

واژه‌های کلیدی:

هیدروژل‌های شبکه دوتایی،
هیدروژل‌های چقرمه،
شبکه‌های اتصال عرضی شده،
خواص مکانیکی بالا

هیدروژل‌های شبکه دوتایی

زیبا شیرینی، فاطمه رفیع منزلت*

اصفهان، دانشگاه اصفهان، دانشکده شیمی، گروه شیمی پلیمر

چکیده ...

تلاش برای ساخت هیدروژل‌هایی با خواص مکانیکی فوق‌العاده به‌ویژه با تحمل تنش فشاری زیاد در آغاز قرن بیست و یکم، گسترش یافت. این هیدروژل‌ها به‌ویژه برای کاربردهایی مانند: غضروف و تاندون، ضدرسوب، حسگرها و محرک‌ها اهمیت دارند. از میان روش‌های ساخت هیدروژل‌های مقاوم مانند هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی، هیدروژل‌های حلقه-لغزشی و... هیدروژل‌های شبکه دوتایی (DN) به‌دلیل استحکام و چقرمگی مکانیکی بسیار زیاد توجه خاصی را به‌خود جلب کرده‌اند که در مقایسه با هیدروژل‌های تک‌شبکه‌ای معمولی، سازوکار شکست داخلی متفاوت و در نتیجه چقرمگی و استحکام فوق‌العاده‌ای دارند. این هیدروژل‌ها طبقه‌ی خاصی از هیدروژل‌های شبکه پلیمری درهم‌نفوذی (IPN) هستند که از ترکیب شبکه‌ی سخت و شکننده با شبکه‌ی نرم و انعطاف‌پذیر درهم‌نفوذ کرده، تشکیل شده‌اند. شبکه‌ی سخت اول مسئول خواص استحکامی و شبکه‌ی انعطاف‌پذیر دوم، مسئول جذب موثر انرژی ترک است تا از رشد میکروسکوپی ترک جلوگیری کند. هیدروژل‌های DN برخلاف هیدروژل‌های معمولی، با وجود محتوی آب زیاد، خواص مکانیکی قابل مقایسه با غضروف‌های مفصلی و لاستیک‌های صنعتی دارند که به‌علت ساختار کاملاً متضاد و منحصربه‌فرد و گره‌خوردگی قوی این شبکه‌های دوگانه است. در این مقاله مروری به معرفی هیدروژل‌های DN، روش‌های ساخت، جنبه‌های ساختاری و کاربرد آن‌ها پرداخته می‌شود.

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

frafiemanzelat@chem.ui.ac.ir

۱ مقدمه

اکثر هیدروژل‌ها از نظر مکانیکی نرم و شکننده هستند، یعنی انرژی شکست یا مدول الاستیک کمی دارند که استفاده‌ی گسترده‌ی آن‌ها را برای بسیاری از کاربردها که خواص مکانیکی بالایی نیاز دارند، به عنوان جایگزین بافت‌هایی که متحمل بار زیادی می‌شوند (مانند غضروف، تاندون و رباط) محدود می‌کند [۱]. تلاش‌های زیادی برای توسعه‌ی هیدروژل‌های بسیار چقرمه با رویکردهای نوین و سامانه‌های ژل شدن جدید توسعه یافته است که از جمله آن‌ها می‌توان به هیدروژل‌های شبکه دو تایی، هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی، هیدروژل‌های حلقه-لغزشی (Sliding-ring)، هیدروژل‌های درشت مولکولی میکروکره کامپوزیتی (Macromolecular Microsphere Composite Hydrogels)، هیدروژل‌های tetra-PEG و هیدروژل‌های دارای برهم‌کنش‌های فیزیکی فزاینده اشاره کرد. در میان این‌ها، هیدروژل‌های DN استحکام مکانیکی بسیار بالا و چقرمگی مکانیکی زیادی نشان داده‌اند [۳، ۲، ۱]. ژل‌های DN در سال ۲۰۰۳ توسط گنگ و همکارانش اختراع شدند. آن‌ها از ترکیب شبکه‌ی سخت که مسئول خواص استحکامی با شبکه‌ی بسیار نرم و قابل کشش که در یکدیگر نفوذ کرده‌اند، تشکیل شده‌اند. گنگ و همکارانش از پلیمری شدن رادیکال آزاد متوالی دو مرحله‌ای برای سنتز اولین هیدروژل DN متشکل از پلی(۲-آکریل آمیدو-۲-متیل پروپان سولفونیک اسید) (PAMPS) به عنوان شبکه‌ی اول و پلی آکریل آمید (PAAm) به عنوان شبکه‌ی دوم استفاده کردند. ژل‌های (PAMPS-PAAm) DN حاصل چقرمگی، تنش کششی و کرنش کششی شکست بسیار بیشتری نسبت به هیدروژل‌های تک‌شبکه‌ای نشان دادند. گنگ و همکارانش اصول طراحی برای تهیه‌ی هیدروژل‌های DN چقرمه که به صورت شیمیایی شبکه‌ای شده‌اند را بدین گونه خلاصه کردند:

(۱) شبکه‌ی اول بایستی سخت و شکننده باشد مانند پلی‌الکترولیت‌ها و شبکه‌ی دوم بایستی نرم و انعطاف پذیر باشد مانند پلیمرهای طبیعی. (۲) شبکه‌ی اول باید دارای اتصالات عرضی محکمی باشد، درحالی که شبکه‌ی دوم دارای اتصالات عرضی ضعیفی است تا ساختار ژل نامتقارن قوی حاصل شود که این نیازمند وزن مولکولی بسیار بالای شبکه‌ی دوم است. (۳) غلظت مولار نهایی شبکه‌ی دوم ۲۰-۳۰ برابر شبکه اول است؛ به عبارت دیگر هیدروژل DN ساختار بسیار ویژه‌ای از هیدروژل IPN است و رابطه‌ی متعادل خوبی بین شبکه‌ی شکننده‌ی اول و شبکه‌ی انعطاف پذیر دوم مورد نیاز است تا هیدروژل DN حاصل شود؛ در تعادل مناسب نسبت مولی شبکه‌های اول و دوم، استحکام مکانیکی ژل‌ها به طور چشمگیری افزایش می‌یابد

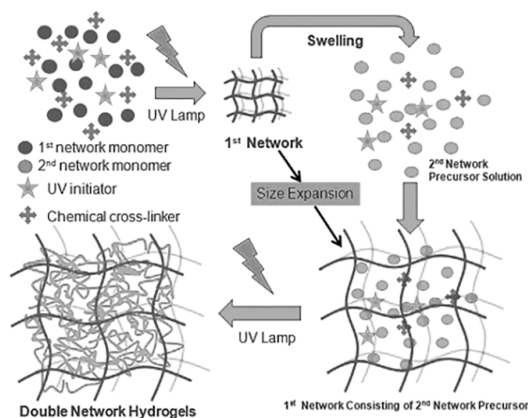
[۴، ۱]. (۴) نسبت چگالی موثر زنجیره‌ی پلیمر دو شبکه باید بزرگ‌تر از نسبت چگالی رشته پلیمر بحرانی (۳/۸-۹/۵) باشد.

۲ فرایند سنتز هیدروژل‌های DN

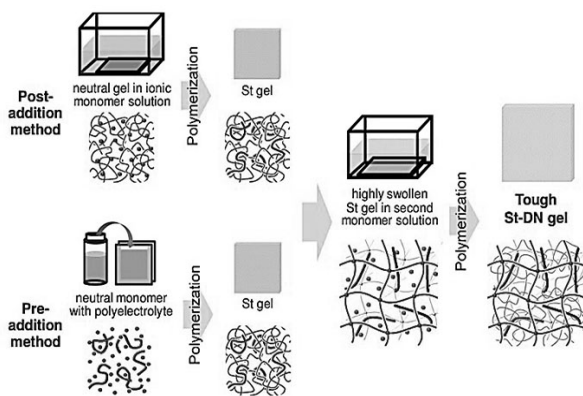
فرایند سنتز هیدروژل‌های DN به پنج روش انجام می‌شود که هر کدام از این روش‌ها مزایا و معایب خود را دارد.

۲-۱ روش کلاسیک

معمولاً هیدروژل‌های DN از طریق روش پلیمری شدن رادیکال آزاد دو مرحله‌ای مانند: هیدروژل ساخته شده توسط گنگ و همکارانش، سنتز می‌شوند. اولین مرحله استفاده از پلی‌الکترولیت‌های قوی برای ایجاد اتصال عرضی کوالانسی سخت و غیرقابل انعطاف است. سپس ژل پلی‌الکترولیت اول در محلول پیش ماده ژل دوم شامل: مونومرهای طبیعی شبکه‌ی دوم، آغازگرها و عوامل ایجاد اتصال عرضی غوطه‌ور و متورم می‌شود. واکنش‌گرهای شبکه‌ی دوم به آرامی در شبکه‌ی ژل اول نفوذ می‌کنند که منجر به انبساط شبکه‌ی اول می‌شود. بعد از فرایند تورم، دومین مرحله‌ی پلیمری شدن رخ می‌دهد تا دومین شبکه‌ی طبیعی که دارای اتصالات عرضی ضعیف، نرم و انعطاف پذیر در طول شبکه‌ی اول است، تشکیل شود (شکل ۱). این روش برای تهیه‌ی اکثر هیدروژل‌های DN که دارای دو شبکه‌ی اتصال عرضی شده‌ی شیمیایی هستند، استفاده شده است. از سوی دیگر، از آنجایی که این روش شامل تورم، نفوذ و دو مرحله پلیمری شدن است برای شروع پلیمری شدن موثر شبکه‌ی دوم، به مقدار اضافی زیادی واکنش‌گرهای شبکه‌ی دوم (مونومرهای شبکه‌ی دوم ۵۰-۲۰ برابر بیشتر از مونومرهای شبکه‌ی اول) نیاز دارد تا گره خوردگی قوی شبکه‌ی دوم با شبکه‌ی اول شکل بگیرد. معمولاً روش دو مرحله‌ای متوالی ۱-۲



شکل ۱ فرایند سنتز نوعی ژل DN [۸].



شکل ۲ طرحی از روش ثابت‌ساز مولکولی برای تهیه ژل‌های DN چقرمه با دو شبکه‌ی اتصال عرضی شده‌ی شیمیایی [۹].

وارد شبکه‌ی اول خنثی می‌شود تا ژل Semi-IPN تشکیل شود. در طول این فرایند فشار اسمزی کلی ژل semi-IPN افزایش می‌یابد تا شبکه‌ی اول خنثی با میزان تورم بالا مشابه با ژل‌های پلی‌الکترولیت قوی، به صورت بندی گسترده کشیده شود. ژل خنثی متورم شامل پلی‌الکترولیت‌های آنیونی یا کاتیونی، ژل ثابت‌ساز یا ژل St نامیده می‌شود. ژل St را می‌توان به‌طور کلی با دو روش متفاوت سنتز کرد: (۱) روش پس‌افزایشی (Post-addition) و (۲) روش پیش‌افزایشی (Pre-addition). روش پس‌افزایشی، غوطه‌وری ژل‌های خنثی از پیش ساخته شده، در محلول الکترولیت مونومری است که مونومرهای الکترولیت در داخل ژل‌های خنثی به پلی‌الکترولیت‌های خطی پلیمری می‌شوند. در مقابل در روش پیش‌افزایشی، ابتدا پلی‌الکترولیت‌های خطی سنتز می‌شوند و سپس با مونومرهای شبکه‌ی اول خنثی مخلوط می‌شوند تا در اثر پلیمری شدن، شبکه‌ی اول تشکیل شود که دربرگیرنده‌ی پلی‌الکترولیت‌های خطی است. در هر دو روش، ژل‌های St با توانایی تورم خوب به دست می‌آید. سرانجام، پس از کامل شدن ژل St، روند باقی‌مانده برای تهیه‌ی ژل St-DN از ژل St تقریباً مشابه روش‌های کلاسیک است. (ب) ژل دوم: ژل بسیار متورم St در محلول پیش‌ماده‌ی شبکه‌ی دوم غوطه‌ور می‌شود و با پلیمری شدن مونومرهای شبکه‌ی دوم، ژل‌های St-DN چقرمه تولید می‌شود [۱۰].

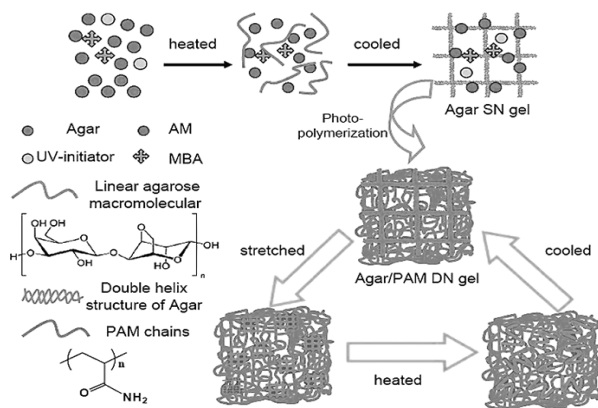
۲-۳ روش تک ظرف (One-pot Method)

روش‌های کلاسیک و ثابت‌ساز مولکولی عمومیت و انعطاف‌پذیری زیادی در تهیه‌ی ژل‌های DN چقرمه عرضه داشته‌اند. با این حال، هر دو روش شامل چندین مرحله سنتز ژل

روز طول می‌کشد تا هیدروژل‌های DN کامل شود. این روش بیشترین روش به‌کار برده برای تهیه‌ی ژل‌های DN است و همچنین دارای این مزیت است که به آسانی اصلاح شده و سازگار با سامانه‌های ژل متفاوت است [۵،۶،۷].

۲-۲ روش ثابت‌ساز مولکولی (Molecular Stent Method)

در روش کلاسیک مورد استفاده برای تهیه‌ی بیشتر هیدروژل‌های DN دارای اتصال عرضی شیمیایی، توانایی تورم شبکه‌ی اول تشکیل شده توسط پلی‌الکترولیت‌ها برای فرایند پلیمری شدن دوم بسیار مهم است تا هیدروژل‌های DN چقرمه تهیه شود [۸]. شبکه‌ی اول ژل‌های DN معمولی، محدود به ژل‌های پلی‌الکترولیت اتصال عرضی شده‌ی شیمیایی است که این موضوع، بعضی خواص و کاربردهای ژل‌های DN را محدود می‌کند. همچنین زمانی که پلیمرهای طبیعی برای تشکیل شبکه‌ی اول استفاده می‌شوند، توانایی تورم ضعیف شبکه‌ی اول خنثی، استفاده از روش کلاسیک برای تهیه‌ی ژل‌های DN چقرمه را دشوار می‌سازد. از آنجایی که وجود یون‌های همراه در پلی‌الکترولیت قوی، فشار اسمزی زیادی ایجاد می‌کند، ژل‌های پلی‌الکترولیت شبکه‌ی اول، به‌طور قابل توجهی در آب متورم و شکننده می‌شوند؛ درحالی‌که ژل‌های خنثی که هیچ یون همراهی ندارند، زیاد متورم نمی‌شوند و بنابراین برای اولین شبکه‌ی ژل‌های DN چقرمه چندان مناسب نیستند. اگر با روش مناسبی بتوان ژل‌های DN چقرمه را نه تنها از پلی‌الکترولیت‌های قوی بلکه از هر پلیمر آب‌دوستی سنتز کرد، می‌توان انواع مختلفی از ژل‌های چقرمه و کاربردی را ساخت [۴]. برای غلبه بر این محدودیت ناکاجیما و همکارانش روش ثابت‌ساز مولکولی را برای سنتز ژل‌های DN چقرمه دارای دو شبکه بر پایه‌ی پلیمرهای خنثی، ایجاد کردند. شکل ۲ دستورالعمل کلی روش ثابت‌ساز مولکولی را نشان می‌دهد. در روش ثابت‌ساز مولکولی، پلی‌الکترولیت‌های خطی یا مواد فعال سطحی یونی (به‌عنوان ثابت‌ساز مولکولی) وارد ژل‌های طبیعی می‌شوند. این ثابت‌سازها به‌علت وزن مولکولی بالای پلیمر یا تشکیل میسل در ژل‌ها به دام می‌افتند و یون‌های همراه متحرک آن‌ها، فشار اسمزی زیادی برای ایجاد ژل‌های شبکه‌ی اول متورم و قابل مقایسه با ژل‌های الکترولیت قوی، اعمال می‌کنند. بنابراین انواع متفاوتی از ژل‌های خنثی بدون توجه به ساختار شیمیایی شان می‌توانند به‌عنوان شبکه‌ی اول استفاده شوند [۹]. این روش نیز مشابه روش کلاسیک شامل دو مرحله است: الف) ژل اول: ابتدا شبکه‌ی خنثی با ساختار شبکه‌ای مشخص سنتز می‌شود. سپس پلی‌الکترولیت خطی قوی به‌عنوان ثابت‌ساز مولکولی



شکل ۳ طرحی از تهیه ی ژل Agar/PAM DN با استفاده از روش تک طرف [۱۲].

یافته است که به راحتی می تواند ژل های DN را با روشی سریع و قابل کنترل تولید و بهینه کند [۱۲].

۲-۴ روش چاپ سه بعدی اکستروژن (Extrusion 3D-printing Method)

فنون ساخت افزایشی (Additive Manufacturing) از جمله چاپ سه بعدی (3D) به دلیل توانایی آن ها در تولید سریع اشیای سه بعدی پیچیده، در طیف متنوعی از زمینه ها مورد توجه فزاینده ای قرار می گیرند. یکی از ویژگی های جالب فرآیند ساخت افزایشی، ظرفیت برخی از سامانه ها برای چاپ چندین ماده در یک جزء واحد است. این قابلیت با قرارگیری و مخلوط کردن مواد، به اپراتور توانایی کنترل 3D روی خواص مواد در یک شی را می دهد. اخیراً چاپ 3D هیدروژل ها برای کاربردهای مهندسی بافت مورد بررسی قرار گرفته و از این روش برای تهیه ی هیدروژل های DN نیز استفاده شده است. اغلب چاپ ترکیبات ژل مانند، شامل تزریق محلول پیش ماده ی هیدروژل به داخل یک قالب مشخص و به دنبال آن واکنش ژل شدن توسط نور، مواد شیمیایی یا محرک گرمایی است [۱۳]. با کاربج و همکارانش روش چاپ اکستروژن همزمان با پلیمری شدن نوری را برای مهندسی سریع ژل های چقرمه دارای گره خوردگی های یونی-کووالانسی (Ionic-covalent Entanglement (ICE)) با شکل های پیچیده در مقیاس بزرگ توسعه داده اند؛ بدین منظور از یک سامانه اکستروژن متصل به یک سامانه پخت UV برای چاپ ساختارهای هیدروژل از جوهرهای آلژینات/آکریل آمید (Alg/AAM) استفاده شده است (شکل ۴). جوهر در ظرف فولاد ضدزنگ تحت فشار که در ژاکت کنترل دما است، ریخته می شود و روی یک ظرف شیشه ای چاپ زده می شود تا واکنش

هستند و بنابراین با چندین محدودیت روبرو هستند: (۱) فرایند سنتز چندمرحله ای ژل های DN خسته کننده و وقت گیر است که اغلب شامل تورم، نفوذ و دو فرایند پلیمری شدن است که به ۱-۲ روز برای کامل شدن ژل های DN نیاز دارد. (۲) روش های چند مرحله ای مرسوم به راحتی نمی توانند ژل های با شکل پیچیده تهیه کنند تا کاربردهای گسترده یا خاص داشته باشند؛ تنها ژل های ورقه ای ساده یا دیسک مانند در مقالات گزارش شده است. (۳) هر دو روش برای تهیه ی ژل های DN با دو شبکه ای که به صورت شیمیایی اتصال عرضی شده اند، استفاده شده اند. با این حال، شکست شبکه هایی که به صورت شیمیایی اتصال عرضی شده اند، به ویژه شبکه ی اول، علاوه بر این که باعث شکست برگشت ناپذیر و دائمی پیوند می شوند، ترمیم و بهبود تخریب ژل را سخت می کند [۵،۶،۷]. (۴) مراحل نفوذ، منجر به توزیع تصادفی نسبت مولی اجزا و کاهش تکرارپذیری می شود. (۵) بیشتر هیدروژل های DN از آغازگرهای سمی و مواد اولیه ی آکریل آمیدی استفاده می کنند که مانع استفاده از آن ها در علوم زیستی می شود [۱۱].

برای غلبه بر این محدودیت ها، چن و همکارانش روش ساده ی تک طرف را برای سنتز نوع جدیدی از هیدروژل DN آگار/پلی آکریل آمید (Agar/PAM) که هیبریدی از اتصال عرضی فیزیکی-شیمیایی دارند، عرضه کرده اند که متشکل از دو شبکه ی درهم نفوذ کرده، یک شبکه ی آگار اتصال عرضی شده با پیوند هیدروژنی و یک شبکه ی پلی آکریل آمید اتصال عرضی شده ی کووالانسی است (شکل ۳). با بهره گیری از مزیت تبدیل فاز سل به ژل برگشت پذیر با گرما و تبدیل ساختار فنر به ماریچ آگار، برای تهیه ی هیدروژل های DN Agar/PAM از طریق روش گرمایش-سرمایش-پلیمری شدن نوری، همه ی واکنش گرهای آگار، آکریل آمید، آغازگر UV، عامل ایجاد اتصال عرضی N,N-متیلن بیس آکریل آمید MBA و آب به یک ظرف اضافه شدند. در اثر حرارت دادن همه ی واکنش گرها تا دمای ۹۰ °C تحت اتمسفر N₂، آگار در محلول حل می شود و صورت بندی های تصادفی اتخاذ می کند. سپس محلول حاصل به تدریج تا دمای اتاق خنک می شود و ژل شدن آگار رخ می دهد. وقتی شبکه ی اتصال عرضی شده ی فیزیکی آگار شکل گرفت، ژل آگار و بقیه ی مواد واکنش نداده در همان ظرف، به صورت نوری پلیمری می شوند تا شبکه ی دوم اتصال عرضی شده ی شیمیایی نرم PAM تشکیل شود که در شبکه ی آگار نفوذ کرده است. روش تک طرف اتصال عرضی شده ی هیبریدی فیزیکی-شیمیایی، از طریق انتخاب پلیمرهای دارای خاصیت سل-ژل برگشت پذیر (به عنوان شبکه ی اول) توسعه

AMPS، عامل ایجاد اتصال عرضی MBAA و آغازگر نوری ۲-اکسولگوتاریک اسید تهیه و ژل‌های PVA حداقل به مدت ۳ روز در آن غوطه‌ور شد. سپس شبکه PAMPS (شبکه ی اول) در قالب ژل‌های PVA با پلیمری شدن نوری تهیه شد. سپس ژل‌های DN PVA-PAMPS در محلول مونومرهای AAm و ۲-اکسولگوتاریک اسید حداقل به مدت ۲ روز غوطه‌ور شد و سرانجام شبکه ی PAAM (شبکه ی دوم) در حضور ژل PVA-PAMPS با پلیمری شدن نوری تهیه شد. ژل‌های سه‌شبکه‌ای PVA-DN حاصل، ژل PVA-DN نامیده شد. ژل‌های PVA-DN ویژگی‌های مکانیکی مشابه با ژل‌های DN معمولی نشان دادند.

روش قالب داخلی، فرصت ساختن هر شکل پیچیده‌ای مانند: ماهی، پرند و ... را فراهم می‌کند (شکل ۵). شکل‌پذیری و استحکام با استفاده از تفاوت‌های مکانیکی بین ژل‌های PVA از پیش ساخته‌ی انعطاف‌پذیر و ژل‌های PVA-PAMPS متورم سخت، متعادل و تنظیم می‌شود [۱۵].

۳ ساختارهای شبکه‌ی ژل‌های DN

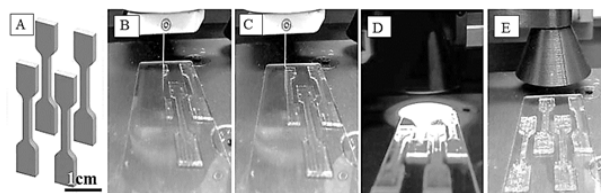
ترکیب روش‌های متفاوت تهیه‌ی ژل و سامانه‌های مختلف ژل پلیمری، طیف گسترده‌ای از ساختارهای شبکه را برای ژل‌های DN ایجاد کرده است. درک رابطه‌ی بین ساختار شبکه و خواص مکانیکی ژل‌های DN مختلف برای طراحی نسل بعدی ژل‌های DN دارای خواص مکانیکی بالا و عملکرد مطلوب از اهمیت بالایی برخوردار است. ساختارهای شبکه‌ای هیدروژل‌های DN به چهار طریق تشکیل می‌شوند که در ادامه به آن‌ها پرداخته می‌شود.

۳-۱ شبکه‌های اتصال عرضی شده‌ی شیمیایی-شیمیایی

تقریباً در همه‌ی هیدروژل‌های DN سنتز شده با روش کلاسیک و ثابت‌ساز مولکولی، هر دو شبکه به صورت شیمیایی اتصال عرضی برقرار کرده‌اند؛ به عنوان مثال در هیدروژل DN پلی اتیلن گلیکول/پلی آکرلیک اسید (PEG-PAA) شبکه‌ی



شکل ۵ هیدروژل DN-PVA تهیه شده با روش شکل‌پذیری آزاد [۱۵].



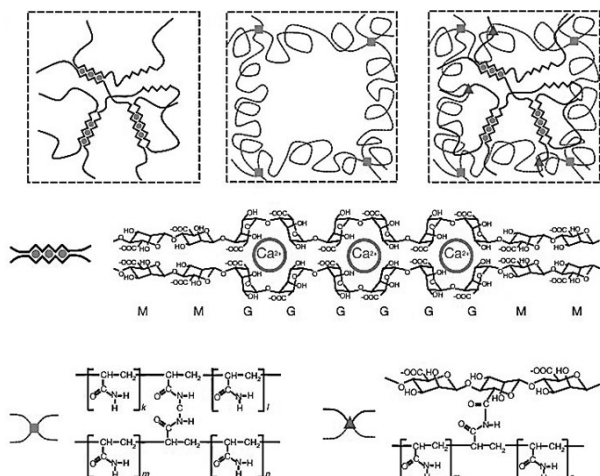
شکل ۴ چهار نمونه مدل استخوان سگی طراحی شده با کامپیوتر [۱۳].

ژل شدن (ژل اول) با نور انجام شود (شکل 4B و 4C). ژل‌های ICE چاپ شده، خواص مکانیکی و چقرمگی خوبی دارند. زمانی که ژل‌های چاپ شده در محلول CaCl_2 غوطه‌ور و متورم می‌شوند، یون‌های Ca^{+2} می‌توانند با واحدهای گلورونیک اسید در آلزینات پیوندهای کئوردینه تشکیل دهند (ژل دوم) که به افزایش بیشتر مدول الاستیک ژل کمک می‌کند. مقایسه‌ی خواص مکانیکی ژل‌ها نشان می‌دهد که کارایی مکانیکی هیدروژل‌های ICE چاپ شده پایین‌تر از ICE تهیه شده با روش تک‌ظرف اما بیشتر از هیدروژل‌های معمولی است [۱۳]. روش چاپ سه‌بعدی ابزار قدرتمندی برای ساخت ساختارهای هیدروژل چندجزئی دارای شکل‌های هندسی 3D پیچیده و دستگاه‌های کاربردی در عضلات مصنوعی و داربست‌های مهندسی بافت ارائه می‌کند [۱۴].

۲-۵ روش‌های شکل‌پذیری آزاد (Free-shapeable Method)

به جز خواص مکانیکی بالا، قابلیت شکل‌پذیری ژل‌های DN ویژگی مهم دیگری برای عملکرد آن‌ها در جایی است که شکل سه‌بعدی مشخصی مورد نیاز است، به عنوان مثال بافت‌های مصنوعی (غضروف، تاندون، عضله) علاوه بر کارایی مکانیکی بالا به اشکال هندسی خاصی برای اجرای عملکردها به عنوان مقلدهای زیستی نیاز دارند. همان‌طور که قبلاً گفته شد، بیشتر هیدروژل‌های سنتزی تهیه شده با روش‌های کلاسیک و ثابت‌ساز مولکولی فاقد انعطاف‌پذیری شکل هستند و با این روش‌ها تنها شکل‌های ساده مانند ورقه یا دیسک می‌توان ساخت.

به منظور غلبه بر این مشکل ناکاجیما و همکارانش برای سنتز هیدروژل DN چقرمه و شکل‌پذیر، با معرفی پلی‌وینیل‌الکل (PVA) اتصال عرضی شده‌ی فیزیکی به عنوان قالب داخلی در سامانه ژل PAMPS-PAAM، روش جدید قالب داخلی را پیشنهاد دادند. ابتدا ژل‌های PVA اتصال عرضی شده‌ی فیزیکی دارای شکل‌های پیچیده به عنوان قالب‌های داخلی تهیه شد که بسیار انعطاف‌پذیر و نسبتاً مقاوم هستند تا هر شکل پیچیده‌ای تشکیل دهند. سپس محلول آبی حاوی مونومرهای



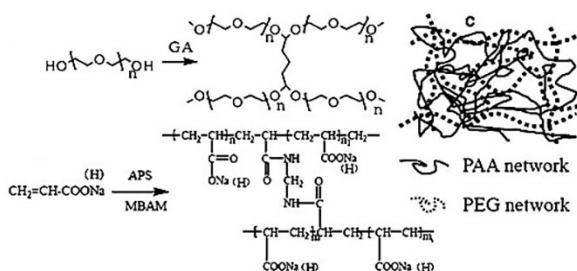
شکل ۷ ساختارهای مولکولی و میکروساختارهای ژل هیبریدی

[Ca²⁺-alginate-PAAm] [۱۶]

کربوکسیل در پلی ساکارید تشکیل دهند. این پیوندها فرصت جدا شدن و اتصال برگشت پذیر و سریع را فراهم می کنند. از آنجایی که پیوندهای غیرکوالان در شبکه‌ی اتصال عرضی شده‌ی فیزیکی درگیر هستند، اغلب همه‌ی ژل‌های هیبریدی از دید طول عالی، چقرمگی بالا، برگشت پذیری خوب و تا حدی توانایی ترمیم تحت برخی از محرک‌های خارجی را دارند [۱۷].

۳-۳ شبکه‌ی دولایه‌ی لایه‌لایه

ژل‌های DN اتصال عرضی شده‌ی شیمیایی تقریباً ترمیم و مقاومت در برابر خستگی ناچیزی پس از شکست دائمی پیوندهای کوالان در کرنش بالا نشان می دهند. ژل‌های DN اتصال عرضی شده‌ی هیبریدی فیزیکی-شیمیایی توانایی ترمیم بهتری دارند، اما معمولاً برای تحریک خاصیت ترمیم به محرک خارجی نیاز دارند. هاگو و همکارانش نوع جدیدی از ژل‌های DN دولایه‌ی لایه‌لایه متشکل از دو لایه‌ی سخت و آب‌گریز پلی (دودسیل-گلیسرل ایتاکونات) PDGI و ماتریکس آب‌دوست PAAm انعطاف پذیر را تهیه کردند که هر دو به صورت متناوب و در فواصل معین روی یکدیگر قرار می گیرند تا دولایه‌های ساندویچی شکل متعددی تشکیل دهند (شکل ۸). ژل PDGI-PAAm از طریق پلیمری شدن رادیکال آزاد هم‌زمان از محلول آبی دودسیل ایتاکونات (DGI)، نمک دودسیل سولفات دودسیل ایتاکونات، آکریل‌امید و عامل ایجاد اتصال عرضی مونومر AAm و آغازگر نوری تهیه شد. شایان گفتن است که DGI و AAm با یکدیگر واکنش نمی دهند و



شکل ۶ طرح واکنش‌های هیدروژل‌های PEG-PAA [۱]

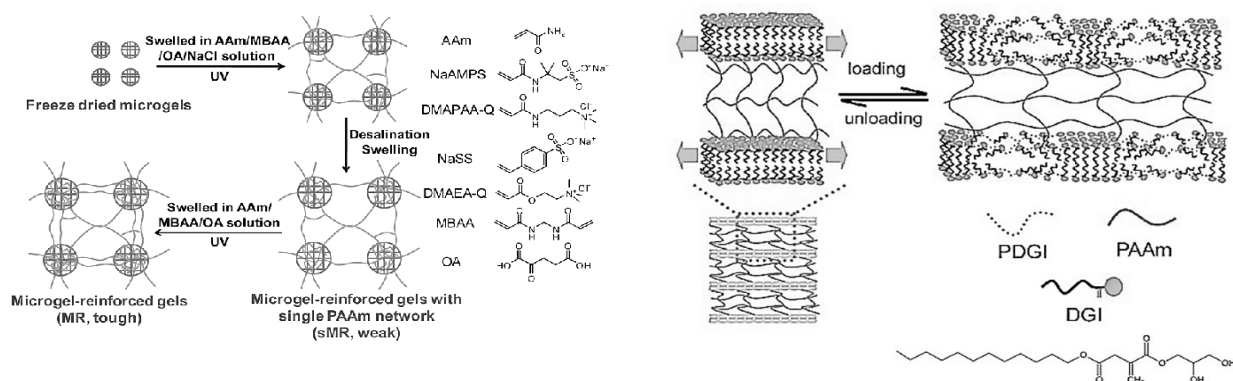
PEG از طریق واکنش تراکمی با استفاده از گلووتارآلدئید و شبکه‌ی PAA از طریق پلیمری شدن رادیکال آزاد با استفاده از عامل اتصال عرضی MBAA شبکه‌ای می شوند (شکل ۶). بنابراین ژل‌های DN اتصال عرضی شده‌ی شیمیایی دارای ساختار شبکه و رفتارهای مکانیکی مشابهی هستند. علاوه بر این با توجه به ماهیت شیمیایی اتصالات عرضی، هنگامی که شکست شبکه‌ی پلیمر منجر به آسیب برگشت ناپذیر ناشی از شکست دائمی پیوند در کرنش بالا می شود، ژل‌های DN بیشتر خواص مکانیکی شان را بعد از بارگذاری (Loading) از دست می دهند و منجر به ایجاد مشکل در ترمیم آسیب می شوند [۱].

۳-۲ شبکه‌های اتصال عرضی شده‌ی هیبریدی فیزیکی-شیمیایی

اخیراً ژل‌های DN اتصال عرضی شده‌ی هیبریدی فیزیکی-شیمیایی با ترکیب اتصال‌دهنده‌های غیرکوالان و کوالان توسعه یافته است. در ژل‌های DN هیبریدی، همیشه شبکه‌ی اول توسط ژل‌های اتصال عرضی شده‌ی فیزیکی ساخته می شود؛ درحالی‌که شبکه‌ی دوم به صورت شیمیایی اتصال عرضی شده است. نیروهای پیوستگی بین دو شبکه و در شبکه‌ی فیزیکی، بسته به خصوصیات فیزیکوشیمیایی ذاتی هر دو پلیمر، پیوندهای غیرکوالان مانند: برهم کنش‌های آب‌گریزی، برهم کنش‌های واندروالس، پیوندهای هیدروژنی و برهم کنش‌های الکتروستاتیک است.

سو و همکارانش ژل‌های DN هیبریدی با ترکیب ژل آلژینات اتصال عرضی شده با یون‌های Ca²⁺ و شبکه‌ی PAAm اتصال عرضی شده‌ی کوالان را تهیه کردند (شکل ۷) [۱۶].

برای ژل‌های هیبریدی اتصال عرضی شده‌ی یونی، پلی ساکاریدها شامل آلژینات، ژلان گام و کاراگینان که پلیمرهای آنیونی با گروه‌های کربوکسیل فراوان در زنجیره‌ی اصلی شان هستند و کاتیون‌ها می توانند پیوندهای کنوردیناسیون با گروه‌های



شکل ۹ طرحی از تهیهی ساختار ژل‌های sMR و ژل‌های MR [۱۹].

یا سنتزی موضوع اصلی کاربردهای زیست-پزشکی، کشاورزی و ترکیبات پاسخگو به محرک است. افزایش استحکام مکانیکی هیدروژل‌ها، موضوع بسیار جالبی است و به چالش بزرگی تبدیل شده است. هیدروژل‌های DN، در تلاش برای غلبه بر محدودیت‌های خواص مکانیکی هیدروژل‌های معمولی توسعه یافته‌اند که افزایش استحکام مکانیکی غیرخطی نشان می‌دهند. این هیدروژل‌ها تنش شکست فوق‌العاده و محتوی آب بالایی نسبت به هیدروژل‌های تک‌شبکه‌ای دارند [۲۱، ۱].

از آنجایی که شبکه‌ی اول شکننده و شبکه‌ی دوم انعطاف پذیر است، در هنگام اعمال تنش زیاد شبکه‌ی اول به قطعاتی (شکست داخلی) شکسته می‌شود؛ درحالی که شبکه‌ی دوم (شکست ساختار شبکه‌ای خود را حفظ می‌کند. مشخص شده است که به دلیل شکست شبکه‌ی اول در طی تغییر شکل هیدروژل‌های DN، انرژی قابل توجهی تلف می‌شود. این واقعیت، مقاومت در برابر پیشرفت ترک سامانه را به طور چشمگیری افزایش داده، در نتیجه ژل‌های DN را چقرمه می‌کند [۷، ۴].

دو پارامتر ساختاری برای به دست آوردن ژل‌های دارای خواص مکانیکی قوی لازم است: اولی، نسبت مولی شبکه‌ی اول به دوم است و دومی، چگالی اتصالات عرضی آن‌ها است. به نظر می‌رسد که تنها زمانی که نسبت مولی شبکه‌ی دوم به شبکه‌ی اول در محدوده‌ی چند ده است، افزایش قابل توجهی در استحکام مکانیکی ژل دیده می‌شود. این بارزترین تفاوت ژل‌های DN با هیدروژل‌های شبکه درهم نفوذی (IPN) معمولی است که هیچ بهبود قابل توجهی در استحکام مکانیکی نشان نمی‌دهند [۷]. چگالی اتصالات عرضی شبکه‌ی اول و دوم برای افزایش استحکام مکانیکی ژل‌های DN موضوع بحرانی است. زمانی که شبکه‌ی اول به طور محکم اتصال عرضی شود و شبکه‌ی دوم به طور ضعیف اتصال عرضی شود، افزایش قابل توجهی در استحکام مکانیکی رخ می‌دهد. شایان گفتن است که

شکل ۸ نمونه‌ای از ساختار لایه‌ای هیدروژل PDGI-PAAm متشکل از دو لایه‌های لایه‌لایه‌ی PDGI و ماتریکس PAAm [۱].

بنابراین دو لایه‌ی PDGI و PAAm از طریق برهم‌کنش‌های واندروالس و پیوندهای هیدروژنی، به صورت فیزیکی به هم متصل می‌شوند [۱۸].

۳-۴ شبکه‌ی میکرو-نانوفاز

با الهام گرفتن از هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی تقویت شده با کربن، هیدروژل میکروکره‌ای میکروسکوپی، به عنوان محلی برای گره‌های اتصال عرضی چندعاملی، می‌تواند برای بهبود ویژگی‌های مکانیکی هیدروژل‌های معمولی استفاده شود. هو و همکارانش هیدروژل‌های جدید تقویت شده با میکروژل (Microgel Reinforced (MR)) را با دو ساختار فاز کامپوزیتی که فاز پخش، یک میکروژل DN سخت و فاز پیوسته ماتریس PAAm نرم است را بدین صورت تهیه کردند (شکل ۹). برای تهیه‌ی هیدروژل‌های تقویت شده با میکروژل نیاز است که به همراه مرحله‌ی تهیه‌ی ژل DN، ذرات میکروژل در داخل ماتریس هیدروژل پراکنده شوند؛ همچنین نانوذرات هم می‌توانند با ژل‌های DN ترکیب شوند تا هیدروژل‌های چقرمه تولید کنند [۱۹]. به طور کلی ورود نانوکامپوزیت‌ها به هیدروژل‌های شبکه دوتایی از طریق پیوندهای کوالانسی یا غیرکوالانسی امکان ساخت هیدروژل‌های جدید دارای استحکام و چقرمگی بالا را فراهم می‌کند. نانوکامپوزیت‌ها می‌توانند به عنوان بخش‌های فداشونده‌ی اضافی در ژل‌های DN اتصال عرضی شده‌ی شیمیایی، برای اتلاف موثر انرژی و جلوگیری از پیشرفت ترک به کار روند [۲۰].

۴ خواص مکانیکی ژل‌های DN

خاصیت مکانیکی اکثر هیدروژل‌های ساخته شده از منابع طبیعی

فعال زیستی محافظ داروهای پروتئینی و DNA/RNA را فراهم می کنند. علاوه بر این، ساختارهای شبکه ای متخلخل هیدروژل ها امکان افزایش بارگذاری دارو را فراهم می کند. با این مزایا، ژل های DN دارای استحکام مکانیکی بالا می توانند به عنوان حامل های بسیار پایدار برای رهایش کنترل شده ی داروهای درمانی و مولکول های زیستی به کار روند [۲۴].

۵-۳ ضد رسوب (Antifouling)

هیدروژل ها همچنین به عنوان ترکیبات ضد رسوب برای مقاومت در برابر جذب پروتئین، چسبندگی سلول، چسبندگی میکروارگانیسم ها برای کاشت های ضد پروترومینی، حامل های انتقال دارو و غشا جداسازی طراحی شده اند. ژل های DN می توانند به عنوان لایه های ضد رسوب نرم و دوست دار محیط زیست استفاده شوند. بسیاری از ژل های DN از جمله: ژل PAMPS-PAAm، ژل سلولز-PDMAAm، ژل PEG-PAA، ژل سلولز-PEG و ژل ژلان گام-PEG از پلیمر ضد رسوب به عنوان یکی از شبکه ها برای دستیابی به خواص مکانیکی بالا تشکیل شده اند. با این وجود، تنها تعداد کمی از ژل های DN برای خاصیت ضد رسوب تولید و آزمایش شده اند [۲۵].

۵-۴ حسگرها و محرک ها

ژل های DN همچنین به عنوان حسگرهای پاسخگوی انتخابی و حساس انتخاب شده اند تا در پاسخ به تغییرات pH، حلال، نور، نیروی مکانیکی یا میدان الکتریکی و مغناطیسی طیف گسترده ای از آنالیت ها را تشخیص دهند [۲۶].

۶ نتیجه گیری

ژل های DN از دو شبکه ی درهم نفوذ کرده با خواص مکانیکی متضاد ساخته شده اند که ساختار توپولوژیکی متضادی دارند. شبکه ی اول اتصالات عرضی متراکمی دارد که آن را سفت و شکننده می کند؛ شبکه ی دوم انعطاف پذیر و دارای اتصالات عرضی پراکنده است که باعث نرمی و کشش پذیری آن می شود. علاوه بر این غلظت مولی شبکه ی انعطاف پذیر دوم خیلی بیشتر از شبکه ی شکننده ی اول است. ژل های DN چقرمه هستند؛ زیرا شکستگی داخلی شبکه ی شکننده باعث اتلاف مقدار قابل توجهی انرژی تحت کرنش زیاد می شود، در حالی که کشسانی شبکه ی دوم به آن فرصت می دهد تا بعد از تغییر شکل به شکل اصلی خود برگردد. بنابراین، انرژی شکست شبکه ی دوتایی بسیار بزرگ تر از شبکه ی تکی متناظر است و از اصول شبکه دوتایی می توان برای چقرمه کردن ترکیبات شبکه ای دیگر

ژل های DN زیست سازگار می توانند با ترکیب شدن پلیمرهای طبیعی و سنتزی حاصل شوند [۶،۲۱].

نتایج آزمایشگاهی نشان داده است که افزایش استحکام مکانیکی ژل های DN را نمی توان به آسانی به افزایش اتصالات عرضی شیمیایی یا گره خوردگی فیزیکی بین دو شبکه نسبت داد؛ زیرا ژل های DN با شبکه ی دوم دارای چگالی اتصالات عرضی پایین نیز افزایش استحکام مکانیکی قابل توجهی نشان می دهند. فرض شده است که وجود سیالیت (بخش ویسکوز) مناسب برای اتلاف موثر تنش توسط شبکه ی دوم بسیار حیاتی است تا استحکام را افزایش دهد. شبکه ی اول با چگالی اتصال عرضی بالا، مدول یانگ نسبتاً بالایی دارد و شکننده است [۷]. ژل های DN تهیه شده در شرایط بهینه، شکست نور بسیار کمی نشان می دهند؛ این واقعیت اظهار می کند که شبکه ی دومی که به طور ضعیف اتصال عرضی شده است انرژی ترک را به وسیله ی تغییر صورت بندی یا بالغزش نقاط گره خوردگی فیزیکی در طول زنجیره ها به صورت موثری جذب کرده است تا از رشد میکروسکوپی ترک جلوگیری کند [۸].

۵ کاربرد های هیدروژل های DN

با تنظیم پارامترهای ساختاری دو شبکه ی تشکیل دهنده ی هیدروژل، می توان به طیف گسترده ای از عملکرد مکانیکی ژل های DN دست یافت؛ این امر باعث می شود که مدول، استحکام و چقرمگی هیدروژل ها برای عملکرد مکانیکی در هر ماتریکس کاربردی مناسب باشد [۲۲] و از آن می توان در زمینه های مختلفی استفاده کرد که در ادامه به کاربرد آن ها اشاره شده است.

۵-۱ مهندسی بافت

هیدروژل ها به دلیل ساختارهای بسیار هیدراته و متخلخل سه بعدی مهم ترین مواد زیستی برای تقلید ویژگی های ماتریس خارج سلولی طبیعی برای محاصره ی سلول، تکثیر، علامت دهی و همچنین تحریک تولید ماتریس توسط سلول ها هستند. به دلیل ماهیت نرم و مرطوب ژل های DN چقرمه، آن ها به عنوان مواد زیستی ساختاری مانند غضروف مصنوعی قابلیت بالایی دارند [۲۳].

۵-۲ حامل های دارو و مولکول های زیستی

ژل های DN و هیدروژل های دیگر نیز به عنوان مخزن دارو/ سامانه های تحویل دارو برای کاربردهای مختلف استفاده شده اند. هیدروژل های حاوی مقدار زیادی آب، نه تنها محیط آبی برای مولکول های آلی کوچک ایجاد می کنند بلکه صورت بندی های

می توان از آن ترکیباتی تهیه کرد که در زمینه‌های متنوعی از جمله مهندسی بافت، حامل‌های دارو، حسگرها و محرک‌ها و ... استفاده شود. با وجود کارایی مکانیکی عالی ژل‌های DN، تعداد مقالات منتشر شده در سال‌های اخیر به روشنی نشان می‌دهد که هنوز هم تحقیق و توسعه‌ی درباره‌ی هیدروژل‌های DN در مقایسه با هیدروژل‌های دیگر در مراحل اولیه قرار دارد.

استفاده کرد تا ساختار شبکه‌ای درهم نفوذ کرده ایجاد شود. با تنظیم پارامترهای ساختاری دو شبکه می‌توان به طیف گسترده‌ای از عملکرد مکانیکی ژل‌های DN رسید؛ این امر باعث می‌شود که مدول، استحکام و چقرمگی هیدروژل‌ها برای عملکرد مکانیکی در هر ماتریس کاربردی مناسب باشد. با انتخاب مواد اولیه و روش سنتز و تنظیم ساختارهای سه‌بعدی ژل‌های DN

مراجع

1. Chen P., Wu R., Wang J., Liu Y., Ding C., Xu S., One-pot Preparation of Ultrastrong Double Network Hydrogels, *Polymer Research*, 19, 1-4, **2012**.
2. Yang J., Shi F. K., Gong C., Xie X. M., Dual Cross-linked Networks Hydrogels with Unique Swelling Behavior and High Mechanical Strength: Based on Silica Nanoparticle and Hydrophobic Association, *Colloid and Interface Science*, 381, 107-115, **2012**.
3. Bu Y., Shen H., Yang F., Yang Y., Wang X., Wu D., Construction of Tough, in Situ Forming Double-network Hydrogels with Good Biocompatibility, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 9, 2205-2212, **2017**.
4. Shi Z., Li Y., Chen X., Han H., Yang G., Double Network Bacterial Cellulose Hydrogel to Build a Biology-Device Interface, *Nanoscale*, 6, 970-977, **2014**.
5. Haque M. A., Kurokawa T., Gong J. P., Super Tough Double Network Hydrogels and Their Application as Biomaterials, *Polymer*, 53, 1805-1822, **2012**.
6. Gong J. P., Katsuyama Y., Kurokawa T., Osada Y., Double-network Hydrogels with Extremely High Mechanical Strength, *Advanced Materials*, 15, 1155-1158, **2003**.
7. Gong J. P., Why are Double Network Hydrogels so Tough?, *Soft Matter*, 6, 2583-2590, **2010**.
8. Chen Q., Chen H., Zhu L., Zheng J., Fundamentals of Double Network Hydrogels, *Journal of Materials Chemistry B*, 3, 3654-3676, **2015**.
9. Nakajima T., Sato H., Zhao Y., Kawahara S., Kurokawa T., Sugahara K., Gong J. P., A Universal Molecular Stent Method to Toughen any Hydrogels Based on Double Network Concept, *Advanced Functional Materials*, 22, 4426-4432, **2012**.
10. Matsuda T., Nakajima T., Fukuda Y., Hong W., Sakai T., Gong J. P., Yielding Criteria of Double Network Hydrogels, *Macromolecules*, 49, 1865-1872, **2016**.
11. Zhuang Y., Yu F., Chen H., Zheng J., Ma J., Chen J., Alginate/Graphene Double-network Nanocomposite Hydrogel Beads with Low-swelling, Enhanced Mechanical Properties, and Enhanced Adsorption Capacity, *Journal of Materials Chemistry A*, 4, 10885-10892, **2016**.
12. Chen Q., Zhu L., Zhao C., Wang Q., Zheng J., A Robust, One-pot Synthesis of Highly Mechanical and Recoverable Double Network Hydrogels Using Thermoreversible Sol-gel Polysaccharide, *Advanced Materials*, 25, 4171-4176, **2015**.
13. Bakarich S. E., Beirne S., Wallace G. G., Spinks G. M., Extrusion Printing of Ionic-covalent Entanglement Hydrogels with High Toughness, *Materials Chemistry B*, 1, 4939-4946, **2013**.
14. Ota T., Yoshida K., Tase T., Sato K., Tanaka M., Saito A., Furukawa H., Influence of 3D-Printing Conditions on Physical Properties of Hydrogel Objects, *Mechanical Engineering Journal*, 5, 17-00538, **2018**.
15. Nakajima T., Takedomi N., Kurokawa T., Furukawa H., Gong J. P., A Facile Method for Synthesizing Free-shaped and Tough Double Network Hydrogels Using Physically Cross-linked Poly (Vinyl Alcohol) as an Internal Mold, *Polymer Chemistry*, 1, 693-697, **2010**.
16. Sun J. Y., Zhao X., Illeperuma W. R., Chaudhuri O., Oh K. H., Mooney D. J., Suo Z., Highly Stretchable and Tough Hydrogels, *Nature*, 489, 133-136, **2012**.
17. Li J., Suo, Z., Vlassak J. J., Stiff Strong, and Tough Hydrogels with Good Chemical Stability, *Journal of Materials Chemistry B*, 2, 6708-6713, **2014**.
18. Haque M. A., Kurokawa T., Kamita G., Gong J. P., Lamellar Bilayers as Reversible Sacrificial Bonds to Toughen Hydrogel: Hysteresis, Self-recovery, Fatigue Resistance, and Crack Blunting, *Macromolecules*, 44, 8916-8924, **2011**.
19. Hu J., Hiwatashi K., Kurokawa T., Liang S. M., Wu Z. L., Gong J. P., Microgel-reinforced Hydrogel Films with High Mechanical Strength and Their Visible Mesoscale Fracture Structure, *Macromolecules*, 44, 7775-7781, **2011**.
20. Lin S., Cao C., Wang Q., Gonzalez M., Dolbow J. E., Zhao, X., Design of Stiff, Tough and Stretchy Hydrogel Composites Via Nanoscale Hybrid Crosslinking and Macroscale Fiber Reinforcement, *Soft Matter*, 10, 7519-7527, **2014**.
21. Zhu L., Xiong C. M., Tang X. F., Wang L. J., Peng K., Yang H. Y., A Double Network Hydrogel with High Mechanical Strength and Shape Memory Properties, *Chinese Journal of Chemical Physics*, 31, 350-358, **2018**.
22. Chen Y., Qiao S., Yu, J., Wang Y., Zhu J., Hu Z., A Novel Dual Responsive Nanocomposite Double Network Hydrogel with Good Mechanical Property, *In IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 186, 012042, **2018**.
23. Gu Z., Huang K., Luo Y., Zhang L., Kuang T., Chen, Z., Liao G., Double Network Hydrogel for Tissue Engineering. *Wiley Interdisciplinary Reviews, Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 10, e1520, **2018**.
24. Bae K. H., Wang L. S., Kurisawa M., Injectable Biodegrad-

- able Hydrogels: Progress and Challenges, *Journal of Materials Chemistry B*, 1, 5371-5388, **2013**.
25. Chen H., Chen Q., Hu, R., Wang H., Newby B. M. Z., Chang Y., Zheng J., Mechanically Strong Hybrid Double Network Hydrogels with Antifouling Properties, *Journal of Materials Chemistry B*, 3, 5426-5435, **2015**.
26. Ying Z., Wang Q., Xie J., Li B., Lin X., Hui S., Novel Electrically-conductive Electro-Responsive Hydrogels for Smart Actuators with a Carbon-nanotube-enriched Three-dimensional Conductive Network and a Physical-phase-type Three-dimensional interpenetrating Network, *Journal of Materials Chemistry C*, 8, 4192-4205, **2020**.

