

februarja 2022.

Nobelov odbor, 2021: <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/2021/>. Dostop 17. februarja 2022.

Parisi, G., 1979a: *Toward a Mean Field Theory for Spin Glasses*. *Physics Letters A*, 73 (3): 203–205. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0375960179907084>. Dostop 17. februarja 2022.

Parisi, G., 1979b: *Infinite number of order parameters for spin-glasses*. *Physical Review Letters*, 43, 1754. <https://journals.aps.org/prl/issues/43/23>. Dostop 17. februarja 2022.

Phillips, N. A., 1956: *The general circulation of the atmosphere: A numerical experiment*.

Quarterly Journal of the Royal Meteorological Society, 82 (352): 123–164. <https://doi.org/10.1002/qj.49708235202>. Dostop 17. februarja 2022.

Rakovec, J., 2009: *Metode paleoklimatologije*. *Proteus*, 72 (2): 54–64. <http://www.proteus.si/wp-content/uploads/2016/11/proteus-oktober-09-low.pdf>. Dostop 17. februarja 2022.

Smagorinsky, J., Manabe, S., Holloway, J. L.,

1965: *Numerical Results from a Nine-Level General Circulation Model of the Atmosphere*. *Monthly Weather Review*, 93 (12): 727–768. DOI: [https://doi.org/10.1175/1520-0493\(1965\)093<0727:NRFANL>2.3.CO;2](https://doi.org/10.1175/1520-0493(1965)093<0727:NRFANL>2.3.CO;2). Dostop 17. februarja 2022.

Stephens, G. L., O'Brien, D., Webster, P. J., Pilewski, P., Kato, S., Li, J., 2015: *The albedo of Earth*. *Reviews of Geophysics*, 53 (1): 141–163. doi: 10.1002/2014RG000449. <https://agupubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/2014RG000449>. Dostop 17. februarja 2022.

Talagrand, M., 2006: *The Parisi Formula*. *Annals of Mathematics*, 163: 221–263. <http://annals.math.princeton.edu/wp-content/uploads/annals-v163-n1-p04.pdf>. Dostop 17. februarja 2022.

Hidrogeli kot sistemi za ciljno dostavo zdravilnih učinkovin na tarčno mesto • Medicina in farmacija

Hidrogeli kot sistemi za ciljno dostavo zdravilnih učinkovin na tarčno mesto

Tilen Kopač, Aleš Ručigaj, Matjaž Krajnc

Ciljna dostava zdravilnih učinkovin v želenih koncentracijah na tarčno mesto delovanja v človeškem telesu je eno izmed najpomembnejših raziskovalnih področij v medicini in farmaciji. Danes poznamo mnogo učinkovin za zdravljenje najrazličnejših bolezni, vendar pa je glavni problem dostava učinkovin na želeno mesto delovanja (Chai in sod., 2017). Različne bolezni najpogostejše zdravimo z zdravili v obliki tablet, kar pomeni, da se tablete začnejo raztapljati že v ustih. Željeno mesto učinkovina zato doseže v bistveno nižji koncentraciji. Da bi se temu izognili, povečujejo začetno koncentracijo zdravilne učinkovine, kar pa ima lahko številne nezaželenne stranske učinke, saj učinkovina med transportom (potovanjem) skozi požiralno votlino vpliva na zdrava

tkiva. Ob previsoki začetni koncentraciji zdravilne učinkovine v tableti lahko pride do negativnega delovanja na zdrave dele v človeškem telesu, kar zdravstveno stanje le še poslabša. Natančno odmerjanje je še posebej težavno ali nemogoče pri zelo močnih zdravilih. Vnašanje zdravil v telesne votline (rektalno, vaginalno) je pogosto nepraktično ali neizvedljivo, saj se učinkovine na mestu delovanja lahko razgradijo (na primer zaradi nizkega pH v želodcu) in povzročijo lokalno draženje ali poškodbe, zlasti ko je koncentracija zdravila visoka (Vashist in sod., 2013). Zaradi navedenih negativnih lastnosti klasičnih načinov apliciranja (vnašanja) zdravil je ključnega pomena, da zdravilno učinkovino dostavimo izključno na mesto delovanja. Pri tem zaščitimo učinkovino

pred razkrojevalnimi dejavniki v človeškem telesu in onemogočimo negativno delovanje učinkovine na neželenih mestih med prenosom. Po drugi strani na takšen način zmanjšamo koncentracijo zdravila (niso potrebne presežne koncentracije zaradi morebitnih izgub med prenosom) in tako znižamo obremenitev zdravljenja na bolnika.

Poleg tarčne dostave zdravilnih učinkovin na želeno mesto je ključnega pomena hitrost sproščanja učinkovine na tem mestu, ki je odvisna od vrste in koncentracije učinkovine, uporabe (aplikacije), vrste bolezni in faze zdravljenja. Glede na stanje bolezni in učinkovine lahko načrtujemo hidrogel, iz katerega se učinkovina sprošča z nadzorovano hitrostjo. Tarčna dostava zdravilnih učinkovin in nadzorovana hitrost sproščanja na ciljnim mestu tako znižata obremenitev bolnika, povišata učinkovitost zdravljenja, zmanjšata negativne stranske učinke zdravljenja in tudi znižata ceno zdravljenja. Razvoj dostavnih sistemov učinkovin z nadzorovanim sproščanjem je zato eno izmed najbolj raziskovanih področij v medicini in farmaciji. Med dostavnimi sistemi so najbolj razširjeni hidrogeli (Hoare, Kohane, 2008). Uporabljajo se za oralno, očesno, povrhnjično, rektalno in podkožno aplikacijo. Pogosto so uporabljeni v klinični praksi in eksperimentalni medicini za široko paleto aplikacij. Poleg uporabe v dostavnih sistemih učinkovin se hidrogeli uporabljajo v tkivnem inženirstvu in regenerativni medicini (zaradi visoke vsebnosti vode, poroznosti in mehke strukture so bolj kot kateri koli drugi sintetični biomateriali podobni naravnim tkivom, zato jih uporabljajo v proizvodnji kontaktnih leč, higienskih izdelkov, matric v tkivnem inženirstvu, v sistemih dostave zdravil in tudi za oskrbo ran), diagnostiki, celični imobilizaciji, za ločevanje biomolekul ali celic in kot pregradni materiali za uravnavanje bioloških adhezij (Chai in sod., 2017; Hoare, Kohane, 2008).

Hidrogeli

V literaturi navajajo več različnih definicij hidrogelov. Najpogosteje omenjajo, da je hidrogel zamrežena polimerna mreža, ki nabrekne v vodi. Pogosto hidrogel definirajo tudi kot polimerni material, ki ima sposobnost, da nabrekne in v svoji strukturi zadrži pomemben delež vode, vendar se v vodi ne raztopi (Ahmed, 2015). Če povzamemo, hidrogeli so lahko izdelani iz skoraj katerega koli vodotopnega polimera, ki ima sposobnost povezovanja polimernih verig z različnimi interakcijami v trirazsežno polimerno mrežo. Ta proces imenujemo zamreževanje. Polimerna mreža mora biti hidrofilna, kar ji omogoča sposobnost absorpcije velike količine vode ali drugih bioloških tekočin. Ta proces imenujemo nabrekanje. Nabrekanje lahko ponazorimo kot polnjenje mreže z vodo, podobno kot na primer polnjenje vodnega balona. Pri nabrekanju se polimerna mreža razširi in pri tem spremeni mehanske lastnosti. Sposobnost hidrogelov, da absorbirajo vodo (nabrekajo), izvira iz hidrofilnih funkcionalnih skupin, ki so pritrjene na površini polimerov (najpogosteje gre za hidroksilne funkcionalne skupine –OH). Hidrofilne skupine v polimerni mreži postanejo v vodnih medijih hidrirane (spojene z vodo) in tako tvorijo hidrogelno strukturo. Na drugi strani pa zamrežitev med polimernimi verigami povzroči hidrofobnost mreže, kar povzroči odpornost proti raztapljanju. V tem trenutku material dobi hidrogelne lastnosti. Edinstvene fizikalne lastnosti, kot so visoka vsebnost vode, mehkooba, fleksibilnost (spremenljivost) in biokompatibilnost (biološka združljivost) so razlog, da so hidrogeli postali zelo priljubljeni v zdravstvenih raziskavah. Njihovo visoko porozno strukturo lahko enostavno nadzorujemo z nadziranjem gostote zamreženja in z afiniteto hidrogelov do vodnega okolja, v katerem so nabrekli. Njihova poroznost prav tako dovoljuje naganje zdravil v hidrogelno mrežo in jih kasneje sprostijo s hitrostjo, odvisno od difuzijskega koeficienta majhne molekule oziro-

ma makromolekule učinkovine, skozi gelsko mrežo. Biološko združljivost spodbujamo z visoko vsebnostjo vode v hidrogelu, biorazgradljivost in sprememba lastnosti hidrogelne mreže, ki povzroči sproščanje učinkovine, pa sta posledica okoljskih dejavnikov (na primer spremembe v temperaturi, pH, električnem polju). Biorazgradljiva narava hidrogelov je prednost pri sistemih za dostavo zdravil, saj prvotna trirazsežna struktura razpade v netoksične snovi. Hidrogelom lahko enostavno prilagajamo obliko, tako da se prilagodijo kateri koli obliki površine, na kateri se uporabljajo. To lastnost imenujemo deformabilnost. Kljub številnim prednostim pa imajo hidrogeli tudi številne omejitve. Visoka vsebnost vode in velik premer por lahko povzročita prehitro in nenadzorovano sproščanje, kar pa je lahko tudi posledica prešibkih povezav v hidrogelni mreži. Pogosto sta težavi visoka koncentracija in nehomogena razporeditev učinkovine po hidrogelu, kar je značilno predvsem za hidrofobne molekule. Nizka natezna trdnost številnih hidrogelov pa omejuje njihovo uporabo v nosilnih aplikacijah, kjer lahko pride do prehitrega raztapljanja ali nabrekanja od ciljnega mesta. Problematična je lahko tudi enostavnost uporabe. Kljub temu so nekateri hidrogeli dovolj deformabilni, da jih lahko vbrizgamo (injiciramo), ostale, bolj toge hidrokele pa je treba vstaviti kirurško. Takšne moramo kirurško vstaviti. Vsaka od omenjenih težav omejuje praktično uporabo hidrogelov za dostavo zdravil v zdravilne namene (Adepu in sod., 2021).

Hidrokele lahko razdelimo v več kategorij. Spodaj so našteje tiste, ki so ključne pri načrtovanju hidrogelov kot dostavnih sistemov učinkovin.

- **Razvrstitev glede na izvor polimera, ki je lahko naravni ali sintetični.** V medicini in farmaciji prevladuje uporaba naravnih polimerov (biopolimerov) zaradi značilnih zelenih bioloških lastnosti: obnovljivosti, biološke združljivosti,

biološke razgradljivosti in nizke toksičnosti. Najpogosteje uporabljeni naravni polimeri za pripravo hidrogelov so hitozan, alginat, agar, karagen, celuloza, želatina, heparin, hialuronska kislina, pektin, skleroglukan in ksantan. Po drugi strani pa lahko sintetičnim polimerom med sintezo lažje prilagajamo lastnosti, želene za načrtovanje hidrogelov. Zato so v zadnjih dveh desetletjih naravne hidrokele za različno uporabo postopoma nadomestili sintetični hidrogeli, ki imajo dolgo življenjsko dobo, visoko sposobnost vpijanja vode in visoko trdnost gela. Na srečo imajo sintetični polimeri običajno dobro definirane strukture, ki jih je mogoče spremeniti, da se zagotovita razgradljivost in funkcionalnost po meri. Hidrokele je mogoče sintetizirati iz čisto sintetičnih sestavin. Prav tako so stabilni v razmerah močnih nihanj temperature in pH. Najpogosteje uporabljeni sintetični polimeri za pripravo hidrogelov so poliakrilamid, poli(N-izopropilakrilamid), poliakrilna kislina, polihidroksietilmetakrilat, polietilen glikol in njegovi kopolimeri, polivinilpirolidon in polivinil alkohol.

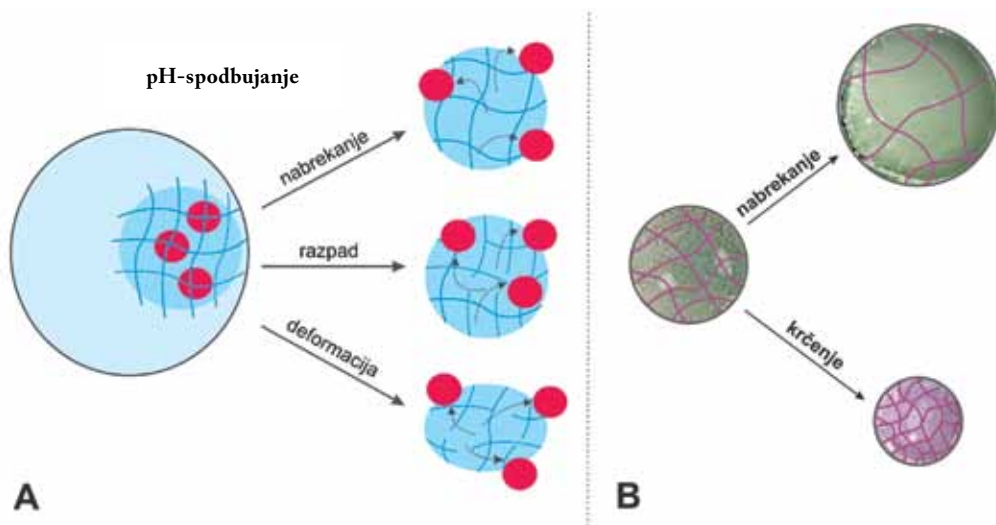
- **Razvrstitev glede na metodo priprave, ki lahko vsebuje uporabo več različnih polimerov.** Homopolimerni hidrogeli se nanašajo na polimerno mrežo, ki izvira iz ene vrste monomera, ki je osnovna strukturna enota, sestavljena iz katere koli polimerne mreže. Kopolimerni hidrogeli so sestavljeni iz dveh ali več različnih monomernih vrst z vsaj eno hidrofilno sestavino. Obstaja tudi multipolimerni hidrogel, ki je sestavljen iz dveh neodvisnih zamreženih sintetičnih in/ali naravnih polimernih sestavin, ki se nahajata v mrežni obliki. V takšnem hidrogelu je ena sestavina zamreženi polimer, druga pa nezamreženi polimer.

- **Razvrstitev glede na vrsto zamreževanja, ki je lahko fizikalno ali kemijsko.** Fizikalno zamreževanje je posledica povezovanja polimernih verig z van der Waalsovimi, hidrofobnimi, ionskimi, vodikovimi ali ostalimi elektrostatskimi vezmi. Takšno zamreževanje polimernih mrež ohranja njihovo biološko združljivost, biološko razgradljivost in netoksičnost, zato se takšni mehanizmi pogosteje uporabljajo v medicinske in farmacevtske namene. Po drugi strani pa so kemijsko zamrežene polimerne mreže praviloma močnejše in bolj odporne proti zunanjim dražljajem. Pri kemijskem zamreževanju najpogosteje nastanejo kovalentne vezi med polimernimi verigami.
- **Razvrstitev glede na obstoj ali neobstoj električnega naboja na zamreženih verigah.** Polimeri, ki tvorijo hidrogel, so lahko neionski (nevtralni), ionski (kationski ali anionski), amfolitični, ki vsebujejo tako kisle kot bazične skupine, in zwitterionski, ki vsebujejo tako anionske kot kationske skupine v vsaki struktur-

ni ponavljajoči se enoti. Poznavanje električnega naboja na površini hidrogelov je ključnega pomena za načrtovanje hidrogelov s tarčno dostavo (glede na pH v okolju) in za izbiro združljivega zamreževalnega sredstva (za fizikalno oziroma ionsko zamreževanje hidrogelov) (Ahmed, 2015).

Načrtovanje hidrogelov za ciljno dostavo učinkovin na želeno mesto delovanja

Hidrogel je, kot že omenjeno, zelo porozen material, pri čemer številne pore v hidrogelni mreži izkoristimo za nalaganje zdravilne učinkovine. Ko je velikost por v hidrogelni mreži večja od velikosti molekule učinkovine, je omogočen prenos učinkovine v hidrogelno mrežo. Nato lahko velikosti por hidrogela zmanjšamo do te mere, da postanejo manjše od velikosti učinkovine. V tem primeru je učinkovina ujeta v hidrogel in tako zaščitena pred razkrojevalnimi dejavniki v okolici ter s tem pripravljena za ciljno dostavo na tarčno mesto. Ko hidrogel pride do želenega mesta sproščanja, se pore hidrogela povečajo tako, da je omogočen prenos



Slika 1: Sprememba v strukturi hidrogelne mreže kot posledica spremembe v okolju pH (A), kar povzroči nabrekanje ali krčenje hidrogela (B). Črte predstavljajo različno velikost hidrogelne mreže, rdeči krogi pa molekulo učinkovine z določenim hidrodinamičnim radijem.

učinkovine iz hidrogela na tarčno mesto. Ta proces imenujemo sproščanje učinkovine. Načrtovanje hidrogelov za ciljno dostavo učinkovin na želeno mesto delovanja vključuje preučevanje spremembe velikosti por na tarčnem mestu. Zato je treba natančno preučiti lastnosti tarčnega mesta in okolice za sproščanje ter ugotoviti bistveno spremembo tega okolja, ki sproži mehanizem sproščanja. Ta mehanizem temelji na spremembi vrednosti pH ter spremembi temperature, ionske jakosti in električnega ali magnetnega polja. Glede na kemijsko-biološke značilnosti človeškega telesa med mehanizmi sproščanja učinkovine prevladuje sprememba v pH (Koetting in sod., 2015). Ključni parameter pri tovrstni nadzorovani in ciljni dostavi zdravilnih učinkovin je namreč vrednost pH območja delovanja, kar pomeni potrebo po prilagoditvi lastnosti hidrogela v tolikšni meri, da sprememba vrednosti pH povzroči spremembo v njegovi strukturi (slika 1A). Kot je že bilo omenjeno, polimere za načrtovanje hidrogelov lahko delimo glede na prisotnost elektronskega naboja na površini. Sprememba okolja pH zato takšnim hidrogelom povzroči nabrekanje (širjenje polimerne mreže in povečevanje por v hidrogelni mreži) ali krčenje (zmanjševanje velikosti por v hidrogelni mreži) (slika 1B). Pri tem kot mejna vrednost velja pK_a funkcionalnih skupin z elektrostatskim nabojem. Anionski hidrogeli z negativnim nabojem na površini zaradi prisotnosti kislinskih funkcionalnih skupin ($-COOH$, $-SO_3H$) nabrekajo v bolj bazičnem okolju (oziroma natančneje, ko je pH okolja višji od pK_a funkcionalnih skupin) oziroma se skrčijo v bolj kislem okolju (pH manjši od pK_a). Prav nasprotno velja za kationske hidrogelove s pozitivnim nabojem na površini, ki so posledica bazičnih skupin ($-NH_2$) (Kocak in sod., 2016). V posebnih primerih, pri prenizki gostoti zamreženja, lahko nabrekanje poteka do popolnega razpada hidrogelne mreže in nenadzorovane sprostitve učinkovine na tarčnem mestu. Začetek sproščanja je mo-

goče doseči tudi z ostalimi spremembami lastnosti okolja. Tako kot pri spremembi v vrednosti pH okolice, kjer je mejna vrednost nabrekanja oziroma krčenja pK_a funkcionalnih skupin, je pri spremembi temperature ključno določiti mejno temperaturo, pri kateri pride do spremembe v velikosti por v hidrogelni mreži. Takšne spremembe v strukturi hidrogelov lahko povzročijo tudi električni ali magnetni dražljaji (Li, Mooney, 2016).

Načrtovanje hidrogelov za nadzorovano sproščanje učinkovin na želenem mestu delovanja

Običajni farmacevtski izdelki (tablete, kapsule, sirupi, praški, kreme in podobno) se zelo hitro izločijo iz telesa. Po zaužitju enkratnega običajnega odmerka se zdravilo presnavlja hitro, koncentracija zdravila se poveča, čemur sledi naglo zmanjšanje koncentracije učinkovine na želenem mestu. Časovni okvir morda ne bo dovolj dolg, da bi povzročil pomemben zdravilni učinek in povzročil subterapevtski odziv (odmerek - koncentracija - zdravila, ki je nižji od tistega, ki se uporablja za zdravljenje bolezni ali doseganje optimalnega terapevtskega učinka). Zato je ohranitev koncentracije zdravila na tarčnem mestu nad minimalno učinkovito koncentracijo in pod toksično koncentracijo ključnega pomena. Dajanje več odmerkov v rednih časovnih presledkih se morda zdi alternativa enemu odmerku, vendar lahko že prvi odmerek povzroči nihanja v koncentraciji zdravila in pogosto doseže vrednosti pod učinkovitimi ali nad toksičnimi mejami. Jemanje več odmerkov v enem dnevu lahko povzroči izgubo nadzora nad količino odmerjenega zdravila, kar vodi do nevarnosti prevelikega odmerjanja. Drug pristop je aplikacija enkratnega odmerka, večjega od zahtevanega odmerka, kar vodi do neželenih učinkov. Zato je dostava učinkovin z nadzorovanim sproščanjem nujno potrebna za vzdrževanje njihove koncentracije na tarčnem mestu, kar zagotavlja želeni zdra-

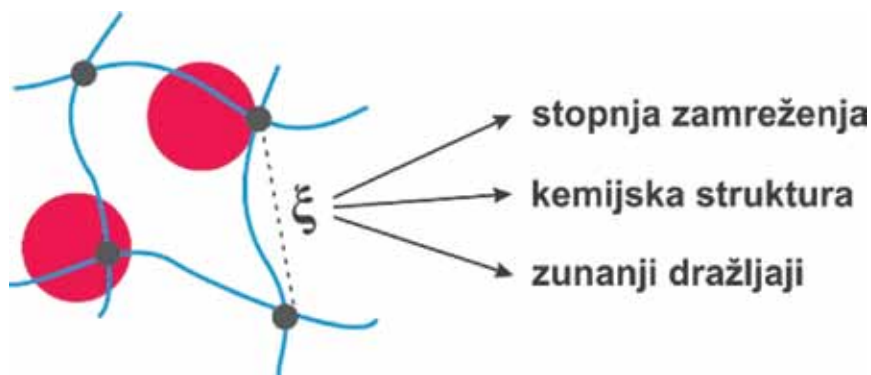
vilni učinek za daljše časovno obdobje (Li, Mooney, 2016).

Pri pripravi aplikacij z nadzorovanim sproščanjem učinkovine je bistvenega pomena velikost por v hidrogelni mreži, saj ta vpliva na možnost in hitrost sproščanja učinkovine. Velikost por je odvisna od gostote zamreženja, kemijske strukture biopolimera in zunanjih dražljajev (vrednosti pH, temperature, ionske moči) (slika 2). Nadzorovano sproščanje pomeni, da nadzorujemo natančno zahtevano koncentracijo učinkovine na ciljnem mestu. Pore v hidrogelu delujejo kot ovire za molekule učinkovine, kar pomeni, da manjše pore bolj ovirajo molekule učinkovine pri prenosu, s tem povečajo njihovo difuzijsko pot in tako znižajo hitrost sproščanja. Hidrogeli imajo pore velike v povprečju od enega do sto nanometrov. Molekulam podobne velikosti enostavno prilagajamo hitrost sproščanja. Pogosto pa imamo opravka z učinkovinami, katerih molekule so veliko manjše od najmanjšega premera por v hidrogelu, kar onemogoča ujetje učinkovine v hidrogelu in nadzor nad hitrostjo sproščanja. Visoko porozno strukturo hidrogelov lahko nadzorujemo z gostoto zamreženja v hidrogelni mreži. Višja gostota zamreženja pomeni manjšo velikost por in obratno. Gostoto zamreženja lahko dodatno povečujemo z zamreževalom (fizikalna ali kemijska

strategija zamreževanja). Povprečno velikost por v hidrogelni matriki imenujemo velikost mreže. Večina hidrogelov ima zaradi nehomogenosti (neenotnosti, neenovitosti) hidrogelne mreže in različnega števila ponavljajočih se enot polimera različno porazdelitev velikosti mreže. Na velikost mreže pa lahko vplivamo z dodatkom zamreževala ali s spremembo koncentracije polimera. Na velikost mreže vplivata tudi sprememba temperature in pH. Eno od najpomembnejših in najzahtevnejših področij pri sistemih za dostavo učinkovin je napovedovanje sproščanja učinkovine kot funkcije časa z uporabo preprostih matematičnih modelov (Kopač in sod., 2021), ki jih lahko uporabimo v fazi načrtovanja hidrogelov kot tudi pri testiranju mehanizmov sproščanja učinkovin iz hidrogelov (Kopač in sod., 2022).

Zaključek

Načrtovanje hidrogelov je ključnega pomena za razvoj primernih dostavnih sistemov, ki jim želene lastnosti narekuje vrsta aplikacije. Poznavanje lastnosti polimerov omogoča načrtovanje hidrogelov za dostavo učinkovin na želeno mesto delovanja. Vrsta zamreževanja ter nadzor nad koncentracijo polimera in zamreževala pa omogočata načrtovanje hidrogelov z nadzorovano hitrostjo, ki je primerna za zdravljenje. Hkratno upošteva-



Slika 2: Na velikost hidrogelne mreže vplivajo stopnja zamreženja, kemijska sestava in zunanji dražljaji. Črne točke na presečiščih modrih polimernih verig predstavljajo točke zamreženja, rdeče točke pa določeno velikost učinkovine, sorazmerno molekulski masi. Z grško črko eta (ϵ) je označena velikost hidrogelne mreže.

nje obeh mehanizmov omogoča oblikovanje hidrogelov z zelenimi lastnostmi. Takšni sistemi znižajo obremenitev bolnika, povečajo učinkovitost zdravljenja, zmanjšajo negativne stranske učinke zdravljenja in tudi znižujejo ceno zdravljenja.

Slovarček:

Dostavni sistemi učinkovin (angleško *drug delivery systems*). Tehnologija, zasnovana za ciljno dostavo in/ali nadzorovano sproščanje (zdravilnih) učinkovin.

Gostota zamreženja (angleško *crosslink density*). Množina verig ali segmentov, ki nastanejo pri zamreževanju. Opredeljena je na prostornino hidrogela.

Hidrofilnost (vodoljubnost). Opisuje lastnost nekaterih snovi, da so rade v stiku z vodo.

Hidrofobnost (vodomrznost) ali lipofilnost. Označuje lastnost nekaterih snovi, da odbijajo vodo.

Hidrogelna mreža (angleško *hydrogel network*). Trirazsežna struktura hidrogela, ki nastane kot posledica zamreževanja.

Nabrekanje (angleško *swelling*). Prodiranje topila (vode) v polimerno mrežo, kar povzroči nenadno spremembo volumna (prostornine).

pK_a . Negativna vrednost desetiškega logaritma vrednosti konstante disociacije kisline.

Sproščanje učinkovine (angleško *drug release*). Prenos učinkovine iz hidrogela v medij za sproščanje.

Sterično oviranje. Oviranje potovanja molekule iz hidrogela zaradi trirazsežne razporeditve prostorsko velikih polimernih verig.

Velikost mreže (angleško *mesh size*). Linearna razdalja med dvema sosednjima točkama zamrežitve.

Zamreževalo (angleško *crosslinking agent*). Ion ali molekula, ki omogočata zamreževanje.

Zamreževanje (angleško *crosslinking*). Proces tvorbe kemijskih vezi, v katerem se skupaj povežeta dve polimerni verigi.

Literatura:

- Adepu, S., Ramakrishna, S., Costa-Pinto, R., Oliveira, A. L., 2021: *Controlled drug delivery systems: Current status and future directions*. *Molecules*, 26 (19): 5905. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26195905>.
- Abmed, E. M., 2015: *Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review*. *Journal of Advanced Research*, 6 (2): 105–121. <https://doi.org/10.1016/J.JARE.2013.07.006>.
- Chai, Q., Jiao, Y., Yu, X., 2017: *Hydrogels for biomedical applications: Their characteristics and the mechanisms behind them*. *Gels*, 3 (1): 6. <https://doi.org/10.3390/GELS3010006>.
- Hoare, T. R., Kohane, D. S., 2008: *Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges*. *Polymer*, 49 (8): 1993–2007. <https://doi.org/10.1016/J.POLYMER.2008.01.027>.
- Kocak, G., Tuncer, C., Bütün, V., 2016: *pH-responsive polymers*. *Polymer Chemistry*, 8 (1): 144–176. <https://doi.org/10.1039/C6PY01872F>.
- Koetting, M. C., Peters, J. T., Steichen, S. D., Peppas, N. A., 2015: *Stimulus-responsive hydrogels: Theory, modern advances, and applications*. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 93: 1–49. <https://doi.org/10.1016/J.MSER.2015.04.001>.
- Kopač, T., Abrami, M., Grassi, M., Ručigaj, A., Krajnc, M., 2022: *Polysaccharide-based hydrogels crosslink density equation: A rheological and LF-NMR study of polymer-polymer interactions*. *Carbohydrate Polymers*, 277: 118895. <https://doi.org/10.1016/J.CARBPOL.2021.118895>.
- Kopač, T., Krajnc, M., Ručigaj, A., 2021: *A mathematical model for pH-responsive ionically crosslinked TEMPO nanocellulose hydrogel design in drug delivery systems*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 168: 695–707. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2020.11.126>.
- Li, J., Mooney, D. J., 2016: *Designing hydrogels for controlled drug delivery*. *Nature Reviews Materials*, 1 (12): 1–17. <https://doi.org/10.1038/natrevmats.2016.71>.
- Vashist, A., Vashist, A., Gupta, Y. K., Ahmad, S., 2013: *Recent advances in hydrogel based drug delivery systems for the human body*. *Journal of Materials Chemistry B*, 2 (2): 147–166. <https://doi.org/10.1039/C3TB21016B>.

***Tilen Kopač** je mladi raziskovalec na Fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo Univerze v Ljubljani ter doktorski študent na področju kemijskega inženirstva. Njegovo raziskovalno delo je osredotočeno na matematično modeliranje in razvoj novih hidrogelov za ciljno uporabo v biomedicinskih aplikacijah.*

***Aleš Ručigaj** je izredni profesor za področje kemijskega inženirstva na Fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo Univerze v Ljubljani. Raziskuje polimerne materiale s spominskim učinkom in transportne mehanizme sproščanja učinkovin iz hidrogelov.*

***Matjaž Krajnc** je profesor za področje kemijskega inženirstva na Fakulteti za kemijo in kemijsko tehnologijo Univerze v Ljubljani in vodja programske skupine Kemijsko inženirstvo, ki vključuje preučevanje transportnih pojavov, trajnostnega razvoja ter načrtovanja naprednih in pametnih (biorazgradljivih) polimernih materialov.*