

Polymerization
Quarterly, 2024
Volume 14, Number 3
Pages 35-45
ISSN: 2252-0449

Rheological Properties and Applications of Chitosan-Based Hydrogels: A Review

Faezeh Rezaei Bagha^{1*}, Niloofar Beyrami¹, Zeinab Danesh Zand¹, and
Ismaeil Ghasemi²

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

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

Received: 3 February 2023, Accepted: 22 January 2024

Abstract

Hydrogels are a water-swollen and porous materials with polymeric origin. They are interconnected networks of one or more types of polymers with high water absorption capacity that can carry drugs and small molecule proteins. Due to their wide industrial applications and outstanding efficiency, 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. Therefore, understanding the rheological behavior and the relationship between the chemical structure and the resulting properties is very important. Due to its biocompatibility, biodegradability, antibacterial properties and non-toxicity, chitosan has a wide range of applications in the fields of pharmaceuticals, medicine, cosmetics, health care, agriculture, biosensors, and food industries. In this article, recent studies on the rheology of chitosan hydrogels and the applications of chitosan-containing hydrogels are presented. Considering the importance of rheology in materials such as hydrogels, an attempt has been made to comprehensively review of the properties and applications of this category of hydrogels.

Key Words

chitosan,
hydrogel,
rheology,
chitosan blend,
application

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: frb77123@aut.ac.ir

مروری بر خواص رئولوژیکی و کاربردهای هیدروژل‌های برپایه کیتوسان

بسپارش
فصلنامه علمی
سال چهاردهم، شماره ۳،
صفحه ۳۵-۴۵، ۱۴۰۳
ISSN: 2252-0449

فائزه رضایی بقا^{*}، نیلوفر بیرامی^۱، زینب دانش زند^۱، اسماعیل قاسمی^۲

۱- تهران، دانشگاه صنعتی امیرکبیر (پلی تکنیک تهران)، دانشکده مهندسی نساجی، صندوق پستی ۱۵۸۷۵-۴۴۱۳

۲- تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، صندوق پستی ۱۱۵-۱۴۹۶۵

دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۱۴، پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۲

هیدروژل‌ها موادی متورم‌شونده در آب و متخلخل با منشأ پلیمری هستند. آن‌ها شبکه‌های به هم متصل از یک یا چند نوع پلیمر با ظرفیت جذب آب زیاد هستند که قابلیت حمل داروها و پروتئین‌های کوچک مولکول را دارند. هیدروژل‌ها به دلیل کاربردهای صنعتی و کارایی برجسته آن‌ها مورد توجه بسیاری قرار گرفته‌اند. هیدروژل‌های برپایه کیتوسان نیز در حوزه‌های مختلف از جمله مهندسی بافت، رهایش دارو، التیام و بهبود زخم استفاده می‌شوند و کاربردهای صنعتی گسترده‌ای دارند، از این رو توجه زیادی به این دسته از هیدروژل‌ها جلب شده است. تنوع در ساخت و ماهیت ماده اولیه به عنوان واکتشر موجب تولید هیدروژل‌های مختلف با ویژگی‌های مکانیکی و رئولوژیکی متفاوت شده است. بنابراین، درک رفتار رئولوژیکی و رابطه ساختار شیمیایی با ویژگی‌های ایجادشده، از اهمیت بسزایی برخوردار است. کیتوسان به دلیل ویژگی‌هایی چون زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، خاصیت ضدباکتری و غیرسمی بودن کاربردهای گسترده‌ای در زمینه‌های دارویی، پزشکی، آرایشی و بهداشتی، کشاورزی، زیست‌حسگرها و صنایع غذایی دارد. در این مقاله تلاش شده است، مطالعات اخیر درباره رئولوژی هیدروژل‌های کیتوسانی و کاربردهای آن‌ها ارائه شود. با توجه به اهمیت رئولوژی در موادی از قبیل هیدروژل‌ها، سعی شده است تا ویژگی‌ها و کاربردهای این دسته از هیدروژل‌ها به‌طور جامع مرور شود.

چکیده



فائزه رضایی بقا



نیلوفر بیرامی



زینب دانش زند



اسماعیل قاسمی

واژگان کلیدی

کیتوسان،
هیدروژل،
رئولوژی،
آمیخته کیتوسان،
کاربرد

مقدمه

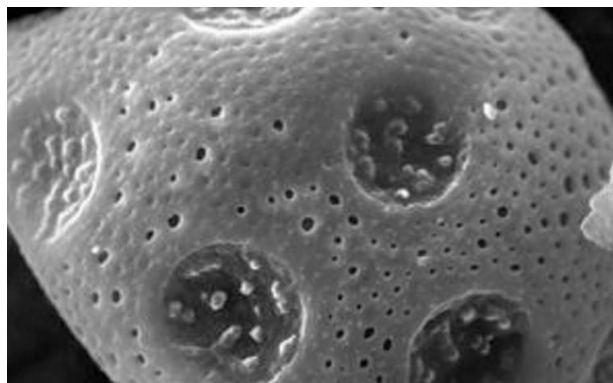
کیتین یکی از پلی ساکاریدها و پلیمری طبیعی است که با استیل زدایی به کیتوسان تبدیل می‌شود [۱]. کیتوسان از مواد زیستی بسیار مناسب برای تهیه هیدروژل‌هایی با زیست تخریب پذیری و زیست سازگاری مطلوب است. کاربرد بسیاری از هیدروژل‌های برپایه کیتوسان در سامانه دارورسانی و مهندسی بافت گزارش شده و در سال‌های اخیر در زمینه زیست حسگرها و مواد بسته بندی توجه زیادی به آن‌ها جلب شده است [۲].

کیتوسان به دلیل پروتون دار شدن گروه‌های آمینه آزاد موجود در ساختار مولکولی آن، در محلول‌های آبی اسیدهای آلی مانند فرمیک اسید و استیک اسید در pH زیر ۶٫۲ حل پذیر است [۳، ۴]. این پلیمر به دلیل فراوانی و مقرون به صرفه بودنش کاربرد زیادی دارد [۵] و در صنایعی چون کاغذسازی، داروسازی و نساجی قابل استفاده است [۶]. هیدروژل اصطلاحی عمومی است که برای مواد متخلخل با منشأ 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 یا منقبض می‌شوند. از ویژگی‌های اصلی هیدروژل‌های هوشمند این است که نسبت تورم آن‌ها به‌طور ناگهانی براساس تغییرات کوچک در عوامل محیطی تغییر می‌کند [۳]. هیدروژل‌ها ساختارهای سه بعدی آب دوستی هستند که از پلیمرهای طبیعی و سنتزی 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 کنند و خواص گران روکشسانی نشان دهند که ناشی از وجود اتصالات عرضی در ساختار آن‌هاست (شکل ۱) [۷]. همچنین، هیدروژل‌ها به دلیل برخورداری گنجایش زیاد آبی [۸]، دارای درجه انعطاف پذیری شبیه به بافت طبیعی هستند. قابلیت هیدروژل‌ها برای جذب آب، از گروه‌های عاملی آب دوست متصل به زنجیر اصلی پلیمری ناشی می‌شود. در حالی که مقاومت آن‌ها در برابر انحلال از اتصالات عرضی بین زنجیرهای شبکه ناشی می‌شود [۳].

باتوجه به اهمیت رئولوژی هیدروژل‌ها در زمینه‌های مختلف علوم و فناوری و خواص کیتوسان و کارایی آن در هیدروژل‌ها، سعی شده است تا مطالعات رئولوژیکی اخیر درباره کیتوسان و نیز آمیخته‌های آن ارائه شود.

رفتار رئولوژیکی هیدروژل‌ها

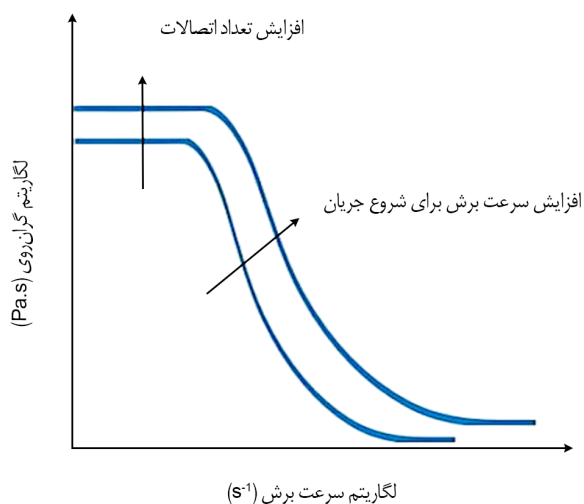
در این بخش، آزمون‌های رئولوژیکی مختلف انجام شده برای



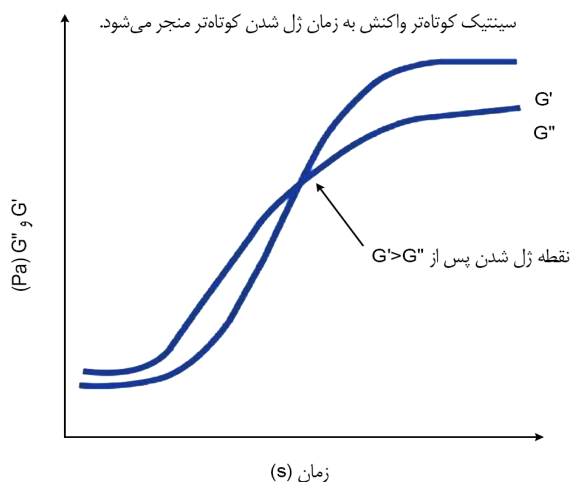
شکل ۱- تصویر میکروسکوپ الکترونی پویشی (SEM) از شبکه پلیمری هیدروژل [۸].

شناسایی هیدروژل‌ها ارائه شده و انواع آزمون‌ها با مثال‌هایی درباره نحوه استفاده از آن‌ها بحث و ارزیابی شده است. نتایج به دست آمده از اندازه گیری‌ها، رابطه ساختار با ویژگی هیدروژل‌ها را بیان می‌کند. شکل ۲، منحنی لگاریتم سرعت برش برحسب لگاریتم گران روی را برای توصیف رفتار رئولوژیکی هیدروژل‌ها نشان می‌دهد.

منحنی‌های جریان (جریان برشی پایا) رفتار رئولوژیکی یک ماده، وابستگی گران روی به سرعت برش اعمال شده را توصیف می‌کنند که یکی از متداول‌ترین فنون شناسایی است و برای تعیین تمایل یک ماده به جریان یافتن استفاده می‌شود. هیدروژل‌ها عموماً سیالات غیرنیوتنی با رفتار روان‌شوندگی برشی هستند. در مقایسه با سیالات نیوتنی، مواد با رفتار روان‌شوندگی برشی با افزایش سرعت برش اعمالی دچار کاهش گران روی می‌شوند (شکل ۳). این ویژگی مهم هیدروژل‌هاست که می‌تواند در کاربردهایی مانند تزریق، دارورسانی



شکل ۲- نمودار رفتار جریان هیدروژل‌ها، گران روی تابعی از سرعت برش است [۹].



شکل ۴- آزمون روبش زمان، تشکیل ساختار هیدروژل در طول زمان را نشان می‌دهد. محل تقاطع مدول اتلاف و ذخیره بیانگر نقطه ژل شدن است [۹].

افزایش تنش، در نقطه تقاطع G' و G'' ، ماده از حالت ژل به حالت محلول درمی‌آید. هدف اصلی از آزمون روبش کرنش، تعیین ناحیه گرانروکشسانی خطی هیدروژل‌هاست [۱۲].

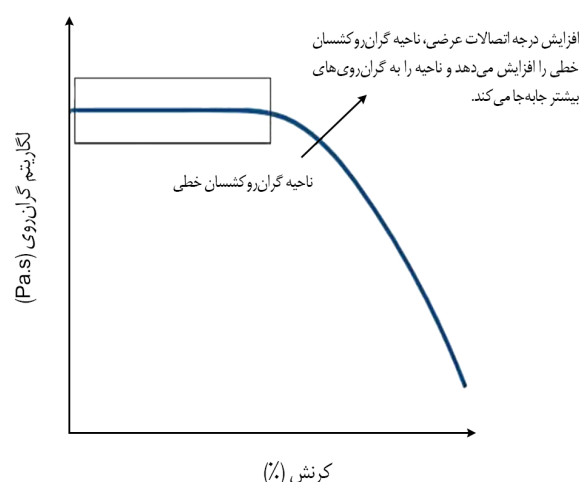
آزمون روبش زمان

این آزمون نوعی فن رئولوژیکی است که اغلب برای تعیین تغییرات ساختاری ماده خاصی در یک دوره زمانی معین استفاده می‌شود. تغییرات ساختار مانند تبخیر حلال، پخت، ژل شدن، تخریب پلیمر یا بازیابی، مستقیماً بر خواص رئولوژیکی ترکیب اثر می‌گذارد. چنین تغییراتی را می‌توان با آزمون‌های روبش زمان بررسی کرد. این آزمون‌ها، مطالعه فرایند ژل شدن هیدروژل را همان‌طور که در شکل ۵ نشان داده شده است، امکان‌پذیر می‌سازند. زمان ژل شدن به‌عنوان نقطه تقاطع مدول‌های ذخیره (G') و اتلاف (G'') تعریف می‌شود. نقطه تقاطع به‌دلیل نشان دادن سینتیک واکنش ژل شدن نقطه مهم و قابل طرح در نمودار است [۱۳].

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

آزمون روبش بسامد

آزمون بسامد رفت و برگشتی، ابزار قدرتمندی در رئولوژی

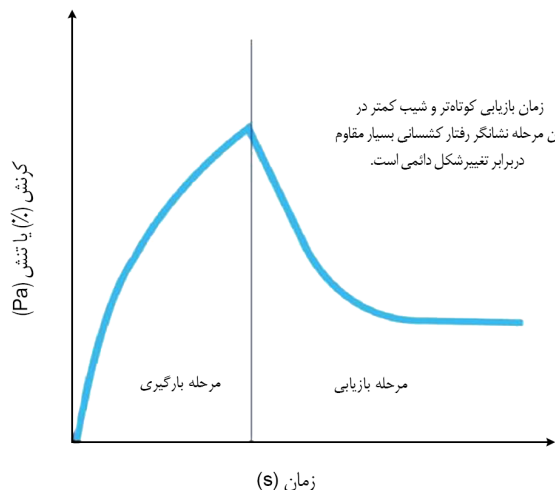


شکل ۳- روبش کرنش در هیدروژل‌ها ناحیه گرانروکشسان خطی را نشان می‌دهد [۹].

و مهندسی بافت مفید باشد. پژوهشگران از منحنی‌های جریان برای مقایسه گرانروی هیدروژل‌ها با نسبت‌های مختلف اتصال عرضی استفاده کرده‌اند [۱۰]. افزون بر مطالعه وابستگی گرانروی به سرعت برش هیدروژل‌ها، از جریان برشی پایا برای مطالعه روان‌وردی (thixotropy) و پدیده مخالف آن یعنی گران‌وردی (rheopexy) استفاده کردند. یعنی، پس از اینکه هیدروژل‌ها رفتار روان‌شوندگی برشی غیرنیوتنی نشان دادند، مشخص شد که گرانروی هیدروژل پس از هر آزمون جریان برشی، به‌طور تکراری افزایش می‌یابد. با افزایش سرعت برش، گرانروی هیدروژل تا حد معینی کاهش می‌یابد. پس از این، سرعت برش کاهش می‌یابد که به افزایش مقادیر گرانروی به بیش از مقادیر گرانروی اولیه در سرعت برش مربوط منجر می‌شود. این پدیده به‌عنوان روان‌وردی منفی یا گران‌وردی شناخته می‌شود [۱۱]. در سیالات روان‌ورد، گرانروی ظاهری سیال با گذشت زمان کم می‌شود. در حالی که در سیالات گران‌ورد، گرانروی ظاهری با گذشت زمان زیاد می‌شود.

آزمون روبش کرنش

این آزمون برای تعیین رفتار هیدروژل‌ها با استفاده از افزایش کرنش نوسانی در بسامد ثابت کاربرد دارد. نتایج آزمون روبش کرنش از طریق مدول‌های ذخیره (G') و اتلاف (G'') هیدروژل در محدوده کرنش افزایشی بیان می‌شود. افزون بر این، مطابق شکل ۴، اطلاعاتی درباره رفتار نیوتنی یا ناحیه گرانروکشسانی خطی ماده به‌دست می‌دهد. در هیدروژل‌ها، ناحیه گرانروکشسانی خطی در تنش‌های برشی کم رخ می‌دهد که در آن مدول مستقل از تنش است. با



شکل ۷- آزمون‌های بازیابی خزش، بیانگر مقدار کرنش اعمالی است که یک هیدروژل می‌تواند تحمل کند و چگونه ساختار هیدروژل پس از حذف این فشار اعمالی، بهبود می‌یابد [۹].

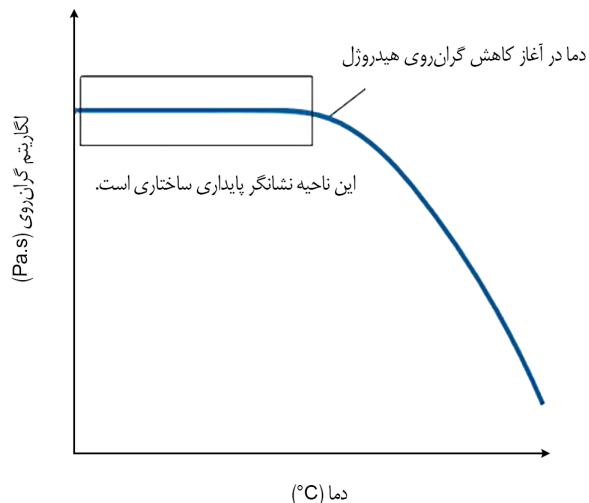
تن‌دهی خزش، بازیابی خزش و تنش آسایش

در آزمون خزش تغییر در ماده‌ای توصیف می‌شود که پس از اعمال بار ثابت، تغییر شکل می‌دهد. به عبارتی، تنش ثابتی به نمونه اعمال می‌شود که به افزایش کرنش منجر می‌شود و پس از زمان معینی به تعادل می‌رسد. مطابق شکل ۸، هیچ تنش دیگری در این مرحله اعمال نمی‌شود و بازیابی نمونه در زمان ثابت و مشخصی ثبت می‌شود. افزون‌بر این، آزمون‌های بازیابی خزش را می‌توان چند بار پشت سر هم تکرار کرد که می‌تواند اطلاعاتی درباره رفتار مواد پس از استفاده واقعی ارائه دهد. برخی پژوهشگران از آزمون‌های تن‌دهی خزش برای مقایسه انطباق هیدروژل‌های خالص و مخلوط استفاده کرده‌اند [۷].

هیدروژل‌های بر پایه کیتوسان

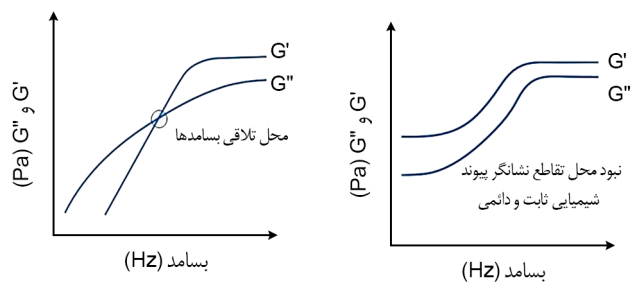
تهیه و آماده‌سازی هیدروژل با اتصال عرضی کیتوسان

نیروهای بین‌مولکولی میان زنجیرهای پلی‌ساکارید کیتوسان شامل پیوندهای هیدروژنی، برهم‌کنش‌های یونی و آب‌گریز هستند. این برهم‌کنش‌ها تحت تأثیر 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 طبقه‌بندی شده‌اند که در ادامه به‌طور مختصر شرح داده می‌شود [۱۵].

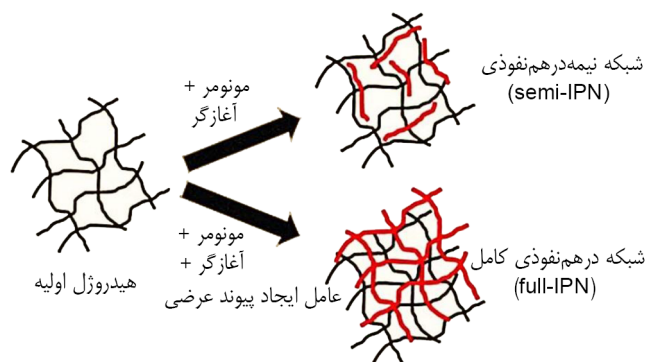


شکل ۵- آزمون روبش دما، روشی برای ارزیابی پایداری گرمایی هیدروژل‌هاست [۹].

هیدروژل‌ها هستند که رفتار اتصال عرضی و همچنین وجود یک شبکه برگشت‌پذیر را نشان می‌دهد. این آزمون یکی از روش‌های رئولوژیکی است که رابطه بین بسامد آزمون، مدول ذخیره و اتلاف یک ماده را تعیین می‌کند. افزون‌بر این، مقایسه دو مقدار G' و G'' در محدوده بسامد، درکی از خواص گران‌روکشسانی و وضعیت ماده را به دست می‌دهد. برخی پژوهشگران، از آزمون جابه‌جایی بسامد برای ارزیابی اثر افزودنی‌ها بر مدول‌های ذخیره و اتلاف هیدروژل در محدوده بسامدی معین استفاده کردند. آن‌ها بدین نتیجه رسیدند، همه هیدروژل‌ها دارای خواص گران‌روکشسانی با شیب‌های مثبت در G' و G'' هستند که مدول اتلاف سریع‌تر افزایش می‌یابد. نمایی از اطلاعات متفاوتی که می‌توان از روی رئونگارهای جابه‌جایی بسامد تفسیر کرد در شکل ۷ نشان داده شده است. یادآور می‌شود، مقیاس‌بندی محورهای شکل‌ها می‌تواند وابستگی زیادی به سختی و دینامیک هیدروژل‌ها داشته باشد [۹].



شکل ۶- آزمون‌های روبش بسامد، ابزار قدرتمندی در رئولوژی هیدروژل‌ها بوده و نشان‌گر پیوند و اتصال عرضی شبکه است [۹].



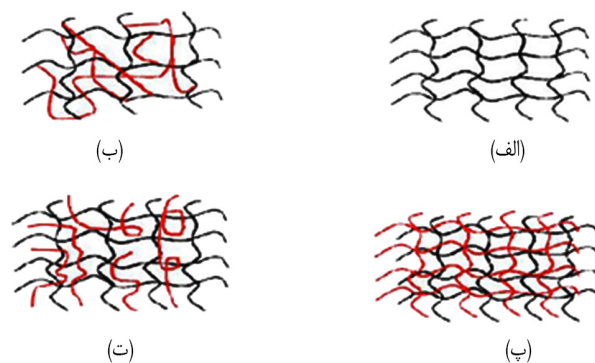
شکل ۹- ایجاد IPN برای کنترل نفوذ دارو [۱۶].

پایداری و استحکام 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 سامانه‌های پاسخگو به محرک‌ها بسیار مفید است، زیرا آن‌ها به شرایط محیطی بسیار حساس‌اند و می‌توانند برای رهایش دارو در شرایط خاص استفاده شود [۱۷].

رئولوژی محلول‌ها و ژل‌های کیتوسان خالص

رفتار رئولوژی کیتوسان به غلظت محلول وابسته است [۳]. همچنین، برای ژل‌های گرماسخت، گرانروی پارامتر رئولوژیکی مهمی است [۱۸]. با افزایش غلظت کیتوسان گرانروی محلول‌های کیتوسان افزایش می‌یابد. در غلظت‌های بیش از ۰/۵ g/dL رفتار روان‌شوندگی برشی مشاهده شده است. همچنین گزارش شده، گرانروی ناحیه اول نیوتونی مستقل از قدرت یونی محلول است، اما به pH محیط بستگی دارد. پژوهشگران گزارش داده‌اند، با افزایش درجه دی‌استیل‌دار شدن محلول‌های کیتوسان، رفتار غیرنیوتونی آن‌ها بیشتر می‌شود که می‌توان آن را به گسترش ساختار زنجیر پلیمری و افزایش درگیری‌ها نسبت داد. با افزایش غلظت کیتوسان نیز به دلیل افزایش گره‌خوردگی و درگیری میان زنجیر مولکول‌ها، تنش برشی و گرانروی محلول بیشتر شده است. در مطالعه‌ای دیگر، دو نوع محلول آبی کیتوسان اصلاح شده و نشده آب‌گریز، بررسی شدند. نتایج نشان داد، گرانروکشسانی خطی و غیرخطی تحت تأثیر چند عامل از جمله pH، دما، مقدار سطح فعال و غلظت پلیمر است. افزون‌بر این، در هر دو سامانه در سرعت برش‌های بیشتر، رفتار روان‌شوندگی برشی بارزتر است [۳].

Hwang و همکار دریافتند، وابستگی گرانروی به سرعت برش، در غلظت‌های بیشتر کیتوسان اهمیت بیشتری دارد [۱۹]. در پژوهشی، اثر چند پارامتر مانند دما، نوع اسید و افزودن نمک بر رفتار رئولوژی محلول‌های غلیظ کیتوسان بررسی شد. مشاهده شد،



شکل ۸- ساختار هیدروژل برپایه کیتوسان تهیه شده با پیوند کووالانسی: (الف) شامل تنها اتصالات عرضی زنجیر کیتوسان، (ب) کیتوسان شبکه‌ای شده با پلیمر متفاوت، (پ) کیتوسان و پلیمر دیگر، درگیر و به هم گره خورده‌اند و هر پلیمر شبکه‌ای شده است و (ت) پلیمر دیگر با کیتوسان گره خورده است، جایی که درشت‌مرهای کیتوسان شبکه‌ای شده‌اند [۱۵].

اتصال عرضی شیمیایی

هیدروژل‌های دارای اتصال عرضی شیمیایی با پیوند کووالانسی درشت‌مرهای کیتوسان شکل می‌گیرند و تشکیل پیوند در آن‌ها بازگشت‌ناپذیر است. این نوع هیدروژل‌ها، در چهار حالت زیر تشکیل می‌شوند:

- سامانه کیتوسان اتصال عرضی یافته؛
- شبکه‌های پلیمری هیبریدی؛
- شبکه‌های پلیمری درهم‌نفوذی؛
- شبکه‌های نیمه‌درهم‌نفوذی پلیمری.

شکل ۹، تصویر این چهار حالت را نشان می‌دهد.

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 پلی‌الکترولیت یا می‌توانند مانند شبکه‌ها با برهم‌کنش‌های ثانویه باشند.

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 پایدارند. با این حال، سامانه‌های مزبور به فرایند خالص‌سازی برای حذف اتصال‌دهنده‌های واکنش‌نداده و سمی نیاز دارند. این مواد

با افزایش دما و کاهش غلظت کیتوسان، تنش عمودی و گرانروی کاهش می‌یابد. افزون‌بر این، افزودن نمک، مؤثرترین پارامتر در رئولوژی محلول‌های کیتوسان است و وجود نمک به دلیل برهم‌کنش میان زنجیرهای باردارشده و یون‌های کوچک در محلول، کاهش گرانروی را به دنبال دارد [۲۰].

Anchisi و همکاران [۲۱] نشان دادند، خواص رئولوژیکی پراکنه‌های کیتوسان تحت تأثیر وزن مولکولی است و همه پراکنه‌ها رفتار روان‌شوندگی برشی و شبه‌پلاستیک بروز دادند. همچنین، وجود گلیکول‌ها موجب کاهش گرانروی ظاهری در مقایسه با محلول پراکنه پایه می‌شود. برخی پژوهشگران، کاهش گرانروی دینامیکی محلول کیتوسان در استیک اسید را هنگام نگهداری محلول پلیمری گزارش دادند. این کاهش گرانروی به دلیل تخریب پلیمر است [۲۲].

El-Hefian و همکاران [۲۳]، اثر چند پارامتر مانند دما، غلظت، زمان اعمال برش و زمان ذخیره‌سازی بر خواص رئولوژیکی (گرانروی ظاهری و تنش برشی) کیتوسان حل‌شده در استیک اسید را بررسی کردند. در دماهای کمتر، رفتار روان‌شوندگی مشخص‌تر است که برای محلول‌های کیتوسان در تمام دماها و غلظت‌های مطالعه‌شده مشاهده شد. هنگام مطالعه درباره زمان اعمال برش، تغییری در گرانروی دینامیکی و تنش برشی محلول‌های کیتوسان مشاهده نشد. افزون‌بر این، زمانی که مدت نگهداری بیش از ۳ ماه باشد، گزارش شده است که گرانروی در سرعت برش ثابت افزایش و پس از آن کاهش یافته است.

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

رئولوژی هیدروژل‌های کیتوسان با اتصال عرضی

برای تولید هیدروژل دائمی، روش اتصال عرضی شیمیایی از طریق پیوند کووالانسی بین زنجیرهای پلیمری استفاده‌شده انجام می‌گیرد. برخی پژوهشگران برای کیتوسان در محلول استیک اسید، تنش تسلیم در بسامدهای بسیار کم و واکنش ایجاد اتصال عرضی بین کیتوسان و گلو تار آلدئید را گزارش کردند. این گزارش نشان داد، ژل دائمی قوی در سطوح اتصال عرضی بیشتر تشکیل شده است [۳].

Moura و همکاران [۲۴]، رئولوژی محلول‌های کیتوسان را با نوعی اتصال‌دهنده عرضی در غلظت‌های مختلف گزارش کردند.

ژل‌های کیتوسان قوی‌تری از محلول‌های دارای اتصال عرضی در شرایط فیزیولوژیکی در مقایسه با محلول‌های خالص به دست آمد. همچنین آن‌ها گزارش کردند، مدت زمان ژل شدن به دست آمده از تقاطع G'' (مدول اتلاف) و G' (مدول ذخیره) و روش ثبت‌شده Chapman-Winter، مطابقت بسیار خوبی دارد.

Xu و همکاران [۲۵] مشاهده کردند، با افزودن محلول پلی‌آکریل آمید به محلول کیتوسان، بلافاصله هیدروژل تشکیل شد. تجزیه و تحلیل رئولوژیکی هیدروژل کیتوسان-پلی‌آکریل آمید (CS-PAM) نشان داد، این هیدروژل به سرعت با مدول ذخیره نسبتاً زیاد تشکیل شده است. ایجاد ژل، نشانگر تعامل قوی کیتوسان با PAM (پلی‌آکریل آمید) است. همچنین برای درک فرایند ژل شدن CS-PAM، از اختلاط کیتوسان با گرانروی‌های مختلف با محلول PAM استفاده شد. نتایج نشان داد، مدول ذخیره با کاهش گرانروی کیتوسان افزایش می‌یابد که نشانگر پایداری ژل است. سیالیت خوب کیتوسان با گرانروی کم برای ژل شدن مناسب است و تشکیل پیوندهای هیدروژنی یا سایر برهم‌کنش را آسان‌تر می‌کند. Lin و همکاران [۲۶]، گرانروکشسانی وابسته به زمان و وابسته به بسامد هیدروژل پلی‌یورتان دوعاملی زیست‌تخریب‌پذیر (biodegradable difunctional polyurethane, DFPU) شبکه‌ای شده با کیتوسان را بررسی و گزارش کردند، با افزایش کرنش دینامیکی، مقدار G' کاهش به مقداری کمتر از مقدار G'' کاهش می‌یابد. آن‌ها اظهار کردند، گرانروی برشی ثابت هیدروژل با افزایش سرعت برش کاهش می‌یابد که بیانگر خاصیت روان‌شوندگی برشی هیدروژل است و می‌توان قابلیت تزریق خوبی را از آن انتظار داشت.

رئولوژی محلول‌ها و ژل‌های مخلوط کیتوسان

برخی پژوهشگران خواص رئولوژیکی محلول‌های کیتوسان و پلی‌اکسی اتیلن با وزن مولکولی‌های مختلف را بررسی کرده‌اند. رفتار غیرنیوتونی شبه‌پلاستیک برای محلول‌های پلیمری خالص و همچنین آمیخته‌های آن‌ها مشاهده شده است. برخی دیگر از پژوهشگران، خواص رئولوژیکی شبکه درهم نفوذی کیتوسان-پلی‌اتیلن اکسید را گزارش داده‌اند. نتایج نشان داده است، به دلیل وجود شبکه فیزیکی پلی‌اتیلن اکسید، خواص کشسانی افزایش می‌یابد [۳]. در پژوهشی دیگر، تهیه و شناسایی آمیخته‌های کلاژن-کیتوسان با مطالعات رئولوژیکی انجام شد. با افزودن کیتوسان به کلاژن کاهش مدول ذخیره، مدول اتلاف بخش گرانرو و گرانروی ظاهری (به‌عنوان تابعی از بسامد) مشاهده شد. نتایج نشان داد، آمیخته‌های کلاژن-کیتوسان بیشتر رفتاری مشابه سیال

گران‌روکشسان دارند تا رفتار جامد [۲۷].

از پلیمرهای زیست‌چسب باعث افزایش زمان باقی ماندن سامانه دارورسانی در محل مصرف می‌شود و در نتیجه تحویل دارو به محل هدف مؤثرتر انجام می‌شود.

یکی از سامانه‌های دارورسانی برپایه کیتوسان، سامانه دارورسانی دهانی است که با استفاده از کپسول‌ها یا فیلم‌های کیتوسان تهیه می‌شود. این سامانه‌ها قابلیت حمل و نقل داروها را به‌طور مؤثر فراهم می‌کنند و برای داروهایی بسیار مفیدند که نیاز به آزادسازی کنترل‌شده به مدت طولانی دارند. از مزیت‌های این سامانه‌ها می‌توان به افزایش پایداری دارو، کاهش تعداد مصرف و بهبود رفتار زیست‌دارویی داروها اشاره کرد. از این رو، سامانه دارورسانی دهانی برپایه کیتوسان به‌عنوان روش مؤثر و مطمئنی برای دارورسانی به‌طور موضعی و سامانه‌ای برای بهبود درمان و کاهش عوارض جانبی مصرف داروها مورد توجه قرار گرفته است [۱۵].

دارورسانی دهانی

داربست‌های هیدروژلی را می‌توان برای دارورسانی به حفره دهان، معده، روده و روده بزرگ استفاده کرد. رهایش دارو به دهان می‌تواند برای رفع بیماری‌های دهانی به‌کار رود. هیدروژل‌های حساس به pH، دارورسانی را به مکان‌های مشخصی مانند معده یا روده اختصاص می‌دهند و از این طریق زیست‌فراهمی دارو را بیشتر می‌کنند. هیدروژل‌های برپایه کیتوسان مصرفی در سامانه های دارورسانی به روده بزرگ می‌توانند طراحی شوند برای تسکین بیماری‌هایی که باعث تحریک یا التهاب روده می‌شوند [۳۶].

چسبندگی مخاط کیتوسان، خاصیتی مهم برای بهبود جذب داروهاست. برخی از قرص‌ها همراه با کیتوسان به‌عنوان لایه مخاط‌چسب برای افزایش زیست‌فراهمی داروها ساخته شده‌اند. شبکه‌های درهم نفوذی پلیمری (IPN) کیتوسان و پلی اتیلن اکسید برای سامانه دارورسانی مخصوص معده و برای بیماری هلیکوباکتر پیلوری گسترش یافته‌اند. شبکه IPN، خاصیت تورم وابسته به pH و رهایش دارو را دارد [۱۵]. IPN زمانی تشکیل می‌شود که شبکه هیدروژل در هیدروژل دیگری قرار گیرد که از پیش ساخته شده است. استفاده از شبکه‌های درهم نفوذی پلیمری می‌تواند موجب تولید هیدروژلی با خواص مکانیکی بهتر و عملکرد دارویی بیشتری نسبت به هیدروژل معمولی شود. شکل ۱۰، کنترل نفوذ دارو به‌کمک تشکیل IPN را نشان می‌دهد. به‌طور مثال، IPN تشکیل شده از کیتوسان و پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید) بازده بارگذاری دارویی بیشتری نسبت به پلی (N-ایزوپروپیل آکریل آمید) دارد [۱۶].

خواص رئولوژیکی هیدروژل‌های کیتوسان-زانتان مطالعه شد. نتایج نشان داد، این ترکیب هیدروژلی مشابه ژل‌های رقیق و آبکی رفتار می‌کند. افزایش تقریباً خطی مدول برشی در محدوده بسامد $1-65 \text{ s}^{-1}$ دیده می‌شود. همچنین، عوامل دیگری مانند غلظت هیدروژل و ماهیت پراکنش، نقش مهمی در ساختار و خواص نهایی هیدروژل‌ها دارند [۲۸].

پژوهشگران رئولوژی کامپوزیت کیتوسان-آلومینیم سیلیکات (MAS) را مطالعه کرده‌اند. افزودن MAS به کیتوسان به افزایش گرانروی منجر شد و جریان نیوتونی به جریان شبه‌پلاستیک با خواص روان‌وردی تغییر کرده است. تغییر رفتار جریان، به دلیل برهم‌کنش الکتروستاتیکی کیتوسان و MAS است. زیرا این مواد، به ترتیب حامل بار مثبت و منفی هستند. براساس این یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت، پراکنش‌های کامپوزیت کیتوسان-آلومینیم سیلیکات می‌تواند به‌عنوان عامل تعلیق‌کننده و ژل‌کننده در محصولات دارویی استفاده شوند [۲۹].

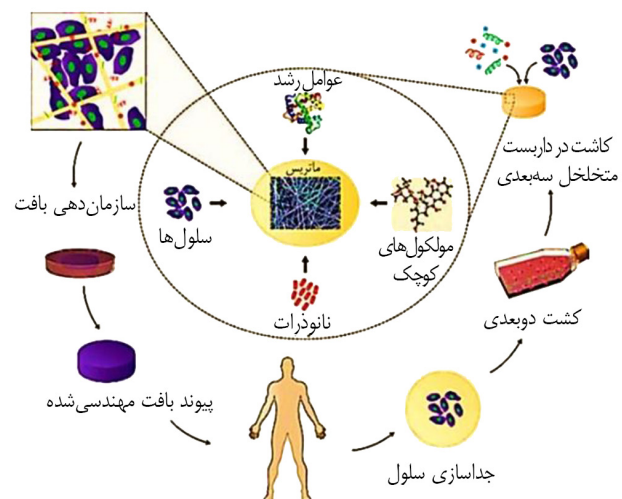
پژوهشگران فروژل‌های کیتوسان را آماده‌سازی و مطالعه کرده‌اند. روش استفاده‌شده، رسوب هم‌زمان یون‌های آهن در محیط قلیایی و کیتوسان است. تقویت فروژل‌های کیتوسان در مجاورت نانوذرات مگنتیت انجام شد که با افزایش مدول‌های گران‌روکشسانی همراه بود [۳۰].

کاربرد هیدروژل‌های برپایه کیتوسان

کیتوسان زیست‌سازگار و زیست‌تخریب‌پذیر است و محصولات حاصل از تخریب آن غیرسمی هستند [۳۱]. کیتوسان چسب زیستی و باکتری‌ایستاست که به عنوان عامل سختی‌گیر آب عمل می‌کند [۳۲]. این پلیمر می‌تواند خونریزی را از طریق ترکیب با پیش‌انقباض کنترل کند که به تسریع لخته شدن نیز کمک می‌کند [۳۳]. کیتوسان در زمینه‌هایی مانند دارویی، پزشکی، آرایشی و بهداشتی، کشاورزی و صنعت غذا کاربرد زیادی دارد. کاربردهای دارویی کیتوسان شامل دارو، زخم‌پوش، ترمیم بافت و مهندسی بافت است [۳۴].

دارورسانی

هیدروژل‌های برپایه کیتوسان و ترکیبات اصلاح‌شده آن‌ها، کاربردهای فراوانی در دارورسانی دارند [۳۵]. به دلیل ویژگی کاتیونی کیتوسان و بار منفی گلیکوپروتئین‌های مخاطی، کیتوسان قابلیت چسبندگی به سطوح زیستی با بار منفی را دارد. استفاده



شکل ۱۰- نمایی از فرایند مهندسی بافت [۱۶].

التیام و بهبود زخم

کیتوسان به طور موضعی برای التیام زخم به کار می‌رود. سازوکار احتمالی بهبود، نفوذ سلول‌های التهابی مانند ترشح واسطه‌های التهابی و افزایش مقدار کلاژن است. بخشی از ساختار کیتوسان (N-استیل-D-گلوکوز آمین) به گیرنده‌های خاص در بدن، فعالیت درشت‌خوارها را افزایش می‌دهد که نتایجی مانند آزاد شدن واسطه‌های زیستی دارد. کاربرد بیشتر هیدروژل‌های کیتوسان برای التیام زخم، استفاده از زخم‌پوش‌ها برای بهبود زخم است. برخی از محصولات خون‌ایستا (hemostasis) 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 کنند [۱۵].

مهندسی بافت

به طور کلی، مهندسی بافت به معنی توسعه در زمینه رشد آزمایشگاهی سلول‌ها در عضو یا بافت برای جایگزینی یا بهبود بخش صدمه‌دیده بدن است. شکل زیر، نمایی از فرایند مهندسی بافت را نشان می‌دهد. هیدروژل‌های استفاده‌شده در مهندسی بافت باید باعث بهبود تشکیل بافت شوند. از پارامترهای مطرح‌شده در این زمینه، زیست‌سازگاری هیدروژل است [۱۶]. هیدروژل‌های کیتوسان به عنوان داربست برای مهندسی بافت از دو دهه گذشته استفاده می‌شوند. پایه و اصول این سامانه‌ها، دو جزء سلول‌ها و زنجیرهای پلیمری هیدروژل است. زیست‌تخریب‌پذیری از مزایای کیتوسان برای داربست

است. کیتوسان می‌تواند با آنزیم‌های بدن انسان مانند آنزیم لیزوزیم تخریب شود. افزون‌بر این، کیتوسان می‌تواند با N-استیل‌دار شدن برای بهبود خواص زیست‌تخریب‌پذیری و زیست‌سازگاری لازم در کاربردهای مهندسی بافت اصلاح شود. گزارش شده است، کیتوسان با درجه دی‌استیل‌دار شدن زیاد و نزدیک به ۱۰۰٪، میزان تخریب و زیست‌سازگاری سلولی بیشتری دارد. سرعت تخریب زیستی داربست باید مطابق با زمانی باشد که بافت معیوب نیاز به ترمیم دارد [۱۵]. برای داربست‌های استفاده‌شده در مهندسی بافت، تخلخل هیدروژل‌های برپایه کیتوسان بر خواصی مانند تورم، چسبندگی سلولی، میزان تکثیر سلولی و رشد بافت اثر مهمی دارد [۳۷].

کاربردهای دارویی کیتوسان در ترمیم و احیای بافت‌های مختلف از جمله غضروف، استخوان، پوست و اعصاب بسیار مهم است. از مزیت‌های استفاده از داربست‌های کیتوسان برای درمان اختلالات دستگاه عصبی مرکزی استفاده می‌شود. به دلیل قابلیت کمتر سلول‌های عصبی برای ترمیم، استفاده از کیتوسان می‌تواند بهبود مؤثری در ترمیم بافت‌های عصبی و درمان اختلالات مرتبط با آن‌ها را ایجاد کند [۳۸].

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، بررسی‌هایی درباره رفتار رئولوژیکی هیدروژل‌ها و هیدروژل‌های برپایه کیتوسان ارائه شد. آزمون‌های روبش کرنش، زمان و بسامد برای بررسی رفتار رئولوژیکی آن‌ها انجام شد. همچنین، تن‌دهی و بازیابی خزش و تنش آسایش برای هیدروژل‌های برپایه کیتوسان بررسی شد. هیدروژل‌های برپایه کیتوسان به علت خواص منحصر به فردی چون زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری و خاصیت ضدباکتری در حوزه‌های مختلف دارویی از جمله دارورسانی دهانی، پزشکی، بهبود و التیام زخم و مهندسی بافت کاربرد دارند. نتیجه‌گیری از مطالعات انجام‌شده نشان می‌دهد، هیدروژل‌های برپایه کیتوسان به عنوان دسته‌ای از مواد کارآمد در بسیاری از زمینه‌های بالینی و صنعتی قابل استفاده هستند. درک رفتار رئولوژیکی این هیدروژل‌ها از اهمیت زیادی برخوردار است و باعث بهبود و کاربرد بهتر آن‌ها می‌شود. به طور کلی، این مطالعه می‌تواند به پیشرفت‌های بیشتر در طراحی و کاربرد هیدروژل‌های برپایه کیتوسان کمک کند و به رشد و توسعه صنایع مختلف منجر شود.

مراجع

- Ziaee F., Determination of the Degree of Deacetylation in Chitosan and its Salts by Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, *Polymerization (Persian)*, **5**, 27-32, 2015.
- 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.
- 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.
- Taghizadeh S.M. and Sadegi M., Chitosan and Its Microparticles as Carriers in Drug Delivery Systems: An Overview, *Polymerization (Persian)*, **4**, 4-19, 2016.
- Sahragard Dehkori H.A., Afra E., and Saracian A., A Brief Review on Important in Antibacterial and Strength Properties of Paper Using Carboxymethyl Cellulose/Chitosan Composite, *Polymerization (Persian)*, **4**, 113-123, 2016.
- Talebi H., Ashenai Ghasemi F., and Ashori A., Effect of Nanoparticles on the Mechanical Properties of Chitosan-Based Bicomponent, *Polymerization (Persian)*, **4**, 54-65, 2020.
- Ahmed B.M., Hydrogel: Preparation, Characterization, and Applications: A Review, *J. Adv. Res.*, **6**, 105–121, 2015.
- Maghsoodnia A., Hydrogel-based Composites: A Review, *Polymerization (Persian)*, **6**, 94-102, 2016.
- Stojkov G. and Niyazov Z., Relationship Between Structure and Rheology of Hydrogels for Various Applications, *Gels*, **7**, 4, 2021.
- Gong J., The Rheological and Physicochemical Properties of a Novel Thermosensitive Hydrogel Based on Konjac Glucomannan/Gum Tragacanth, *LWT*, **100**, 271–277, 2019.
- 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.
- Mendoza L. and Batchelor W., Gelation Mechanism of Cellulose Nanofibre Gels: A Colloids and Interfacial Perspective, *J. Colloid Interface. Sci.*, **509**, 39–46, 2018.
- Bertasa M., Agar Gel Strength: A Correlation Study Between Chemical Composition and Rheological Properties, *Eur. Polym. J.*, **22**, 123, 2020.
- Baby D.K., Rheology of Hydrogels, in *Rheology of Polymer Blends and Nanocomposites: Theory, Modelling and Applications*, Elsevier, 193–204, 2019.
- Ahmadi F. and Oveisi Z., Chitosan Based Hydrogels: Characteristics and Pharmaceutical Applications, *Res. Pharm. Sci.*, **10**, 1–16, 2015.
- Khoee S. and Kardani M., Hydrogels as Controlled Drug Delivery Carriers, *Polymerization (Persian)*, **4**, 16-27, 2013.
- Zhang J. and Xie R., Rapid pH/Temperature-Responsive Cationic Hydrogels with Dual Stimuli-Sensitive Grafted Side Chains, *Polymer (Guildf)*, **50**, 2516–2525, 2009.
- 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.
- Hwang J.K. and Shin H.H., Rheological Properties of Chitosan Solutions, *Korea-Australia Rheology J.*, **12**, 175–179, 2000.
- Martínez-Ruvalcaba A. and Chornet E., Dynamic Rheological Properties of Concentrated Chitosan Solutions, *Appl. Rheol.*, **14**, 140–147, 2004.
- Anchisi C. and Maccioni A.M., Physical Properties of Chitosan Dispersions in Glycolic Acid, *Farmaco*, **59**, 557–561, 2004.
- 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.
- 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.
- Moura M.J. and Figueiredo M.M., Rheological Study of Genipin Cross-linked Chitosan Hydrogels, *Biomacromolecules*, **8**, 12, 3823–3829, 2007.
- Xu L., Nonionic Polymer Cross-Linked Chitosan Hydrogel: Preparation and Bioevaluation, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **24**, 1564–1574, 2013.
- Lin T.W. and Hui Hsu S., Self-Healing Hydrogels and Cryogels from Biodegradable Polyurethane Nanoparticle Crosslinked Chitosan, *Adv. Sci.*, **7**, 3, 2020.
- Grandgirard J. and Poinot D., Thermal and Rheological Behavior of Collagen Chitosan Blends, *Entomol. Exp. Appl.*, **103**, 239–248, 2002.
- Martínez-Ruvalcaba A., Viscoelastic Properties of Dispersed Chitosan/Xanthan Hydrogels, *Carbohydr. Polym.*, **67**, 586–595, 2007.
- 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.
- 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.
- Tamura H. and Furuie T., Biomedical Applications of Chitin Hydrogel Membranes and Scaffolds, *Carbohydr. Polym.*, **84**, 820–824, 2011.
- 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.

33. Ong S.Y. and Wu J., Development of a Chitosan-Based Wound Dressing with Improved Hemostatic and Antimicrobial Properties, *Biomaterials*, **29**, 4323–4332, 2008.
34. Park H. and Choi B., Injectable Chitosan Hyaluronic Acid Hydrogels for Cartilage Tissue Engineering, *Acta Biomater.*, **9**, 4779–4786, 2013.
35. 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.
36. 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.
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.