

واژه‌های کلیدی:

هیدروژل
پلیمر شدن
شبکه‌ای شدن فیزیکی
شبکه‌ای شدن شیمیایی

مروری بر هیدروژل‌ها: انواع، روش‌های تهیه و کاربردها

هاجر جمشیدی*

تهران، پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، عضو هیئت علمی

چکیده ...

هیدروژل‌ها شبکه‌های پلیمری سه‌بعدی با اتصالات عرضی هستند که قابلیت جذب بسیار زیاد آب یا سیالات زیستی را حتی زیر فشار دارند. این ترکیبات بدون انحلال می‌توانند مقدار زیادی آب جذب کنند. هیدروژل‌ها به روش شیمیایی یا فیزیکی شبکه‌ای می‌شوند. توجه روزافزون به هیدروژل‌های فیزیکی به دلیل راحتی نسبی فرایند و نبود شبکه‌ساز در سنتز آنهاست، در حالی که انواع شیمیایی آن به دلیل استحکام مکانیکی خوب مورد توجه هستند. همچنین، هیدروژل‌های طبیعی به دلیل تنوع، فراوانی، ارزانی، تجدیدپذیری، سمی نبودن و نیز زیست‌تخریب‌پذیری و زیست‌سازگاری نسبت به هیدروژل‌های سنتزی بسیار جالب توجه هستند. در چند دهه گذشته، هیدروژل‌ها به دلیل خواص منحصر به فرد در صنایع مختلف نظیر غذایی، بسته‌بندی، داروسازی، کشاورزی، کاربردهای زیست‌پزشکی و زیست‌مهندسی و در ساخت دستگاه‌های فنی و الکترونیکی و نیز به‌عنوان جاذب برای حذف آلاینده‌ها در کاربردهای زیست‌محیطی به‌کار گرفته شده‌اند. با توجه به اهمیت و قابلیت‌های متنوع این ترکیبات به‌عنوان مواد امیدبخش در کاربردهای مختلف، در مقاله حاضر، دسته‌بندی هیدروژل‌ها براساس ویژگی‌های مختلف، روش‌های تهیه و برخی از خواص و کاربردهای مهم آنها در زمینه‌های مختلف مرور شده است.

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

h.jamshidi@ippi.ac.ir

جدول ۱ برخی از مونومرهای سنتزی برای تهیه هیدروژل‌ها.

مونومر	علامت اختصاری
هیدروکسی اتیل متاکریلات	HEMA
هیدروکسی اتوکسی اتیل متاکریلات	HEEMA
متوکسی اتیل متاکریلات	MEMA
هیدروکسی دی اتوکسی اتیل متاکریلات	HDEEMA
متوکسی اتوکسی اتیل متاکریلات	MEEMA
متوکسی دی اتوکسی اتیل متاکریلات	MDEEMA
N-(۲-هیدروکسی پروپیل) متاکریل آمید	HPMA
اتیلن گلیکول	EG
پلی اتیلن گلیکول آکریلات	PEGA
پلی اتیلن گلیکول دی آکریلات	PEGDA
پلی اتیلن گلیکول متاکریلات	PEGMA
پلی اتیلن گلیکول دی متاکریلات	PEGDMA
N-وینیل-۲-پیرولیدون	NVP
N-ایزوپروپیل آکریل آمید	NIPAAm
وینیل استات	VAc
آکریلیک اسید	AA

۳-۱ پلیمر شدن محلولی

در پلیمر شدن محلولی، مونومرهای یونی یا خنثی با عوامل شبکه‌ای‌کننده چندعاملی مخلوط می‌شوند. پلیمر شدن گرمایی با تابش UV یا سامانه آغازگر اکسایشی (Redox) شروع می‌شود. وجود حلال، مزیت اصلی این روش است. چنانچه مقدار آب حین پلیمر شدن بیش از مقدار آب مربوط به تورم تعادلی باشد، جدایی فاز اتفاق می‌افتد و هیدروژل‌های پلیمری ناهمگن تشکیل می‌شوند. حلال‌های متداول برای پلیمر شدن محلولی شامل آب، اتانول، مخلوط آب - اتانول و بنزین الکل است. حلال سنتزی پس از تشکیل ژل با تورم هیدروژل در آب حذف می‌شود. برای حذف مونومرهای واکنش نداده، اولیگومرها، عوامل شبکه‌ای‌کننده، آغازگر، پلیمر محلول و استخراج‌شدنی و سایر ناخالصی‌ها، هیدروژل‌های پلیمری تهیه شده با آب مقطر شسته می‌شوند. در دهه‌های گذشته از این روش برای تهیه هیدروژل‌های پلیمری مختلف استفاده می‌شد [۳،۷،۸].

۳-۲ پلیمر شدن تعلیقی

پلیمر شدن تعلیقی از موفق‌ترین روش‌ها برای تهیه هیدروژل‌های کروی یا میکروذرات با اندازه $1 \mu\text{m}$ تا 1mm است. در این روش، محلول مونومر برای تشکیل ذرات ریز مونومر در ضدحلال پراکنده شده، با افزودن پایدارکننده پایدار می‌شود. پلیمر شدن با رادیکال‌های حاصل از تجزیه گرمایی آغازگر شروع می‌شود. سپس، برای حذف مونومرهای واکنش نداده، عامل شبکه‌ای‌کننده و آغازگر، میکروذرات جدید تشکیل شده شسته می‌شوند. شکل ذرات تشکیل شده تحت تأثیر گرانشی فاز مونومر است، در حالی که اندازه ذرات با تنظیم آب دوستی-آب‌گریزی عامل تعلیق کنترل می‌شود. برخی از میکروذرات هیدروژل‌های پلیمری پلی (هیدروکسی اتیل متاکریلات) با این روش تهیه می‌شوند. همچنین، از پلیمر شدن تعلیقی معکوس به دلیل راحتی حذف مونومر آکریل آمید سمی باقی‌مانده از پلیمر به‌طور گسترده برای تهیه هیدروژل‌های پلیمری پلی آکریل آمید استفاده می‌شود [۳،۷].

۳-۳ پلیمر شدن توده

پلیمر شدن توده ساده‌ترین روش بوده که فقط شامل مونومر و آغازگرهای محلول در آب است. از مونومرهای وینیلی بسیاری برای تولید هیدروژل‌ها با خواص فیزیکی مدنظر برای کاربردهای

۳ روش‌های تهیه هیدروژل‌ها

روش‌های پلیمر شدن متفاوتی برای تهیه هیدروژل‌ها به کار گرفته می‌شوند که شامل پلیمر شدن رادیکالی آزاد محلولی، توده، تعلیقی، تعلیقی معکوس، امولسیون، تابشی یا نورپلیمر شدن و انتقال زنجیر افزایشی جدایشی برگشت‌پذیر (RAFT) است. محصولات به‌دست آمده از این روش‌ها به شکل ذرات کوچک، پودر، لیاف، غشا، میکرودانه‌ها (Micro Beads) و حتی مایعات تغییرشکل یافته هستند. در ادامه، روش‌های اصلی تهیه هیدروژل‌ها مرور شده است.

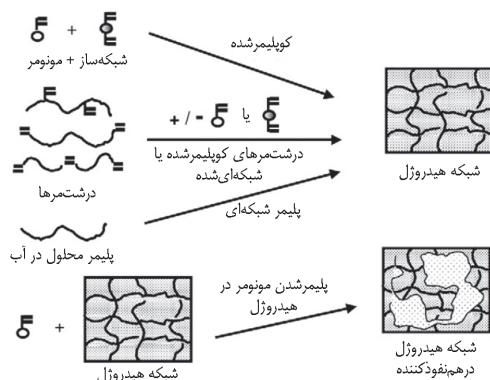
دسته‌بندی می‌شوند:

- هیدروژل‌های هوموپلیمری که به شبکه‌های پلیمری حاصل از یک نوع مونومر آب‌دوست گفته می‌شود و بسته به ماهیت مونومر و روش‌های پلیمر شدن شبکه‌ای می‌شوند.

- هیدروژل‌های کوپلیمری که از دو نوع مونومر یا بیشتر با حداقل یک جزء آب‌دوست تشکیل می‌شوند و با صورت‌بندی تصادفی، قطعه‌ای یا متناوب در زنجیر شبکه پلیمر قرار می‌گیرند.

- هیدروژل‌های شبکه‌های پلیمری درهم‌نفوذکننده (Interpenetrating Polymer Networks, IPN) که دسته مهمی از هیدروژل‌ها با ترکیبی از دو پلیمر طبیعی یا سنتزی هستند و حداقل یکی با وجود دیگری سنتز یا شبکه‌ای می‌شود (شکل ۲). این کار معمولاً با غوطه‌وری هیدروژل پیش‌پلیمر شده درون محلول مونومرها و آغازگر انجام می‌شود. در هیدروژل‌های نیمه‌درهم‌نفوذکننده (Semi-IPN) یک جزء پلیمر شبکه‌ای شده و جزء دیگر پلیمر شبکه‌ای نشده است [۳، ۱۲].

با روش IPN می‌توان بر ناسازگازی ترمودینامیکی که به دلیل درهم‌گیری (Interlocking) دائمی قطعه‌های شبکه اتفاق می‌افتد، فائق آمد و در نتیجه جدایی فاز محدودی حاصل شود. مزیت اصلی IPNs این است که در این روش ماتریس‌های هیدروژلی نسبتاً چگال تشکیل می‌شوند که خواص مکانیکی محکم‌تر، خواص فیزیکی کنترل‌پذیر و بارگذاری داروی کارآمدی را نسبت به هیدروژل‌های معمولی نشان می‌دهند [۳].



شکل ۲ طرحی از روش‌های تشکیل هیدروژل‌های شبکه‌ای شده با واکنش‌های رادیکال آزاد شامل پلیمر شدن و شبکه‌ای شدن پلیمرهای محلول در آب [۱۳].

معین استفاده می‌شود. هیدروژل‌های توده با یک نوع مونومر یا بیشتر تهیه می‌شوند. معمولاً مقدار کمی عامل شبکه‌ای‌کننده به فرمول‌بندی هیدروژل اضافه می‌شود. پلیمر شدن با پرتودهی، فرابنفش یا کاتالیزور شیمیایی شروع می‌شود. انتخاب آغازگر مناسب به نوع مونومرها و حلال استفاده شده بستگی دارد. سرعت و درجه زیاد پلیمر شدن به دلیل غلظت زیاد مونومر اتفاق می‌افتد. با وجود این، گرانی و واکنش به‌طور محسوسی با درصد تبدیل افزایش می‌یابد که موجب تولید گرما طی پلیمر شدن می‌شود. با کنترل واکنش در درصدهای تبدیل کم می‌توان از این مشکلات اجتناب کرد. پلیمر شدن توده مونومرها برای ایجاد هیدروژل همگن، موجب تولید ماتریس پلیمری شفاف و شیشه‌ای می‌شود که بسیار سخت است. هنگام غوطه‌وری ژل در آب، ماتریس شیشه‌ای متورم شده و نرم و انعطاف‌پذیر می‌شود. مزیت پلیمر شدن توده این است که در روش مزبور پلیمر با وزن مولکولی و خلوص زیاد به شکل‌های مختلف مانند فیلم، غشا، ذرات و امولسیون، تولید می‌شود. هیدروژل‌های پلی‌آکریلاتی با این روش تهیه می‌شوند [۶، ۹].

۳-۴ پیوندزنی به پایه

به‌طور کلی، هیدروژل‌های تهیه شده با روش پلیمر شدن توده به‌طور ذاتی ساختار ضعیفی دارند. برای بهبود خواص مکانیکی، هیدروژل می‌تواند روی سطح پوشش‌یافته با پایه‌ای قوی پیوند داده شود. این روش شامل تشکیل رادیکال‌های آزاد روی سطح پایه قوی و سپس پلیمر شدن مستقیم مونومرها روی آن است که در نتیجه زنجیری از مونومرها با پیوند کووالانسی به سطح متصل می‌شوند [۱۰].

۴ انواع دسته‌بندی هیدروژل‌ها

۴-۱ براساس منبع تهیه و خواص فیزیکی

هیدروژل‌ها براساس منبع تهیه در انواع طبیعی و سنتزی وجود دارند. دو گروه مهم از پلیمرهای طبیعی برای تهیه هیدروژل شامل پروتئین‌ها مانند کلاژن و ژلاتین و پلی‌ساکاریدها مانند نشاسته، کیتوسان، آلژینات و آگاروز هستند. پلیمرهای سنتزی برای تشکیل هیدروژل‌ها با روش‌های پلیمر شدن شیمیایی سنتی تهیه می‌شوند. هیدروژل‌ها براساس ساختار فیزیکی شبکه نیز به انواع بی‌شکل (غیربلوری)، نیمه‌بلوری و بلوری دسته‌بندی می‌شوند [۱۱].

۴-۲ براساس ترکیب بندی پلیمر

از لحاظ ترکیب بندی پلیمر نیز هیدروژل‌ها به گروه‌های زیر

۴-۳ براساس بار الکتریکی شبکه

هیدروژل‌ها براساس وجود بار الکتریکی روی زنجیرهای شبکه‌ای شده به چهار گروه غیر یونی (خنثی)، یونی (کاتیونی یا آنیونی)، الکترولیت دو محیط دوست (Amphoteric Electrolyte) دارای هر دو گروه اسیدی یا بازی و دیونی‌ها (Zwitterionic) یا پلی‌بتائین‌ها دارای هر دو گروه‌های آنیونی یا کاتیونی در هر واحد تکرار شونده ساختاری دسته‌بندی می‌شوند [۴، ۱۱].

۴-۴ براساس ظاهر فیزیکی

هیدروژل‌ها از لحاظ شکل‌شناسی به شکل ذره، پودر، ماتریس، فیلم، غشا یا امولسیون وجود دارند که به روش تهیه آن‌ها بستگی دارد [۴، ۱۱].

۴-۵ براساس پاسخ‌گویی به محرک

همه زنجیرهای پلیمری در هیدروژل به شکل فیزیکی یا شیمیایی با یکدیگر شبکه‌ای می‌شوند. بنابراین، صرف نظر از اندازه آن‌ها به‌عنوان یک مولکول در نظر گرفته می‌شوند. به این دلیل، مفهومی با نام وزن مولکولی هیدروژل‌ها وجود ندارد و اغلب به‌عنوان مولکول‌های بی‌نهایت بزرگ یا ابرمولکول‌ها نامیده می‌شوند. تغییر کوچک در شرایط محیط، تغییرات بزرگ و برگشت‌پذیری را در هیدروژل موجب می‌شود. تغییر عوامل محیطی مانند دما، pH، علائم الکتریکی، وجود آنزیم یا سایر گونه‌های یونی موجب تغییر بافت فیزیکی هیدروژل می‌شود. این تغییرات در مقیاس میکروسکوپی ممکن است، به شکل تشکیل رسوب، تغییرات در اندازه و مقدار آب هیدروژل‌ها ظاهر شود. هیدروژل‌های پاسخ‌گو، به محرک‌های محیطی پاسخ می‌دهند. از این‌رو، هیدروژل‌های هوشمند یا حساس به محیط نیز نامیده می‌شوند. محرک‌های فیزیکی مانند نور، فشار، دما، میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی، تنش مکانیکی و شدت منابع انرژی مختلف، برهم‌کنش‌های مولکولی را تغییر می‌دهند. محرک‌های شیمیایی شامل pH، عوامل یونی و شیمیایی، برهم‌کنش‌های بین زنجیرهای مولکولی و حلال‌ها و بین زنجیرهای پلیمر را در مقیاس مولکولی تغییر می‌دهند. محرک‌های زیست‌شیمیایی شامل پاسخ به لیگاند، آنزیم، آنتی‌ژن و سایر عوامل زیست‌شیمیایی هستند. هیدروژل‌های پاسخ‌گو به محرک، زیست‌مواد بسیار جذابی برای کاربردهای دارویی، زیست‌پزشکی و

زیست‌فناوری هستند [۱۱، ۱۴].

دسته دیگری که هیدروژل‌های پاسخ‌گوی دوگانه (Dual Responsive) نامیده می‌شوند، از ترکیب دو سازوکار پاسخ‌گو به محرک در هیدروژل‌ها نتیجه می‌شوند. مانند پلی‌آکرلیک اسید-CO-پلی‌وینیل سولفونیک اسید که سامانه پلیمری پاسخ‌گو به محرک دوگانه است [۳].

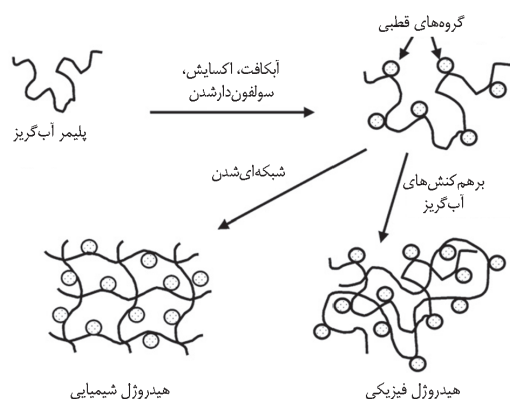
۴-۶ براساس ماهیت عامل شبکه‌ای کننده

هیدروژل‌ها براساس ماهیت اتصالات عرضی به دو گروه فیزیکی یا شیمیایی دسته‌بندی می‌شوند. در شکل ۳ طرحی از تشکیل هیدروژل‌های فیزیکی و شیمیایی نشان داده شده و در ادامه روش‌های تهیه این نوع هیدروژل‌ها مرور شده است.

۵ هیدروژل‌های پلیمری شبکه‌ای شده

۵-۱ پلیمرهای شبکه‌ای شده فیزیکی

پلیمرهای شبکه‌ای شده فیزیکی دارای اتصالات گذرا و موقت هستند. در این روش، شبکه‌ای شدن به کمک pH، دما و سایر محرک‌های فیزیکی شروع می‌شود. توجه روزافزون به این نوع هیدروژل‌ها به دلیل راحتی نسبی فرایند و نبود شبکه‌ساز در ستر آن‌هاست. در هیدروژل‌های شبکه‌ای شده فیزیکی پیوند کووالانسی بین زنجیرها برقرار نیست، بلکه به روش‌های مختلف درهم‌گیری زنجیرهای پلیمر یا برهم‌کنش‌های فیزیکی مانند برهم‌کنش‌های یونی، پیوندهای هیدروژنی یا برهم‌کنش‌های آب‌دوست هیدروژل، شبکه‌ای می‌شوند که در ادامه بحث شده‌اند [۱۵].



شکل ۳ طرحی از تشکیل هیدروژل‌های فیزیکی و شیمیایی با اصلاح شیمیایی پلیمر آب‌گریز [۱۳].

۵-۱-۱ شبکه‌ای شدن با پیوندهای هیدروژنی

آب، دما، زمان انجماد و تعداد چرخه‌های انجماد وابسته است. تشکیل ژل به تشکیل بلورهای PVA نسبت داده می‌شود که به‌عنوان موقعیت‌های شبکه‌ای شدن فیزیکی در شبکه عمل می‌کند. ژل تهیه شده با شرایط بهینه‌سازی شده به مدت ۶ ماه در دمای 37°C پایدار است [۶،۱۵].

۵-۱-۴ شبکه‌ای شدن با برهم‌کنش‌های یونی

پلیمر شدن یونی زمانی اتفاق می‌افتد که پلیمر یون‌پذیر و محلول در آب با یون دو یا سه‌ظرفیتی محلول، شبکه‌ای شود. متداول‌ترین مثال برای کاربردهای ژل شدن در جا، آلزینات شبکه‌ای شده با کلسیم است. آلزینات، پلیمر شناخته شده پلی‌ساکاریدی با باقی‌مانده‌های مانورونیک و گلوکورونیک اسید است. کاتیون دو ظرفیتی برای برهم‌کنش الکترواستاتیک با پلی‌کربوکسیلات آنیونی به منظور تشکیل شبکه اتصالات عرضی استفاده می‌شود. شبکه‌ای شدن، در pH فیزیولوژی و دمای محیط انجام می‌شود. از این‌رو، ژل‌های آلزینات به‌عنوان ماتریس برای رهایش پروتئین و کپسولی شدن سلول‌های زنده به‌کار گرفته می‌شوند. جالب اینکه می‌توان با استخراج یون‌های کلسیم از ژل به‌وسیله عوامل کی‌لیت‌کننده (Chelating Agent)، ژل را ناپایدار کرد. رهایش پروتئین‌ها از میکروذرات آلزینات که با افشانش (Spraying) محلول سدیم آلزینات به درون محلول آبی کلسیم کلرید حاصل می‌شود، به‌وسیله پوشش‌دهی ذرات با پلیمرهای کاتیونی، مانند کیتوسان و پلی‌لیزین (Polylysine) می‌تواند مدوله شود [۶،۱۵].

مزیت شبکه‌ای شدن یونی نسبت به سایر روش‌های شیمیایی غیرکووالانسی در این است که پیوندهای یونی نسبتاً قوی بوده، بنابراین پیوندهای عرضی کمتری برای تشکیل ژل‌های عامل‌دار لازم است. مثال‌های دیگری از هیدروژل‌های شبکه‌ای شده یونی شامل کیتوسان-پلی‌لیزین، کیتوسان-آلزینات و کیتوسان-نمک فسفات گلیسرول هستند [۱۶]. در شکل ۴ طرحی از روش‌های تشکیل دو نوع هیدروژل یونی نشان داده شده است.

۵-۱-۵ شبکه‌ای شدن با برهم‌کنش پروتئین‌های مهندسی شده ژنتیکی

Cappello و همکاران [۱۷] زمینه جدیدی را در شیمی مواد با عنوان پروتئین مهندسی شده ژنتیکی توسعه دادند. مزیت پروتئین مهندسی شده این است که توالی

پلی‌آکرلیک اسید و پلی‌متاکریلیک اسید با پلی‌اتیلن گلیکول کمپلکس تشکیل می‌دهند. این کمپلکس‌ها، بین گروه اکسیژن پلی‌اتیلن گلیکول و گروه کربوکسیل پلی‌آکرلیک اسید-پلی‌متاکریلیک اسید پیوندهای هیدروژنی دارند. پیوند هیدروژنی، نه فقط بین پلی‌متاکریلیک اسید و پلی‌اتیلن گلیکول، بلکه در پلی‌متاکریلیک اسید-g-اتیلن گلیکول) نیز یافت می‌شود. پیوندهای هیدروژنی فقط زمانی تشکیل می‌شوند که پروتون‌دار شدن گروه‌های کربوکسیلیک اسید اتفاق می‌افتد، جایی که تورم وابسته به pH ژل را نشان می‌دهد [۱۵].

۵-۱-۲ شبکه‌ای شدن از پلیمرهای پیوندی و قطعه‌ای دو محیط دوست

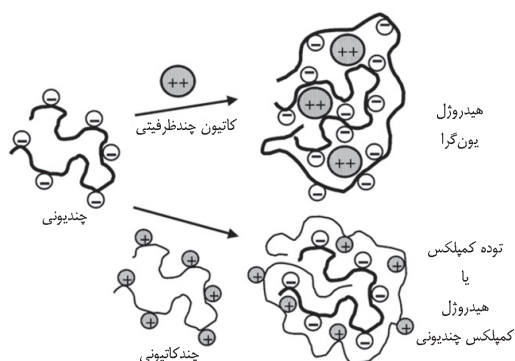
پلیمرهای پیوندی و قطعه‌ای دو محیط دوست (Amphiphilic Graft and Block Polymers) قابلیت خودگردایش (Self-Assemble) در محیط آبی را برای تشکیل هیدروژل‌ها و میسل‌های پلیمری دارند که در ساختار آن‌ها بخش‌های آب‌گریز پلیمرها خودگردهم آمده‌اند. پلیمرهای دو قطعه‌ای آب‌دوست، فازهای لایه‌ای و میسل‌ها را ایجاد می‌کنند. پلیمرهای چندقطعه‌ای ممکن است، دارای زنجیرهای آب‌گریز باشند که با داشتن پیوندهای آب‌دوست یا یک پیکره پلیمری محلول در آب به قطعه‌های آب‌گریز متصل می‌شوند [۱۵].

۵-۱-۳ شبکه‌ای شدن با تبلور در سامانه‌های هوموپلیمر

پلی‌وینیل الکل (PVA)، پلیمر سنتزی آب‌دوستی است که به‌طور گسترده برای تهیه هیدروژل‌های تزریق‌پذیر توسعه یافته است. هیدروژل‌های PVA می‌توانند به روش شبکه‌ای شدن شیمیایی از راه پرتوهای الکترونی و گاما یا گلو‌تار آلدهید با شبکه‌ای شدن فیزیکی به‌کمک فرایند انجماد-یخ‌زدایی (Freeze-Thawing) و خودگردایش تشکیل شوند. هنگامی که محلول‌های آبی PVA در دمای محیط نگه‌داری شوند، به تدریج ژل با استحکام مکانیکی کم تشکیل می‌شود. جالب اینکه محلول‌های آبی PVA وقتی در معرض فرایند انجماد-یخ‌زدایی قرار می‌گیرند، ژل محکم و بسیار کشسانی ایجاد می‌شود. خواص ژل حاصل به وزن مولکولی PVA، غلظت آن در

جدول ۲ برخی از هیدروژل‌های شبکه‌ای شده شیمیایی [۱۵].

پلیمر	روش شبکه‌ای شدن	داروی بارگذاری شده
کیتوسان-PVA	با آلدهید	نانوانسولین
ژلاتین	با آلدهید	TGF- β 1
آلبومین	با آلدهید	آدریامایسین
کیتوسان	با آلدهید	میتوکسانترون
دکستران	واکنش افزایشی	هیدروکورتیزون و پردنیزولون
PVA	واکنش تراکمی	سرم فسفات
ژلاتین	واکنش تراکمی	دیلتیازم هیدروکلرید
		لیزوزیم



شکل ۴ طرحی از روش‌های تشکیل دو نوع هیدروژل یونی، یک نمونه هیدروژل یون‌گرای (Ionotropic) کلسیم آلزینات و یک نمونه هیدروژل چندیونی (Polyionic) کمپلکس آلزینیک اسید و پلی‌لیزین [۱۳].

۵-۲ ژل‌های شبکه‌ای شده شیمیایی

هیدروژل‌های شبکه‌ای شده شیمیایی اتصالات دائمی دارند. این نوع هیدروژل‌ها از تشکیل پیوند کووالانسی بین زنجیرهای مختلف پلیمر تهیه می‌شوند. توجه روزافزون به این نوع هیدروژل‌ها، به دلیل استحکام مکانیکی خوب آنهاست (شکل ۵). در جدول ۲ تعدادی از هیدروژل‌های شبکه‌ای شده شیمیایی (پلیمر، روش تهیه و داروی بارگذاری شده در هر یک) آمده و در ادامه، روش‌های مختلف سنتز هیدروژل‌های شبکه‌ای شده شیمیایی بحث شده است.

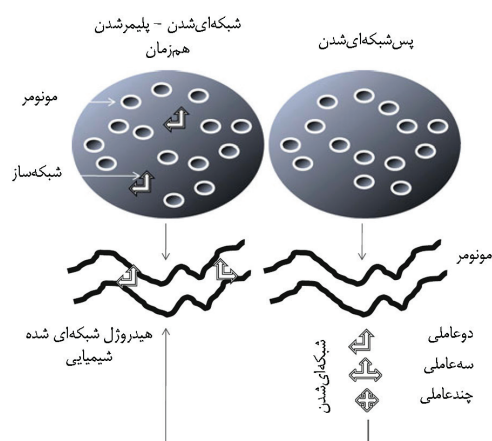
۵-۲-۱ شبکه‌ای شدن با واکنش شیمیایی گروه‌های مکمل

خاصیت انحلال‌پذیری پلیمرهای محلول در آب به دلیل وجود گروه‌های عاملی آب‌دوست، به‌طور عمده SO_3H ، OH ، NH_2 ، COOH ، CONH_2 در ساختار آنهاست. از این گروه‌های آب‌دوست برای توسعه هیدروژل‌ها استفاده می‌شود. اتصالات کووالانسی بین زنجیرهای پلیمر از واکنش گروه‌های عاملی با واکنش‌پذیری مکمل (Complementary Reactivity) همچون واکنش آمین-کربوکسیلیک اسید، واکنش ایزوسیانات- OH/NH_2 یا با تشکیل باز شیف ایجاد می‌شود [۱۵، ۱۶].

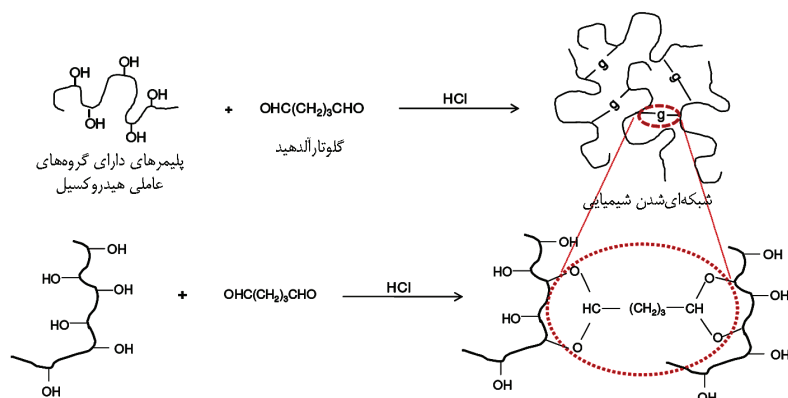
۵-۲-۲ شبکه‌ای شدن با آلدهیدها

پلیمرهای آب‌دوست دارای گروه‌های هیدوکسیل (OH) مانند پلی‌وینیل الکل با گلوکارآلدهید شبکه‌ای می‌شوند (شکل ۶). برای ایجاد اتصال عرضی شرایط سختی

پتید و بنابراین خواص فیزیکی و شیمیایی آن با طراحی منطقی کدهای ژنتیکی در توالی‌های DNA سنتزی کنترل می‌شود. افزون بر آمینواسیدهای طبیعی، از آمینواسیدهای سنتزی نیز استفاده می‌شود. این پژوهشگران [۱۸] پلیمرهای دسته‌ای متوالی دارای دسته‌های ابریشم‌مانند (Silk-Like) و الاستین‌مانند (Elastin-Like) را نیز سنتز کردند که در آن دسته‌های ابریشم‌مانند (نامحلول) به شکل ورقه‌های بتای پیوند هیدروژنی شده همسو به‌کمک مهندسی ژنتیک مرتبط شدند. این پرولاستین‌های زیست‌سازگار، محلول‌های آبی هستند که با داروها مخلوط شده، در اثر تبلور حوزه‌های ابریشم‌مانند دست‌خوش انتقال برگشت‌ناپذیر سل به ژل (با زمان) در شرایط فیزیولوژی می‌شوند.



شکل ۵ روش‌های تهیه هیدروژل‌های شیمیایی [۱۹].



شکل ۶ طرح‌واره‌ای از هیدروژل‌های شبکه‌ای شده با استفاده از شبکه‌ای‌کننده شیمیایی [۲۰].

بنیادی مشتق از بافت چربی انسان و چسبندگی و تکثیر فیروبیلاست را پشتیبانی می‌کنند [۱۶].

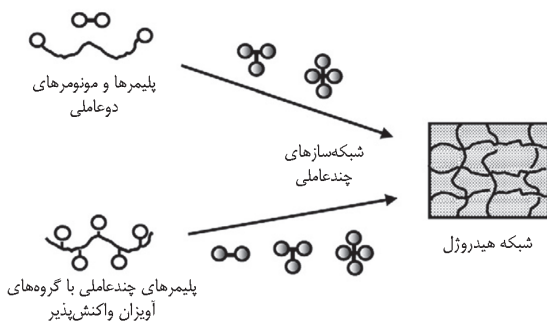
۵-۲-۴ شبکه‌ای شدن با واکنش‌های تراکمی

پلی‌استرها و پلی‌آمیدها به ترتیب از واکنش‌های تراکمی گروه‌های $-OH$ یا $-NH_2$ با $COOH$ یا مشتقات آن‌ها سنتز می‌شوند (شکل ۷). از این واکنش‌ها برای سنتز هیدروژل استفاده می‌شود. N,N -(۳-دی‌متیل‌آمینوپروپیل)- N -اتیل کربامید (EDC) عاملی بسیار کارا برای شبکه‌ای کردن پلیمرهای آب‌دوست دارای گروه آمید است [۱۵]. Feijen و همکاران، هیدروژل‌های ژلاتین را با استفاده از EDC سنتز کردند. برای مهار هر نوع واکنش جانبی و داشتن کنترل بهتر بر چگالی اتصالات عرضی هیدروژل، N -هیدروکسی سوکسینامید طی واکنش اضافه شد. هیدروژل به‌عنوان ابزاری برای رهایش پروتئین‌های ضدباکتری طراحی و داخل دریچه پروتزی داکرونی بارگذاری شد. پس از سنتز، هیدروژل‌ها با لیزوزیم بارگذاری شده و رهایش

اعمال می‌شود (pH کم، افزودن متانول به‌عنوان فرونشان (Quencher) و دمای زیاد). پلیمرهای آب‌دوست دارای گروه‌های آمین با استفاده از همان شبکه‌ساز در شرایط ملایم‌تر شبکه‌ای می‌شوند که در آن باز شیف تشکیل می‌شود. از واکنش باز شیف، که شامل تشکیل پیوند کربن-نیتروژن بین گروه‌های آمینو و آلدهید است، می‌توان برای دست‌یابی به شبکه‌ای شدن درجا بدون استفاده از عوامل شبکه‌ای‌کننده شیمیایی استفاده کرد. این روش به‌ویژه برای سنتز پروتئین‌های شبکه‌ای مانند آلبومین، ژلاتین و پلی‌ساکاریدهای دارای آمین طراحی شده است. سایر فرایندهای شبکه‌ای شدن شیمیایی برای تشکیل هیدروژل‌ها شامل ژل شدن القایی با جنپین (Genipin) و واکنش دیلز-آلدر (Diels-Alder) است [۱۵، ۱۶].

۵-۲-۳ شبکه‌ای شدن با واکنش‌های افزایشی

از شبکه‌سازهای دوعاملی یا بیشتر برای واکنش با گروه‌های عاملی پلیمرهای آب‌دوست با واکنش‌های افزایشی استفاده می‌شود. پلی‌ساکاریدها با استفاده از ۶،۱-هگزامتیلن‌دی‌ایزوسیانات، دی‌وینیل‌سولفون یا ۶،۱-هگزان‌دی‌برمید شبکه‌ای می‌شوند [۱۵]. برخلاف اکثر واکنش‌های افزایشی که در محیط آلی انجام می‌شوند، واکنش افزایشی نوع مایکل (Michael) بین تیول و آکریلات‌ها یا سولفون‌های وینیلی می‌تواند در محیط آبی، دمای محیط و pH فیزیولوژی انجام شود. به‌عنوان مثال، HA و PEGDA اصلاح‌شده با تیول و شبکه‌ای‌شده با واکنش افزایشی مایکل، برای ساخت هیدروژل‌هایی استفاده شده‌اند که سلول‌های



شکل ۷ نمونه‌هایی از شبکه‌ای شدن با واکنش‌های تراکمی [۱۳].

آبی پلی (لیزین-co-فنیل آلانین) و PEG-Qa به تشکیل شبکه‌های PEG منجر می‌شود. واکنش کاتالیز شده ترانس گلوتامین بین گروه ۷-کربوکسامید PEG-Qa و گروه ε-آمین لیزین موجب تشکیل پیوند آمیدی می‌شود. بیشترین آنزیم‌های به کار رفته برای کاتالیز شبکه‌ای شدن هیدروژل، ترانس گلوتامین‌ها (فاکتور XIIIa) و پراکسیداز ترب کوهی (Horse Radish Peroxidases, HRP) هستند. ترانس گلوتامین‌ها خانواده گسترده‌ای از آنزیم‌های تیولی هستند که تشکیل پیوند کووالانسی بین گروه‌های آمین آزاد لیزین و گروه ۷-کربوکسامیدی گلوتامین را کاتالیز می‌کنند. واکنش‌های شبکه‌ای شدن نسبتاً سریع (۲۰-۵۰ min) و پیوندهای کووالانسی تشکیل شده بسیار مقاوم به پروتئین کافت (Proteolysis) هستند [۱۵،۱۶،۲۲].

پراکسیداز ترب کوهی عضوی از خانواده پراکسیدها، متداول‌ترین پراکسیداز در تهیه هیدروژل‌هاست. HRP مزدوج فنول و مشتقات آنیلین در مجاورت هیدروژن پراکسید را با اکسایش گروه‌های هیدروکسی فنیل در تیرامین (Tyramine)، تیروزین (Tyrosin) و ۴-هیدروفنیل استیک اسید کاتالیز می‌کند.

شبکه‌ای شدن با HRP دارای مزایایی از قبیل سرعت‌های واکنش تنظیم‌شدنی، شرایط شبکه‌ای شدن ملایم و یاخته‌سازی (Cytocompatibility) است. براساس این سازوکار، انواع هیدروژل‌های شبکه‌ای شده با آنزیم با پیوندزنی گروه‌های تیرامین روی پلیمرهای طبیعی و سنتزی نظیر دکستران، هیالورونیک اسید، آلژینات، سلولوز، ژلاتین، هپارین و PEG-PPO توسعه یافته‌اند. سایر آنزیم‌های به کار رفته برای شبکه‌ای شدن هیدروژل‌ها شامل تیروزیناز (Tyrosinase)، فسفوتینیل ترانسفراز (Phosphopantetheinyl Transferase)، لیزیل اکسیداز (Lysyl Oxidase)، آمین‌کسیداز پلازما (Plasma Amine Oxidase) و فسفاتازها (Phosphatases) هستند [۱۶].

۶ خواص مهم هیدروژل‌ها

ظرفیت نگه‌داری آب و تراوایی، مهم‌ترین مشخصه‌های هیدروژل‌هاست. هیدروژل‌های پلیمری شبکه‌ای شده وقتی در آب یا حلال قرار می‌گیرند، متورم می‌شوند، اما حل نمی‌شوند. خاصیت تورم که معمولاً با عنوان درجه تورم برای تعریف هیدروژل به کار می‌رود، به عوامل زیادی مانند چگالی شبکه، ماهیت حلال و پارامترهای برهم‌کنش حلال-پلیمر بستگی دارد. ظرفیت جذب آب هیدروژل به تعداد گروه‌های آب‌دوست و چگالی شبکه‌ای شدن وابسته

لیزوزیم به شکل درون‌تنی (In Vivo) و برون‌تنی (In Vitro) طی دو روز بررسی شد. برای بهبود ظرفیت بارگذاری، پلی ساکارید آنیونی (کندروتین سولفات) نیز داخل هیدروژل بارگذاری شد [۲۱].

۵-۲-۵ شبکه‌ای شدن به روش پرتودهی با انرژی زیاد

به منظور تهیه هیدروژل‌های پلیمری از ترکیبات غیراشباع، پرتودهی با انرژی زیاد مانند پرتوهای گاما و پرتو الکترونی برای آغاز پلیمر شدن به کار گرفته می‌شود. پرتودهی محلول‌های آبی پلیمری موجب تشکیل رادیکال‌ها روی زنجیر پلیمر می‌شود. همچنین، پرتوکافت (Radiolysis) مولکول‌های آب به تشکیل رادیکال‌های هیدروکسیل منجر می‌شود که با حمله به زنجیرهای پلیمر درشت‌رادیکال‌ها تشکیل می‌شوند. ترکیب درشت‌رادیکال‌ها روی زنجیرهای مختلف موجب تشکیل پیوندهای کووالانسی و در نهایت ساختار شبکه‌ای می‌شود. طی پرتودهی، درشت‌رادیکال‌ها می‌توانند با اکسیژن واکنش دهند. از این‌رو، پرتودهی در محیط خنثی با گاز نیتروژن یا آرگون انجام می‌شود. از جمله پلیمرهای شبکه‌ای شده به این روش می‌توان پلی (وینیل الکل)، پلی (اتیلن گلیکول) و پلی (آکرلیک اسید) را نام برد. مزیت روش آغاز با پرتودهی نسبت به روش شیمیایی، به‌دست‌آمدن محصول نسبتاً خالص و بدون آغازگر است [۱۱،۱۵].

۵-۲-۶ شبکه‌ای شدن با پلیمر شدن رادیکالی آزاد

هیدروژل‌های شبکه‌ای شده شیمیایی از پلیمر شدن رادیکالی آزاد گروه‌های پلیمرشدنی حاصل از پلیمرهای آب‌دوست و نیز پلیمر شدن مخلوط مونومرهای وینیلی تهیه می‌شوند. برای سنتز ژل با این روش، پلیمرهای آب‌دوست طبیعی، سنتزی و نیمه‌سنتزی به کار گرفته می‌شوند. با استفاده از آنزیم‌ها به‌عنوان کاتالیزور گروه‌های متاکریلی در ساختار مونو و دی‌ساکاریدها قرار داده می‌شوند که برای سنتز هیدروژل استفاده می‌شوند. افزون بر این، هیدروژل‌ها با استفاده از پلیمر شدن UV نیز سنتز می‌شوند [۱۵].

۵-۲-۷ شبکه‌ای شدن با استفاده از آنزیم

Griffith و Sperinde روشی جذاب را برای تهیه ژل‌های برپایه پلی اتیلن گلیکول (PEG) با استفاده از آنزیم پیشنهاد دادند. آن‌ها گروه‌های گلوتامینیل را با پلی اتیلن گلیکول تتراهیدروکسی (PEG-Qa) عامل‌دار کردند. افزودن ترانس گلوتامین‌ها (Trans Glutaminases) به محلول‌های

در شکل ۸ برخی از انواع هیدروژل‌ها در کاربردهای زیست‌پزشکی نشان داده شده است. در پژوهشی، هیدروژل با قابلیت تبدیل محرک الکتروشیمیایی به کار مکانیکی و انقباض و آسودگی برگشت‌پذیر در شرایط فیزیکی شیمیایی برای توسعه عضلات مصنوعی ساخته شده است. عملکرد این هیدروژل‌ها شبیه بافت و ماهیچه انسان، اما با محرک الکتریکی انجام می‌گیرد [۶]. Jeong و همکاران [۲۳] نیز هیدروژل‌های کوپلمری PEG-PLGA را براساس مفهوم تشخیص مولکولی با هدف درمان سرطان و تصویربرداری از آن با استفاده از پلیمرهای حساس به نور با خواص پاسخ‌گویی به محرک برای کاربردهای بالقوه زیست‌پزشکی گزارش کردند. آن‌ها پیشنهاد کردند، سامانه رهایش خوب باید قابلیت عبور از غشای



هیدروژل خودترمیم



نانوهیدروژل‌های مهاجم به سلول سرطانی



عدسی تماسی هیدروژل سیلیکونی

شکل ۸ برخی از انواع هیدروژل‌ها در کاربردهای زیست‌پزشکی.

است. ظرفیت نگه‌داری آب در هیدروژل با افزایش تعداد گروه‌های آب‌دوست زیاد و با ازدیاد چگالی شبکه‌ای شدن کم می‌شود. درصد تورم هیدروژل‌ها به‌طور مستقیم با مقدار آب جذب شده متناسب بوده و از ویژگی مهم این ترکیبات در کاربردهای مختلف است [۳]. خواص مکانیکی هیدروژل‌ها نیز به‌ویژه در کاربردهای دارویی و زیست‌پزشکی بسیار مهم است، با تغییر چگالی شبکه‌ای شدن می‌توان به هیدروژلی با خواص مکانیکی مدنظر دست یافت. همچنین، برای کاربرد هیدروژل‌ها در زمینه‌های پزشکی مهم است که هیدروژل، زیست‌سازگار و غیرسمی باشد. آغازگرها، حلال‌های آلی، پایدارکننده‌ها، امولسیون‌کننده‌ها، عوامل شبکه‌ای‌کننده و مونومرهای واکنش نداده مصرفی در واکنش پلیمرشدن ممکن است، سمی باشند. از این‌رو، این مواد شیمیایی سمی، به‌ویژه در کاربردهای زیستی، باید به‌کمک فرایندهای تصفیه مانند شست‌وشو با حلال یا دیالیز حذف شوند [۶].

۷ کاربردهای هیدروژل‌ها

هیدروژل‌ها به دلیل خواص و قابلیت‌های منحصر به فرد در صنایع مختلف از جمله غذایی، بسته‌بندی، داروسازی، کشاورزی و به‌عنوان جاذب برای حذف آلاینده‌ها در کاربردهای زیست‌محیطی و نیز در ساخت دستگاه‌های فنی و الکترونیکی استفاده می‌شوند. در ادامه، به برخی از کاربردهای هیدروژل‌ها به‌طور مختصر اشاره شده است.

۷-۱ هیدروژل‌ها در زیست‌پزشکی

هیدروژل‌ها به دلیل زیست‌سازگاری و جذب مقدار زیادی آب در زمینه‌های زیست‌پزشکی به‌طور موفقیت‌آمیزی استفاده شده‌اند. هیدروژل‌ها رفتار اعضای بدن انسان را در پاسخ به تغییر شرایط محیطی مانند دما، pH، آنزیم و میدان الکتریکی تقلید می‌کنند که موجب استفاده از این ترکیبات در کاشتنی‌ها (Implants)، اندام‌های مصنوعی، گیره‌های رباتی (Robotic Grippers)، دستگاه‌های تشخیصی برای ماهیچه‌های مصنوعی و بسیاری از کاربردهای دیگر شده است. هیدروژل‌ها در سوند ادرای استفاده می‌شوند تا با جلوگیری از کلنی شدن باکتری بر سطح، سطحی نرم و لغزنده را برای بهبود زیست‌سازگاری آن فراهم کنند [۶].

عوارض جانبی ناشی از مصرف آن‌هاست. ماهیت نرمی و آب‌دوستی هیدروژل‌ها، این ترکیبات را به‌طور ویژه به‌عنوان سامانه‌های دارورسانی نوین مناسب کرده است. وجود منافذ در هیدروژل‌های پلیمری شبکه‌ای شده موجب قرارگرفتن راحت دارو در این سامانه‌ها می‌شود که به شکل قطعه، میکروذرات، نانوذرات، پوشش یا فیلم برای داروهای آب‌دوست و آب‌گریز استفاده می‌شوند [۵،۲۵]. تخلخل زیاد که از مشخصه هیدروژل‌هاست، امکان بارگذاری دارو درون ماتریس ژل و سپس رهایش آن را در سرعتی از پیش‌طراحی شده فراهم می‌کند. تخلخل هیدروژل به‌راحتی می‌تواند با کنترل چگالی شبکه‌ای شدن و تمایل به آب ماتریس هیدروژل تنظیم شود. هیدروژل‌ها دارو را از محیط‌های ناسازگار مانند وجود آنزیم و pH کم در معده محافظت می‌کنند. رهایش دارو با چند سازوکار شامل کنترل شده با نفوذ، با تورم، با روش شیمیایی یا پاسخ‌گویی محیطی انجام می‌شود. با طراحی مناسب، هیدروژل‌ها می‌توانند در کاربردهای مختلف شامل رهایش پایدار، هدفمند یا رهایش زیست‌مولکول استفاده شوند. همچنین، هیدروژل می‌تواند رهایش دارو را با تغییر ساختار ژل در پاسخ

سلولی، بافت ویژه هدف، تسهیل جذب هسته‌ای، ناسازگاری با تجمع و تخریب آنزیمی و عرضه مواد ژنتیکی را بدون سمیت و پاسخ ایمنی داشته باشد. کاربردهای ویژه در شرایط کنترل شده، هیدروژل‌ها را موضوعی بسیار برجسته در زمینه‌های پژوهشی مختلف ساخته است که ماهیت هوشمندی آن‌ها را تأیید می‌کند. Darsow و همکاران [۲۴] هیدروژل‌های برپایه متیل سلولوز-PEG را گزارش کردند که برای جلوگیری از سوزش و تحریک پوست به‌کار می‌روند. آن‌ها پیشنهاد کردند، این هیدروژل می‌تواند برای رهایش حساسیت‌زها در آزمون پوست استفاده شوند، به‌طوری که وقتی حساسیت‌زهای آزمون در محمل‌های (Vehicle) هیدروژلی قرار داده شدند، محرک‌های پوستی و خراشیدگی پوست کمتری مشاهده شد.

۲-۲ هیدروژل‌ها در دارورسانی

امروزه ابزارهای دارورسانی برپایه هیدروژل‌ها گستره عمده‌ای از زمینه‌های پژوهشی را شامل شده است. هدف از طراحی و کاربرد سامانه‌های دارورسانی، کاهش دفعات مصرف دارو، افزایش اثربخشی و کاهش

جدول ۳ رهایش برخی از انواع داروها به‌کمک سامانه‌های رهایش برپایه هیدروژل‌های مختلف [۳].

سازوکار رهایش	دسته درمانی	دارو
رهایش پایدار انسولین	هیپوگلیسمی	انسولین
رهایش کنترل شده دارو	کورتیکواستروئیدها	هیدروکورتیزون
رهایش موضعی داروی حساس به pH	ویتامین محلول در آب	ریبوفلاوین
رهایش داروی حساس به pH	ضدانسداد	سالیسیلیک اسید
رهایش کنترل شده دارو	ضدقارچ	ترینافین هیدروکلرید
رهایش داروی مدوله شده الکتریکی	-	پروپرانولول هیدروکلرید
رهایش موضعی دارو	آنتی‌متابولیت، ضدالتهاب	۵-فلوئوروراکسیل و سدیم دیکلوفناک
رهایش داروی ویژه معده	ضدهلیکوباکتر*	کلاریترومایسین
رهایش داروی ویژه معده	ضدمیکروب	آموکسی‌سیلین، مترونیدازول
رهایش کنترل شده دارو	کاهش‌دهنده چربی	سیمواستاتین (Simvastatin)

* Anti Helicobacter

سطح پشتی عدسی ایجاد شود. پلیمرشدن به همان روش ریخته‌گری چرخشی انجام می‌شود. در این فرایند عدسی سخت در میان سطوح دو قالب مختلف تولید می‌شود و به محض خشک‌شدن، به شکل منحنی درمی‌آید [۲۶].

روش جایگزین در صنعت عدسی‌های تماسی، تراش-برش است (شکل ۹). در این روش، عدسی‌ها از حبه‌های جامد مواد آَب‌گیری شده تشکیل می‌شوند. مخلوط‌های مونومر مایع معمولاً در مخازن آب طی دوره زمانی به روش توده پلیمر می‌شوند. این نوع پلیمرشدن معمولاً با آغازگرهای رادیکالی شروع می‌شود که با افزایش دما تجزیه می‌شوند. این فرایند موجب تشکیل زنجیرهای پلیمری بلندتر با وزن مولکولی بیشتر می‌شود. برخی از خواص مهم هیدروژل‌های پلیمری برای کاربرد در عدسی‌های تماسی شامل داشتن مقدار انتقال نور کافی، ضریب شکست مناسب، تراوایی اکسیژن کافی، ترشوندگی و تراوایی نسبت به آب، خواص مکانیکی عالی، پایداری و زیست‌سازگاری است [۲۶].

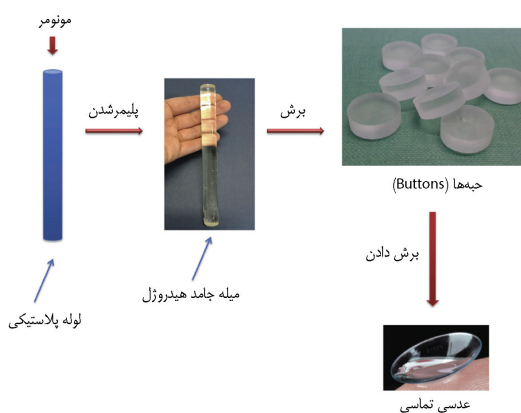
بیشترین پلیمر استفاده شده برای ساخت عدسی‌های چشمی، سیلیکون به شکل هیدروژل بوده که دلیل آن تراوایی این پلیمر نسبت به اکسیژن است. با وجود خطر زیاد کراتیت میکروبی (Microbial Keratitis Risk) طی زمان استفاده طولانی مدت از عدسی که در بسیاری از کاربردهای چشم پزشکی وجود دارد، عدسی‌های هیدروژل سیلیکونی از نظر عفونت نسبت به سایر هیدروژل‌های معمولی پنج برابر ایمن‌ترند. فقط حدود ۵٪ از داروهای تجویز شده چشمی با قطره‌های چشم زیست‌دسترس پذیر هستند و در حال حاضر قطره‌های چشم برای بیش از ۹۰٪ فرمول‌بندی‌های چشم پزشکی در نظر گرفته می‌شوند [۲۷]. زیست‌دسترس پذیری داروهای چشمی را می‌توان با استفاده از سامانه ره‌ایش داروی چشمی برپایه عدسی نرم بهبود داد. هیدروژل‌های پلیمری مختلف زیر برای سامانه‌های ره‌ایش داروی چشمی برپایه عدسی‌های نرم بررسی شده‌اند:

- هیدروژل‌های پلیمری برای عدسی‌های تماسی معمولی به منظور جذب و ره‌ایش داروهای چشمی،
- هیدروژل‌های پلیمری برای عدسی‌های تماسی دوش‌بر (Piggy Back) که با پلیت دارویی (Drug Plate)، دارو یا محلول دارویی ترکیب شده‌اند.
- هیدروژل‌های پلیمری اصلاح سطحی شده برای تثبیت داروها روی سطح عدسی تماسی،
- هیدروژل‌های پلیمری برای جادادن دارو در ساختار کلونیدی پراکنده در عدسی،

به محرک‌های محیطی مانند pH، دما، استحکام یونی و میدان الکتریکی کنترل کنند [۱۴]. در جدول ۳ ره‌ایش برخی از انواع داروها به کمک سامانه‌های ره‌ایش برپایه هیدروژل‌های مختلف فهرست شده است.

۷-۳ هیدروژل‌ها در عدسی‌های تماسی

Lim و Wichterle برای اولین بار استفاده از شبکه‌های آب‌دوست پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات)، PHEMA، را به عنوان مواد زیست‌سازگار سنتزی مفید در کاربردهای عدسی‌های تماسی پیشنهاد دادند [۱]. عدسی‌های تماسی برحسب انعطاف‌پذیری به دو نوع سخت و نرم دسته‌بندی می‌شوند. عدسی‌های تماسی سخت به طور عمده برپایه مواد آب‌گریز نظیر پلی‌متیل متاکریلات، PMMA، یا پلی (هگزا-فلوئوروایزوپروپیل متاکریلات)، HFIM، هستند، در حالی که عدسی‌های نرم برپایه هیدروژل‌ها ساخته می‌شوند. عدسی‌های نرم به روش‌های مختلف از جمله ریخته‌گری چرخشی (Spin-Casting)، ریخته‌گری قالبی (Mold-Casting) و تراش-برش (Lathe-Cutting) تولید می‌شوند. در روش‌های ریخته‌گری چرخشی و قالبی مقدار کمی از مخلوط مونومر مایع درون قالب‌های نوری مقعر ویژه به منظور ایجاد عدسی قرار داده می‌شود. طی ریخته‌گری چرخشی، قالب مقعر به منظور تشکیل عدسی چرخانده شده که باعث می‌شود تا مونومر مایع به طور یکنواخت جریان یابد و تمام سطح را بپوشاند. در همین زمان، پلیمرشدن مونومر در دمای زیاد انجام شده و مونومر باقی‌مانده در پایان فرایند به دقت حذف می‌شود. قالب محذب استفاده شده در روش ریخته‌گری قالبی، درون قالب مقعر مات شده دارای مونومر مایع قرار داده می‌شود تا



شکل ۹ طرحی از روش تراش-برش [۲۶].

(Substrates) با آنزیم‌های تثبیت شده گزارش شده‌اند. مشاهده شد، تبدیل استروئید در ژل‌های بسیار آب‌گریز به دلیل جداسازی زیاد استروئیدهای نامحلول در آب، بیشتر است [۶].

۷-۵ هیدروژل‌ها در فناوری‌های جداسازی

امروزه به دلیل تخلیه مقادیر زیاد و متنوع از رنگینه‌های استفاده شده در پلاستیک، کاغذ، لوازم آرایشی و بهداشتی و صنایع نساجی به محیط که اغلب زیست‌تخریب‌ناپذیر، سمی و سرطان‌زا هستند، آلودگی آب مشکل چالش‌برانگیز زیست‌محیطی است. معمولاً رویکردهای متداول نظیر لخته‌سازی، ته‌نشینی شیمیایی، استخراج با حلال، جداسازی غشایی و عمل‌آوری زیستی برای حذف این رنگینه‌ها از پساب‌های صنعتی به‌کار گرفته می‌شوند که همیشه کارآمد نیستند. از این‌رو، جذب، روشی مؤثر و مقرون به‌صرفه برای حذف این رنگینه‌ها با ویژگی‌های مانند انعطاف‌پذیری در انتخاب جاذب مناسب و بهره‌برداری و تهیه پساب مناسب برای استفاده مجدد در نظر گرفته می‌شود. بنابراین، به‌تازگی تلاش‌ها برای تهیه غشاهایی با سرعت جذب و دفع سریع، جداسازی آسان، ظرفیت‌های بازسازی و جذب زیاد به‌شدت افزایش یافته است. به‌طور مشابه، یون‌های فلزات سنگین، که بسیار سمی، زیست‌تخریب‌ناپذیر و سرطان‌زا هستند، نیز به‌عنوان آلاینده‌های آب در نظر گرفته می‌شوند. انواع روش‌های گرمایی، فیزیکی، شیمیایی، زیستی و الکتریکی برای عمل‌آوری آن‌ها به‌کار گرفته شده است [۶]. انواع مختلف جاذب‌های هیدروژلی براساس منابع تجدیدپذیر در مراجع گزارش شده‌اند [۲۸].

۷-۶ هیدروژل‌ها در صنعت بسته‌بندی مواد غذایی

در حال حاضر، چند گروه پژوهشی و نیز شرکت‌های صنعتی در سراسر جهان در حال گسترش راه‌حل‌های جدید بسته‌بندی دوست‌دار محیط زیست به منظور بهره‌وری از مزایای زیست‌محیطی زیست‌پلیمرها در کاربردهایی از جمله بسته‌بندی مواد غذایی هستند. زیست‌پلیمرها به‌طور مستقیم از زیست‌موادی نظیر پروتئین‌ها، پلی‌ساکاریدها و لیپیدها استخراج می‌شوند. همچنین، برخی از هیدروژل‌ها با سنتز شیمیایی کلاسیک

- هیدروژل‌های پلیمری دارای لیگاند یونی و - هیدروژل‌های پلیمری نقش برجسته مولکولی (Molecularly Imprinted) که برای یک داروی معین در عدسی تماسی، تمایل و گزینش‌پذیری زیادی را به‌وجود می‌آورد. موفقیت درمان بیماری‌های چشم با داروهای چشمی به‌شدت به دست‌یابی به غلظت کافی دارو در قرنیه برای دوره زمانی کافی بستگی دارد، اما رهایش معمولی دارو به‌کمک قطره چشم که در حال حاضر برای بیش از ۹۰٪ فرمول‌بندی‌های چشم پزشکی در نظر گرفته می‌شود، بسیار ناکارآمد و در برخی از موارد به عوارض جانبی جدی منجر می‌شود. پس از تزریق در چشم، دارو با سیال موجود در فیلم اشک (Tear Film) مخلوط می‌شود و زمان اقامت کوتاهی حدود ۲ دقیقه در فیلم دارد. عدسی‌های هیدروژل سیلیکونی می‌توانند برای رهایش داروهای چشم‌پزشکی به‌مدت طولانی از ۱۰ روز تا چند ماه طراحی شوند [۲۷].

۷-۴ هیدروژل‌ها در زیست‌فناوری

بسیاری از روش‌های شناسایی و تجزیه‌ای متداول حساسیت تشخیص زیاد دارند. اما، اغلب آن‌ها به دلیل داشتن روش چندمرحله‌ای گران و زمان‌بر هستند. طبق تعریف آیوپاک، زیست‌حسگر عبارت از مجموعه ابزارهایی است که با استفاده از واکنش‌های زیست‌شیمیایی ویژه، به‌واسطه آنزیم‌ها، بافت‌ها، سلول‌ها یا هر عنصر شیمیایی ماده مدنظر را معمولاً به شکل الکتریکی، اپتیکی یا گرمایی آشکار می‌کند. هیدروژل‌ها به‌عنوان غشاهای ماتریس فوری در حسگرها با سختی، کشسانی، نفوذ گزینشی آنالیت و ضریب شکست مدنظر به‌کار گرفته شده‌اند. هیدروژل‌های هوشمند برای تغلیظ محلول‌های آبی رقیق درشت‌مولکولی شامل پروتئین‌ها و آنزیم‌ها بدون اختلال در فعالیت آنزیم با تنظیم دما یا pH محیط بسته به اندازه و بار خالص استفاده شده‌اند. هیدروژل‌های هوشمند در محلول‌ها با سازوکار تورم و جمع‌شدگی برگشت‌پذیر در پاسخ به تغییری کوچک در شرایط محیطی، همچنین در دستگاه‌های تصفیه به‌کار گرفته می‌شوند. تثبیت مواد جاذب روی هیدروژل‌هایی مانند آگاروز و ژل کلسیم آلزینات برای جلوگیری از تشکیل جرم (Fouling) جاذب به‌وسیله آلاینده‌های کلوئیدی مؤثر است. با تغییر رفتار تورم، هیدروژل‌ها برای کنترل واکنش‌های بسترها

پروتئین-پلی ساکارید برای کاربردهای بسته بندی مواد غذایی با مزایا و معایب ویژه هر یک گزارش شده است. از کاربردهای نویدبخش هیدروژل‌ها در صنایع بسته بندی غذایی می توان به بسته بندی بهبود یافته (با خواص سدگری گاز و رطوبت)، بسته بندی ضدباکتری، پایش شرایط محصول، نانوافزودنی‌ها، عمر انباری افزایش یافته (Enhanced Shelf Life)، حفاظت در برابر اکسایش و ماسک کردن (Task Masking) اشاره کرد [۶].

۷-۷ هیدروژل‌ها در صنایع کشاورزی

به تازگی رویکرد جالبی شامل رهایش کنترل شده مواد مغذی از هیدروژل‌های بارگذاری شده با کود به داخل محصولات زراعی بررسی شده است. بخش زیادی از کود اعمال شده به خاک با شست و شو، به طور عمده در خاک‌های بسیار متخلخل، در اثر فرایند شیمیایی و باران بیش از حد از دست می رود. تعدادی پلی ساکاریدهای مختلف مانند کیتوسان، پکتین و

(مانند پلی لاکتیک اسید) تولید شده که در توسعه ساختارهای جدید برای گسترش کاربردهای بسته بندی غذایی از زیست پلیمرها استفاده می شوند، اما به دلیل گرانی، استحکام کم و مقاومت ضعیف در برابر آب از مواد پزشکی عقب افتاده است [۶].

تا این اواخر، بیشتر روش‌های به کار رفته برای غلبه بر این عوامل محدودکننده شامل آمیخته سازی پلیمرهای طبیعی و سنتزی یا وارد کردن پرکننده های غیرآلی بود. به عنوان روش جایگزین، هیدروژل‌ها فرصت‌های جدیدی را برای طراحی مواد بسته بندی از زیست پلیمرهای کارآمد با خواص مطلوب عرضه کرده اند.

پلی ساکاریدهای خطی سفت و سخت مانند پکتین و صمغ زانتان، هنگامی که با پروتئین مخلوط می شوند، به تشکیل کمپلکس‌هایی با خواص مناسب برای تولید ژل به شکل ورق، غشا و پوشش تمایل دارند. در جدول ۴ ترکیب‌های مختلف

جدول ۴ ترکیب‌های مختلف پروتئین-پلی ساکارید برای تولید ساختارهای کامپوزیتی در کاربردهای بسته بندی مواد غذایی [۶].

مزایا و معایب	روش تولید	شکل ظاهری	کاربرد	هیدروژل
پایداری کلونیدی، پراکنش شفاف	تجمع الکتروستاتیک	فیلم	لفاف پیچی مواد غذایی	بتا لاکتوگلوبولین- پکتین
استحکام کششی زیاد، خواص نوری ضعیف	ریخته گری هواخشک	فیلم	بسته بندی مواد غذایی	نشاسته سلولوز
ضدمیکروب، ضخامت پوشش دهی زیاد	غوطه وری	پوشش	پوشش محافظ محصول	کیتوسان-پکتین
سدگری اکسیژن، تیرگی	اکستروژن	فیلم	ریخته گری خوراکی	ژلاتین-آلژینات
ضدمیکروب، انحلال پذیر	ریخته گری حلالی	پوشش	بسته بندی ضدمیکروبی	کیتوسان- ژلاتین
شفافیت زیاد	ریخته گری هواخشک	فیلم	پوشش مواد غذایی	ژلاتین- پکتین
سدگری بخار آب- جدایی فاز	ریخته گری هواخشک	فیلم	بسته بندی حساس به رطوبت	متیل سلولوز- پروتئین آب پنیر
انتقال بخار آب، انعطاف پذیری ضعیف	غوطه وری نشاسته در محلول ژئین	فیلم	بسته بندی داخلی	ژئین- نشاسته
پایداری گرمایی، سفتی، رنگ تیره	ریخته گری هواخشک	فیلم	زیست فیلم خودبارور (Self-fertilizing Biofilm)	ژلاتین- باگاس نیشکر

زمینه‌های پژوهشی در این صنعت است. بازار صنعت آرایشی از لحاظ ابعاد و عرضه محصول در حال افزایش است. از دلایل این رفتار، مسیر طولانی دریافت تأییدیه لازم برای وسایل پزشکی، روش‌های پزشکی، داروها یا زیست‌مولکول‌هاست تا اجازه فروش آن‌ها در بازار داده شود. مهم‌ترین عامل مورد ارزیابی برای تأیید کاربرد محصول در صنایع آرایشی و بهداشتی شاخص تحریک اولیه (Primary Irritation Index, PII) است. به‌دست آوردن این شاخص برای پوست و چشم ساده است. در واقع، برای هر سطح PII یک اثر معین مطابقت داده می‌شود. با توجه به اینکه اکثر هیدروژل‌های مصرفی در این زمینه برای کشت سلول‌ها و سایر کاربردهای زیست‌پزشکی استفاده می‌شوند، جای تعجب نیست که شاخص تحریک آن‌ها کمترین مقدار باشد. بنابراین شرکت‌ها، با سرمایه‌گذاری نسبتاً کوچک، قادر به راه‌اندازی خط تولید محصولات جدید آرایشی بر پایه هیدروژل‌ها، با نام ماسک‌های زیبایی هستند که معمولاً با کلاژن مهندسی شده، هیالورونیک اسید و پلی‌وینیل پیرولیدون (Pecogel) ساخته می‌شوند. این ماسک‌ها پوست را آبرسانی کرده، کشسانی آن را تقویت می‌کنند و آثار ضدپیری را افزایش می‌دهند. Pecogel تولید شده توسط شرکت Phoenix Chemicals انتخاب گسترده‌ای از هیدروژل‌ها، بر پایه پلی‌وینیل پیرولیدون، با تفاوت در ترکیب یا روش شبکه‌ای شدن است. Pecogel‌ها برای مقاصد لوازم آرایشی مانند کرم ضدآفتاب یا ریمل مژه مناسب هستند. افزون بر این، در برخی از ترکیبات تجاری موجود مانند ماسک صورت Hydro Gel محصول شرکت Fruit and Passion Boutiques، اثر مرطوب‌کنندگی این ژل‌های پلیمری آلی با سامانه‌های بسیار پیچیده رهایش دارو ترکیب شده است که به منظور رهایش زیست‌مولکول‌هایی نظیر ویتامین C یا B3 توسعه یافته‌اند [۶،۲۷]. صنعت لوازم آرایشی و بهداشتی، پیشگام استفاده از هیدروژل است، کوپلیمر MAA-co-EGMA حساس به pH برای رهایش داروهای آرایشی نظیر آرتین، آدنوزین و نیاسین آمید، توسعه یافته‌اند که مولکول‌های شناخته شده‌ای برای درمان چین و چروک و به‌عنوان روشن‌کننده پوست هستند. در این هیدروژل‌ها نفوذپذیری با پاسخ به تغییرات pH تغییر می‌کند. در pH برابر ۴، هیدروژل، داروها را درون ماتریس نگه می‌دارد، هنگام تماس با پوست، در pH برابر ۶ و بیشتر با افزایش

کربوکسی متیل سلولوز برای تهیه هیدروژل‌ها به‌عنوان سامانه رهایش کود برای تقویت خاک استفاده شده‌اند. در این زمینه، پژوهش‌های بسیاری انجام شده است. Demitri و همکاران [۲۹] کاربرد هیدروژل‌های بر پایه سلولوز را با سه فرمول‌بندی مختلف، شامل شبکه‌ای شده با کربودی‌ایمید، به‌عنوان حامل برای رهایش پایدار و کنترل شده آب و به‌عنوان مواد مغذی در مناطق خشک و بیابانی بررسی کردند. مزیت اصلی این است که هیدروژل‌ها رهایش آب ذخیره شده را به محض خشک شدن خاک کنترل کرده و رطوبت خاک را طی زمان نسبتاً طولانی حفظ می‌کنند. افزون بر این، وجود هیدروژل، تخلخل خاک را افزایش می‌دهد و اکسیژن‌رسانی بهتری را برای ریشه‌های گیاه فراهم می‌کند. Parvathy و همکاران [۳۰]. اثر هیدروژل‌های بر پایه پلی (آکریل‌آمید) -g-نشاسته کاساوا (Cassava) را بر خواص زیستی و فیزیکی شیمیایی خاک مطالعه کردند. همچنین، آن‌ها اثر همان هیدروژل بر متغیرهای رشد فلفل قرمز (Capsicum annum L) را در فواصل آبیاری مختلف بررسی کردند. نتایج نشان داد، مقدار حفظ رطوبت در خاک به غلظت ماتریس‌های ابرجاذب وابسته است که رهایش کنترل شده بهتر آب جذب شده را فراهم می‌کند. همچنین آن‌ها نشان دادند، این هیدروژل‌ها گزینه‌های بالقوه‌ای هستند که به‌عنوان راهکاری در برابر تغییرات آب و هوای جهانی به‌کار گرفته می‌شوند، زیرا این ترکیبات می‌توانند خواص خاک را به‌ویژه در شرایط کاهش دسترس‌پذیری به رطوبت بهبود بخشند. آن‌ها نتیجه گرفتند، این ماتریس‌ها خواص آهسته‌رهش عالی و ظرفیت خوب نگه‌داری آب دارند که این ویژگی‌ها کاربردهای بالقوه این هیدروژل‌ها را در کشاورزی برای کاهش هدررفت کودها (Loss of Fertilizers) و بهبود دسترس‌پذیری آب نشان می‌دهد. همچنین، چند فرمول‌بندی رهایش کنترل شده بر پایه پلی‌ساکاریدها محتوی ماتریس‌های هیدروژلی گزارش شده است. مزیت اصلی پلی‌ساکاریدها نسبت به پلیمرهای سنتزی دوست‌داری محیط زیست، ظرفیت نگه‌داری زیاد، ارزانی و زیست‌تخریب‌پذیری است [۶].

۷-۸ هیدروژل‌ها در صنایع آرایشی و بهداشتی

توسعه پیوسته مواد تشکیل‌دهنده جدید برای تولید لوازم آرایشی و محصولات مراقبت شخصی از مهم‌ترین

نفوذپذیری، داروها آزاد می‌شوند. این رفتار به یونش-یون‌زدایی گروه‌های کربوکسیلیک MAA نسبت داده شده است [۲۷].

۷-۹ هیدروژل‌ها در ازدیاد برداشت نفت

امروزه، نفت و گاز به‌عنوان حیاتی‌ترین منابع سوختی بشر به‌شمار می‌آیند. با توجه به محدودیت منابع و نیز مشکلات اکتشاف، تولید و بهره‌وری منابع هیدروکربنی، توسعه فناوری‌های جدید برای ازدیاد برداشت نفت (Enhanced Oil Recovery, EOR) بسیار ضروری است. از مشکلات اساسی که در حفاری‌های پیشرفته در نتیجه سیلاب‌زنی آب (Flooding) در طولانی‌مدت رخ می‌دهد، تولید آب اضافی است. این پدیده معمولاً به افزایش مقدار خوردگی و مشکلات زیست‌محیطی و در نهایت به بسته‌شدن چاه‌هایی منجر می‌شود که هنوز دارای حجم قابل توجهی هیدروکربن هستند. برای کاهش تولید آب اضافی و افزایش تولید هیدروکربن‌ها، فناوری‌ها و راهکارهای مختلف به‌کار گرفته می‌شوند. از راهکارهای مؤثر می‌توان به تزریق هیدروژل‌ها به‌ویژه هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی برپایه پلیمرهای طبیعی مانند نشاسته، کربوکسی متیل سلولوز و زانتان و پلیمرهای سنتزی آکریل آمیدی اشاره کرد که موجب اصلاح یا مسدود کردن مسیرهایی با نفوذپذیری آب زیاد می‌شوند. هیدروژل‌های آکریل آمیدی به دلیل گرانشی زیاد و مقرون به صرفه بودن در زمینه ازدیاد برداشت نفت بسیار مورد توجه فرار گرفته‌اند [۳۱]. از طرفی با توجه به سمیت، نگرانی‌های زیست‌محیطی و آلودگی بالقوه آب‌های زیرزمینی و چاه‌ها به‌ویژه با مواد شیمیایی زهکشی، نیاز به کاهش استفاده از مواد شیمیایی در عملیات ازدیاد برداشت نفت موضوعی اجتناب‌ناپذیر است. از این‌رو، هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی برپایه آکریل آمید فقط با خاک‌رس طبیعی و بدون استفاده از شبکه‌سازهای شیمیایی متداول طراحی

شدند. یادآور می‌شود، قیمت شبکه‌سازهای شیمیایی به مراتب بیشتر از خاک‌رس طبیعی است. خواص مکانیکی و رئولوژی هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی طراحی شده نشان داد، این هیدروژل‌ها برای کاربردهای ازدیاد برداشت نفت در دمای زیاد مناسب هستند [۳۲].

۸ نتیجه‌گیری

ماتریس‌های هیدروژلی شامل محدوده گسترده‌ای از پلیمرهای طبیعی و سنتزی هستند که با داشتن انواع مختلف از پیوندهای فیزیکی و شیمیایی و قابلیت جذب در شبکه متخلخل هیدرولیکی، به‌عنوان مواد امیدبخش در زمینه‌های مختلف مورد توجه هستند. در دهه‌های گذشته، پیشرفت‌های شایان توجهی در زمینه هیدروژل‌ها به‌عنوان زیست‌مواد کاربردی انجام شده است. امروزه، هیدروژل‌ها به‌طور گسترده نقش مهمی در تولید محصولات نظیر عدسی‌های تماسی، محصولات بهداشتی و زخم‌پوش‌ها ایفا می‌کنند. اما، تولید هیدروژل‌های تجاری در مهندسی بافت و رهایش دارو همچنان محدود است. داربست‌ها و ابزارهای رهایش داروی بسیاری برپایه هیدروژل‌ها طراحی و مطالعه شده و در بعضی موارد حتی ثبت اختراع شده‌اند، اما تعداد کمی از آن‌ها به بازار رسیده‌اند. توسعه بیشتری برای تولید هیدروژل‌های تجاری در این دو زمینه انتظار می‌رود، اما هزینه‌های زیاد تولید، علت اصلی محدودیت برای تجاری‌شدن بیشتر آن‌هاست. پیشرفت‌های اخیر در زمینه علوم و فناوری پلیمر به توسعه انواع مختلف هیدروژل‌ها منجر شده است. اما با وجود تمام خواص مفید هیدروژل‌ها، هنوز چالش‌های زیادی برای غلبه به منظور انتقال بالینی وجود دارد. آینده‌پژوهی در این زمینه بر انتقال مطالعات پیش‌بالینی امیدبخش و زیست‌فرایندها برای تغییر زندگی با قابلیت افزایش کیفیت زندگی و سالمندی سالم در مقیاس جهانی متمرکز خواهد بود.

مراجع

1. Wichterle O. and Lim D., "Hydrophilic Gels in Biologic Use," *Nature*, 185,117-118, **1960**.
2. Nagam S.P., Jyothi A.N., Poojitha J., Aruna S., and Nadendla R.R., "A Comprehensive Review on Hydrogels," *Int. J. Curr. Pharm. Res.*, 8, 19-23, **2016**.
3. Morkhande V.K., Pentewar R.S., Gapat S.V., Sayyad S.R., Amol B.D., Sachin B., and Sandip K., "A Review on Hydrogel," *Indo Am. J. Pharm. Res.*, 6, 4678-4689, **2016**.
4. Ganji F. and Vasheghani-Farahani E., "Hydrogels in Controlled Drug Delivery Systems," *Iran. Polym. J.*, 18, 63-88, **2009**.
5. Zohuriaan-Mehr M.J. and Kabiri K., "Super-absorbent Polymer Materials: A Review," *Iran. Polym. J.*, 17, 451-477, **2008**.
6. Ullah F., Bisyrul M., Othman H., Javed F., Ahmad Z., and Akil H.M., "Classification, Processing and Application of Hydrogels: A Review," *Mater. Sci. Eng., Part C*, 57, 414-433, **2015**.
7. Laftah W.A., Hashim S., and Ibrahim A.N., "Polymer Hydrogels: A Review," *Polym. Plast. Technol. Eng.*, 50, 1475-1486, **2011**.
8. Mathur A.M., Moorjani S.K., and Scranton A.B., "Methods for Synthesis of Hydrogel Networks: A Review," *J. Macromol. Sci., Part C: Polym. Rev.*, C36, 405-430, **1996**.
9. Ahmad E.M., "Hydrogel: Preparation, Characterization, and Applications: A Review," *J. Adv. Res.*, 6, 105-121, **2015**.
10. Shetye S.P., Godbole A., Bhilegaokar S., and Gajare P., "Hydrogels: Introduction, Preparation, Characterization and Applications," *Human J.*, 1, 105-121, **2015**.
11. Shetye S.P., Godbole A., Bhilegaokar S., and Gajare P., "Hydrogels: Introduction, Preparation, Characterization and Applications," *Int. J. Soc. Res. Methodol.* 1, 47-71, **2015**.
12. Lipatov Y.S., "Polymer Blends and Interpenetrating Polymer Networks at the Interface with Solids," *Prog. Polym. Sci.*, 27, 1721-1801, **2002**.
13. Hoffman A.S., "Hydrogels for Biomedical Applications," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 64, 18-23, **2012**.
14. Qiu Y. and Park K., "Environment-sensitive Hydrogels for Drug Delivery," *Adv. Drug Rev.*, 53, 321-339, **2001**.
15. Akhtar M.F., Hanif M., and Ranjha N.M., "Methods of Synthesis of Hydrogels: A Review," *Saudi Pharm. J.*, 554-559, 24, **2016**.
16. Hunt J.A., Chen R., van Veen T., and Bryan N., "Hydrogels for Tissue Engineering and Regenerative Medicine," *J. Mater. Chem. B*, 2, 5319-5338, **2014**.
17. Cappello J., Crissman J., Dorman M., Mikolajczak M., Textor G., Marquet M., and Ferrari F., "Genetic-Engineering of Structural Protein Polymers," *Biotechnol. Prog.*, 6, 198-202, **1990**.
18. Cappello J., Crissman J.W., Crissman M., Ferrari F.A., Textor G., Wallis O., Whitley J.R., Zhou X., Burman D., Aukerman L., and Stedronsky E.R., "In-situ Self-assembling Protein Polymer Gel Systems for Administration, Delivery, and Release of Drugs," *J. Control. Rel.*, 53, 105-117, **1998**.
19. Omidian H. and Park K., Hydrogels, *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery, Advances in Delivery Science and Technology*, Siepmann J. (Ed.), CRS, **2012**.
20. Gulrez S.K.H., Al-Assaf S., and O Phillips G., Hydrogels: Methods of Preparation, Characterisation and Applications, *Progress in Molecular and Environmental Bioengineering - From Analysis and Modeling to Technology Applications*, Carpi A. (Ed), In Tech, **2011**.
21. Kuijpers A.J., Engbers G.H.M., Meyvis T.K.L., de Smedt S.S.C., Demeester J., Krijgsveld J., Zaat S.A.J., Dankert J., and Feijen J., "Combined Gelatin-Chondroitin Sulfate Hydrogels for Controlled Release of Cationic Antibacterial Proteins," *Macromolecules*, 33, 3705-3713, **2000**.
22. Sperinde J.J. and Griffith L.G., "Synthesis and Characterization of Enzymatically-Crosslinked-Poly(ethylene glycol) Hydrogels," *Macromolecules*, 30, 5255-5264, **1997**.

23. Jeong B. and Gutowska A., "Lessons from Nature: Stimuli-responsive Polymers and Their Biomedical Applications," *Trends Biotechnol.*, 20, 305-311, **2002**.
24. Darsow U., Vieluf D., and Ring J., "Atopy Patch Test with Different Vehicles and Allergen Concentrations: An Approach to Standardization," *J. Allerg. Clinic. Immunol.*, 95, 677-684, **1995**.
25. Khoee S. and Kardani M., "Hydrogels as Controlled Drug Delivery Carriers," *Polymerization*, 2, 16-27, **2013**.
26. Calò E. and Khutoryanskiy V.V., "Biomedical Applications of Hydrogels: A Review of Patents and Commercial Products," *Eur. Polym. J.*, **2014**.
27. Chirani N., Yahia L., Gritsch L., Motta F.L., Chirani S., and Faré S., "History and Applications of Hydrogels," *J. Biomed. Sci.*, 4, **2015**.
28. Ghasemzadeh H., and Shidrang S., "Methyl Violet Dye Absorption from Aqueous Solutions by Nanomagnetic Hydrogels Based on κ -Carrageenan and Acrylic Acid," *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, 29, 365-376, **2016**.
29. Demitri C., Scalera F., Madaghiele M., Sannino A., and Maffezzoli A., "Potential of Cellulose-Based Superabsorbent Hydrogels as Water Reservoir in Agriculture," *Int. J. Polym. Sci.*, 1-6, **2013**.
30. Parvathy P.C. and Jyothi A., "Rheological and Thermal Properties of Saponified Cassava Starch-g-Poly (acrylamide) Superabsorbent Polymers Varying in Grafting Parameters and Absorbency," *J. Appl. Polym. Sci.*, 131, 1-11, **2014**.
31. Tongwa P., Nygaard R., and Bai B., "Evaluation of a Nanocomposite Hydrogel for Water Shut-Off in Enhanced Oil Recovery Applications: Design, Synthesis, and Characterization," *J. Appl. Polym. Sci.*, **2012**, DOI: 10.1002/APP.38258.