مروری بر هیدروژل ها

مبین رحمانی دوست

دانشجوی کارشناسی مهندسی پلیمر دانشگاه فردوسی مشهد

سید فرزان تاج بخش فخرآبادی

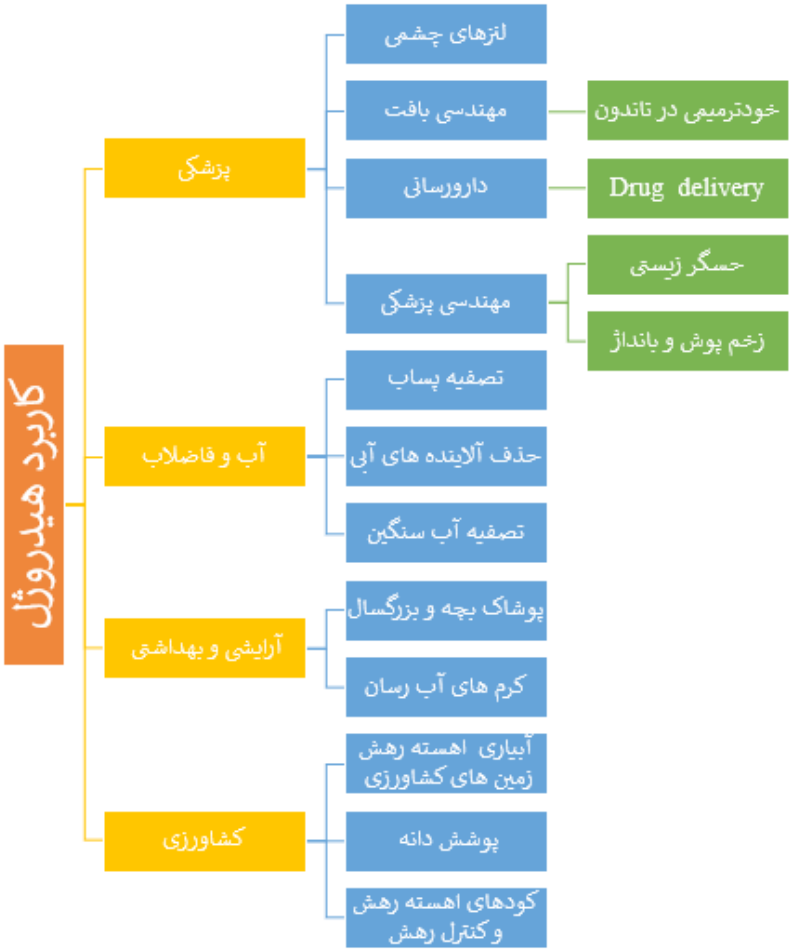
دانشجوی کارشناسی مهندسی پلیمر دانشگاه فردوسی مشهد

طبق تعریف، هیدروژلها شبکه‌های پلیمری هستند که خواص آبدوستی داشته و توانایی جذب آب بالایی را از خود نشان میدهند. اصطلاح «هیدروژل» در سال ۱۸۹٤ ابداع شد. هیدروژلها عموماً بر پایه مونومرهای آبدوست تهیه گردیده ولی بعضاً مونومرهای آبگریز نیز در تهیه هیدروژل برای کاربردهای خاص استفاده میشوند. به‌طورکلی، هیدروژل‌ها میتوانند از پلیمرهای مصنوعی یا پلیمرهای طبیعی تهیه گردند. پلیمرهای مصنوعی ذاتاً آبگریز بوده و نسبت به پلیمرهای طبیعی ازنظر شیمیایی پایداری بهتری دارند. قدرت مکانیکی آن‌ها منجر به نرخ تخریب کندتر و دوام بیشتر می‌گردد. این دو ویژگی متضاد باید از طریق بهینه‌سازی طراحی متعادل شوند. همان‌طور که در قسمت قبلی بیان گردید میتوان از پلیمرهای طبیعی برای تهیه هیدروژل‌ها بهره برد به شرطی که این پلیمرها گروه‌های عاملی مناسبی داشته یا اصلاح سطح شده باشند. در ساده‌ترین حالت، هیدروژل یک شبکه پلیمری آبدوست بوده که دارای پیوندهای عرضی بوده تا یک حالت کشسانی داشته باشد. بنابراین هر فرآیندی که بتواند به ایجاد اتصال‌های عرضی در ساختار پلیمرها شود، میتواند برای تولید یک هیدروژل استفاده شود. اما یک روش قابل‌توجه برای شروع واکنش پلیمریزاسیون شامل استفاده از نور به‌عنوان محرک است. در این روش آغازگرهای نوری، ترکیباتی که با جذب فوتون‌ها فعال می‌شوند، به محلول پیش ساز اضافه می‌شوند. هنگامی‌که این محلول در معرض منبع قوی نور قرار می‌گیرد، آغازگرهای نوری فعال‌شده و رادیکال‌های آزاد را تشکیل می‌دهند، که درنتیجه واکنش پلیمریزاسیون شروع گردیده و در صورت حذف منبع نور، واکنش متوقف‌شده و به‌این‌ترتیب میزان تشکیل پیوندهای عرضی در هیدروژل کنترل می‌شود که عمدتاً در کاربردهای زیستی استفاده می‌شوند. مهم‌ترین نکته‌ای که در هنگام سنتز هیدروژل ها باید به آن توجه کرد این است که خواص نهایی هیدروژل بستگی به نوع و میزان پیوندهای

عرضی داشته و بسته به کاربرد آن باید مهندسی گردد.

هیدروژل ها به دلیل خواص و قابلیت‌های منحصربه‌فرد در صنایع مختلف ازجمله صنایع غذایی، کشاورزی، محیط‌زیست و داروسازی به‌عنوان جاذب برای حذف آلاینده‌ها و ساخت دستگاه‌های فنی و الکترونیکی استفاده می‌شوند.

هیدروژل‌های نانوکامپوزیت با ترکیب اجزای آلی و معدنی باعث بهبود خواص شیمیایی، فیزیکی، زیستی و متورم شدن آن‌ها شده است. کاربرد هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی بر اساس نوع نانوذرات به‌کاررفته در ساختار هیدروژل، به چهار گروه بر پایه‌های کربن، پلیمر، فلز یا اکسید فلز و مواد معدنی طبقه‌بندی می‌شوند. هر گروه از این مواد دارای خواصی است که آن را برای کاربردهای مختلف مناسب می‌سازد. هیدروژلهای نانوکامپوزیتی بر پایه کربن به‌طور عمده در هدایت الکتریکی و بهبود خواص مکانیکی یا خواص نوری استفاده می‌شود. هیدروژل‌های نانوکامپوزیتی بر پایه پلیمر با خواص پاسخگویی به محرکهایی چون pH، دما، غلظت و نور حامل‌های دارویی خوبی هستند و کاربرد اصلی آن‌ها در رسانش کنترل‌شده دارو می‌باشد. هیدروژلهای نانوکامپوزیتی بر پایه فلز، قابلیت پاسخگویی به محرک‌های میدان الکتریکی و مغناطیسی داشته که همین خاصیت امکان کنترل پاسخگویی این مواد را از راه دور فراهم میکند. شایان‌ذکر است که خاصیت ضد باکتریایی در این دسته از مواد، کاربرد آن‌ها را در تصویربرداری، داربست‌های رسانا و سامانه‌های دارورسانی به‌طور گسترده‌ای افزایش داده است. درنهایت هیدروژلهای نانوکامپوزیتی بر پایه نانوذرات معدنی دارای استحکام مکانیکی و ساختاری مطلوب هستند. که همین امر سبب استفاده گستردهی آنها در کاشت‌های مربوط به استخوان و مهندسی بافت می‌شود.



تصویر ۱- کاربردهای هیدروژل

در شکل ۱ برخی از کاربردهای گسترده هیدروژل‌ها ذکرشده است.

کودهای آهسته‌رهش:

به دلیل این‌که استفاده از کودهاي شیمیایی معمولی هزینه‌های زیادي را به کشاورزان تحمیل کرده از طرفی موجب خسارت اقتصادي و آلودگی محیط‌زیست می‌شود موجب شده تا محققان بسیاري به بررسی روش‌هایی بپردازند که موجب افزایش کارآیی عناصر غذایی شود. امروزه کودهاي جدیدي با کارآیی بیشتري وجود دارند که توسط کشاورزان مورداستفاده قرار می‌گیرند. کودهاي آهسته‌رهش، کودهاي پوشش‌دهی شده با پلیمر و کودهاي زیستی هوشمند، نمونه‌هایی از این کودها هستند.

دانش فنی کودهاي آهسته‌رهش و کودهای باقابلیت رهاسازی کنترل‌شده از سال ۱۹۵۰ موردتوجه و پژوهش قرارگرفته و این پیشرفتها با سرعت بیشتری در دهه‌های ۱۹۸۰ و ۱۹۹۰ ادامه یافت. کودهاي آهسته‌رهش، کودهایی با طراحی هدفمند هستند که مواد غذایی موجود در کود را به‌صورت کنترل‌شده و مطابق با نیاز گیاه آزاد می‌کنند. بنابراین علاوه برافزایش عملکرد گیاه، موجب افزایش کارایی جذب عناصر غذایی از خاك نیز می‌شوند. عناصر موجود در این کودها در طول فصل رشد با سرعت کمتري آزادشده و کمتر در معرض آب‌شویی قرار می‌گیرد، درنتیجه گیاهان قادرند این عناصر را جذب نمایند. از طرف دیگر این کودها نیاز به تقسیط نداشته و سوختگی ناشی از مصرف این کودها حتی در مقادیر بالا، نیز مشاهده نمی‌شود. کودهاي آهسته‌رهش ممکن است گران‌تر از کودهاي معمولی باشند لیکن منافع حاصل از آن‌ها به‌ویژه در حوزه مسائل زیست‌محیطی و همچنین استفاده براي برخی گیاهان گلخانه‌ای و یا محصولاتی که مصرف آب بالایی داشته صرفه اقتصادی داشته است.

استانداردهاي مورداستفاده براي تعیین کودهاي آهسته‌رهش:

با توجه به کمیته استانداردسازي اروپا رهاسازي عناصر غذایی از کودهاي آهسته‌رهش از طریق فرآیندهایی مانند انحلال، هیدرولیز، تخریب و... انجام می‌گیرد که در این فرآیند عناصر غذایی به فرم قابل‌دسترس گیاه تبدیل می‌شوند، درحالی‌که سرعت رهاسازي نسبت به کودهایی که حاوي عناصر غذایی آماده جذب هستند، آهسته‌تر صورت می‌گیرد. میزان رطوبت خاك و فعالیت زیستی ممکن است بر میزان رهاسازي اثر بگذارند. کمیته استانداردسازي اروپا براي توصیف کودهاي آهسته‌رهش سه شاخص زیر را در دماي زیر را در دمای ۲۵ پیشنهاد کردند:

- رهاسازی کمتر از ۱۵٪ در ۲۴ ساعت
- رهاسازی کمتر از ۷۵٪ در ۲۸ روز
- حداقل حدود ۷۵٪ رهاسازی در زمان تعیین‌شده باشد

همان‌طور که قبلاً اشاره شد هیدروژل‌ها از مونومرهای قطبی تهیه می‌شوند. یکی از چالش‌های مطرح هزینه تولید هیدروژل بوده که بر اساس مطالب فوق، سعی بر آن است تا از یک روش مناسب برای اصلاح پلیمرهای طبیعی بر پایه نشاسته با استفاده از نانوذرات در ماتریس این پلیمرهای ارزان‌قیمت استفاده گردد و درنتیجه می‌توان پوشش نانوکامپوزیتی با حداقل قیمت تولید کرد که به‌عنوان حاملی برای ترکیبات موردنیاز گیاهان به کار روند. با بارگذاری کودهای NPK (مهم‌ترین مواد مغذی که گیاهان بدون آن‌ها قادر به ادامه‌ی حیات نیستند، به‌عنوان عناصر ماکرو مغذی‌های اصلی (Macronutrient) شناخته می‌شوند که شامل: نیتروژن (N)، فسفر (P) و پتاسیم (K).است) در ساختار

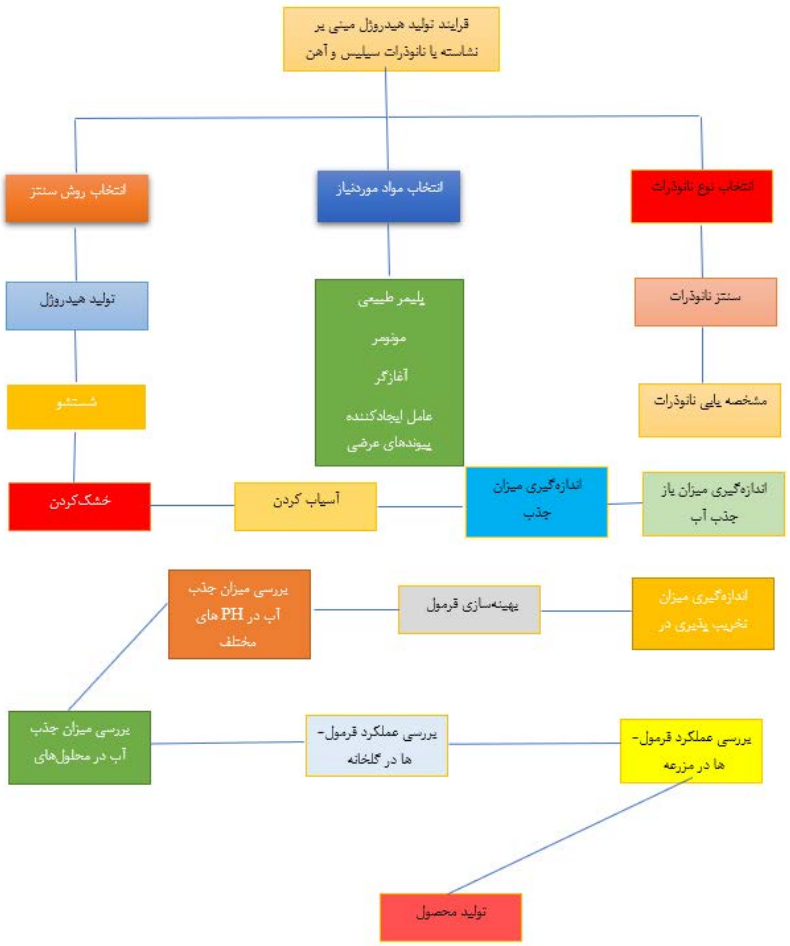
این نانوکامپوزیت‌های، کودهای آهسته‌رهش سنتز کرد.

اگر مستقیم از مونومر های آبدوست و پلیمرهای طبیعی برای تولید محصول استفاده شود محصول تولیدی خواص مکانیکی ضعیفی را دارا خواهد بود. به همین جهت برای بالا بردن خواص مکانیکی از نانو مواد استفاده میگردد تا خواص موردنظر را تقویت ببخشد.

یکی از مهمترین چالشها انتخاب پلیمرهای طبیعی می‌باشد. نشاسته یک پلیمر طبیعی فراوان است که در بسیاري از کشورها موجود بوده و یک منبع تجدیدپذیر، ازنظر اقتصادي مناسب و جذاب (از پلیمرهای طبیعی دیگر همچون کیتوسان[1]، سدیم آلژینات[2] و صمغ زانتان[3] قیمت کمتری دارد) که تهیه آن با واکنشگرهاي نسبتاً ارزان‌قیمت به‌آسانی انجام‌پذیر بوده است؛ همچنین داراي ظرفیت تورم بالا در آب است و یک جاذب پیوندي آمفیفیلیک است و براي انواع فرآیندها قابل‌استفاده است.

چالش بعدی پس از انتخاب پلیمر طبیعی(نشاسته)، تهیه نانوذرات می‌باشد.

در شرایط خشک و نیمه‌خشک ایران که بارندگی کم و اغلب خاک‌های زراعی آهکی است ترکیبات محلول عناصر ریزمغذی در خاک به‌شدت کاهش می‌یابد. و به طبع آن غذای مصرفی جامعه نیز دچار مشکل می‌شود. خاکهای زراعی کشور ایران به دلایلی از قبیل آهکی بودن خاک‌ها، بی‌کربناتِ[4] بودن آب آبیاری، پایین بودن مواد آلی و مصرف بی‌رویه کودهای فسفاتِ دچار کمبود شدید ریزمغذی‌ها به‌ویژه روی و آهن می‌باشند. با کاهش میزان رطوبت خاک تحرک عناصر در محلول خاک کاهش‌یافته و با توجه به محدودیت رشد ریشه، گیاه به‌طور مضاعفی با کمبود این عناصر در خاک مواجه خواهد شد. و همچنین نتایج



1 Chitosan
2 Sodium Alginate
3 Xanthan
4 Bicarbonate

تحقیقات محققان بیانگر آن است که مصرف کودهای ریزمغذی میتواند مقاومت گیاهان به تنش‌های محیطی نظیر خشکی و شوری را افزایش دهد. عملکرد و کیفیت گیاهانی که تحت تنشهای محیطی قرارگرفته‌اند، با تغذیه عناصر معدنی و تنظیم‌کننده‌های رشد و بهبود خواهد یافته و به‌طورکلی گزارش‌های متعددی مبنی براثر مثبت عناصر کم مصرف در تعدیل اثرات تنش وجود دارد.

با توجه به توضیحات بالا ایده مطرح‌شده تولید کودهای آهسته رهش NPK از نانوکامپوزیت پلیمری پایه نشاسته به همراه نانوذرات سلیسیم برای مقابله با تنش خشکی، شوری و همچنین نانوذرات آهن میباشد. در آخر الگوریتم زیر را میتوان برای تولید محصول تهیه کرد.

مطالب بالا توضیحات کلی درباره هیدروژل و همچنین اولین کاربرد این محصول در کشاورزی یا همان کودهای آهسته‌رهش می‌باشند. در ادامه به کاربرد دیگر هیدروژل در زمینه دارورسانی[1] مطالبی را گردآوری کردیم.

در سال‌های اخیر پیشرفت قابل‌توجهی در جهت رفع محدودیت‌های بالینی و دارویی هیدروژل‌ها در دارورسانی صورت گرفته است. اما همچنان چالش‌های اساسی نیز وجود دارند. هیدروژل ها به دلیل دارا بودن مقدار قابل‌توجهی آب، دارای انعطاف‌پذیری بسیار مشابه با بافت طبیعی بوده و به‌عنوان «مواد هوشمند» پاسخگو، هیدروژل‌ها می‌توانند سیستم‌های شیمیایی را در بربگیرند که با تحریک عوامل خارجی مانند تغییر pH امکان ترشح ترکیبات خاصی مانند گلوکز در محیط را ایجاد نماید.

همان‌گونه که قبلاً اشاره‌شده هیدروژل‌ها دارای کاربردهای بالینی و پزشکی در زمینه مهندسی بافت و پزشکی ترمیمی، تشخیص بیماری، بی‌حرکتی سلولی، جداسازی ملکول‌های زیستی یا سلول‌ها و تنظیم چسبندگی زیستی می‌باشد. هیدروژل ها به دلیل داشتن خواص فیزیکی منحصربه‌فرد در دارورسانی کاربرد بسیاری دارند؛ همچنین به دلیل ساختار بسیار متخلخل‌شان، آن‌ها را می‌توان با کنترل تراکم پیوندهای عرضی در ماتریس ژل، میزان تورم را تنظیم کرد. تخلخل به آن‌ها این اجازه را می‌دهد تا داروها در ماتریس ژل بارگیری شده و سپس با سرعتی که وابسته به ماهیت هیدروژل است آزاد کند. درواقع، مزایای هیدروژل ها در دارورسانی ممکن است عمدتاً فارماکوکینتیک (فارماکوکینتیک جنبه‌ای از علم داروشناسی بوده که به بررسی پارامترهایی چون فراهمی زیستی، کلیرانس، م تابولیسم، نیمه‌عمر، حجم توزیع و اثر عبور اوّل داروها می‌پردازد. اغلب فارماکوکینتیک به‌صورت مزدوج همراه با فارماکودینامیک مطالعه می‌شود. درواقع اولی اثر بدن بر دارو است و دومی اثر دارو بر بدن) می‌باشد زیرا یک فرمولاسیون تزریقی ایجادشده تا داروها به‌آرامی از بدن خارج گردد و اثرات دوز موضعی بالای دارو در بافت‌های اطراف تا مدت طولانی حفظ شود. خاصیت زیست سازگاری هیدروژل‌ها از طریق زیست‌تخریب‌پذیری یا انحلال ممکن است باعث می‌شود از مسیرهای آنزیمی، هیدرولیتیک و یا محیطی خارجی (به‌عنوان‌مثال دما یا میدان الکتریکی) طراحی‌شده خارج گردد؛ بنابراین، میزان تخریب بر اساس مقیاس زمان در دارورسانی نمی‌تواند رضایت‌بخش باشد. علاوه بر این، شکل هیدروژل‌ها تغییرپذیر بوده و می‌توانند با نوع سطح مورداستفاده تطبیق پیدا کنند.

خواص چسبندگی زیستی برخی از هیدروژل‌ها می‌تواند در بی‌حرکتی موضعی آن‌ها و یا استفاده از آن‌ها روی سطوح غیر افقی مفید باشد. این خاصیت دارای

1 drug delivery

محدودیت‌هایی نیز بوده که به دلیل داشتن مقاومت کششی کم، استفاده کم‌تری در تحمل باردارند و حتی می‌توانند به انحلال زودرس یا دور شدن هیدروژل از موضع هدف منجر شوند. این محدودیت ممکن است در بسیاری از کاربردهای معمول دارورسانی چندان مهم نباشد ولی امکان بروز مشکلاتی مربوط به خواص دارویی هیدروژل ها می‌باشد.

کمیت و همگنی بارگیری دارو در هیدروژل ها ممکن است محدود شود؛ به‌ویژه در مورد داروهای آب‌گریز که محتوای آبی زیاد و اندازه بزرگ منافذ در اکثر هیدروژل‌ها معمولاً به ترشح نسبتاً سریع دارو طی چند ساعت تا چند روز منجر می‌شود. حتی سهولت در استفاده از آن نیز می‌تواند مشکل‌ساز باشد. اگرچه برخی از هیدروژل‌ها برای تزریق بهتر بایستی تغییر شکل دهند، اما برخی دیگر بایستی به‌صورت ایمپلنت استفاده شوند. هر یک از این موارد به‌طور قابل‌توجهی استفاده عملی از درمان‌های دارویی بالینی مبتنی بر هیدروژل را محدود می‌کنند.

نتیجه‌گیری:

باتوجه به مطالب ذکرشده در بالا و استفاده از هیدروژل‌ها به‌منظور نگهداری و صرفه‌جویی آب و همچنین نقش سیلیسیم در کاهش اثرات تنش خشکی و شوری و همچنین نقش آهن در رشد گیاه که بیشتر در مناطقی با تنش آبی مشاهده می‌شود، ایده پیشنهادی شامل تولید نانوکامپوزیت پلیمری بر پایه نشاسته حاوی عناصر آهن و سیلیسیم برای به حداقل رساندن اثرات تنش خشکی و شوری می‌باشد. همچنین به‌صورت کلی اعتقاد بر این است که در برخی موارد کودهاي آهسته‌رهش نسبت به کودهاي معمولی برتري دارند. ازنقطه‌نظر بهبود بازیافت عناصر غذایی توسط گیاهان سه مزیت اصلی براي کودهاي آهسته‌رهش عنوان‌شده است: ۱-کاهش تلفات عناصر غذایی از طریق شستشو ۲-کاهش واکنش‌های شیمیایی و زیستی ۳-کاهش نیترات‌سازی و اتلاف نیتروژن از طریق تصعید گاز آمونیاك و تخریب نیترات‌ها. همچنین در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های قابل‌توجهی در استفاده از پلیمرهای قابل تورم در آب در زیست پزشکی به‌عنوان حامل‌های هدفمند برای رهایش دارو، پروتئین و عوامل رشد انجام‌گرفته است. در این میان ماهیت، اندازه حفره‌ها، پایداری و پاسخگویی آن‌ها به محرک‌های خارجی از مهم‌ترین رفتارهای این شبکه‌ها به شمار می‌روند. علاوه بر این، هیدروژل‌ها با فرآیندهای تخریب متفاوت و یا بخش‌های پاسخ‌دهنده محیطی ممکن است در بررسی این مسائل جنبشی کمک‌کننده باشند. نیاز به بهبود مستمر دارورسانی نه‌تنها در مولکول‌های آب‌گریز بلکه در مولکول‌های حساس‌تر همچون پروتئین‌ها، آنتی‌بادی‌ها یا نوکلئیک اسیدها به چشم می‌خورد که می‌توانند از طریق تعامل با ابزار دارورسانی هیدروژل به‌راحتی غیرفعال شده و یا حتی بازشوند. این امر در مورد هیدرو ژل‌هایی با اتصالات عرضی صدق می‌کند که در آن‌ها دامنه‌های هیدروفوبیک تشکیل‌شده در پلیمرهای حرارتی، پلیمرهای شبکه‌ای شده فیزیکی گروه عملکردی که برای تشکیل هیدروژل‌های ژل‌دار به‌طور کاذب استفاده می‌شوند. پیشرفت در هریک از این چالش‌ها یا همه آن‌ها می‌تواند پتانسیل دارورسانی مبتنی بر هیدروژل را برای دارورسانی موفقیت‌آمیز نسل بعدی داروهای طراحی‌شده با سرعت و موضع مطلوب

گسترش دهد.

به‌طورکلی اگر بخواهیم مزایای استفاده از هیدروژل به‌عنوان حامل در سامانه‌های دارورسانی کنترل‌شده را ذکر کنیم می‌توانیم پیامدهای زیر را مشاهده کنیم:

۱: کاهش تکرار مصرف دارو

۲: افزایش تأثیرگذاری دارو

۳: کاهش عوارض

۴: دقت در بهبود کارآیی با توجه به محرک موردنظر

منابع:

[1] Juan Carlos Quintanilla de Stéfano, Vanessa Abundis-Correa, Sergio Daniel Herrera-Flores and Alejandro J. Alvarez pH-Sensitive Starch-Based Hydrogels: Synthesis and Effect of Molecular Components on Drug Release Behavior Polymers 2020, 12, 1974; doi:10.3390/polym12091974

[2] Moharrami, P., Motamedi, E., Application of cellulose nanocrystals prepared from agricultural wastes for synthesis of starch-based hydrogel nanocomposites: Efficient and selective nanoadsorbent for removal of cationic dyes from water, Bioresource Technology (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.biortech. 2020.123661

[3] Enrica Caló, Vitaliy V. Khutoryanskiy Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products European Polymer Journal 65 (2015) 252–267 https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2014.11.024

[4] Motamedi E, Motesharezedeh B, Shirinfekr A, Samar SM, Synthesis and swelling behavior of environmentally friendly starch-based superabsorbent hydrogels reinforced with natural char nano/micro particles, Journal of Environmental Chemical Engineering (2019), doi: https://doi.org/10.1016/j.jece.2019.103583

[5] Chan Bai, Sufen Zhang, Lei Huang, Haiyan Wang, Wei Wang, Qingfu Ye Starch–based hydrogel loading with carbendazim for controlled–release and water absorption Carbohydrate Polymers 125 (2015) 376–383 http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.03.004

[6]J ane Ru Choi,1,2, Kar Wey Yong, Jean Yu Choi4 & Alistair C Cowie R ecent advances in photo–crosslinkable hydrogels for biomedical applications BioTechniques 66: 40–53 (January 2019) 10.2144/btn–2018–0083 doi.org/10.2144/btn–2018–0083

[7] Prathamesh M. Kharkar , Kristi L. Kiick and April M. Kloxin Designing degradable hydrogels for orthogonal control of cell microenvironments The Royal Society of Chemistry 2013 https://doi.org/10.1039/C3CS60040H

[8] J.P. Gong, Y. Katsuyama, T. Kurokawa, Y. Osada, Double–Network Hydrogels with Extremely High Mechanical Strength, Adv. Mater. 1158–1155)2003(15. doi:10.1002/ adma.200304907.

[9] G.R. Mahdavinia, M.J. ZohuriaanMehr, A. Pourjavadi, Modified Chitosan III, Superabsorbency, Salt– and pH–Sensitivity of Smart Ampholytic Hydrogels from Chitosan–gPAN, Polym. Adv. Technol. 180–173)2004(15. doi:10.1002/pat.408.