یازدهمین کنگره ملی سراسری
فناوریهای نوین در حوزه توسعه پایدار ایران
11th National Congress of
the New Technologies in Sustainable Development of Iran
senaconf.ir

# کاربرد هیدروژل‌ها به عنوان پوشش زخم با تأکید بر هیدروژل‌های مبتنی بر کیتوزان: یک مقاله مروری

مهناز قوسی(نویسنده مسئول)[۱]، فرشاد قلعه خانی[۲]

[۱]گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه رازی، کرمانشاه Ghowsi.Mahnaz@gmail.com

[۲] مرکز تحقیقات علوم دارویی مؤسسه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه ghalekhani73@outlook.com

## چکیده

مدیریت زخم یکی از مهم‌ترین چالش‌ها در سراسر جهان است و بشر همواره به دنبال طراحی مواد جدید به عنوان پوشش زخم بوده است. هیدروژل‌ها مواد نرمی هستند که از شبکه‌های سه بعدی از پلیمرهای هیدروفیل ساخته شده و در آب یا مایعات بیولوژیکی متورم می‌شوند. اخیراً تلاش‌های گسترده‌ای برای استفاده از این مواد در تهیه پوشش زخم صورت گرفته است. کیتوزان از جمله مهمترین موادی است که در ساخت هیدروژل‌های مورد استفاده به عنوان پوشش زخم مورد استفاده قرار می‌گیرد. این مطالعه بر پیشرفت‌های اخیر در زمینه کاربرد هیدروژل‌ها برای تهیه پوشش‌های زخم و بویژه هیدروژل‌های مبتنی بر کیتوزان متمرکز شده است.

## واژه‌های کلیدی

پوشش زخم، هیدروژل، کیتوزان.

## ۱.مقدمه

پوست بزرگترین ارگان بدن است و به عنوان یک سد محافظ در برابر محیط عمل می‌کند و علاوه بر حفاظت فیزیکی، مسئول کشف حسی، تنظیم دما، هومئوستازی، و پایش ایمنی است [۱]. یکی از شایع‌ترین آسیب‌های فیزیکی در طول دوران زندگی فرد آسیب به پوست است و بشر همیشه به دنبال طراحی مواد جدید برای استفاده در پوشش زخم بوده است [۲]. از بین مواد مورد استفاده به عنوان پوشش زخم، هیدروژل‌ها به دلیل داشتن محتوای آب زیاد، نرمی، زیست سازگاری و انعطاف، کاربردهای زیادی در زمینه‌های زیست پزشکی دارند. در ساخت این هیدروژل‌ها از پلیمرهای طبیعی یا سنتتیکی استفاده می‌شود که می‌توانند به طور فیزیکی یا شیمیایی به هم متصل شوند و ساختار سه بعدی هیدروژل را به وجود آورند. هیدروژل‌ها می‌توانند ویژگی‌هایی شبیه بافت زنده طبیعی را ایجاد کنند.

این مقاله مروری برخی از منابع علمی در مورد استفاده از هیدروژل‌ها به عنوان پوشش زخم با تأکید بر هیدروژل‌های مبتنی بر کیتوزان را مورد بررسی قرار داده است.

## ۲.مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری، نویسندگان با استفاده از کلمات کلیدی پوشش زخم، هیدروژل و کیتوزان منابع الکترونیکی را جستجو و بررسی کردند که توسط محققین مختلف در مجموعه Google با زبان انگلیسی چاپ شده بودند.

## ۳.نتایج و بحث

### ۱.۳.زخم‌های پوستی و پوشش‌های زخم

مدیریت زخم‌ها یک چالش جهانی است. زخم‌ها معمولاً بر اساس تعداد لایه‌های پوستی دچار نقص در ناحیه زخم طبقه بندی می‌شوند: اگر فقط زخم در ناحیه اپی درم ایجاد شده باشد زخم سطحی است، اگر لایه اپیدرم و لایه های درمی عمیق‌تر دچار نقص شوند به آن زخم نیمه ضخامت[1] گفته می‌شود و اگر چربی زیرجلدی و بافت عمقی‌تر دچار نقص شده باشد، به آن زخم ضخامت کامل[2] گفته می‌شود[۳].

بعد از آسیب پوستی، بدن قادر است تا جامعیت پوست را از طریق یک فرایند پیچیده با حداقل اسکار برگشت دهد. این فرایند چهار فاز دارد: ایجاد لخته و هموستاز، التهاب، تکثیر و ری مدلینگ. با توجه به افزایش تعداد بیماری‌های مؤثر بر التیام زخم نظیر بیماری دیابت در چند دهه اخیر، به منظور بهبود کیفیت زندگی افرادی که از زخم-ها رنج می‌برند، محصولات مراقبت از زخم در حال توسعه هستند [۱]. از جمله فاکتورهای مؤثر در التیام زخم عفونت‌ها، حضور غیرطبیعی باکتری‌ها، نکروز، فشار، رطوبت و خیسی، تروما و ادم است. یک پوشش زخم مطلوب باید بتواند اگزودای اضافی و سموم را جذب کند، یک رطوبت مطلوب بین زخم و پوشش ایجاد نماید، زخم را از منابع خارجی عفونت حفظ کند و از ایجاد گرمای اضافی در ناحیه زخم جلوگیری نماید و نیز گازها بتوانند براحتی از آن عبور کنند و برداشتن آن از محل زخم ترومای بیشتری ایجاد ننماید[۴].

---

[1] Partial thickness
[2] Fullthickness

پوشش‌های زخم جدید شامل هیدروژل‌ها، فیلم‌ها، نانوفیبرها، ویفرها، فرمولاسیون‌های موضعی، اسفنج‌ها، و بانداژهاست [۵]. پوشش‌های زخم از بیوپلیمرها و پلیمرهای سنتتیک ساخته می‌شوند. از پلیمرهای طبیعی که در ساخت پوشش زخم استفاده می شوند، می‌توان به کیتوزان، آلژینات، الاستین، سلولز، فیبرین، کلاژن و هیالورونیک اسید اشاره کرد [۵].

### ۲.۳.ساخت هیدروژل‌ها به منظور کاربرد در پوشش زخم

امروزه محققان بسیاری به دنبال طراحی مواد جدید برای استفاده به عنوان پوشش زخم هستند. از بین این مواد هیدروژل‌ها با داشتن میزان آب زیاد، ساختار متخلخل،و نسبت آماس مناسب [۳] و زیست سازگاری انتخاب‌های نویدبخشی برای استفاده در پوشش زخم هستند زیرا اکسیژن می‌تواند براحتی از آنها عبور کند و به بافت در حال ترمیم برسد، اگزودا[۴] را جذب کنند و نیز محیط مرطوبی برای التیام زخم را فراهم کنند[۲]. هیدورژل‌ها پوشش‌های مرطوبی هستند که برای تبدیل شدن به ژل نیازی به مایعات زخم ندارند و برای زخم‌ها گزینه-های مطلوبی هستند[۴]. هیدروژل‌ها ماتریکس-های پلیمری هیدروفیلی هستند که در وضعیت آماس یافته، می‌توانند مقدار بسیار زیادی آب یا مایعات بیولوژیکی را جذب کنند[۶]. امروزه مجموعه‌هایی از پوشش‌های زخم هیدروژلی با کاربردهای چندگانه شامل خواص آنتی-باکتریال، خودترمیمی[۵]، انعطاف پذیری ایجاد شده است که اثرات درمانی عالی آنها بر ترمیم زخم از طریق مدل نقص در ضخامت کامل پوست بر حسب سرعت ترمیم زخم، ضخامت بافت گرانوله، و ته نشست کلاژن ثابت شده است. بیشتر زخم‌ها روی اندام‌ها ایجاد می‌شوند. به دلیل حرکت و خم شدن بخش‌هایی مثل قوزک، زانو و مچ استفاده از پوشش‌های سنتی موجب ناراحتی بیماران شده و در مقابل هیدروژل‌ها با ظرفیت کششی و ظرفیت فشاری متوسط، چسبندگی سطحی، و ضریب قابل مقایسه با بافت نرم انسان موجب شده تا محققان به دنبال انتخاب‌های جدید برای پوشش‌های زخم هیدورژلی باشند[۷-۹]. استفاده از هیدروژل‌های در جا [۶]در محل زخم به خاطر توانایی آنها در ایجاد شکل نامنظم مناسب با زخم بدون ایجاد چین‌خوردگی می‌تواند موجب بهبود زخم شود[۱۰].

### ۳.۳.هیدروژل‌های شیمیایی مورد استفاده در پوشش زخم

می‌توان بر اساس روش تهیه هیدروژل‌ها، آنها را به دو دسته هیدروژل‌های شیمیایی و هیدروژل‌های فیزیکی طبقه بندی نمود. در انواع فیزیکی هیدروژل‌ها، زنجیره‌های پلیمری بوسیله درهم تنیدگی مولکولی و یا برهم کنش‌های ثانویه‌ای مثل اتصالات عرضی یونی، باندهای هیدروژنی و برهم کنش‌های هیدروفوبیک در کنار هم نگهداشته شده‌اند. در هیدروژل‌های شیمیایی زنجیره‌های پلیمری از طریق باندهای کووالان غیر قابل برگشت در کنار هم قرار می‌گیرند. توانایی آماس هیدروژل‌ها در شرایط بیولوژیکی به آنها اجازه انتشار مواد مغذی را می-دهد و موجب می‌شود تا آنها شبیه بافت‌های طبیعی باشند و کاربردهای زیست پزشکی داشته باشد.

اگر نیروهای ثانویه و یا درهم تنیدگی های مولکولی نظیر نیروهای هیدروفوبیک یا پیوندهای هیدروژنی و یونی در تشکیل شبکه هیدروژل‌ها نقش اصلی داشته باشند، به آنها هیدروژل‌های برگشت پذیر[۷] یا ژل‌های فیزیکی گفته می‌شود و ممکن است با تغییر شرایط محیطی مثل pH و قدرت یونی محلول یا دما این ژل‌ها حل شوند. در ژل‌های پایدار یا ژل‌های شیمیایی شبکه باندهای کووالانی که زنجیرهای ماکرومولکولی مختلف را به هم متصل می‌کنند از طریق اتصال عرضی پلیمرها در وضعیت خشک یا در محلول بدست می-

---

[3] Suitable swelling ratio
[4] Exudates
[5] Self-Healing
[6] In situ
[7] Reversable

آیند[۱۱]. بسته به ماهیت گروه‌های عاملی موجود در ساختار این هیدروژل‌ها، هیدروژل‌ها ممکن است دارای بار یا بدون بار باشند. هیدروژل‌هایی که دارای بار هستند اگر در محیط با pH های مختلف قرار گیرند میزان آماس انها تغییر می‌کند و نیز اگر در یک میدان الکتریکی قرار گیرند شکل آنها دچار تغییر می‌شود[۱۲]

اگر هیدروژل‌ها ویژگی‌های پاسخ دهندگی به محرک‌ها را داشته باشند به آنها مواد هوشمند گفته می‌شود و در این صورت، رهایش دارو ممکن است بوسیله محرک‌های خارجی نظیر pH، نور، میدان مغناطیسی، دما و ... کنترل شود [۱۳].

هیدروژل‌های شیمیایی معمولاً به دو شکل تهیه می‌شوند:۱) پلیمریزه شدن سه بعدی. در این حالت مونومر آب دوست در حضور یک ماده چندکاره اتصال عرضی ایجاد می‌کند. ۲) از طریق اتصال عرضی پلیمرهای محلول در آب[۴]. پلیمرهای محلول در آب مثل پلی اکریلیک اسید، پلی وینیل الکل، پلی وینیل پیرولیدون، پلی اتیلن گلایکول، پلی اکریل امید و برخی از پلی ساکاریدها معمول‌ترین سیستم‌هایی هستند که از آنها برای تشکیل هیدروژل‌ها استفاده می‌شود زیرا این پلیمرها سمی نیستند و در نتیجه حذف آنها از سیستم لازم نیست. برای ایجاد اتصالات عرضی در این پلیمرهای محلول در آب از اشعه گاما، تیمار با حرارت، تشعشع مایکروویو استفاده می‌شود[۴].

در صورت وجود عفونت موضعی در محل زخم یا عفونت سیستمیک در بیمار، می توان از مواد آنتی میکروبی مثل ید یا نقره استفاده کرد. نقره بسیار مفید است زیرا دارای اثرات ضد میکروبی قوی در برابر محدوده وسیعی از میکروارگانیسم‌هایی که معمولاً در زخم های مزمن وجود دارند شامل *Pseudomonas aeruginosa* و *Staphylococcus aureus* است. کاهش میزان باکتری‌ها به التیام زخم کمک می‌کند و بکارگیری موضعی مواد ضد میکروبی در پوشش زخم یکی از راه‌های رسیدن به این هدف است [۱۴].

می‌توان برای تهیه پوشش زخم، از هیدروژل‌ها به همراه مواد دیگر استفاده کرد و کمپوزیت‌هایی تولید کرد که برای انواع مختلف زخم قابل استفاده هستند و قادر به جذب اگزودای زخم هستند و با سطح زخم چسندگی ایجاد نمی‌کنند و در نتیجه موجب ایجاد ترومای بیشتر در محل زخم نمی شوند[۱۵].

بررسی‌ها نشان داده که از میان زیست مواد مورد استفاده برای ترمیم سریع زخم، هیدروژل‌هایی مثل کیتوزان، پلی اتیلن گلیکول و مشتقات آنها توجه بسیاری را به خود جلب کرده اند. هیدروژل از یک شبکه سه بعدی از پلیمرهای آب‌دوست تشکیل شده است. شبکه یک رفتار نامحلول به سیستم پلیمری می‌دهد و به هیدروژل ها اجازه می‌دهد تا از ۱۰ تا ۲۰٪ (یک حد پایین دلخواه) تا هزاران برابر وزن معادل آنها در آب را جذب کنند تا زمانی که فرآیند به حالت تعادل برسد. آنها عمدتاً برای خشک کردن زخم‌های با تخلیه متوسط و برای آغاز دبریدمان اتولیتیک در زخم‌های نکروزه و زخم‌های گرانوله[۸] استفاده می‌شوند[۱].

با توجه به ترکیب و جنبه‌های مکانیکی، خواص هیدروژل مشابه ماتریکس خارج سلولی طبیعی (ECM[۹]) است، بنابراین هیدروژل نه تنها به عنوان ماده پشتیبان سلول ها در فرآیند بازسازی بافت عمل می‌کند، بلکه محموله دارویی را نیز تحویل می دهد [۱۶].

با این وجود، علی رغم مزیت‌های ذکر شده در بالا، کاربرد زیست پزشکی موفق هیدروژل‌ها محدودیت هایی دارد زیرا الاستیسیتی ذاتی هیدروژل‌ها توانایی آنها در انتقال از طریق تزریق یا دیگر روش‌های غیر تهاجمی را محدود می‌کند. علاوه بر این، بیشتر هیدروژل‌های

---

[8] Granulating wounds
[9] Extracellular matrix (ECM)

سنتتیک با استفاده از شیمی رادیکال آزاد و یا شیمی چگالش گروه عاملی تولید می شوند که در کل با شرایط in vivo سازگار نیستند[۱۷]. در مورد استفاده از بیوپلیمرهای طبیعی در ساخت هیدروژل‌ها باید توجه داشت که این مواد ممکن است موجب انتقال بیماری‌های عفونی از مواد پلیمریک با منشأ طبیعی شوند. علاوه براین آنها پایداری ضعیفی و کارایی مکانیکی ضعیفی دارند [۵]

**۴.۳.هیدروژل‌های بر پایه بیوپلیمرهای مورد استفاده در پوشش زخم**

امروزه ساخت هیدروژل‌های مبتنی بر مواد با منشأ طبیعی توجه زیادی را به خود جلب کرده است زیرا این مواد اغلب سمی نیستند، زیست تخریب پذیر هستند، آنتی ژنیسیتی و ویژگی‌های ضد باکتریایی دارند و فرایند التیام زخم را بهبود می‌بخشند [۵].

استفاده از هیدروژل‌های بر پایه بیوپلیمرها در پوشش‌های زخم از طریق افزایش خلل و فرج، جذب آب زیاد، اثرات غیر ایمنی‌زا، و با رهایش مداوم و کنترل شده داروها مشخص می شود که این ویژگی‌ها می‌توانند به ری-اپیتلیالیزیشن، تکوین بافت گرانوله و التیام زخم در شرایط in vitro و in vivoکمک کنند [۵].

یک مطالعه توسط Zhang و همکاران نشان داد که هیدروژل‌های بر پایه کیتوزان می‌توانند ایجاد بافت اسکار هایپرتروفیک در طول فرایند التیام زخم را مهار کنند. این هیدروژل‌ها با غلظت‌های مختلف genipin در محدوده ۱۵%-۲/۵ غنی شده بودند و از طریق سرکوب بیان یک smooth muscle actin و القاء متالوپروتئیناز ماتریکس نوع ۱، اسکار هایپرتروفیک را مهار کردند[۱۸].

**۵.۳.استفاده از هیدروژل‌های حاوی فاکتورهای رشد و مواد آنتی بیوتیک به عنوان پوشش زخم**

علی رغم آنکه هیدروژل‌ها یک محیط مرطوب برای التیام زخم ایجاد می‌کنند اما این محیط مرطوب می‌تواند تسریع کننده رشد باکتری‌ها باشد. بنابراین محققان با اضافه کردن مواد ضدباکتری مثل آنتی‌بیوتیک‌ها، نمک‌های آلی معدنی و مواد ضد باکتری غیر آلی مثل نقره، روی، مس، و اکسیدهای فلزی به هیدروژل‌ها، در تلاش برای بهبود کارایی آنها در روند ترمیم زخم هستند[۱]. برای مثال در یک مطالعه، یک هیدروژل قابل تزریق حاوی nanotigecycline و chitosan platelet-rich plasma تهیه شد که به خوبی مانع از عفونت پوستی شد [۱۹].

علاوه براین هیدروژل‌های بر پایه کیتوزان حاوی نانوذرات نقره و یا هیدروژل‌های حاوی نانوذرات اکسید روی فعالیت مطلوبی در برابر باکتری‌های مقاوم در زخم پای دیابتی، زخم‌های سوختگی و زخم‌های مزمن دارند [۲۰, ۲۱]. هیدروژل‌های حاوی مواد آنتی باکتریال فرایند التیام را از طریق محدود کردن تعداد پاتوژن‌ها در جایگاه زخم بهبود می‌بخشند [۵]

فاکتورهای رشد پپتیدهایی هستند که توسط سلول‌های التهابی و فیبروبلاست‌ها و سلول‌های التهابی و پلاکت‌ها ترشح می‌شوند و به مهاجرت، تکثیر، تمایز و سنتز ماتریکس خارج سلولی کمک می‌کنند. از جمله فاکتورهای رشدی که به ترمیم زخم کمک می‌کنند می-توان به EGF، TGF-β، PDGF، FGF اشاره کرد[۱]. در یک مطالعه EGF وارد شده به میکروسفرهای هیدروژل کیتوزان-آلبومین موجب رهایش مداوم این فاکتور در ایمپلنت قرار گرفته در زیر جلد رت به مدت سه هفته شد[۲۲]. در یک مطالعه دیگر قرار دادن فاکتورهای aFGF و bFGF در هیدروژل‌های بر پایه کیتوزان موجب شد تا التیام زخم‌های مزمن بهبود چشمگیری داشته باشد[۲۳, ۲۴].

### ۶.۳. هیدروژل‌های مبتنی بر کیتوزان

از جمله مهمترین موادی که در ساخت هیدروژل‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند می‌توان به کیتوزان اشاره کرد که به صورت خالص یا در ترکیب با پلیمرهای سنتتیک/یا طبیعی به کار می‌رود. کیتوزان معمولاً از کیتین جلد خرچنگ و میگو به دست می‌آید و می‌توان با تغییر شیمیایی گروه‌های آمین و هیدروکسیل آن، مشتقات زیادی با کاربردهای مختلف بدست آورد[۲۵] . کیتوزان یک بیوپلیمر کاتیونی است که از واحدهای قندی N- استیل D-گلوکز آمین و D- گلوکز آمین تشکیل شده است. این ماده با دارا بودن خواص زیست سازگاری بالا، زیست تخریب پذیری، و غیر سمی بودن، حساسیت بالا به pH، عدم انحلال در آب و خاصیت ضد باکتریایی در سیستم‌های دارورسانی کاربرد زیادی دارد[۱۳]. از هیدروژل‌های ساخته شده با کیتوزان در مهندسی بافت و بازسازی، حفظ و بهبود بافت آسیب دیده استفاده می‌شود. برای ساخت هیدروژل مبتنی بر کیتوزان از روش‌های مختلفی از جمله برهم‌کنش‌های فیزیکی مانند نیروهای الکتروستاتیکی و یا برهم‌کنش‌های آبگریز استفاده می‌شود که در اینجا از فاکتورهای شبکه کننده که اغلب آنها سمی هستند استفاده نمی‌شود. در مورد استفاده از بیوپلیمرهای طبیعی در ساخت هیدروژل‌ها باید توجه داشت که این مواد ممکن است موجب انتقال بیماری‌های عفونی از مواد پلیمریک با منشأ طبیعی شوند. علاوه براین آنها پایداری ضعیفی و کارایی مکانیکی ضعیفی دارند [۵]

### ۷.۳.مثال‌هایی از کاربرد هیدروژل‌های مبتنی بر کیتوزان به عنوان پوشش زخم در کارآزمایی‌های بالینی

ChitoHeal یک هیدروژل بر پایه کیتوزان است که موجب تسریع جوش خوردن زخم، کاهش اسکار شده و در زخم‌های پای دیابتی، بریدگی، سوختگی و خراشیدگی کارایی مناسبی داشته است. KA01 chitosan هم یک هیدروژل بر پایه کیتوزان است که با کاهش درد و تسریع ری-اپیتلیالیزیشن در مدیریت دردهای مزمن مورد استفاده قرار گرفته است. Celox™، Chitosan gel و ChitoRhino نیز دارای فعالیت بند آورنده خونریزی بوده و در جراحی‌های سینوس مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۵].

### ۴. نتیجه‌گیری

هیدروژل‌ها به عنوان پوشش زخم می توانند یک محیط مرطوب ایجاد کنند که از زخم در برابر عفونت‌های ثانویه محافظت می‌کند و اگزودای زخم را حذف می‌کند و بازسازی بافت را تسریع می‌نماید. پیشرفت‌ها در زمینه استفاده از هیدروژل‌ها به عنوان پوشش زخم ادامه دارد. افزودن مواد ضد باکتری و فاکتورهای رشد می‌تواند به بهبود روند ترمیم زخم کمک کند. هیدروژل‌های مبتنی بر کیتوزان با داشتن ویژگی‌های زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری، غیرسمی بودن و فعالیت بیولوژیکی مواد ایده آلی برای تهیه پوشش زخم هستند.

### منابع

[1] Liu, H., Wang, C., Li, C., Qin, Y., Wang, Z., Yang, F., et al., 2018. A functional chitosan-based hydrogel as a wound dressing and drug delivery system in the treatment of wound healing. RSC Advances, 8:7533-7549.

[2] Fan, Z., Liu, B., Wang, J., Zhang, S., Lin, Q., Gong, P., et al., 2014. A novel wound dressing based on Ag/graphene polymer hydrogel: effectively kill bacteria and accelerate wound healing. Advanced Functional Materials, 24:3933-3943.

[3] Eccleston, G., 2007. The design and manufacture of medicines. Aulton's Pharmaceutics, Churchill Livingston Elsevier, 3:598-605.

[4] Caló, E., Khutoryanskiy, V.V., 2015. Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. European polymer Journal, 65:252-267.

[5] Alven, S., Aderibigbe, B.A., 2020. Chitosan and cellulose-based hydrogels for wound management. International Journal of Molecular Sciences, 21:9656.

[6] Le, T.M.D., Duong, H.T.T., Thambi, T., Giang Phan, V., Jeong, J.H., Lee, D.S., 2018. Bioinspired pH-and temperature-responsive injectable adhesive hydrogels with polyplexes promotes skin wound healing. Biomacromolecules, 19:3536-3548.

[7] Ghobril, C., Grinstaff, M., 2015. The chemistry and engineering of polymeric hydrogel adhesives for wound closure: a tutorial. Chemical Society Reviews, 44:1820-1835.

[8] Chen, X., 2017. Making electrodes stretchable. Wiley Online Library, p. 1600029.

[9] Amjadi, M., Sheykhansari, S., Nelson, B.J., Sitti, M., 2018. Recent advances in wearable transdermal delivery systems. Advanced Materials, 30:1704530.

[10] Thu, H-E., Zulfakar, M.H., Ng, S-F., 2012. Alginate based bilayer hydrocolloid films as potential slow-release modern wound dressing. International Journal of Pharmaceutics, 434:375-383.

[11] Hoffman, A., 2012. Hydrogels for biomedical applications. Advanced Drug Delivery Reviews, 64: 18–23.

[12] Rosiak, J.M., Yoshii, F., 1999. Hydrogels and their medical applications. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, 151:56-64.

[13] Pellá, M.C., Lima-Tenório, M.K., Tenório-Neto, E.T., Guilherme, M.R., Muniz, E.C., Rubira, A.F., 2018. Chitosan-based hydrogels: From preparation to biomedical applications. Carbohydrate Polymers, 196:233-245.

[14] Flores, A., Kingsley, A., 2007. Topical antimicrobial dressings: an overview. Wound Essentials, 2:182-185.

[15] Shah, K.R., Kydonieus, A., Jamshidi, K., Decker, S.C., Chang, T-l., 1996. Thermoplastic hydrogel impregnated composite material. Google Patents.

[16] Lee, K.Y., Mooney, D.J., 2001. Hydrogels for tissue engineering. Chemical Reviews, 101:1869-80.

[17] Rozman, K.K., Klaassen, C.D., 2007. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. New York: McGraw-Hill.

[18] Zhang, N., Gao, T., Wang, Y., Liu, J., Zhang, J., Yao, R., et al., 2020. Modulating cationicity of chitosan hydrogel to prevent hypertrophic scar formation during wound healing. International Journal of Biological Macromolecules, 154:835-843.

[19] Nimal, T., Baranwal, G., Bavya, M., Biswas, R., Jayakumar, R., 2016. Anti-staphylococcal activity of injectable nano tigecycline/chitosan-PRP composite hydrogel using Drosophila melanogaster model for infectious wounds. ACS Applied Materials & Interfaces, 8:22074-22083.

[20] Sudheesh, Kumar, P., Lakshmanan ,V-K., Anilkumar, T., Ramya, C., Reshmi, P., Unnikrishnan, A., et al., 2012. Flexible and microporous chitosan hydrogel/nano ZnO composite bandages for wound dressing: in vitro and in vivo evaluation. ACS Applied Materials & Interfaces, 4:2618-2629.

[21] Khanna, P., Singh, N., Charan, S., Subbarao, V., Gokhale, R., Mulik, U., 2005. Synthesis and characterization of Ag/PVA nanocomposite by chemical reduction method. Materials Chemistry and Physics, 93:117-121.

[22] Amsden, B., 2015. Novel biodegradable polymers for local growth factor delivery. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 97:318-328.

[23] Obara, K., Ishihara, M., Fujita, M., Kanatani, Y., Hattori, H., Matsui, T., et al., 2005. Acceleration of wound healing in healing-impaired db/db mice with a photocrosslinkable chitosan hydrogel containing fibroblast growth factor-2. Wound Repair And Regeneration, 13:390-397.

[24] Park, C.J., Clark, S.G., Lichtensteiger, C.A., Jamison, R.D., Johnson, A.J.W., 2009. Accelerated wound closure of pressure ulcers in aged mice by chitosan scaffolds with and without bFGF. Acta Biomaterialia, 5:1926-1936.

[25] Dai, T., Tanaka. M., Huang, Y-Y., Hamblin, M.R., 2011. Chitosan preparations for wounds and burns: antimicrobial and wound-healing effects. Expert review of Anti-Infective Therapy, 9:857-79.