروژل قابل تزریق از پلی‌کاپرولاکتون و F127 حاوی داروی ضدسرطان پاکلی تاکسل بررسی شده است. نتایج آزمون رئومتری در این پژوهش نشان‌دهنده‌ی کاهش ویسکوزیته با افزایش نرخ برش بوده است. این پژوهشگران نتیجه‌گیری کردند که این امر ممکن است به دلیل رفتار جریان شبه‌پلاستیک هیدروژل باشد. نتایج تحقیق حاضر نیز مشابه با نتایج این پژوهش‌ها است (Ünal et al., 2023). طبق نتایج، ویسکوزیته‌ی مناسب برای فرایند تزریق بین ۳۰-۱۰۰ (pa.s) بود که در دماهای پایین‌تر از دمای بدن میسر است و حداقل ویسکوزیته‌ی لازم برای پایداری هیدروژل در محیط بدن در حدود ۴۰۰ (pa.s) است که در هیدروژل با غلظت ۲۰ درصد مشاهده می‌شود.

### ۳-۲- بررسی تأثیر غلظت‌های مختلف هیدروژل

#### F127 بر دمای ژل شدن و آزمون وارونگی تیوب

شکل ۵ دمای ژل شدن هیدروژل را در غلظت‌های مختلف F127 نشان می‌دهد. نتایج به‌دست‌آمده حاکی از آن است که دمای ژل شدن (Tgelation) با افزایش غلظت هیدروژل F127 کاهش می‌یابد. به عبارت دیگر، با افزایش غلظت F127، دمای بحرانی محلول (LCST) کاهش می‌یابد.



شکل ۵. نمودار تأثیر غلظت هیدروژل F127 بر دمای ژل شدن آن

مولکول‌های Pluronic F127، که کوپلیمرهای سه‌بلوکی PPO غیر یونی هستند، به مایسل‌ها تبدیل می‌شوند. در دماهای پایین‌تر، مولکول‌های F127 در محلول آبی به صورت مایسل‌های تک‌مولکولی قرار می‌گیرند که توسط غلافی از مولکول‌های آب با پیوند هیدروژنی احاطه شده‌اند. قسمت‌های پلی‌اکسی اتیلنی آب‌دوست در مرکز توسط قسمت‌های پلی‌اکسی پروپیلنی آب‌گریز احاطه می‌شوند. در این حالت، زنجیره‌ها بسیار متحرک هستند و اتصالات قوی بین مولکول‌های پلیمر وجود ندارد. بنابراین، محلول‌های F127 ویژگی‌های سیال نیوتنی را نشان می‌دهند. ناپایداری دمایی و انحلال پیوندهای هیدروژنی بین بخش‌های پلی‌اکسی پروپیلنی آب‌گریز زنجیره‌های پولوکسامر باعث ایجاد پیوند هیدروژنی گسترده بین بخش‌های پلی‌اکسی پروپیلنی می‌شود. بخش‌های پلی‌اکسی پروپیلنی، هسته آب‌گریز مایسل‌های چند مولکولی را تشکیل می‌دهند، در حالی که بخش‌های پلی‌اکسی اتیلنی آب‌دوست با محیط آبی برهم‌کنش می‌کنند. از بین رفتن تحرک زنجیره‌ها که به دلیل تشکیل مایسل‌های چند مولکولی است، موجب می‌شود که ژل‌های پولوکسامر در دماهای بالاتر از دمای ژل شدن، رفتار جریان شبه‌پلاستیک از خود نشان دهند. در جریان شبه‌پلاستیک، ویسکوزیته با افزایش نرخ برش کاهش می‌یابد. در واقع، مولکول‌هایی که ساختارهای بلندتری دارند، سطح مقطع مؤثر بزرگتری دارند و جهت‌گیری ضعیف‌تری را در جهت جریان نشان می‌دهند، که این امر منجر به ویسکوزیته بالاتر در نرخ‌های برشی پایین می‌شود. از سوی دیگر، افزایش نرخ برش باعث می‌شود که مولکول‌ها با جریان همسو شوند، که در نتیجه سطح مقطع مؤثر کمتری ایجاد می‌شود و ویسکوزیته کاهش می‌یابد. نتایج این تحقیق با یافته‌های پژوهش علی ابراهیم و همکاران (2012) مطابقت دارد. آن‌ها یک هیدروژل درجا شامل غلظت‌های مختلف PF-127 Pluronic F-127 (PF-127) را به‌تنهایی و در ترکیب با Pluronic F-68 (PF-68) تهیه کرده‌اند که داروی مترونیدازول را برای درمان واژینوزیس باکتریایی به صورت موضعی رها می‌کند. این پژوهشگران رفتار رئولوژیکی هیدروژل F127 را در غلظت‌ها و دماهای مختلف بررسی و گزارش کردند که غلظت یکسان F127 در دماهای مختلف (۴، ۲۵ و ۳۷ درجه‌ی سلسیوس) ویسکوزیته متفاوتی ایجاد می‌کند. ویسکوزیته با افزایش دما افزایش می‌یابد. آن‌ها نتیجه‌گیری کردند که این پدیده ممکن است به این دلیل

دمای بدن برسد تا با بافت تومور تماس پیدا کند و مدت زمان بیشتری در ناحیه درمانی باقی بماند. نتایج ویسکوزیته‌ی ما نشان می‌دهد که هیدروژل F127، هم به صورت خالص و هم به همراه ترکیباتی نظیر دارو، برای کاربردهای درمانی مناسب است. نتایج نشان داد که محلول‌های F127 و DOX /F127 را می‌توان با استفاده از یک سرنگ ۵ میلی‌لیتری مجهز به سوزن گِیج ۲۲ تزریق کرد و در دمای ۲۰ درجه‌ی سلسیوس رفتار نیوتنی از خود نشان می‌دهند که در شکل ۷ قابل مشاهده است. همچنین، هنگامی که ژل در دمای بدن قرار می‌گیرد، ویژگی شبه‌پلاستیک ایجاد می‌کند.



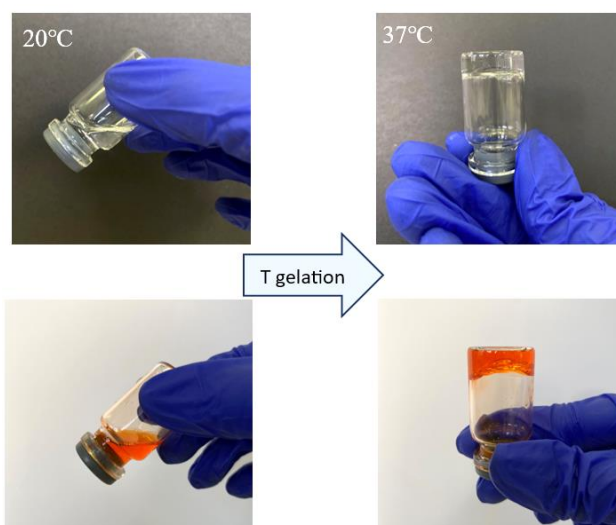
شکل ۷. سرنگ‌پذیری هیدروژل DOX/F127 با استفاده از یک سرنگ ۵ سی‌سی

### ۳-۳- نتایج بارگذاری، جذب و رهایش داروی دوکسوروبیسین از نمونه‌ها

#### نتایج طیف‌سنجی فرابنفش برای محاسبه‌ی طول موج دارو

همان‌گونه که اشاره شد، به منظور تعیین طول موج ماکزیمم، که بیشترین مقدار جذب را نشان می‌دهد، از محلول داروی دوکسوروبیسین با غلظت ۰/۰۰۰۵ گرم بر میلی‌لیتر در حلال آب مقطر استفاده شد. نتایج حاصل از این طیف مشخص کرد طول موج مناسب عدد ۴۹۰ نانومتر است که با نتایج مطالعه‌ی ساندراين و همکاران مطابقت دارد (Cetingül & Herman, 2011). همین اندازه‌گیری طول موج یک بار هم با استفاده از محلول PBS انجام شد که همین نتیجه حاصل شد. به همین دلیل، برای آنالیز دارویی در سامانه‌های هیدروژلی نیز از همین طول موج استفاده شد.

شکل ۶ آزمایش وارونگی تیوب هیدروژل‌های F127 و DOX/F127 را برای بررسی تأثیر افزودن فازهای جدید بر ژل شدن F127 نشان می‌دهد.

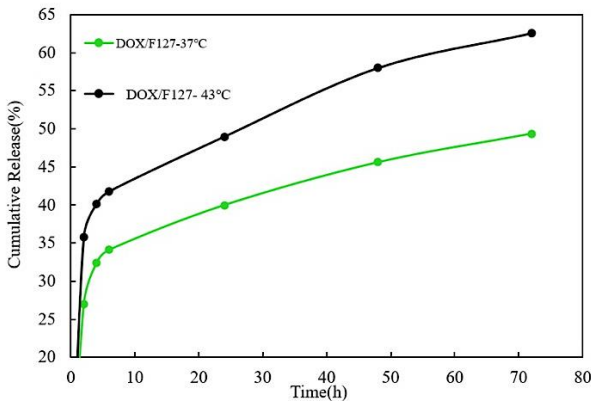


شکل ۶. آزمایش وارونگی تیوب برای نمونه‌های F127 خالص و DOX/F127

همان‌طور که مشاهده می‌شود، افزودن DOX تأثیر قابل توجهی بر رفتار ژل شدن ندارد. در واقع، از آنجایی‌که Pluronic F127 ماده‌ای حساس به دما است، تغییرات دمای محیط موجب تغییر فیزیکی آن و انتقال از حالت سل به ژل می‌شود. همان‌طور که در قسمت مقدمه نیز اشاره شد، پلیمرهای حساس به دما مانند Pluronic F127 با تغییر دما از حالت مایسلی پراکنده به ساختار شبکه‌ای هیدروژلی تبدیل می‌شوند. این انتقال فاز به دلیل برهم‌کنش‌های آب‌گریز بین زنجیره‌های پلیمری است که در دماهای بالاتر از دمای بحرانی انحلال پایین (LCST) پلیمرها از محلول رسوب می‌کند و هیدروژل تشکیل می‌دهند (Singla et al., 2022) این فرایند با تعامل مولکول‌های آب‌گریز و تغییرات انرژی آزاد ( $\Delta G$ ) تحت تأثیر دما و آنتالپی ( $\Delta H$ ) انجام می‌شود، که منجر به ایجاد هیدروژل و افزایش ویسکوزیته می‌شود. در این فرایند، پیوندهای هیدروژنی و اثرات آب‌گریز نقش مهمی در جدایش فازی پلیمرها دارند و در نتیجه به تشکیل ساختار شبکه‌ای هیدروژل منجر می‌شوند (Fan et al., 2022; Chen et al., 2021).

ویسکوزیته پایین در حالت سل برای کاربردهای درمانی مفید است؛ زیرا فرآیند تزریق را در محل تجویز تسهیل می‌کند. علاوه بر این، برای تضمین رهایش مؤثر دارو و درمان تومور، فرمول ژل درجا باید پس از تزریق به ویسکوزیته‌ی بالایی در

تحت آزمون رهایش قرار گرفتند. طبق نتایج آزمایش‌هایی که در قسمت‌های قبل به آن‌ها پرداخته شد غلظت DOX در ژل DOX/F127 معادل ۵۰۰ ppm انتخاب شد. تمام نمونه‌ها به مدت ۷۲ ساعت تحت آزمون رهایش قرار گرفتند. همان‌طور که در نمودارهای شکل ۹ مشخص است، نتایج نشان می‌دهد که میزان رهایش DOX با افزایش دمای ژل F127 افزایش می‌یابد.



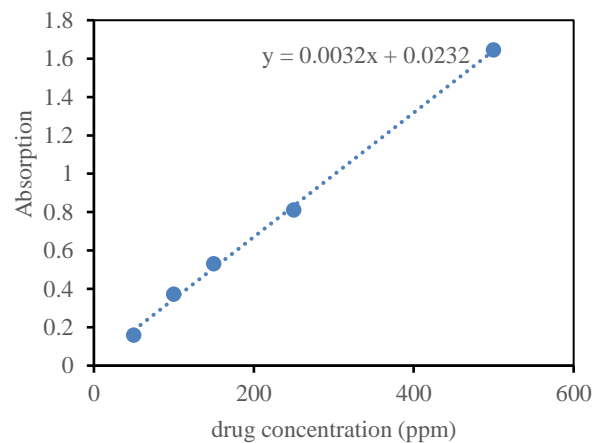
شکل ۹. رهایش دوکسوروبیسین در بازه‌ی زمانی ۷۲ ساعته در دمای طبیعی بدن و دمای تومورهای بدخیم

مقدار رهایش دارو از هیدروژل F127 در دمای ۴۳ درجه‌ی سلسیوس بیشتر از رهایش در دمای ۳۷ درجه‌ی سلسیوس است که این امر ناشی از ویژگی‌های فیزیکی و ساختاری این هیدروژل در دماهای مختلف است (Moore et al., 2000). در واقع، در دماهای بالاتر، پیوندهای هیدروژنی و نیروهای واندروالسی، که بین مولکول‌های پلیمر F127 و دارو وجود دارند، ممکن است تضعیف شوند که به رهایش سریع‌تر دارو از هیدروژل منجر می‌شود. همچنین، در دماهای بالاتر، مولکول‌های پلیمر از حالت منظم و فشرده خارج می‌شود و شبکه‌ی پلیمر با مولکول‌های دارو در تماس کمتری قرار می‌گیرد. بنابراین، رهایش دارو تسریع می‌شود. از طرف دیگر، در دماهای بالاتر، فرایندهای ترمودینامیکی نظیر دیفوزیون دارو به داخل یا خارج از هیدروژل، به دلیل افزایش جنبش مولکولی، به‌طور طبیعی تسریع می‌شوند. به عبارت دیگر، در دماهای بالاتر، انرژی جنبشی مولکول‌ها بیشتر است و، به همین دلیل، سرعت رهایش دارو افزایش می‌یابد (Chatterjee et al., 2019; Nie et al., 2011).

از مدل کرسمیر-پپاس<sup>۳</sup>، برای ارزیابی داده‌های رهایش و تعیین سازوکار رهایش دارو از هیدروژل‌ها استفاده شد. این مدل

### ۳-۴- منحنی کالیبراسیون استاندارد جذب-غلظت دوکسوروبیسین در آب مقطر

نتایج حاصل از منحنی کالیبراسیون استاندارد جذب-غلظت داروی دوکسوروبیسین در آب مقطر در شکل ۸ قابل مشاهده است. مطابق مراحل ذکر شده، نقاطی در مرحله‌ی کالیبراسیون به دست آمد. با اتصال این نقاط به یکدیگر نمودار تغییرات غلظت-جذب، در طول موج ۴۹۰ نانومتر رسم شد. این نقاط در طول موج ۴۹۰ از معادله‌ی  $y = 0.0032x + 0.0232$  پیروی می‌کنند.



شکل ۸. نمودار کالیبراسیون دوکسوروبیسین در آب مقطر

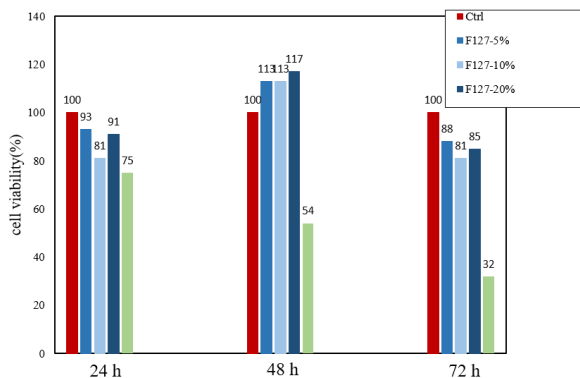
### ۳-۵- بررسی مقدار رهایش داروی دوکسوروبیسین در محلول PBS و در دماهای گوناگون

یکی از تفاوت‌های بافت تومور و بافت سالم اختلاف دمای آن‌ها است؛ دمای هر تومور، بسته به میزان رگ‌زایی (آنژیوژنزیس)، فاکتورهای نکروز توموری<sup>۱</sup> (TNF)، اینترلوکین‌ها<sup>۲</sup> (IL)، التهاب و عفونت، نوع تومور، درجه‌ی تومور، محل تومور و غیره بر دمای تومور تأثیرگذار هستند. اما به‌طور کلی می‌توان گفت که تومورهای خوش‌خیم معمولاً با سایر بافت‌ها هم‌دما هستند، اما تومورهای بدخیم دمایی حداکثر تا ۴۳ درجه‌ی سلسیوس دارند (Knapp et al., 2022; Cetingül & Herman, 2011). بنابراین، رفتار رهایش دارو از سامانه‌ی هیدروژلی به دو صورت بررسی شد؛ در واقع، به‌منظور درک بهتر تأثیر دما بر چگونگی رهایش دارو از هیدروژل، هیدروژل‌های DOX/F127 در دمای ۳۷ و ۴۳ درجه‌ی سلسیوس جداگانه

می‌رسد، با افزایش دما، این برهم‌کنش الکترواستاتیک بین پلیمر و دارو کاهش می‌یابد و در نتیجه سازوکار رهایش دارو تغییر می‌کند.

### ۳-۶- آزمون سمیت سلولی (MTT Assay)

همان‌طور که اشاره شد، آزمون بررسی سمیت سلولی بر رده‌های سلولی OVCAR3 با تراکم  $10^4 \times 6$  سلول در DMEM در محیط کشت حاوی ۱۰ درصد FBS در یک پلیت ۹۶ چاهکی، انجام شد (Bahuguna et al., 2017). همان‌طور که در شکل ۱۰ مشخص است، نمونه‌ی F127 خالص نه‌تنها هیچ‌گونه خواص سیتوتوکسیکی نشان نداد، بلکه مشاهده شد که، پس از یک دوره انکوباسیون ۴۸ ساعته، مقادیر بقای سلول از ۱۰۰ درصد فراتر رفت؛ این امر حاکی از آن است که F127 نه‌تنها سازگاری سلولی دارد، بلکه باعث رشد سلولی نیز می‌شود.



شکل ۱۰. نتایج آزمون سمیت سلولی (MTT)

این واقعیت که هیدروژل F127 می‌تواند زنده‌مانی سلولی را حتی از نمونه‌ی کنترل نیز بیشتر افزایش دهد در مطالعات دانشمندی چون گارسیا و همکاران (2022) و همچنین رومیک و همکاران (2016) که در مطالعات سمیت سلولی خود این نتیجه را گزارش کردند تأیید شده است (Romić et al., 2016; García-Couce et al., 2022). در مقایسه با هیدروژل F127 خالص، هیدروژل حاوی دوکسوروبیسین به‌طور قابل‌توجهی باعث کاهش درصد زنده‌مانی سلول‌ها شد. این نتیجه نشان‌دهنده‌ی سمیت شدید ناشی از دوکسوروبیسین است که در دوز ۵۰۰ PPM مؤثر عمل کرده و آسیب‌های سلولی را منجر شده است. نتایج بدین‌صورت خلاصه می‌شود که در ۲۴ ساعت اول حدوداً ۵۰-۷۰ درصد از سلول‌ها زنده ماندند که بیانگر تأثیرات اولیه‌ی سمی دوکسوروبیسین است. پس از ۴۸ ساعت،

که در رابطه‌ی ۱ نمایش داده شده است، رایج‌ترین مدل برای بررسی رهایش دارو است. این معادله به‌طور گسترده برای سیستم‌های ماتریس پلیمری استفاده شده است.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (1)$$

در این رابطه،  $M_t$  و  $M_\infty$  به‌ترتیب بیانگر رهایش کل دارو در زمان  $t$  و زمان تعادل هستند. سرعت رهایش دارو با ثابت جنبشی  $k$  و ویژگی سازوکار رهایش با  $n$  نشان داده می‌شود. در رهایش فیکین، مقدار  $n$  کمتر یا مساوی ۰/۵ و، برای رهایش غیرفیکین، بین ۰/۵ و ۱ و برای رهایش مرتبه‌ی صفر برابر ۱ است. این مدل فقط برای  $M_t/M_\infty < 0.6$  قابل‌اعمال است. بنابراین، این مدل برای بررسی رهایش دارو تا ۲۴ ساعت استفاده شد. یک لگاریتم طبیعی (ln) از هر دو طرف معادله‌ی ۱، همان‌طور که در رابطه‌ی ۲ نشان داده شده است، گرفته شد.

$$\ln\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right) = \ln k + n \ln t \quad (2)$$

بر اساس رابطه‌ی ۲،  $\ln(M_t/M_\infty)$  به‌صورت  $\ln(t)$  نوشته شد و، با تعیین شیب خط، مقدار  $n$  برآورد شد. جدول ۱ نتایج پردازش داده‌ها بر اساس این معادله را نشان می‌دهد.

جدول ۱. پارامترهای کینتیکی رهایش DOX از نمونه‌ها بر اساس

مدل کورسمایر-پاس

نمونه	R <sup>2</sup>	مقدار n	سازوکار رهایش DOX
DOX/F127 (37 °C)	۰/۹۵۹	۰/۶۷۱	دیفوزیون غیرفیکین
DOX/F127 (43 °C)	۰/۹۵۳	۰/۴۱۹	دیفوزیون فیکین

همان‌طور که مشاهده می‌شود، رهایش دارو در سیستم ژل DOX/F127 پس از افزایش به‌صورت فیکین بوده و مقدار  $n$  کمتر از ۰/۵ است. اما مقدار  $n$  برای ژل DOX/F127 در دمای طبیعی بدن بیشتر از ۰/۵ به دست آمد؛ این امر حاکی از آن است که سازوکار اصلی رهایش غیرفیکین است و ممکن است این سازوکار رهایش غیرعادی<sup>۱</sup> باشد. سینی و همکاران (2020) گزارش کردند که برهم‌کنش الکترواستاتیکی بین پلیمر و دارو ممکن است به چنین رفتاری منجر شود (Saini et al., 2020). بنابراین، رهایش دارو از ژل F127 نیز ممکن است ناشی از پدیده‌ی دیفوزیون و اتصال الکترواستاتیکی باشد. به نظر

2. Abedini, F., Ebrahimi, M., Roozbehani, A. H., Domb, A. J., & Hosseinkhani, H. (2018). Overview on natural hydrophilic polysaccharide polymers in drug delivery. *Polymers for Advanced Technologies*, 29(10), 2564-2573. <https://doi.org/10.1002/pat.4375>
  3. Ali Ibrahim, E. S., Ismail, S., Fetih, G., Shaaban, O., Hassanein, K., & Abdellah, N. H. (2012). Development and characterization of thermosensitive pluronic-based metronidazole in situ gelling formulations for vaginal application. *Acta pharmaceutica*, 62(1), 59-70. <https://doi.org/10.2478/v10007-012-0009-y>
  4. Bahuguna, A., Khan, I., Bajpai, V. K., & Kang, S. C. (2017). MTT assay to evaluate the cytotoxic potential of a drug. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 12(2), 115-118. <http://dx.doi.org/10.3329/bjp.v12i2.30892>
  5. Çetingül, M. P., & Herman, C. (2011). Quantification of the thermal signature of a melanoma lesion. *International Journal of Thermal Sciences*, 50(4), 421-431 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijthermalsci.2010.10.019>
  6. Chatterjee, S., Hui, P. C. L., Kan, C. W., & Wang, W. (2019). Dual-responsive (pH/temperature) Pluronic F-127 hydrogel drug delivery system for textile-based transdermal therapy. *Scientific reports*, 9(1), 11658. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48254-6>
  7. Chen, W., Deng, W., & Goldys, E. M. (2021). Recent Developments of Light-Triggered Liposome Nanosystems for Cancer Treatments. *Functional Lipid Nanosystems in Cancer*, 485-511. <https://doi.org/10.1201/9781003056997>
  8. Davenport, E. L., Morgan, G. J., & Davies, F. E. (2008). Untangling the unfolded protein response. *Cell cycle*, 7(7), 865-869. <https://doi.org/10.4161/cc.7.7.5615>
  9. Ebadi, T., Najafpour, G. D., Kazemi, S., Hosseini, S. M. (2025). Development and In-vitro Evaluation of a Natural Polysaccharide Hydrogel for Curcumin Delivery. *International Journal of Engineering*, 38(5), 976-985. <https://doi.org/10.5829/ije.2025.38.05b.02>
  10. Fan, R., Cheng, Y., Wang, R., Zhang, T., Zhang, H., Li, J., ... & Zheng, A. (2022). Thermosensitive hydrogels and advances in their application in disease therapy. *Polymers*, 14(12), 2379. <https://doi.org/10.3390/polym14122379>
  11. García-Couce, J., Tomás, M., Fuentes, G., Que, I., Almirall, A., & Cruz, L. J. (2022). Chitosan/Pluronic F127 thermosensitive hydrogel as an injectable dexamethasone delivery carrier. *Gels*, 8(1), 44. <https://doi.org/10.3390/gels8010044>
  12. Gatenby, R. A., & Gillies, R. J. (2008). A microenvironmental model of carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*, 8(1), 56-61. <https://doi.org/10.1038/nrc2255>
  13. Hosseinkhani, H. (2019). Nanomaterials in advanced medicine. ISBN: 978-3-527-81893-8. <https://www.wiley.com/en-us/Nanomaterials+in+Advanced+Medicine>
  14. Hosseinkhani, H. (2022). *Biomedical Engineering: Materials, Technology, and Applications*. John Wiley & Sons. <http://dx.doi.org/10.1002/9783527826674>
  15. Kazemi, M., Chogan, F., Rezayan, A. H., Mehdiavaz Aghdam, R., & Ahmadi Tafti, S. H. (2022). Injectable Thermosensitive Hydrogel (Chitosan/Gelatin/ $\beta$ -Glycerol Phosphate) Reinforced with Polyaniline/Carboxylated Carbon Nanotube/Gelatin Containing Stem Cells for Cardiac Tissue Engineering. *Journal of Advanced Materials and Technologies (JAMT)*, 11(2), 71-87. [In Persian]. <https://doi.org/10.30501/jamt.2023.311513.1199>
  16. Knapp, J. P., Knapp, J. P., Kakish, J. E., Bridle, B. W., & Speicher, D. J. (2022). Tumor temperature: friend or foe of virus-based cancer immunotherapy. *Biomedicines*, 10(8), 2024. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10082024>
- درصد زنده‌مانی سلول‌ها کاهش چشمگیری داشت و به حدود ۳۰-۵۰ درصد رسید، که این کاهش به‌خاطر تخریب سلولی قابل توجه و مهار تکثیر توسط دوکسوروبیسین است.
- با گذشت ۷۲ ساعت، تنها ۱۰-۳۰ درصد از سلول‌ها زنده ماندند، که این کاهش شدید به‌علت مرگ سلولی ناشی از سمیت دوکسوروبیسین و آسیب‌های DNA ناشی از این دارو است. نتایج نشان می‌دهد که دوکسوروبیسین در غلظت ۵۰۰ PPM سمیت شدیدی را برای سلول‌های تومور دارد و بنابراین این مطالعه تأثیرات متناسب با خواص درمانی و سمی این دارو را تأیید می‌کند.
- #### ۴- نتیجه‌گیری
- در این مطالعه، یک هیدروژل تزریقی دارای خاصیت حساسیت به دما از جنس Pluronic F127 با موفقیت برای حمل دوکسوروبیسین برای درمان تومور ساخته شد. نتایج حاصل از این کار پراکندگی موفق داروی DOX در هیدروژل Pluronic F127 را تأیید کرد. ژل F127 با استفاده از طیف‌سنجی FE-FTIR، XRD، SEM/EDS، ویسکومتری و طیف‌سنجی UV-vis مشخصه‌یابی شد. تماس ژل‌های F127 با سلول‌های OVCAR3 هیچ‌گونه سمیتی را نشان نداد، درحالی‌که با اضافه کردن DOX به هیدروژل، کاهش زنده‌مانی سلول‌های سرطانی مشاهده شد. نتایج آزمون ویسکومتری و وارونگی تیوب اثبات کرد که، با افزایش غلظت هیدروژل مقدار ویسکوزیته افزایش و دمای ژل شدن کاهش می‌یابد. نتایج حاصل از آزمون رهایش دارو انتشار ۵۰ درصد از داروی داخل ژل را در هنگام قرارگیری در دمای طبیعی بدن (۳۷ درجه‌ی سلسیوس) نشان داد و با افزایش دمای سامانه به ۴۳ درجه‌ی سلسیوس (دمای تومور) میزان انتشار دارو به حدود ۷۵ درصد رسید. این نتایج تأیید کرد که DOX/F127 تولیدشده می‌تواند به‌عنوان عاملی امیدوارکننده برای کاربردهای دارورسانی موضعی و هدفمند استفاده شود.
- #### ۵- سپاسگزاری
- نویسندگان مقاله از حمایت‌های دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف‌آباد از پیشبرد این پژوهش سپاسگزاری می‌کنند.
- #### مراجع
1. Abbas, Z., & Rehman, S. (2018). An overview of cancer treatment modalities. *Neoplasia*, 1, 139-157. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.76558>

17. Moniri Javadhesari, S., Jabraili, M., Koohi, M. (2022). A Review on the Application of Nanoparticles for Targeted Gene Delivery. *Advanced Ceramics Progress*, 8(1), 44-55. <https://doi.org/10.30501/acp.2022.345741.1091>
18. Moore, T., Croy, S., Mallapragada, S., & Pandit, N. (2000). Experimental investigation and mathematical modeling of Pluronic® F127 gel dissolution: drug release in stirred systems. *Journal of Controlled Release*, 67(2-3), 191-202. [https://doi.org/10.1016/s0168-3659\(00\)00215-7](https://doi.org/10.1016/s0168-3659(00)00215-7)
19. Nie, S., Hsiao, W. W., Pan, W., & Yang, Z. (2011). Thermoreversible Pluronic® F127-based hydrogel containing liposomes for the controlled delivery of paclitaxel: in vitro drug release, cell cytotoxicity, and uptake studies. *International journal of nanomedicine*, 151-166. <https://doi.org/10.2147/IJN.S15057>
20. Norouzi, M., Nazari, B., & Miller, D. W. (2016). Injectable hydrogel-based drug delivery systems for local cancer therapy. *Drug discovery today*, 21(11), 1835-1849. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.07.006>
21. Phutane, P., Telange, D., Agrawal, S., Gunde, M., Kotkar, K., & Pethe, A. (2023). Biofunctionalization and applications of polymeric nanofibers in tissue engineering and regenerative medicine. *Polymers*, 15(5), 1202. <https://doi.org/10.3390/polym15051202>
22. Pouso, M. R., Melo, B. L., Gonçalves, J. J., Mendonça, A. G., Correia, I. J., & de Melo-Diogo, D. (2024). Development of dual-crosslinked Pluronic F127/Chitosan injectable hydrogels incorporating graphene nanosystems for breast cancer photothermal therapy and antibacterial applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 203, 114476. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2024.114476>
23. Romić, M. D., Klarić, M. Š., Lovrić, J., Pepić, I., Cetina-Čizmek, B., Filipović-Grčić, J., & Hafner, A. (2016). Melatonin-loaded chitosan/Pluronic® F127 microspheres as in situ forming hydrogel: An innovative antimicrobial wound dressing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 107, 67-79. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.06.013>
24. Saini, A., Kumar, M., Bhatt, S., Saini, V., & Malik, A. (2020). Cancer causes and treatments. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, 11(7), 3121-3134. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.11\(7\).3109-22](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.11(7).3109-22)
25. Salama, A. H. (2021). PLURONIC F127 and ITS applications. *Pharmacologyonline*, 2, 1393-403. ISSN: 1827-8620. [https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol2/PhOL\\_2021\\_2\\_A153\\_Salama.pdf](https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol2/PhOL_2021_2_A153_Salama.pdf)
26. Schmolka, I. R. (1972). Artificial skin I. Preparation and properties of pluronic F-127 gels for treatment of burns. *Journal of biomedical materials research*, 6(6), 571-582. <https://doi.org/10.1002/jbm.820060609>
27. Singla, P., Garg, S., McClements, J., Jamieson, O., Peeters, M., & Mahajan, R. K. (2022). Advances in the therapeutic delivery and applications of functionalized Pluronics: A critical review. *Advances in Colloid and Interface Science*, 299, 102563. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2021.102563>
28. Sung, Y. K., & Kim, S. W. (2020). Recent advances in polymeric drug delivery systems. *Biomaterials Research*, 24(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s40824-020-00190-7>
29. Tanga, S., Aucamp, M., & Ramburrun, P. (2023). Design and characterisation of a Pluronic-F127-based injectable thermoresponsive intratumoural hydrogel. *SA Pharmaceutical Journal*, 90(1), 41-44. <https://research-nexus.net/paper/78841>
30. Ünal, S., Çelik Tekeli, M., Doğan, O., & Aktaş, Y. (2023). Thermosensitive pluronic® F127-based in situ gel formulation containing nanoparticles for the sustained delivery of paclitaxel. <http://dx.doi.org/10.5455/medscience.2022.11.252>
31. Vaupel, P., & Mayer, A. (2007). Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer and Metastasis Reviews*, 26, 225-239. <https://doi.org/10.1007/s10555-007-9055-1>
32. Wen, Q., Zhang, Y., Luo, J., Xiong, K., Lu, Y., Wu, Z., ... & Fu, S. (2020). Therapeutic efficacy of thermosensitive Pluronic hydrogel for codelivery of resveratrol microspheres and cisplatin in the treatment of liver cancer ascites. *International Journal of Pharmaceutics*, 582, 119334. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119334>