

# **Ionizing Irradiation Applied in Cross-linking of Natural Polymers: A Review**

Moslem Tavakol

Central Iran Research Complex, Nuclear Science and Technology Research Institute,  
Yazd, Iran

Received: 18 October 2016, Accepted: 20 December 2016

## **Abstract**

**H**ydrogels are cross-linked three-dimensional networks that are capable of absorbing large amounts of water without being dissolved. Hydrogels can be prepared by crosslinking of either natural or synthetic polymers. Recently, interests in preparation and biomedical applications of the hydrogels prepared using natural polymers have grown intensively due to their excellent biocompatibility, biodegradability, biofunctionality and other desirable properties. Until now, several chemical and physical crosslinking methods have been studied to achieve hydrogels from natural polymers. Among chemical crosslinking methods, ionizing irradiation presents several advantages as it may occur without the need to add chemical initiators/crosslinking agent with subsequent separation of side reaction products, and the final products can be sterilized simultaneously during hydrogel formation. Usually, ionizing irradiation of a few natural polymers causes the chain scission reaction with consequent formation of lower molecular weight fragments. In recent years, several researchers have focused on the development of new methods to prepare hydrogels from natural polymers by ionizing irradiation. Some of these methods are irradiation at paste-like state, irradiation of polymers bearing carboxylic acid groups at acidic media, irradiation in presence of alkyne gas and chemical grafting with vinyl compounds.

## **Key Words**

**ionizing irradiation,  
cross-linking,  
natural polymer,  
hydrogel,  
polysaccharide**

---

(\*) To whom correspondence should be addressed.  
E-mail: mltavakoli@aeoi.org.ir

# مروری بر استفاده از تابش‌های یوننده در شبکه‌ای کردن پلیمرهای طبیعی

مسلم توکل

یزد، مجتمع پژوهشی ایران مرکزی، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای

دریافت: ۱۳۹۵/۷/۲۷، پذیرش: ۱۳۹۵/۹/۳۰

هیدروژل‌ها شبکه‌های سه‌بعدی متشکل از پلیمرها هستند که با جذب مقدار زیادی آب در ساختار خود بدون حل شدن، متورم می‌شوند. هیدروژل‌ها معمولاً با ایجاد پیوند عرضی بین پلیمرهای طبیعی یا سنتزی تهیه می‌شوند. در برهه اخیر به دلیل زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، فعالیت زیستی و سایر ویژگی‌های مطلوب هیدروژل‌های تهیه شده از پلیمرهای طبیعی، تمرکز و علاقه به استفاده از این پلیمرها به جای پلیمرهای سنتزی در تهیه سامانه‌های هیدروژلی مصرفی در زیست‌پزشکی رشد قابل توجهی داشته است. تاکنون تعداد زیادی از روش‌های شیمیایی و فیزیکی برای ایجاد پیوند عرضی و تهیه هیدروژل از پلیمرهای طبیعی ارزیابی شده‌اند. از میان روش‌های شیمیایی، استفاده از تابش‌های یوننده دارای دو مزیت بی‌نیازی به استفاده از آغازگرها و واکنشگرهای شیمیایی و امکان سترون‌سازی سامانه با استفاده از تابش‌های یوننده هم‌زمان با فرایند تهیه هیدروژل است. به‌طور معمول، مواجهه اکثر پلیمرهای طبیعی با تابش‌های یوننده موجب گسست زنجیر و کاهش وزن مولکولی می‌شود. با وجود این در سال‌های اخیر، شماری از پژوهشگران روی امکان شبکه‌ای کردن پلیمرهای طبیعی با استفاده از تابش‌های یوننده تمرکز کرده‌اند. از روش‌های به‌کار رفته می‌توان به تابش‌دهی‌های در حالت خمیری، پلیمرهای دارای گروه اسیدی در محیط اسیدی و در مجاورت گازهای آکسینی و پیوندزنی با گروه‌های وینیلی یا فنولی اشاره کرد. در مقاله حاضر، این روش‌ها مرور و مقایسه شده‌اند.

بسیار ش

فصلنامه علمی- ترویجی

سال هفتم، شماره ۲.

صفحه ۱۲۰-۱۱۳، ۱۳۹۶

ISSN: 2252-0449

## چکیده



مسلم توکل

## واژگان کلیدی

تابش یوننده،  
شبکه‌ای شدن،  
پلیمر طبیعی،  
هیدروژل،  
پلی‌ساکارید

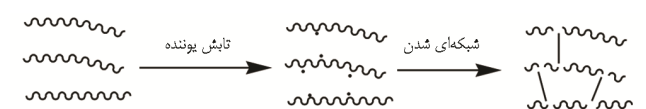
## مقدمه

هیدروژل‌ها شبکه‌های سه‌بعدی متشکل از پلیمرها هستند که با جذب آب به جای حل شدن تا دست‌یابی به حالت تعادل متورم می‌شوند. این دسته از مواد، امروزه کاربرد گسترده‌ای در صنایع مختلف از جمله پزشکی، دارویی، آرایشی، غذایی و کشاورزی یافته‌اند. پژوهش‌های زیادی نیز برای توسعه کاربرد و ویژگی‌های آن‌ها در حال انجام است. از نظر اجزای سازنده، هیدروژل‌ها معمولاً از پلیمرهای طبیعی یا سنتزی تهیه می‌شوند. مزیت استفاده از پلیمرهای سنتزی، ساختار و خواص یک‌نواخت و شناخته شده آن‌هاست. ولی این پلیمرها اغلب دارای زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری کمتری نسبت به پلیمرهای طبیعی هستند و نمی‌توانند به خوبی این پلیمرها، فعالیت زیستی بدن را تقلید کنند. ویژگی‌های منحصر به فرد هیدروژل‌های تهیه شده از پلیمرهای طبیعی، بسیاری از پژوهشگران را به سوی استفاده از این پلیمرها به جای پلیمرهای سنتزی برای تهیه سامانه‌های هیدروژلی سوق داده است. تاکنون تعداد زیادی از روش‌های شیمیایی و فیزیکی برای ایجاد پیوند عرضی و تهیه هیدروژل از پلیمرهای طبیعی ارزیابی شده‌اند. شبکه‌های شیمیایی معمولاً دارای استحکام مکانیکی و پایداری بیشتری نسبت به شبکه فیزیکی هستند، ولی بزرگ‌ترین عیب آن‌ها، باقی‌ماندن واکنشگرهای شیمیایی در محیط و امکان بروز واکنش‌های سمی و التهاب‌زاست.

از میان روش‌های شیمیایی، استفاده از تابش‌های یوننده دارای دو مزیت مهم است:

- نیاز نداشتن به استفاده از عوامل شیمیایی برای پیش‌برد واکنش و امکان سترون‌سازی سامانه در طول فرایند تهیه هیدروژل با استفاده از تابش‌های یوننده [۵-۱].

نمای کلی واکنش ایجاد پیوند عرضی در پلیمرها با استفاده از تابش یوننده در شکل ۱ نشان داده شده است. تاکنون بسیاری از پلیمرهای سنتزی و مونومرهای آن‌ها با هدف کاربرد در زیست‌پزشکی با استفاده از تابش‌های یوننده شبکه‌ای شده‌اند. از مهم‌ترین مونومرهای یاد شده می‌توان به آکرلیک اسید و ایزوپروپیل آکریل‌امید و از پلیمرها به پلی‌وینیل پیرولیدون، پلی‌اتیلن اکسید و پلی‌وینیل الکل اشاره کرد. به طور معمول، تابش‌های یوننده در اکثر پلیمرهای



شکل ۱- نمای کلی واکنش پیوند عرضی در پلیمرها با استفاده از تابش‌های یوننده.

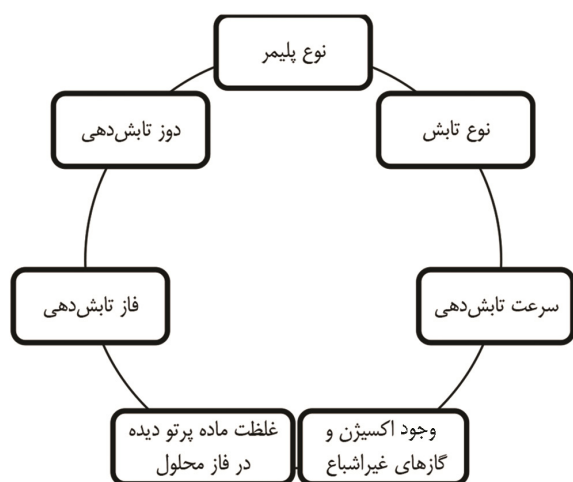
طبیعی، به‌ویژه پلی‌ساکاریدها، موجب گسست زنجیر و کاهش وزن مولکولی پلیمر می‌شوند [۲]. درحقیقت، هنگام تابش‌دهی در اثر تولید رادیکال‌های آزاد هر دو واکنش‌های گسست زنجیر و ایجاد پیوند عرضی اتفاق می‌افتد که بسته به شرایط یکی از واکنش‌های یاد شده می‌تواند غالب باشد. شرایط یاد شده به‌طور خلاصه در شکل ۲ نشان داده شده است.

در سال‌های اخیر، شماری از پژوهشگران روی امکان ایجاد پیوند عرضی بین پلیمرهای طبیعی با استفاده از تابش‌های یوننده تمرکز کرده‌اند. آن‌ها روش‌هایی مانند تابش‌دهی‌های در حالت خمیری [۶،۷]، پلیمرهای دارای گروه اسیدی در محیط اسیدی [۸] و در مجاورت گازهای آلهینی [۹] و پیوندزنی با گروه‌های وینیلی [۱۰] یا فنولی [۳] را برای شبکه‌ای کردن پیشنهاد داده‌اند. در مطالعه حاضر، این روش‌ها بحث و مقایسه می‌شوند.

## شبکه‌ای کردن پلی‌ساکاریدها

### تابش‌دهی در حالت خمیری شکل

تابش‌دهی پلی‌ساکاریدها بسته به شرایطی مانند شدت تابش‌دهی، نوع پلیمر، فاز تابش‌دهی شده و عوامل شیمیایی موجود در محیط تابش‌دهی به دو واکنش گسست زنجیر یا ایجاد پیوند عرضی منجر می‌شود. به‌طور کلی گزارش شده است، تابش‌دهی در دو فاز جامد و محلول به‌نسبت رقیق، به کاهش وزن مولکولی و تابش‌دهی فاز غلیظ خمیری شکل به ایجاد پیوند عرضی منجر می‌شود. این مسئله به ماهیت پلیمر نیز بستگی دارد. برای مثال، تابش‌دهی کیتوسان و کیتین در فازهای مختلف موجب گسست زنجیر، کاهش وزن مولکولی این ماده و افزایش درجه استیل‌زدایی می‌شود، ولی به



شکل ۲- عوامل اثرگذار بر غلبه واکنش ایجاد پیوند عرضی یا گسست زنجیر پلیمرها در برابر تابش یوننده.

موجب ایجاد پیوند عرضی منجر نمی‌شود [۲]. در غلظت‌های کم، زنجیرهای پلیمر تماس محدودی با هم دارند و در نتیجه واکنش گسست زنجیر بر واکنش ایجاد پیوند عرضی غالب می‌شود. در ادامه با افزایش غلظت به دلیل افزایش تماس ابرمولکول‌های رادیکالی، ایجاد پیوند عرضی بیشتر اتفاق می‌افتد و بر واکنش گسست زنجیر غلبه می‌کند. با افزایش بیشتر غلظت به دلیل وجود ناهمگن مولکول‌های آب در توده پلیمر، واکنش گسست زنجیر بر ایجاد پیوند عرضی غلبه می‌کند [۷،۸].

اولین بار در سال ۱۹۹۹، ایجاد پیوند عرضی در پلیمرهای طبیعی در حالت خمیری برای کربوکسی متیل سلولوز با استفاده از تابش گاما گزارش شد [۶]. با توجه به نتایج این پژوهش، مقدار ایجاد پیوند عرضی در غلظت‌های زیاد تا جایی که بتوان خمیر یک‌نواختی تهیه کرد، افزایش و پس از آن کاهش می‌یابد. از طرف دیگر، مقدار ایجاد پیوند عرضی و محتوای ژل تشکیل شده در درجه کربوکسیل‌دار شدن‌های بیشتر افزایش پیدا می‌کند [۹]. همچنین، غلظت مورد نیاز محلول برای شروع غلبه واکنش ایجاد پیوند عرضی بر گسست زنجیر با افزایش درجه کربوکسیل‌دار شدن کاهش می‌یابد [۶،۷]. این فرایند برای سایر مشتقات کربوکسیلی مانند کربوکسی متیل کیتوسان، کربوکسی متیل کیتین، کربوکسی متیل نشاسته هم با موفقیت انجام شده است [۷]. ایجاد پیوند عرضی بین پلیمرها در حالت خمیری در برخورد با تابش‌های یوننده برای برخی از پلیمرهای سنتزی هم دیده شده است. این پلیمرها در حالت خشک پیوند عرضی نمی‌یابند، ولی در مجاورت مقداری آب یا در حالت متورم پیوند عرضی یافته‌اند [۶،۱۱]. همچنین گزارش شده است، تابش‌دهی متیل سلولوز و هیدروکسی اتیل سلولوز در حالت خمیری در دوزهای بیش از ۲۰ kGy به تشکیل ژل منجر شده و افزایش وزن مولکولی پلیمر، اثر مثبتی بر محتوای ژل نهایی داشته است [۱۲].

#### تابش‌دهی محلول اسیدی

روش دیگر پیشنهاد شده، تابش‌دهی محلول پلی‌ساکاریدهای دارای گروه کربوکسیل مثل کربوکسی متیل سلولوز در محیط اسیدی و دور از اکسیژن است. گروه‌های اسیدی پلیمرهای یاد شده، در محیط اسیدی یون‌زدایی شده و به حالت غیرباردار درمی‌آیند. در نتیجه به دلیل کاهش دافعه، زنجیرها می‌توانند به هم نزدیک‌تر شده و برخورد بیشتری داشته باشند. از این رو، احتمال واکنش ایجاد پیوند عرضی بین درشت‌رادیکال‌های ایجاد شده در اثر تابش‌دهی بیشتر می‌شود.

Wach و همکاران [۸] برای تهیه هیدروژل از کربوکسی متیل سلولوز، pH محلول ۱ و ۲٪ وزنی این ماده را با استفاده از  $\text{HClO}_4$  زیر ۲ تنظیم کردند. سپس با دمش گاز نیتروژن اکسید، هوای محلول را خارج کرده و تابش‌دهی محلول را انجام دادند. در حالی که در روش تابش‌دهی خمیر، دوز تابش بیش از ۴۰ kGy برای دست‌یابی به بیشینه مقدار ژل مورد نیاز است، در این روش برای محلول دارای غلظت ۱-۲ درصد وزنی، با دوز تابش‌دهی ۵ kGy

ایجاد پیوند عرضی منجر نمی‌شود [۲]. در غلظت‌های کم، زنجیرهای پلیمر تماس محدودی با هم دارند و در نتیجه واکنش گسست زنجیر بر واکنش ایجاد پیوند عرضی غالب می‌شود. در ادامه با افزایش غلظت به دلیل افزایش تماس ابرمولکول‌های رادیکالی، ایجاد پیوند عرضی بیشتر اتفاق می‌افتد و بر واکنش گسست زنجیر غلبه می‌کند. با افزایش بیشتر غلظت به دلیل وجود ناهمگن مولکول‌های آب در توده پلیمر، واکنش گسست زنجیر بر ایجاد پیوند عرضی غلبه می‌کند [۷،۸].

اولین بار در سال ۱۹۹۹، ایجاد پیوند عرضی در پلیمرهای طبیعی در حالت خمیری برای کربوکسی متیل سلولوز با استفاده از تابش گاما گزارش شد [۶]. با توجه به نتایج این پژوهش، مقدار ایجاد پیوند عرضی در غلظت‌های زیاد تا جایی که بتوان خمیر یک‌نواختی تهیه کرد، افزایش و پس از آن کاهش می‌یابد. از طرف دیگر، مقدار ایجاد پیوند عرضی و محتوای ژل تشکیل شده در درجه کربوکسیل‌دار شدن‌های بیشتر افزایش پیدا می‌کند [۹]. همچنین، غلظت مورد نیاز محلول برای شروع غلبه واکنش ایجاد پیوند عرضی بر گسست زنجیر با افزایش درجه کربوکسیل‌دار شدن کاهش می‌یابد [۶،۷]. این فرایند برای سایر مشتقات کربوکسیلی مانند کربوکسی متیل کیتوسان، کربوکسی متیل کیتین، کربوکسی متیل نشاسته هم با موفقیت انجام شده است [۷]. ایجاد پیوند عرضی بین پلیمرها در حالت خمیری در برخورد با تابش‌های یوننده برای برخی از پلیمرهای سنتزی هم دیده شده است. این پلیمرها در حالت خشک پیوند عرضی نمی‌یابند، ولی در مجاورت مقداری آب یا در حالت متورم پیوند عرضی یافته‌اند [۶،۱۱]. همچنین گزارش شده است، تابش‌دهی متیل سلولوز و هیدروکسی اتیل سلولوز در حالت خمیری در دوزهای بیش از ۲۰ kGy به تشکیل ژل منجر شده و افزایش وزن مولکولی پلیمر، اثر مثبتی بر محتوای ژل نهایی داشته است [۱۲].

هر چند در روش تابش‌دهی پلی‌ساکاریدها در حالت خمیری، به مواد افزودنی برای انجام واکنش ایجاد پیوند عرضی نیازی نیست، بزرگ‌ترین مشکل این روش فرایندپذیری سخت خمیر دارای گرانیوی زیاد، برای مثال دشواری اختلاط، پمپ کردن و قالب‌گیری محلول و مهم‌تر از آن گازدهی و خارج کردن هوا از محیط خمیری است.

#### تابش‌دهی در مجاورت گازهای آلکینی

AI-Assaf و همکاران نشان دادند، تابش‌دهی پلیمرهای طبیعی در حالت خشک در مجاورت گازهای غیراشباع آلکینی مانند استیلن

تورمی و قدرت نگه‌داری آب در هیدروژل منجر می‌شود [۱۷، ۱۸]. Zhao و همکاران [۱۰] هیدروژلی از آمیخته پلی‌وینیل الکل، هیالورونیک اسید و کندروتین سولفات با روش پرتودهی تهیه کردند. برای این کار، گروه متاکریلات به این دو پلیمر طبیعی پیوند زده شد تا پلیمرهای اصلاح شده با تابش‌دهی گاما شبکه‌ای شوند. با افزودن پلیمرهای طبیعی به هیدروژل، مقدار تورم‌پذیری، زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری و توان رشد و تکثیر سلول‌ها روی هیدروژل افزایش یافت. در برهه اخیر توکل و همکاران [۳] با پیوندزنی گروه‌های فنولی به ساختار پلیمر طبیعی کثیرا موجب ایجاد پیوند عرضی در زنجیرهای این ماده در اثر تابش شدند. تابش‌دهی کثیرا پیوند یافته با گروه‌های فنولی، موجب ایجاد رادیکال‌های آزاد فنوکسی روی زنجیر این پلیمر شده و در ادامه واکنش درشت‌رادیکال‌ها موجب ایجاد پیوند عرضی و شکل‌گیری شبکه سه‌بعدی هیدروژل می‌شود. مهم‌ترین مشکلات روش آمیخته‌سازی و پیوندزنی با پلیمرها یا مونومرهای سنتزی، وجود مونومر سمی در محصول نهایی و سمیت احتمالی محصولات حاصل از تجزیه هیدروژل است.

#### ایجاد پیوند عرضی در پروتئین‌ها و پلی‌پپتیدها

تاکنون چند گزارش در باره تهیه هیدروژل با استفاده از تابش‌دهی پلیمرهای دارای آمینواسید مانند پلی‌آلفاگلوتامیک اسید، پلی‌آلفا لیزین و پلی‌آسپارتیک اسید با تابش‌های یوننده منتشر شده است. همچنین، ایجاد پیوند عرضی بین زنجیرهای ژلاتین با تابش‌های یوننده چند بار ارزیابی شده است [۲۱-۱۹]. محلول ژلاتین، در غلظت‌های معمولی کمتر از حالت گرانو و خمیری، در اثر تابش‌دهی تبدیل به ژل می‌شود. برای مثال، محلول ژلاتین دارای غلظت ۱۵٪ وزنی طی تابش‌دهی با شدت ۳ kGy هیدروژلی با محتوای ژل بیش از ۹۰ درصد تشکیل می‌دهد. همچنین در دوز ۱۰ kGy بیشترین مقدار ژل ممکن تشکیل و پس از آن نمودار مقدار ژل هموار می‌شود، ولی چگالی پیوندهای عرضی تا دوز ۳۰ kGy افزایش می‌یابد [۱۹].

#### کاربردهای هیدروژل‌های تهیه شده با روش تابش‌دهی (با تمرکز بر زیست‌پزشکی)

هیدروژل‌ها کاربردهای گسترده‌ای در تهیه سامانه‌های دارورسانی، داربست‌های مهندسی بافت، ابرجاذب‌ها، پوشش‌های خوراکی و زیست‌تخریب‌پذیر مواد غذایی و غیره دارند. تاریخچه استفاده تجاری از هیدروژل‌های تهیه شده با روش تابش‌دهی به‌عنوان

بیشترین مقدار ژل حاصل می‌شود و تا دوز ۵۰ kGy هم تغییر چندانی نمی‌کند. از طرف دیگر، با افزایش دوز تابش‌دهی، مقدار تورم به شدت کاهش می‌یابد. این مسئله نشانگر افزایش چگالی ایجاد پیوند عرضی با افزایش شدت تابش‌دهی است [۸]. شایان ذکر است، برای پلیمرهای سنتزی اسیدی مانند پلی‌آکرلیک اسید هم گزارش شده است که تابش‌دهی پلیمر حل شده در محیط خنثی به گسست زنجیر و تابش‌دهی پلیمر حل شده در محیط اسیدی به ایجاد پیوند عرضی منجر شده است [۱۴].

در روش تابش‌دهی در حالت اسیدی، با توجه به غلظت کم محلول پلیمر، فقط مقدار کمی از تابش‌های ایجاد شده صرف واکنش شده و بقیه صرف اثرگذاری روی محیط می‌شوند. از طرف دیگر، مقدار زیادی حلال برای حل کردن پلیمر و در نهایت خارج کردن آن از سامانه شبکه‌ای شده لازم است. همچنین، سامانه تهیه شده دارای محیط اسیدی بوده و برای استفاده در موارد مختلف مانند زیست‌پزشکی و کشاورزی باید به نحوی محیط اسیدی خنثی شده و مواد جانبی تولید شده در واکنش خنثی‌سازی از محیط خارج شود.

#### آمیخته فیزیکی و شیمیایی پلی‌ساکاریدها و ترکیبات پیوند عرضی شونده با تابش

در برخی پژوهش‌ها برای ایجاد پیوند عرضی بین پلی‌ساکاریدها، آمیخته فیزیکی آن‌ها با مونومرهای دارای گروه وینیل یا آکریل یا پلیمرهای آن‌ها تابش‌دهی شده است. از این دسته می‌توان به مونومرهای آکرلیک اسید و آکریل‌امید اشاره کرد [۱۶، ۱۵]. El-Hagh Ali و همکاران از آمیخته کربوکسی‌متیل سلولوز و آکرلیک اسید برای تهیه هیدروژل با تابش گاما استفاده کردند [۱۵]. با افزایش درصد وزنی کربوکسی‌متیل سلولوز از ۱۵ به ۵۰ درصد وزنی، مقدار ژل تشکیل شده از ۶۵ به ۹۵ درصد افزایش یافت. در سایر کارهای پژوهشی از آمیخته فیزیکی ژلاتین و آکرلیک اسید و آمیخته فیزیکی پلی‌ساکاریدی با نام سیلیوم (psyllium) و آکرلیک اسید برای تهیه هیدروژل با تابش‌دهی استفاده شده است [۱۶]. در تعداد زیادی از مقالات منتشر شده از آمیخته فیزیکی پلیمرهای سنتزی مانند پلی‌وینیل پیرولیدون و پلی‌وینیل الکل با پلیمرهای طبیعی مانند آگار و کاراگینان برای تهیه هیدروژل استفاده شده است. وجود پلیمرهای طبیعی یاد شده، افزون بر افزایش قوام و شکل‌دهی به محلول در فرایند سرد شدن، معمولاً موجب افزایش مقدار ژل به دلیل شکل‌گیری شبکه درهم نفوذ کننده می‌شود. این مسئله به افزایش زیست‌سازگاری و بهبود عملکرد زیستی، خواص

جدول ۱- تعدادی از هیدروژل‌های زخم‌پوش تولید شده با روش تابش‌دهی با تابش‌های یوننده [۲].

ترکیبات اصلی	سال تجاری‌سازی	نام تجاری	شرکت تولیدکننده
PVP/CR/PEG	۲۰۰۴	Cligel	Hyundai Pharmaceuticals
PVA	۲۰۰۴	VIEWGEL Gel Protector	Nichiban
PVA/PVP/Agar	۲۰۰۵	Burn Caring	Changchun JA Biotech
PVA/Agar/CR	۲۰۰۶	HiZel	ABS Medicare
...	۲۰۱۳	ShefaGel	شرکت کاربرد پرتوها، یزد

PVP: پلی (وینیل پیرولیدون)، PVA: پلی (وینیل الکل)، CR: کاراگینان و PEG: پلی (اتیلن گلیکول)

اشاره کرد. از دیگر محصولات تهیه شده، ماسک‌های آرایشی و بهداشتی صورت است که برخی با فناوری تابش‌دهی تهیه شده‌اند. همچنین، زخم‌بند‌های سیلیکونی از محصولاتی هستند که با استفاده از تابش توسعه داده شده و روانه بازار شده‌اند.

در سال‌های اخیر، تعدادی از پژوهشگران امکان تهیه سامانه‌های دارورسانی با استفاده از باریکه الکترون را بررسی کرده‌اند. مهم‌ترین مشکل پیش روی این روش، تخریب داروهای بارگذاری شده در هیدروژل در اثر تابش‌دهی است که امکان بارگذاری بسیاری از داروها را محدود می‌سازد. در نتیجه برای داروهایی که در اثر تابش‌دهی تخریب می‌شوند، دارو باید پس از تهیه سامانه به روش جذب سطحی با غوطه‌وری در محلول دارو بارگذاری شود. در جدول ۲ به تعدادی از این پژوهش‌ها اشاره شده است [۲۳-۲۶].

در تعدادی از پژوهش‌ها تهیه سامانه دارورسانی خوراکی با تابش‌دهی مخلوط پلی‌ساکاریدها و مونومرهای وینیل مانند آکرلیک اسید ارزیابی شده است. خارج کردن باقی‌مانده مونومر سمی از سامانه از بزرگ‌ترین چالش‌های پیش روی سامانه‌های یاد شده است. در یک کار پژوهشی، مخلوط آبی آکرلیک اسید و سلولوز باکتریایی برای تهیه هیدروژل استفاده شدند. کمترین دوز لازم برای تهیه هیدروژل، ۳۵ kGy اعلام شده است. نمونه‌های تهیه شده دارای خواص تورمی و رهایی، همچنین زیست‌تخریب‌پذیری و چسبندگی مناسب بوده‌اند [۲۶]. در کار دیگری محلول پلورونیک F123 به همراه کربوپول و همچنین داروی ناپروکسن تابش‌دهی شده و برای دارورسانی داخل دهانی استفاده شدند. این محلول پس از تابش‌دهی و قرار گرفتن در دهان با ژل شدن گرمایی به مخاط لثه و سایر نقاط دهان می‌چسبد. مقدار چسبندگی پس از تابش‌دهی به مقدار درخور توجهی افزایش یافته است [۲۷]. از دیگر کاربردهایی که برای هیدروژل‌های تهیه

بانداز زخم به سال ۱۹۹۰ بازمی‌گردد. این محصول از تابش‌دهی محلول آمیخته پلی‌وینیل پیرولیدون، پلی‌اتیلن‌گلیکول و آگار با شدت تابش‌دهی در حدود ۲۵ kGy اولین بار به شکل صنعتی در کشور لهستان تولید شد [۲۲]. در سال‌های بعد، محصولات زیادی با استفاده از این فناوری در کشورهای مختلف وارد بازار شده‌اند. در جدول ۱ به برخی از آن‌ها اشاره شده است. همچنین، تصویری از این هیدروژل‌ها در شکل ۳ نشان داده شده است. از مزیت‌های استفاده از هیدروژل‌ها برای بانداز زخم به جای محصولات سنتی مانند گاز و باند، می‌توان به حفظ رطوبت و جلوگیری از خشک شدن زخم، جدا شدن راحت از زخم، شفافیت مناسب برای مشاهده روند بهبود زخم بدون بازکردن پانسمان، حفاظت از زخم در برابر میکروب‌ها، کاهش دما در سطح زخم به دلیل تبخیر سطحی و در نتیجه کاهش درد و افزایش سرعت بهبود سوختگی‌ها و امکان بارگذاری دارو و انتقال آن از سطح هیدروژل به زخم



شکل ۳- تصویری از هیدروژل زخم‌پوش تولید شده با استفاده از تابش باریکه الکترونی در مجتمع پژوهشی ایران مرکزی، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای.

جدول ۲- برخی کارهای پژوهشی در زمینه استفاده از تابش یوننده برای تهیه سامانه‌های نوین دارورسانی خوراکی.

مرجع	دارو	پلیمر-مونومر سنتزی استفاده شده	پلیمر طبیعی استفاده شده
۲۴	Ketoprofen	آکرلیک اسید- دی‌متیل‌آمینواتیل متاکریلات	...
۱۵	Bronchodilator	آکرلیک اسید	کربوکسی‌متیل سلولوز
۱۶	Insulin	آکرلیک اسید	سیلیوم پلی‌ساکارید
۲۵	Resveratrol	پلی(وینیل‌پیرولیدون)-PEG	آگار
۲۶	BSA	آکرلیک اسید	سلولوز باکتریایی

تابش‌های یوننده هم‌زمان با تهیه هیدروژل است. با توجه به کاهش وزن مولکولی اغلب پلیمرهای طبیعی در برخورد با تابش‌های یوننده، تا کنون چند روش برای ایجاد پیوند عرضی بین پلیمرهای طبیعی با استفاده از تابش‌های یوننده پیشنهاد شده است. از این روش‌ها می‌توان به تابش‌دهی‌های در حالت خمیری، پلیمرهای دارای گروه کربوکسیلی در محیط اسیدی، در مجاورت گازهای آلکینی، آمیخته‌سازی با برخی مونومرهای وینیل یا پلیمرهای آن‌ها و پیوندزنی با گروه‌های وینیلی یا فنولی اشاره کرد. هر یک از روش‌های یاد شده دارای مزیت‌ها و معایبی هستند. بنابراین، انتخاب روش مناسبی برای ایجاد پیوند عرضی در پلیمرهای یاد شده باید با توجه به مزایا و معایب روش‌ها از جمله امکان افزایش مقیاس، فرایندپذیری و صرفه اقتصادی انجام گیرد. در پایان به نظر می‌رسد، با توجه به ویژگی‌های منحصر به فرد شبکه‌ای کردن با روش تابش‌دهی، این روش در سال‌های پیش رو با سیر صعودی مورد توجه پژوهشگران قرار گیرد.

شده به روش تابش‌دهی پیشنهاد شده است، می‌توان به استفاده به عنوان پرکننده معده با هدف کاهش اشتها، استفاده به عنوان جاذب کلسترول، تهیه داربست‌های سترون‌شده برای کشت سلولی و دوزسنج‌های ویژه پرتودرمانی اشاره کرد.

## نتیجه‌گیری

زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، فعالیت زیستی و سایر ویژگی‌های مطلوب هیدروژل‌های تهیه شده از پلیمرهای طبیعی، موجب افزایش تمرکز و علاقه به استفاده از پلیمرهای طبیعی برای تهیه سامانه‌های هیدروژلی، به‌ویژه در کاربردهای زیست‌پزشکی شده است. در میان روش‌های متعدد فیزیکی و شیمیایی ایجاد پیوند عرضی در پلیمرها، استفاده از تابش‌های یوننده دارای دو مزیت منحصر به فرد شامل نیاز نداشتن به استفاده از عوامل شیمیایی برای ایجاد پیوند عرضی و امکان سترون‌سازی سامانه با استفاده از

## مراجع

- Ahmed E.M., Hydrogel: Preparation, Characterization, and Applications: A Review, *J. Adv. Res.*, **6**, 105-121, 2015.
- Makuuchi K., Critical Review of Radiation Processing of Hydrogel and Polysaccharide, *Radiat. Phys. Chem.*, **79**, 267-271, 2010.
- Tavakol M., Dehshiri S., and Vasheghani-Farahani E., Electron Beam Irradiation Crosslinked Hydrogels Based on Tyramine Conjugated Gum Tragacanth, *Carbohydr. Polym.*, **152**, 504-509, 2016.
- Soler D.M., Rodríguez Y., Correa H., Moreno A., and Carrizales L., Pilot Scale-up and Shelf Stability of Hydrogel Wound Dressings Obtained by Gamma Radiation, *Radiat. Phys. Chem.*, **81**, 1249-1253, 2012.
- Rosiak J.M., Janik I., Kadlubowski S., Kozicki M., Kujawa P., Stasica P., and Ulanski P., Nano-, Micro- and Macroscopic Hydrogels Synthesized by Radiation Technique, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sec. B*, **208**, 325-330, 2003.
- Fei B., Wach R.A., Mitomo H., Yoshii F., and Kume T., Hydrogel of Biodegradable Cellulose Derivatives. I. Radiation-Induced Crosslinking of CMC, *J. Appl. Polym. Sci.*, **78**, 278-283, 2000.
- Yoshii F., Zhao L., Wach R.A., Nagasawa N., Mitomo H., and

- Kume T., Hydrogels of Polysaccharide Derivatives Cross-linked with Irradiation at Paste-Like Condition, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sec. B*, **208**, 320-324, 2003.
8. Wach R.A., Rokita B., Bartoszek N., Katsumura Y., Ulanski P., and Rosiak J.M., Hydroxyl Radical-Induced Crosslinking and Radiation-Initiated Hydrogel Formation in Dilute Aqueous Solutions of Carboxymethylcellulose, *Carbohydr. Polym.*, **112**, 412-415, 2014.
  9. Hayrabolulu H., Şen M., Çelik G., and Kavaklı P.A., Synthesis of Carboxylated Locust Bean Gum Hydrogels by Ionizing Radiation, *Radiat. Phys. Chem.*, **94**, 240-244, 2014.
  10. Zhao L., Gwon H.J., Lim Y.M., Nho Y.C., and Kim S.Y., Hyaluronic Acid/Chondroitin Sulfate-Based Hydrogel Prepared by Gamma Irradiation Technique, *Carbohydr. Polym.*, **102**, 598-605, 2014.
  11. Yoshii F., Makuuchi K., Darwis D., Iriawan T., Razzak M.T., and Rosiak J.M., Heat Resistance Poly(vinyl alcohol) Hydrogel, *Radiat. Phys. Chem.*, **46**, 169-174, 1995.
  12. Wach R.A., Mitomo H., Nagasawa N., and Yoshii F., Radiation Crosslinking of Methylcellulose and Hydroxyethylcellulose in Concentrated Aqueous Solutions, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sec. B*, **211**, 533-544, 2003.
  13. Al-Assaf S., Phillips G.O., Williams P.A., and du Plessis T.A., Application of Ionizing Radiations to Produce New Polysaccharides and Proteins with Enhanced Functionality, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sec. B*, **265**, 37-43, 2007.
  14. Ulanski P., Bothe E., Hildenbrand K., Rosiak J.M., and von Sonntag C., Hydroxyl-Radical-Induced Reactions of Poly(acrylic acid): A Pulse Radiolysis, Eprand Product Study. Part I. Deoxygenated Aqueous Solution, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1**, 2, 13-22, 1996.
  15. El-Hag Ali A., Abd El-Rehim H.A., Kamal H., and Hegazy D.E.S.A., Synthesis of Carboxymethyl Cellulose Based Drug Carrier Hydrogel Using Ionizing Radiation for Possible Use as Site Specific Delivery System, *J. Macromol. Sci. Part A: Pure Appl. Chem.*, **45**, 628-634, 2008.
  16. Singh B., Sharma V., and Kumar S., Synthesis of Smart Hydrogels by Radiation Polymerisation for Use as Slow Drug Delivery Devices, *Can. J. Chem. Eng.*, **89**, 1596-1605, 2011.
  17. Varshney L., Role of Natural Polysaccharides in Radiation Formation of PVA-Hydrogel Wound Dressing, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sec. B*, **255**, 343-349, 2007.
  18. Ajji Z., Othman I., and Rosiak J.M., Production of Hydrogel Wound Dressings Using Gamma Radiation, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sec. B*, **229**, 375-380, 2005.
  19. Yang C., Xu L., Zhou Y., Zhang X., Huang X., Wang M., Han Y., Zhai M., Wei S., and Li J., A Green Fabrication Approach of Gelatin/CM-Chitosan Hybrid Hydrogel for Wound Healing, *Carbohydr. Polym.*, **82**, 1297-1305, 2010.
  20. Islam M.M., Khan M.A., and Rahman M.M., Preparation of Gelatin Based Porous Biocomposite for Bone Tissue Engineering and Evaluation of Gamma Irradiation Effect on Its Properties, *Mater. Sci. Eng., C*, **49**, 648-655, 2015.
  21. Benbettaïeb N., Karbowski T., Brachais C.H., and Debeaufort F., Coupling Tyrosol, Quercetin or Ferulic Acid and Electron Beam Irradiation to Cross-Link Chitosan-Gelatin Films: A Structure-Function Approach, *Eur. Polym. J.*, **67**, 113-127, 2015.
  22. Rosiak J.M., Rucinska-Rybus A., and Pekala W., Method of Manufacturing of Hydrogel Dressings, *US Pat. 4,871,490*, 1989.
  23. El-Hag Ali Said A., Radiation Synthesis of Interpolymer Polyelectrolyte Complex and Its Application as a Carrier for Colon-Specific Drug Delivery System, *Biomaterials*, **26**, 2733-2739, 2005.
  24. Momesso R.G.R.A.P., Moreno C.S., Rogero S.O., Rogero J.R., Spencer P.J., and Lugão A.B., Radiation Stability of Resveratrol in Immobilization on Poly(vinyl pyrrolidone) Hydrogel Dressing for Dermatological Use, *Radiat. Phys. Chem.*, **79**, 283-285, 2010.
  25. Ahmad N., Amin M.C.I.M., Mahali S.M., Ismail I., and Chuang V.T.G., Biocompatible and Mucoadhesive Bacterial Cellulose-g-Poly(acrylic acid) Hydrogels for Oral Protein Delivery, *Mol. Pharmacol.*, **11**, 4130-4142, 2014.
  26. Shin B.K., Baek E.J., Choi S.G., Davaa E., Nho Y.C., Lim Y.M., Park J.S., Huh K.M., and Park J.S., Preparation and Irradiation of Pluronic F127-Based Thermoreversible and Mucoadhesive Hydrogel for Local Delivery of Naproxen, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **39**, 1874-1880, 2013.