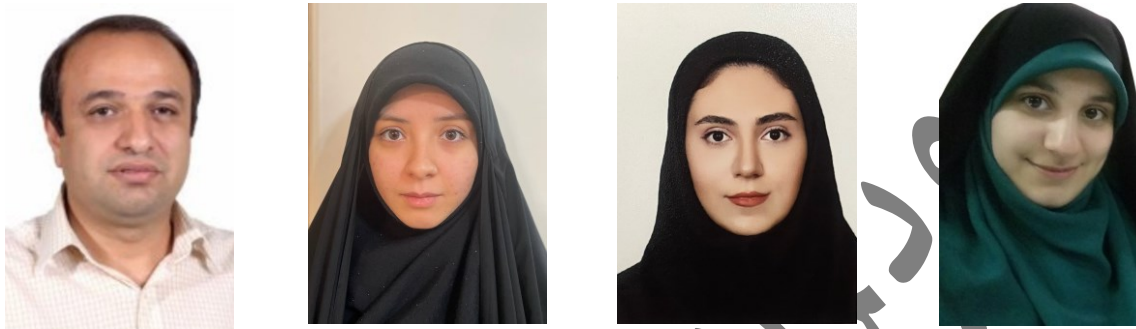


مروری بر خواص رئولوژیکی و کاربردهای هیدروژل‌های بر پایه کیتوسان

فانزه رضایی بقا*^۱، نیلوفر بیرامی^۱، زینب دانش زند^۱، اسماعیل قاسمی^۲

۱. دانشجو کارشناسی ارشد، دانشکده مهندسی نساجی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر (پلی تکنیک تهران)، صندوق پستی ۴۴۱۳-۱۵۸۷۵، تهران، ایران

۲. عضو هیئت علمی پژوهشگاه پلیمر، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، صندوق پستی ۱۱۵-۱۴۹۶۵، کرج، ایران



چکیده

هیدروژل‌ها به عنوان مواد با قابلیت تورم و متخلخل با منشأ پلیمری شناخته می‌شوند و شبکه‌های به هم متصل شده از یک یا چند نوع پلیمر با ظرفیت بالا برای جذب آب و حمل داروها و پروتئین‌های کوچک مولکولی را دارند. به دلیل کاربردهای صنعتی و توانمندی‌های برجسته‌ی آن‌ها، هیدروژل‌ها توجه بسیاری را به خود جلب کرده‌اند. هیدروژل‌های بر پایه کیتوسان نیز در حوزه‌های مختلف از جمله مهندسی بافت، رهایش دارو، التیام و بهبود زخم مورد استفاده قرار می‌گیرند و به دلیل کاربردهای صنعتی گسترده‌ای که دارند، توجه زیادی به خود جلب کرده‌اند. تنوع در ساخت و طبیعت ماده اولیه به عنوان واکنش‌گر موجب تولید هیدروژل‌های مختلف با ویژگی‌های مکانیکی و رئولوژیکی متفاوت شده است. بنابراین، درک رفتار رئولوژیکی و رابطه‌ی بین ساختار شیمیایی و ویژگی‌های ایجاد شده، از اهمیت بسزایی برخوردار است. کیتوسان به دلیل ویژگی‌های همچون زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری، خاصیت ضد باکتریایی و غیر سمی، کاربردهای گسترده‌ای در زمینه‌های دارویی، پزشکی، آرایشی و بهداشتی، کشاورزی، حسگرهای زیستی و صنعت غذا دارد. در این مقاله، تلاش شده است که مطالعات اخیر در مورد رئولوژی هیدروژل‌های کیتوسانی و کاربردهای هیدروژل‌های حاوی کیتوسان ارائه شوند. با توجه به اهمیت رئولوژی در موادی از قبیل هیدروژل‌ها، مقاله حاضر می‌کوشد تا بررسی جامعی از ویژگی‌ها و کاربردهای این دسته از هیدروژل‌ها انجام دهد.

کلمات کلیدی: کیتوسان، هیدروژل، رئولوژی، ترکیبات کیتوسان، کاربرد

Rheological Properties and Application of Chitosan-Based Hydrogels; A Review

Faezeh Rezaei bagha¹, Niloofar Beyrami¹, Zeinab Danesh Zand¹, Esmaeil Ghasemi²

1. Department of Textile Engineering, Amirkabir University of Technology, P.O. Box: 15875-4413, Tehran, Iran

2. Iran Polymer and Petrochemical, P.O. Box: 14965-115, Tehran, Iran

Abstract

Hydrogels are a general term used for materials with swelling and porous properties of polymeric origin. They consist of interconnected networks of one or more types of polymers with high water-absorption capacity and the ability to carry drugs and small molecular proteins. Due to their wide applications and industrial uses, they have attracted considerable attention. Chitosan-based hydrogels find applications in tissue engineering, drug release, wound healing, and improvement, and due to their diverse industrial applications, they have gained significant interest. The variety in construction and the nature of the primary reactant have led to the production of different hydrogels with various mechanical and rheological properties. Understanding the rheological behavior and the relationship between the chemical structure and the resulting properties is of paramount importance. Chitosan, due to its properties such as biocompatibility, biodegradability, antibacterial, and non-toxic nature, has a wide range of applications in fields such as pharmaceuticals, medicine, cosmetics, health care, agriculture, bio-sensing, and the food industry. In this article, recent studies on the rheology of chitosan hydrogels and the applications of chitosan-containing hydrogels are presented. Given the importance of rheology in materials such as hydrogels, this article aims to provide a comprehensive review of the properties and applications of this category of hydrogels.

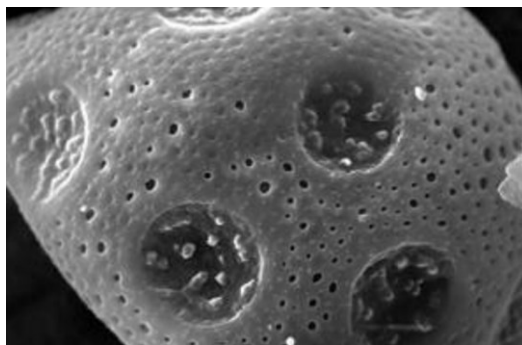
Keywords: chitosan; hydrogel; rheology; chitosan blends; application

۱. مقدمه

کیتین یکی از اعضای پلی ساکاریدها و پلیمری طبیعی است و با عمل استیل زدایی از کیتین، کیتوسان ساخته می‌شود [۱]. علاوه بر این کیتوسان، از مواد زیستی بسیار مناسب برای تهیه هیدروژل‌هایی است که زیست تخریب پذیری و زیست سازگاری مطلوبی دارند. بسیاری از هیدروژل‌های بر پایه کیتوسان، به دلیل کاربردشان در سیستم تحویل دارو و مهندسی بافت گزارش شده‌اند و در سال‌های اخیر در زمینه حسگرهای زیستی و مواد بسته بندی توجه زیادی به خودشان جلب کردند [۲].

کیتوسان به دلیل پرتونه شدن گروه‌های آمینه آزاد موجود در ساختار مولکولی خود، قابل حل در محلول‌های آبی اسیدهای آلی مانند فرمیک اسید و استیک اسید در pH زیر ۶/۲ است [۳] [۴]. این پلیمر به دلیل فراوانی و مقرون به صرفه بودنش کاربرد زیادی دارد [۵] و قابل استفاده در صنایعی همچون کاغذ سازی، داروسازی و نساجی است [۶].

هیدروژل یک اصطلاح عمومی است که برای مواد متخلخل با منشا پلیمری و با قابلیت تورم استفاده می‌شود. هیدروژل‌هایی که به محیط زیست حساس هستند، اغلب «هیدروژل‌های هوشمند» نامیده می‌شوند. آن‌ها به تغییرات شرایط محیطی واکنش نشان می‌دهند یعنی متورم و یا منقبض می‌شوند. یکی از ویژگی‌های اصلی "هیدروژل‌های هوشمند" این است که نسبت تورم خود را به طور ناگهانی بر اساس تغییرات کوچک در عوامل محیطی تغییر می‌دهند [۳]. هیدروژل‌ها ساختارهای سه بعدی آبدوست هستند که از پلیمرهای طبیعی و مصنوعی تشکیل و مقدار زیادی آب را در خود نگه می‌دارند. همچنین هنگام تورم حجم آن‌ها افزایش می‌یابد بدون اینکه تغییری در شکل آن‌ها ایجاد شود. این ساختارها می‌توانند مثل یک جامد رفتار کرده و خواص ویسکو الاستیک از خود نشان دهند که ناشی از وجود اتصالات عرضی در ساختار آن‌ها است [۷].



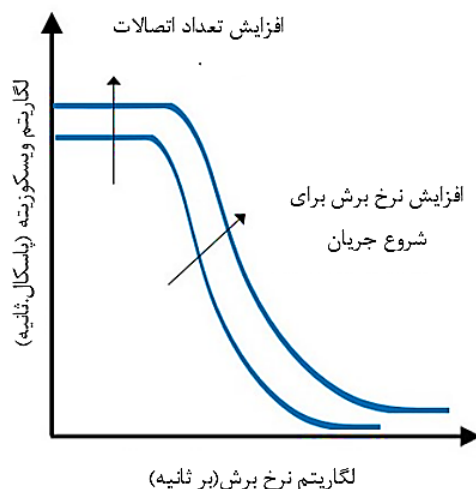
شکل ۲- تصویر SEM از شبکه پلیمری هیدروژل [۸].

هیدروژل‌ها همچنین به دلیل گنجایش بالای آبی خود [۸]، دارای درجه انعطاف پذیری شبیه به بافت طبیعی هستند. توانایی هیدروژل‌ها برای جذب آب، از گروه‌های عاملی آبدوست متصل به زنجیر اصلی پلیمری ناشی می‌شود، در حالی که مقاومت آن‌ها در برابر انحلال از اتصالات عرضی بین زنجیره‌های شبکه ناشی می‌شود [۳].

به دلیل اهمیت رئولوژی هیدروژل‌ها در زمینه‌های مختلف علوم تکنولوژی و خواص کیتوسان و کارایی آن در هیدروژل‌ها در این مقاله مروری سعی شده که مطالعات رئولوژیکی اخیر در مورد کیتوسان و همچنین ترکیبات آن ارائه شود. هدف از این پژوهش، بررسی رفتار رئولوژیکی هیدروژل‌ها و مطالعه رئولوژی هیدروژل‌های بر پایه کیتوسان و معرفی برخی از کاربردهای آن است.

۲. رفتار رئولوژیکی هیدروژل‌ها

در این بخش آزمون‌های رئولوژیکی مختلف انجام شده برای مشخصه‌یابی هیدروژل‌ها ارائه شده و انواع تست‌ها با مثال‌هایی در مورد نحوه استفاده از آن‌ها مورد بحث و ارزیابی قرار گرفته است. نتایج به‌دست‌آمده از اندازه‌گیری‌ها رابطه بین ساختار و ویژگی هیدروژل‌ها را بیان می‌کند. شکل ۳، منحنی لگاریتم نرخ برش بر حسب لگاریتم ویسکوزیته برای توصیف رفتار رئولوژیکی هیدروژل‌ها را نشان می‌دهد.



شکل ۳- نمودار رفتار جریان هیدروژل‌ها. ویسکوزیته تابعی از نرخ برش است [۹].

منحنی‌های جریان (جریان برشی پایا) رفتار رئولوژیکی یک ماده، وابستگی ویسکوزیته به نرخ برشی اعمال شده را توصیف می‌کنند که یکی از متداول‌ترین تکنیک‌های مشخصه‌یابی است و برای تعیین تمایل یک ماده به جریان، استفاده می‌شود. هیدروژل‌ها عموماً سیالات غیرنیوتنی با رفتار رقیق‌شوندگی برشی هستند. در مقایسه با سیالات نیوتنی، مواد با رفتار رقیق‌شوندگی برشی با افزایش نرخ برش اعمال شده، دچار کاهش ویسکوزیته می‌شوند (همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده شده است). این یک ویژگی مهم هیدروژل‌ها است که می‌تواند در

کاربردهایی مانند تزریق، دارو رسانی و مهندسی بافت مفید باشد. محققان از منحنی‌های جریان برای مقایسه ویسکوزیته هیدروژل‌ها با نسبت‌های مختلف اتصال عرضی استفاده کردند [۱۰]. علاوه بر مطالعه وابستگی ویسکوزیته به نرخ برش هیدروژل‌ها، از جریان برشی پایا برای مطالعه روان وردی^۱ و پدیده مخالف آن یعنی رئوپکسی^۲ استفاده کردند. یعنی، پس از اینکه هیدروژل‌ها رفتار رقیق‌شوندگی برشی غیرنیوتنی را از خود نشان دادند، مشخص کردند که ویسکوزیته هیدروژل پس از هر آزمایش جریان برشی، مکرراً افزایش می‌یابد. با افزایش نرخ برش، ویسکوزیته هیدروژل تا حد معینی کاهش می‌یابد. پس از این نرخ برش کاهش می‌یابد که منجر به افزایش مقادیر ویسکوزیته می‌شود که بالاتر از مقادیر ویسکوزیته اولیه برای نرخ برش مربوطه است. این پدیده به عنوان تیکسوتروپی (روان وردی) منفی یا رئوپکسی شناخته می‌شود [۱۱]. در سیالات با رفتار روان وردی، ویسکوزیته ظاهری سیال با گذشت زمان کم می‌شود در حالی که در سیالات رئوپکسی ویسکوزیته ظاهری با گذشت زمان زیاد می‌شود.

۱/۲. آزمون پویایی کرنشی

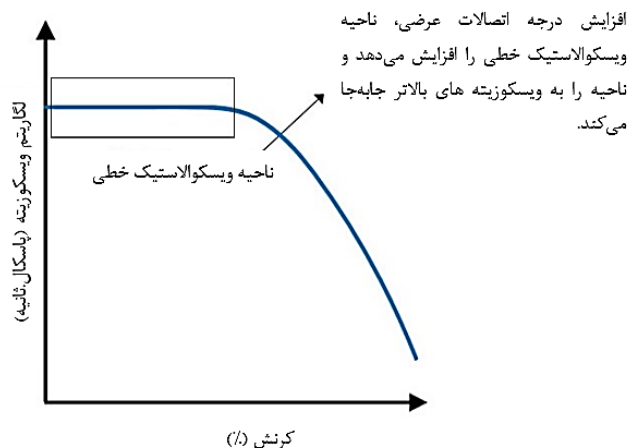
این آزمون برای تعیین رفتار هیدروژل‌ها با استفاده از افزایش کرنش نوسانی در فرکانس ثابت کاربرد دارد. نتایج یک آزمایش پویایی کرنشی از طریق مدول‌های ذخیره^۳ (G') و اتلاف^۴ (G'') هیدروژل در یک محدوده کرنش افزایشی بیان می‌شود. علاوه بر این، مطابق شکل ۴، اطلاعاتی راجع به رفتار نیوتنی یا ناحیه ویسکوالاستیک خطی ماده می‌دهد. در هیدروژل‌ها، ناحیه ویسکوالاستیک خطی در تنش‌های برشی کم رخ می‌دهد که در آن مدول مستقل از تنش است. علاوه بر این، با افزایش تنش، در نقطه تقاطع G' و G'' ماده از حالت ژل به حالت محلول در می‌آید. هدف اصلی از آزمون پویایی کرنشی، تعیین ناحیه ویسکوالاستیک خطی هیدروژل‌ها است [۱۲].

¹ Thixotropic

² Rheoplectic

^۳ مدول ذخیره بیانگر توانایی ذخیره انرژی است.

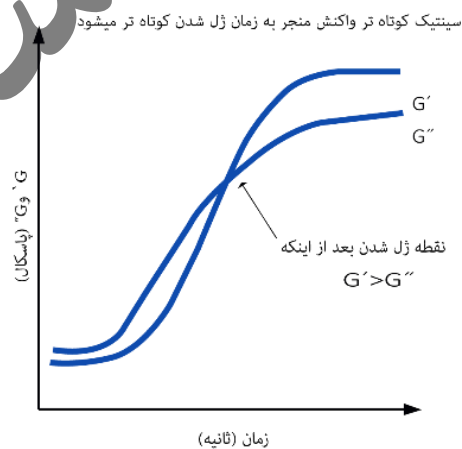
^۴ مدول اتلاف مرتبط با انرژی تلف شده به صورت گرما است هنگامی که ماده ویسکوز است.



شکل ۴- پویایی کرنش در هیدروژل‌ها ناحیه ویسکوالاستیک خطی را نشان می‌دهد [۹].

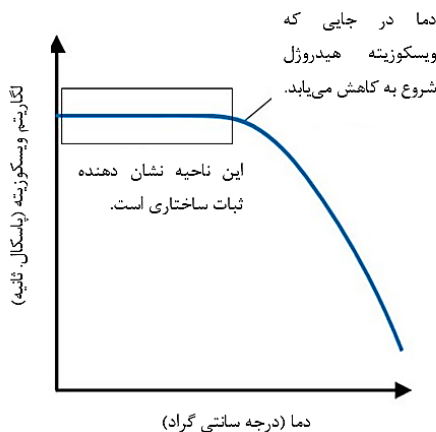
۲/۲. آزمون پویایی زمانی

یک تکنیک رئولوژیکی است که اغلب برای تعیین تغییرات ساختاری برای یک ماده خاص در یک دوره زمانی معین استفاده می‌شود. تغییرات در ساختار مانند تبخیر حلال، پخت، ژل شدن، تخریب پلیمر یا بازیابی، مستقیماً بر خواص رئولوژیکی ترکیب تأثیر می‌گذارد و چنین تغییراتی را می‌توان با آزمایش‌های پویایی زمانی بررسی کرد. این آزمایش‌ها، مطالعه فرآیند ژل شدن هیدروژل را همان‌طور که در شکل ۵ نشان داده شده است، امکان‌پذیر می‌سازد. زمان ژل شدن به عنوان نقطه تقاطع مدول‌های ذخیره (G') و اتلاف (G'') تعریف می‌شود. نقطه تقاطع به دلیل نشان دادن سینتیک واکنش ژل شدن نقطه‌ای مهم و قابل مطرح در نمودار است [۱۳].



شکل ۵- آزمون پویایی زمانی، تشکیل ساختار هیدروژل در طول زمان را نشان می‌دهد. محل تقاطع مدول اتلاف و مدول ذخیره بیانگر نقطه ژل شدن است [۹].

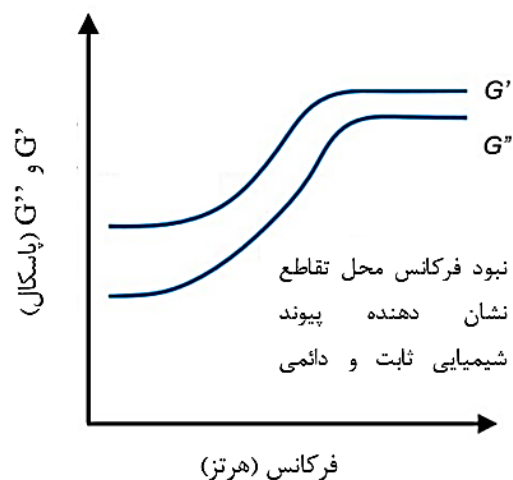
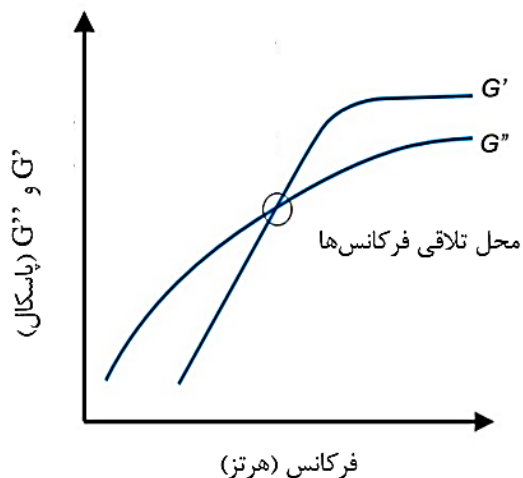
آزمون پویایی دمایی ساختار هیدروژلی که در معرض محدوده خاصی از دما قرار می‌گیرد را بیان می‌کند. این امر را می‌توان با اندازه‌گیری مدول‌های ذخیره (G') و اتلاف (G'') در یک محدوده دمایی خاص به دست آورد، که نشان‌دهنده پایداری ساختاری هیدروژل در دماهای مختلف، همراه با انتقال سل-ژل هیدروژل است [۱۴].



شکل ۶- آزمون‌های پویایی دمایی روشی برای ارزیابی پایداری حرارتی هیدروژل‌ها است [۹].

۳/۲. آزمون پویایی فرکانسی

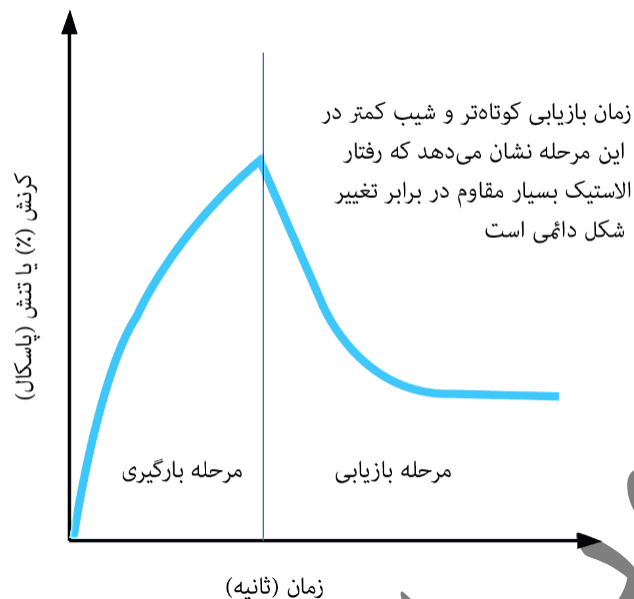
آزمایش‌های فرکانس رفت و برگشتی ابزار قدرتمندی در رئولوژی هیدروژل‌ها هستند که رفتار اتصال عرضی و همچنین وجود یک شبکه برگشت‌پذیر را نشان می‌دهند و یکی از روش‌های رئولوژیکی است که رابطه بین فرکانس آزمایش، مدول ذخیره و اتلاف یک ماده را تعیین می‌کند. علاوه بر این، مقایسه دو مقدار G' و G'' در محدوده فرکانس، درکی از خواص ویسکوالاستیک و وضعیت یک ماده می‌دهد. برخی پژوهشگران، از آزمون جابه‌جایی فرکانس برای ارزیابی تأثیر افزودنی‌ها بر مدول‌های ذخیره و اتلاف هیدروژل در محدوده فرکانسی معین استفاده کردند. آنها به این نتیجه رسیدند که همه هیدروژل‌ها دارای خواص ویسکوالاستیک با شیب‌های مثبت در G' و G'' هستند، که مدول اتلاف سریع‌تر افزایش می‌یابد. اطلاعات متفاوتی که می‌توان از رئوگرام‌های جابه‌جایی فرکانس تفسیر کرد به صورت شماتیک در شکل ۷ نشان داده شده است. لازم به ذکر است که مقیاس بندی محورهای شکل‌ها می‌تواند وابستگی زیادی به سختی و دینامیک هیدروژل‌ها داشته باشد [۹].



شکل ۷- آزمایش‌های پوششی فرکانسی ابزاری قدرتمند در رئولوژی هیدروژل‌ها و نشان دهنده پیوند و اتصال عرضی شبکه [۹].

۴,۲. تندهی خزش، بازیابی خزش و تنش آسایش

در آزمون خزش تغییر در ماده‌ای توصیف می‌شود که بعد از اعمال بار ثابت، تغییر شکل می‌دهد. یعنی یک تنش ثابت به یک نمونه اعمال می‌شود که منجر به افزایش کرنش می‌شود که پس از یک زمان معین به تعادل می‌رسد. مطابق شکل ۸، در این مرحله، هیچ تنش دیگری اعمال نمی‌شود، و بازیابی نمونه در یک زمان ثابت و مشخص ثبت می‌شود. علاوه بر این، آزمایش‌های بازیابی خزش را می‌توان چندین بار پشت سر هم تکرار کرد، که می‌تواند درکی در مورد رفتار مواد پس از استفاده واقعی ارائه دهد. برخی محققان از آزمون‌های تندهی خزش برای مقایسه انطباق هیدروژل‌های خالص و مخلوط استفاده کردند [۷].



شکل ۸- آزمون‌های بازیابی خزش بیانگر مقدار کرنش اعمالی است که یک هیدروژل می‌تواند تحمل کند و چگونه ساختار هیدروژل بعد از حذف این فشار اعمالی، بهبود می‌یابد [۹].

۳. هیدروژل‌های بر پایه کیتوسان

۱/۳. تهیه و آماده‌سازی هیدروژل با اتصال عرضی کیتوسان

نیروهای بین مولکولی ما بین زنجیرهای پلی ساکارید کیتوسان شامل پیوندهای هیدروژنی، برهمکنش‌های یونی و آبگریز هستند. این برهمکنش‌ها تحت تاثیر وزن مولکولی و قدرت یونی قرار می‌گیرند. اتصال عرضی پلیمرهای کیتوسان برای بهبود برخی خواص آن مانند پایداری و ماندگاری برای اهداف رهایش دارو لازم است. شبکه‌های هیدروژلی بر پایه کیتوسان، بر اساس روش اتصال عرضی، تهیه و آماده‌سازی آن طبقه بندی شده‌اند که در زیر به طور مختصر ذکر شده است [۱۵].

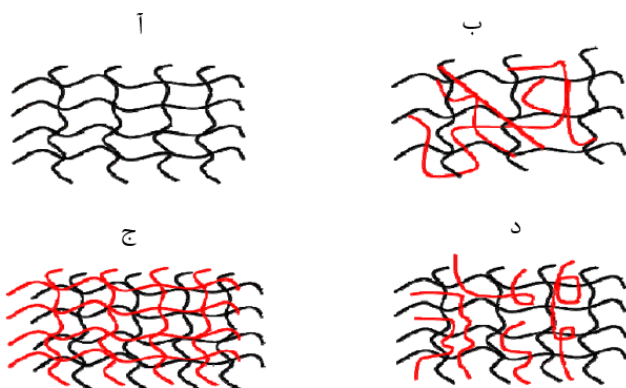
(۱) آماده‌سازی هیدروژل‌های کیتوسان با اتصال عرضی شیمیایی: هیدروژل‌های دارای اتصال عرضی

شیمیایی با پیوند کووالانسی ماکرومرهای کیتوسان شکل می‌گیرند و تشکیل پیوند در آن‌ها غیر قابل بازگشت است. این نوع هیدروژل‌ها، در چهار حالت زیر شکل‌گیری می‌شوند.

- سیستم کیتوسان اتصال عرضی شده
- شبکه‌های پلیمری ترکیبی^۰
- شبکه‌های پلیمری نفوذی^۱

- شبکه‌های نیمه در هم نفوذ کننده پلیمری^۶

شکل ۹ تصویر این چهار حالت را نشان می‌دهد.



شکل ۹- ساختار هیدروژل بر پایه کیتوسان تهیه شده با پیوند کووالانسی. (آ) شامل تنها اتصالات عرضی زنجیر کیتوسان (ب) کیتوسان کراس لینک شده با پلیمری متفاوت (ج) کیتوسان و پلیمر دیگر درگیر و بهم گره خورده‌اند و هر پلیمر کراس لینک شده است. (د) پلیمر دیگر با کیتوسان گره خورده است، جایی که ماکرومرهای کیتوسان کراس لینک شده‌اند [۱۵].

(۲) **اتصال عرضی فیزیکی:** اتصال عرضی فیزیکی دسته دیگری از پیوندها برای تشکیل شبکه‌های هیدروژلی حاوی کیتوسان است. برهمکنش‌های فیزیکی می‌توانند برهمکنش‌های یونی باشند؛ مانند هیدروژل‌های کیتوسان با پیوند یونی و کمپلکس‌های پلی الکترولیت و یا می‌توانند مانند شبکه‌ها، برهمکنش‌های ثانویه باشند.

(۳) **پیوند فیزیکی در برابر پیوند شیمیایی:** نوع پیوند و اتصال پایداری هیدروژل‌ها را تعیین می‌کند. هیدروژل‌های با پیوند کووالانسی در برابر متغیرهای محیطی مقاوم و پایداراند. با این حال، این سیستم‌ها به فرآیند خالص سازی، برای حذف اتصال دهنده‌های واکنش نداده و سمی نیاز دارند. این مواد پایداری و مقاومت استحکامی خوبی ندارند و ممکن است با تغییر در pH، دما و قدرت یونی محیط واکنش دهند [۱۵]. این ویژگی هیدروژل‌ها با اتصال فیزیکی برای تهیه سیستم‌های پاسخ دهنده به محرک‌ها بسیار مفید است زیرا به شرایط محیطی بسیار حساس هستند و می‌تواند برای رهایش دارو در شرایط خاص استفاده شود [۱۶].

۲/۳. رئولوژی محلول‌ها و ژل‌های کیتوسان خالص

6 Interpenetration polymer networks

7 Semi interpenetration polymer networks

رفتار رئولوژی کیتوسان به غلظت محلول وابسته است [۳]. همچنین برای ژل‌های ترموست، ویسکوزیته پارامتر رئولوژیکی مهمی است [۱۷]. با افزایش غلظت کیتوسان ویسکوزیته محلول‌های کیتوسان افزایش می‌یابد و در غلظت‌های بالای ۰/۵ g/dl رفتار روان شوندگی برشی مشاهده شده است. همچنین گزارش شده که ویسکوزیته ناحیه اول نیوتونی مستقل از قدرت یونی محلول است اما به pH محیط بستگی دارد. برخی از محققان گزارش دادند که با افزایش درجه دی‌استیلاسیون محلول‌های کیتوسان، رفتار غیر نیوتونی آن‌ها بیشتر می‌شود که می‌توان به گسترش ساختار زنجیر پلیمری و افزایش درگیری‌ها نسبت داد. همچنین با افزایش غلظت کیتوسان، به دلیل افزایش گره خوردگی و درگیری بین زنجیرهای مولکولی، تنش برشی و ویسکوزیته محلول بیشتر شده است. در مطالعه‌ای دیگر، دو نوع محلول آبی کیتوسان یکی اصلاح نشده و دیگری اصلاح شده آبگریز، بررسی شدند. نتایج نشان داد که ویسکوالاستیسیته خطی و غیر خطی تحت تاثیر چندین فاکتور از جمله pH، دما، مقدار سطح فعال و غلظت پلیمر است. علاوه بر این، در هر دو سیستم در نرخ برش‌های بالاتر رفتار روان شوندگی برشی بارزتر است [۳].

Hwang و همکارش اشاره کرد که وابستگی ویسکوزیته به نرخ برش، در غلظت‌های بالاتر کیتوسان اهمیت بیشتری دارد [۱۸]. در تحقیقی دیگر اثر چندین پارامتر مانند دما، نوع اسید و افزودن نمک روی رفتار رئولوژی محلول‌های غلیظ کیتوسان بررسی شده است و مشاهده شد که با افزایش دما و کاهش غلظت کیتوسان، تنش نرمال و ویسکوزیته کاهش می‌یابد. علاوه بر این؛ افزودن نمک، مؤثرترین پارامتر روی رئولوژی محلول‌های کیتوسان است و حضور نمک به دلیل برهمکنش بین زنجیرهای باردار شده و یون‌های کوچک در محلول، کاهش ویسکوزیته را به دنبال دارد [۱۹].

Anchisi و همکاران [۲۰] نشان دادند که خواص رئولوژیکی دیسپرس‌های کیتوسان تحت تاثیر وزن مولکولی است و همه دیسپرس‌های کیتوسان رفتار روان شوندگی برشی و سودوپلاستیک بروز دادند. همچنین وجود گلیکول‌ها منجر به کاهش ویسکوزیته ظاهری در مقایسه با محلول دیسپرس پایه می‌شود. برخی پژوهشگران، کاهش در ویسکوزیته دینامیکی محلول کیتوسان در استیک اسید را هنگام نگهداری محلول پلیمری گزارش دادند. این کاهش ویسکوزیته به دلیل تخریب پلیمر است [۲۱].

اثر چندین پارامتر مانند دما، غلظت، زمان اعمال برش و زمان ذخیره سازی روی خواص رئولوژیکی (ویسکوزیته ظاهری و تنش برشی) کیتوسان حل شده در استیک اسید توسط الهفیان و همکاران [۲۲] بررسی شده است. در دماهای کمتر رفتار روان شوندگی، مشخص‌تر است که برای محلول‌های کیتوسان در تمام دماها و غلظت‌های مورد مطالعه مشاهده شده است. هنگام مطالعه روی زمان اعمال برش، تغییری در ویسکوزیته

دینامیکی و تنش برشی محلول‌های کیتوسان مشاهده نشده است. علاوه بر آن، هنگامی که زمان نگهداری بیش از ۳ ماه شد؛ گزارش شده که ویسکوزیته در نرخ برش ثابت افزایش و بعد از آن کاهش یافته است.

در مطالعه‌ای دیگر، رئولوژی ژل‌های کیتوسان با وزن مولکولی‌های (کم و متوسط) مختلف بررسی شده است. ژل‌ها رفتار غیر نیوتونی مستقل از زمان داشتند؛ اما رفتار سودوپلاستیک برای ژل با وزن مولکولی کم و رفتار پلاستیک برای ژل با وزن مولکولی زیاد مشاهده شد [۳].

۳.۳. رئولوژی هیدروژل‌های کیتوسان با اتصال عرضی

برای تولید هیدروژل دائمی، روش اتصال عرضی شیمیایی از طریق پیوند کووالانسی بین زنجیرهای پلیمری مورد استفاده قرار می‌گیرد. برخی محققان برای کیتوسان در محلول اسید استیک تنش تسلیم در فرکانس‌های بسیار پایین و واکنش ایجاد اتصال عرضی بین کیتوسان و گلو تار آلدئید را گزارش کردند و ژل دائمی قوی در سطوح اتصال عرضی بالاتر تشکیل شده است [۳].

مورا و همکاران [۲۳] رئولوژی محلول‌های کیتوسان را با نوعی اتصال‌دهنده عرضی، در غلظت‌های مختلف گزارش کردند. ژل‌های الاستیک قوی‌تری از محلول‌های دارای اتصال عرضی تحت شرایط فیزیولوژیکی در مقایسه با محلول‌های خالص به دست آمد. آن‌ها همچنین گزارش دادند که مدت زمان ژل شدن به دست آمده از تقاطع G' (مدول اتلاف) و G'' (مدول ذخیره) و روش ثبت شده توسط وینتر-چمبن، مطابقت بسیار خوبی دارد.

زو و همکاران [۲۴] مشاهده کردند هنگامی که محلول پلی اکریل آمید به محلول کیتوسان اضافه شد، بلافاصله هیدروژل تشکیل شد. تجزیه و تحلیل رئولوژیکی هیدروژل CS-PAM⁸ نشان داد که این هیدروژل به سرعت با مدول ذخیره نسبتاً بالا تشکیل شده است. ایجاد ژل نشان دهنده تعامل قوی بین کیتوسان و PAM⁹ است. همچنین از کیتوسان با ویسکوزیته‌های مختلف برای اختلاط با محلول PAM جهت درک فرآیند ژل شدن CS-PAM استفاده کردند. نتایج نشان داد که مدول ذخیره با کاهش ویسکوزیته کیتوسان افزایش می‌یابد که نشان‌دهنده پایداری ژل است. سیالیت خوب کیتوسان با ویسکوزیته پایین برای ژل شدن مناسب بوده و تشکیل پیوندهای هیدروژنی یا سایر فعل و انفعالات را آسان‌تر می‌کند.

لین و همکاران [۲۵] ویسکوالاستیسیته وابسته به زمان و وابسته به فرکانس هیدروژل DFPU¹⁰ اتصال عرضی شده با کیتوسان را بررسی کردند و گزارش دادند که با افزایش کرنش دینامیکی، مقدار G' کاهش یافته و کمتر از مقدار G'' بوده است. آن‌ها اظهار نمودند که ویسکوزیته برشی ثابت هیدروژل با افزایش نرخ برش کاهش

⁸ کیتوسان- پلی اکریل آمید

⁹ پلی اکریل آمید

¹⁰ Biodegradable difunctional polyurethane

می‌یابد، که بیانگر خاصیت روان شوندگی برشی هیدروژل است و می‌توان قابلیت تزریق خوبی را از آن انتظار داشت.

۴/۳. رئولوژی محلول‌ها و ژل‌های مخلوط کیتوسان

خواص رئولوژیکی محلول‌های کیتوسان و پلی اکسی اتیلن با وزن مولکولی‌های مختلف توسط برخی محققان بررسی شده است. رفتار غیر نیوتونی سودوپلاستیک برای محلول‌های پلیمری خالص و همچنین ترکیبات آن‌ها مشاهده شده است. برخی دیگر از پژوهشگران خواص رئولوژیکی شبکه درهم نفوذ کننده کیتوسان/ پلی اتیلن اکساید را گزارش داده اند. نتایج آن‌ها نشان داده که به دلیل حضور شبکه فیزیکی پلی اتیلن اکساید، خواص الاستیک افزایش می‌یابد [۳].

در پژوهشی دیگر، تهیه و مشخصه یابی ترکیبات کلاژن/ کیتوسان با مطالعات رئولوژیکی انجام شد و با افزودن کیتوسان به کلاژن کاهش در مدول ذخیره، مدول اتلاف بخش ویسکوز و ویسکوزیته ظاهری (به عنوان تابعی از فرکانس) مشاهده شد. نتایج نشان داده که ترکیبات کلاژن/ کیتوسان بیشتر رفتار مشابه سیال ویسکوالاستیک دارند تا رفتار جامد [۲۶].

خواص رئولوژیکی هیدروژل‌های کیتوسان/ زانتان مورد مطالعه قرار گرفته است و نتایج نشان داده که این ترکیب هیدروژلی، مشابه ژل‌های رقیق و آبی رفتار می‌کنند. افزایش تقریباً خطی در مدول برشی در محدود فرکانس بین s^{-1} ۶۵ - ۰/۱ دیده می‌شود. همچنین عوامل دیگری مانند غلظت هیدروژل و ماهیت دیسپرس نقش مهمی در ساختار و خواص نهایی هیدروژل‌ها دارند [۲۷].

رئولوژی کامپوزیت کیتوسان/ منیزیم آلومینیوم سیلیکات^{۱۱} توسط برخی از پژوهشگران مطالعه شده است. افزودن MAS به کیتوسان منجر به افزایش ویسکوزیته شده است و جریان نیوتونی به جریان سودو پلاستیک با خواص تیکسوتروپیک تغییر کرده است. تغییر در رفتار جریان، به دلیل برهمکنش الکتروستاتیکی بین کیتوسان و MAS است؛ زیرا این مواد به ترتیب حامل بار مثبت و منفی هستند. بر اساس این یافته‌ها، می‌توان نتیجه گرفت که دیسپرس‌های کامپوزیت کیتوسان/ منیزیم آلومینیوم سیلیکات می‌توانند به عنوان عامل تعلیق کننده و ژل کننده در محصولات دارویی استفاده شود [۲۸].

آماده سازی و مطالعه بر روی فروژل‌های کیتوسان توسط برخی از پژوهشگران گزارش شده است. روش مورد استفاده رسوب همزمان یون‌های آهن در محیط قلیایی و کیتوسان است. تقویت فروژل‌های کیتوسان در حضور نانو ذرات مگنتیت انجام می‌شود که با افزایش مدول ویسکوالاستیک همراه است [۲۹].

¹¹Magnesium aluminum silicate (MAS)

۴. کاربرد هیدروژل‌های بر پایه کیتوسان

کیتوسان زیست سازگار و زیست تخریب پذیر است و محصولات حاصل از تخریب آن غیر سمی هستند [۳۰]. کیتوسان یک چسب زیستی و باکتریواستاتیک است که به عنوان عامل سختی گیر آب عمل می‌کند [۳۱]. این پلیمر می‌تواند خونریزی را از طریق ترکیب با پیش انعقاد که به تسریع لخته شدن کمک می‌کند، کنترل کند [۳۲]. کیتوسان در زمینه‌هایی مانند دارویی، پزشکی، آرایشی و بهداشتی، کشاورزی و صنعت غذا کاربرد زیادی دارد. کاربردهای دارویی کیتوسان شامل دارو، زخم پوش، ترمیم بافت و مهندسی بافت می‌شود [۳۳].

۱/۴. رهایش دارو

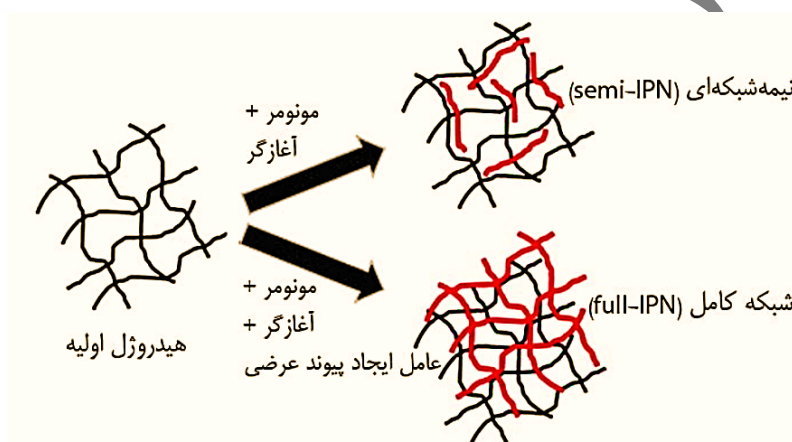
هیدروژل‌های بر پایه کیتوسان و نسخه‌های اصلاح شده آن‌ها، کاربردهای فراوانی در رهایش دارو دارند [۳۴]. به دلیل ویژگی کاتیونیک کیتوسان و بار منفی گلیکوپروتئین‌های مخاطی، کیتوسان قادر به چسبیدن به سطوح بیولوژیکی با بار منفی است. استفاده از پلیمرهای چسب زیستی باعث افزایش مدت زمان باقی ماندن سیستم دارو رسانی در محل مصرف می‌شود و در نتیجه تحویل موثرتر دارو به محل هدف انجام می‌شود.

یکی از سیستم‌های دارو رسانی بر پایه کیتوسان، سیستم دارو رسانی دهانی است که با استفاده از کیپول‌ها و یا فیلم‌های کیتوسان تهیه می‌شود. این سیستم‌ها قابلیت حمل و نقل داروها به صورت موثر را فراهم می‌کنند و بسیار مفید برای داروهایی هستند که نیاز به آزادسازی کنترل شده و به مدت طولانی دارند. از مزیت‌های این سیستم‌ها می‌توان به افزایش پایداری دارو، کاهش تعداد مصرف‌ها و بهبود رفتار بیوفارماسیوتیک داروها اشاره کرد. از این رو، سیستم دارو رسانی دهانی بر پایه کیتوسان به عنوان روشی موثر و مطمئن برای تحویل دارو به صورت موضعی و سیستمیک در امر بهبود درمان‌ها و کاهش عوارض جانبی مصرف داروها مورد توجه قرار گرفته است [۱۵].

۱/۱/۴. دارو رسانی دهانی

داربست‌های هیدروژلی را می‌توان برای تحویل دارو به حفره دهان، معده، روده و روده بزرگ استفاده کرد. رهایش دارو به دهان می‌تواند برای رفع بیماری‌های دهانی به کار رود. هیدروژل‌های حساس به pH تحویل دارو را به مکان‌های مشخصی مانند معده یا روده اختصاص می‌دهند و از این طریق دسترسی زیستی دارو را بیشتر می‌کنند. هیدروژل‌های بر پایه کیتوسان مورد مصرف در سیستم‌های تحویل دارو به روده بزرگ، می‌توانند برای تسکین بیماری‌هایی که باعث تحریک یا التهاب روده می‌شوند، طراحی گردند [۳۵].

چسبندگی مخاط کیتوسان خاصیتی مهم برای بهبود جذب داروهاست. برخی از قرص‌ها همراه با کیتوسان به عنوان لایه مخاط چسب برای افزایش دسترسی زیستی داروها ساخته شده‌اند. شبکه‌های درهم نفوذ کننده پلیمری^{۱۲} کیتوسان و پلی اتیلن اکساید برای سیستم دارو رسانی مخصوص معده و برای بیماری هلیکوباکتر پیلوری گسترش یافته‌اند. این شبکه IPN خاصیت تورم وابسته به pH و آزاد سازی دارو را دارد [۱۵]. هنگامی که یک شبکه هیدروژل در هیدروژلی دیگر که از قبل ساخته شده قرار گیرد، IPN تشکیل می‌شود. استفاده از شبکه‌های درهم نفوذ کننده پلیمری می‌تواند هیدروژلی با خواص مکانیکی بهتر و عملکرد داروی بیشتری نسبت به هیدروژل معمولی تولید کند. شکل زیر کنترل نفوذ دارو به کمک تشکیل IPN را نشان می‌دهد. به طور مثال، IPN متشکل از کیتوسان و پلی (ایزوپروپیل اکریل آمید) راندمان بارگذاری داروی بیشتری نسبت به پلی (N-ایزوپروپیل اکریل آمید) دارد [۳۶].



شکل ۱۰- ایجاد IPN برای کنترل نفوذ دارو [۳۶].

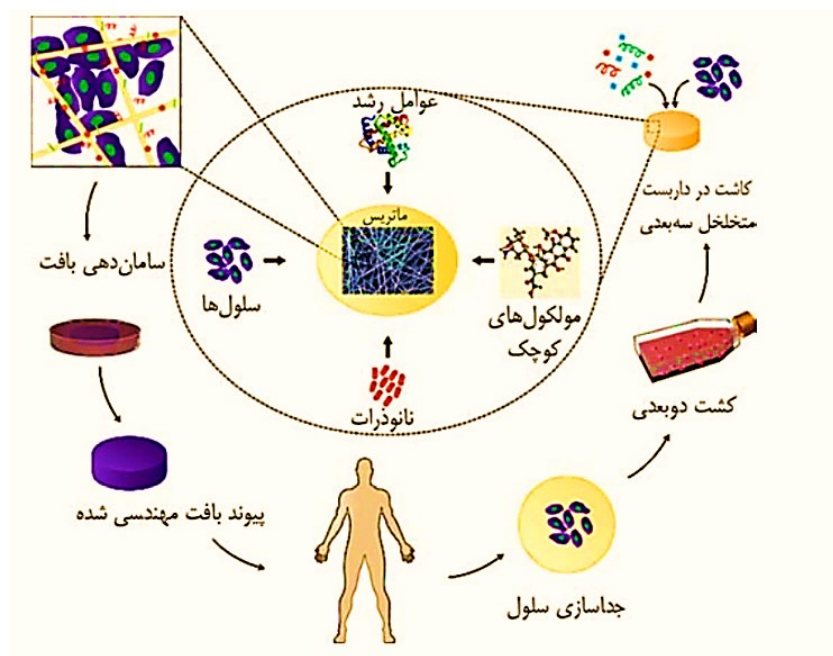
۲/۴. التیام و بهبود زخم

کیتوسان به صورت موضعی برای التیام زخم به کار می‌رود. مکانیسم احتمالی بهبود، نفوذ سلول‌های التهابی مانند ترشح واسطه‌های التهابی و افزایش مقدار کلاژن است. بخشی از ساختار کیتوسان (N-استیل-D-گلوکز آمین) به گیرنده‌های خاص در بدن، فعالیت ماکروفاژها را افزایش می‌دهد که نتایجی مانند آزاد شدن واسطه‌های بیولوژیکی است.

کاربرد بیشتر هیدروژل‌های کیتوسان برای التیام زخم، استفاده از زخم پوش‌ها برای بهبود زخم است. برخی از محصولات هموستاتیک و تجاری حاوی کیتوسان می‌توانند با اتصال به سلول‌های بافتی با بار منفی و همچنین جذب گلبول‌های قرمز با بار منفی و تشکیل لخته روی زخم از خون‌ریزی شدید جلوگیری کند [۱۵].

¹² Interpenetration polymer networks (IPN)

به طور کلی مهندسی بافت به معنی توسعه در زمینه رشد آزمایشگاهی سلول‌ها در عضو یا بافت برای جایگزین کردن یا بهبود بخش صدمه دیده بدن می‌باشد. شکل زیر نمایی از فرآیند مهندسی بافت را نشان می‌دهد. هیدروژل‌های مورد استفاده در مهندسی بافت باید باعث بهبود تشکیل بافت شوند. یکی از پارامترهایی مورد مطرح در این زمینه زیست سازگاری هیدروژل است [۳۶].



شکل ۱۱- نمایی از فرآیند مهندسی بافت [۳۶].

هیدروژل‌های کیتوسان به عنوان داربست برای مهندسی بافت از دو دهه گذشته استفاده می‌شوند. پایه و اصول این سیستم‌ها دو جز سلول‌ها و زنجیرهای پلیمری هیدروژل است. زیست تخریب پذیری از مزایای کیتوسان برای داربست است. کیتوسان می‌تواند با آنزیم‌های بدن انسان مانند آنزیم لیزوزیم تخریب شود. علاوه بر این، کیتوسان می‌تواند با N- استیلاسیون برای بهبود خواص زیست تخریب پذیری و زیست سازگاری مورد نیاز در کاربردهای مهندسی بافت اصلاح شود. گزارش شده که کیتوسان با درجه دی استیلاسیون بالا و نزدیک به ۱۰۰ میزان تخریب بالاتر و زیست سازگاری سلولی بیشتری دارد. نرخ تخریب زیستی داربست باید مطابق با زمانی باشد که بافت معیوب نیاز به ترمیم دارد [۱۵].

برای داربست‌های مورد استفاده در مهندسی بافت تخلخل هیدروژل‌های بر پایه کیتوسان روی خواصی مانند تورم، چسبندگی سلولی و میزان تکثیر سلولی تأثیر مهمی دارد و در رشد بافت اهمیت دارد [۳۷].

کاربردهای دارویی کیتوسان در ترمیم و احیای بافت‌های مختلف از جمله غضروف، استخوان، پوست و اعصاب بسیار مهم است. درمان اختلالات دستگاه عصبی مرکزی نیز از مزیت‌های استفاده از داربست‌های کیتوسانی بهره‌مند است. به دلیل اینکه سلول‌های عصبی قابلیت کمتری برای ترمیم دارند، استفاده از کیتوسان می‌تواند بهبود موثری در ترمیم بافت‌های عصبی و درمان اختلالات مرتبط با آن‌ها ایجاد کند [۳۸].

نتیجه‌گیری

در این مقاله، بررسی‌هایی در مورد رفتار رئولوژیکی هیدروژل‌ها و هیدروژل‌های بر پایه کیتوسان ارائه شد. آزمون‌های پویایی کرنشی، زمانی و فرکانسی برای بررسی رفتار رئولوژیکی این هیدروژل‌ها بررسی شدند. همچنین، تن‌دهی خزش، بازیابی خزش و تنش آسایش در مورد هیدروژل‌های بر پایه کیتوسان بررسی شد.

هیدروژل‌های بر پایه کیتوسان به علت خواص منحصر به فردی همچون زیست سازگاری، زیست تخریب‌پذیری و خاصیت ضدباکتریایی، در حوزه‌های مختلف دارویی از جمله دارو رسانی دهانی، پزشکی بهبود و التیام زخم و مهندسی بافت کاربرد دارند. نتیجه‌گیری از مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که هیدروژل‌های بر پایه کیتوسان به‌عنوان یک دسته از مواد کارآمد در بسیاری از زمینه‌های بالینی و صنعتی قابل استفاده هستند. درک رفتار رئولوژیکی این هیدروژل‌ها از اهمیت بالایی برخوردار است و باعث بهبود و کاربرد بهتر آن‌ها خواهد شد. به طور کلی، این مطالعه می‌تواند به پیشرفت‌های بیشتر در طراحی و کاربرد هیدروژل‌های بر پایه کیتوسان کمک کند و منجر به رشد و توسعه‌ی صنایع مختلف گردد.

منابع:

- [1] Ziaee F., Determination of the Degree of Deacetylation in Chitosan and its Salts by Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (Persian), *Polymerization*, **5**, 27-32, 2015.
- [2] Yang J. and Shen M., Advanced Applications of Chitosan-Based Hydrogels: From Biosensors To Intelligent Food Packaging System, *Trends Food Sci. Technol.*, **110**, 822–832, 2021.
- [3] El-hefian E. and Yahaya A.H., Rheological Study of Chitosan and Its Blends: An Overview, *Maejo Int. J. Sci. Technol.*, **4**, 210–220, 2010.
- [4] Taghizadeh S.M. and Sadegi M., Chitosan and Its Microparticles as Carriers in Drug Delivery System: An Overview (Persian), *Polymerization*, **4**, 4-19, 2016.

- [5] Sahragard Dehkori H.A., Afra E., and Saraeian A., A Brief Review on Important in Antibacterial and Strength Properties of Paper Using Carboxymethyl Cellulose/Chitosan Composite (Persian), *Polymerization*, **4**, 113-123, 2016.
- [6] Talebi H., Ashenai Ghasemi F., and Ashori A., Effect of Nanoparticles on the Mechanical Properties of Chitosan-Based Bicomponent (Persian), *Polymerization*, **4**, 54-65, 2020.
- [7] Ahmed B.M., Hydrogel: Preparation, Characterization, and Applications: A review, *J. Adv. Res.*, **6**, 105–121, 2015.
- [8] Maghsoodnia A., Hydrogel-based Composites: A Review (Persian), *Polymerization*, **6**, 94-102, 2016.
- [9] Stojkov G. and Niyazov Z., Relationship Between Structure and Rheology of Hydrogels for Various Applications, *Gels*, **7**, 4, 2021.
- [10] Gong J., The Rheological and Physicochemical Properties Of A Novel Thermosensitive Hydrogel Based On Konjac Glucomannan/Gum Tragacanth, *LWT*, **100**, 271–277, 2019.
- [11] Burak J. and Grela K.P., Impact of Sterilisation Conditions On The Rheological Properties Of Thermoresponsive Pluronic F-127-Based Gels For The Ophthalmic Use, *Acta Pol. Pharm. - Drug Res.*, **75**, 471–481, 2018.
- [12] Mendoza L. and Batchelor W., Gelation mechanism of cellulose nanofibre gels: A colloids and interfacial perspective, *J. Colloid Interface. Sci.*, **509**, 39–46, 2018.
- [13] Bertasa M., Agar Gel Strength: A Correlation Study Between Chemical Composition And Rheological Properties, *Eur. Polym. J.*, **22**, 123, 2020.
- [14] Baby D.K., Rheology of Hydrogels, *Rheology of Polymer Blends and Nanocomposites: Theory, Modelling and Applications*. Elsevier, **4**, 193–204, 2019.
- [15] Ahmadi F. and Oveisi Z., Chitosan Based hydrogels: Characteristics and Pharmaceutical Applications, *Res. Pharm. Sci.*, **10**, 1–16, 2015.
- [16] Zhang J. and Xie R., Rapid pH/temperature-Responsive Cationic Hydrogels With Dual Stimuli-Sensitive Grafted Side Chains, *Polymer (Guildf.)*, **50**, 2516–2525, 2009.
- [17] Kadam A.T. and Jadhav R.L., Design and Evaluation of Modified Chitosan Based in Situ Gel for Ocular Drug Delivery, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **9**, 87, 2017.
- [18] Hwang J.K. and Shin H.H., Rheological Properties of Chitosan Solutions, *Korea-Australia Rheology J.*, **12**, 175–179, 2000.
- [19] Martínez-Ruvalcaba A. and Chornet E., Dynamic rheological properties of concentrated chitosan solutions, *Appl. Rheol.*, **14**, 140–147, 2004.
- [20] Anchisi C. and Maccioni A.M., Physical Properties of Chitosan Dispersions in Glycolic Acid, *Farmaco*, **59**, 557–561, 2004.
- [21] Mironov A.V. and Vikhoreva G.A., Reasons for Unstable Viscous Properties Of Chitosan Solutions In Acetic Acid, *Polym. Sci. - Ser. B*, **49**, 15–17, 2007.
- [22] El-Hefian E.A. and Elgannoudi E.S., Characterization of Chitosan in Acetic Acid:

- Rheological and Thermal Studies, *Turkish J. Chem.*, **34**, 47–56, 2010.
- [23] Moura M.J. and Figueiredo M.M., Rheological Study Of Genipin Cross-Linked Chitosan Hydrogels, *Biomacromolecules*, **8**, 12, 3823–3829, 2007.
- [24] Xu L., Nonionic Polymer Cross-Linked Chitosan Hydrogel: Preparation And Bioevaluation, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **24**, 1564–1574, 2013.
- [25] Lin T.W. and hui Hsu S., Self-Healing Hydrogels and Cryogels from Biodegradable Polyurethane Nanoparticle Crosslinked Chitosan, *Adv. Sci.*, **7**, 3, 2020.
- [26] Grandgirard J. and Poinot D., Thermal and Rheological Behavior of Collagen.Chitosan blends, *Entomol. Exp. Appl.*, **103**, 239–248, 2002.
- [27] Martínez-Ruvalcaba A., Viscoelastic Properties Of Dispersed Chitosan/Xanthan Hydrogels, *Carbohydr. Polym.*, **67**, 586–595, 2007.
- [28] Khunawattanakul W. and Puttipipatkachorn S., Chitosan-Magnesium Aluminum Silicate Composite Dispersions: Characterization Of Rheology, Flocculate Size And Zeta Potential, *Int. J. Pharm.*, **351**, 227–235, 2008.
- [29] Hernández R. and Zamora-Mora V., Influence of Iron Oxide Nanoparticles On The Rheological Properties Of Hybrid Chitosan Ferrogels, *J. Colloid Interface Sci.*, **339**, 53–59, 2009.
- [30] Tamura H. and Furuike T., Biomedical Applications Of Chitin Hydrogel Membranes And Scaffolds, *Carbohydr. Polym.*, **84**, 820–824, 2011.
- [31] Xu T. and Xin M., Synthesis, characteristic And Antibacterial Activity Of N,N,N-Trimethyl Chitosan And Its Carboxymethyl Derivatives, *Carbohydr. Polym.*, **81**, 931–936, 2010.
- [32] Ong S.Y. and Wu J., Development of a Chitosan-Based Wound Dressing With Improved Hemostatic And Antimicrobial Properties, *Biomaterials*, **29**, 4323–4332, 2008.
- [33] Park H. and Choi B., Injectable Chitosan Hyaluronic Acid Hydrogels For Cartilage Tissue Engineering, *Acta Biomater.*, **9**, 4779–4786, 2013.
- [34] Giri T.K. and Thakur A., Modified Chitosan Hydrogels As Drug Delivery And Tissue Engineering Systems: Present Status And Applications, *Acta Pharm. Sin. B*, **2**, 439–449, 2012.
- [35] Yang J. and Chen J., PH-sensitive Interpenetrating Network Hydrogels Based On Chitosan Derivatives And Alginate For Oral Drug Delivery, *Carbohydr. Polym.*, **92**, 719–725, 2013
- [36] Khoee S., Kardani M., Hydrogels as Controlled Drug Delivery Carriers (Persian), *Polymerization*, **4**, 16-27, 2013.
- [37] Ji C. and Khademhosseini A., Enhancing Cell Penetration And Proliferation In Chitosan Hydrogels For Tissue Engineering Applications, *Biomaterials*, **32**, 9719–9729, 2011.
- [38] Li X. and Katsanevakis E., Engineering Neural Stem Cell Fates With Hydrogel Design

For Central Nervous System Regeneration, *Prog. Polym. Sci.*, **37**, 1105–1129, 2012.

ویرایش
نننده