

واژه‌های کلیدی:

هیدروژل،
پلیمر طبیعی،
سنتز،
زیست پزشکی و محیط
زیست

پیشرفت‌های نوین در هیدروژل‌های مبتنی بر پلیمرهای طبیعی: از سنتز تا کاربرد و چشم‌اندازهای آینده در حوزه‌های زیست‌پزشکی، ریزاستخراج و محیط‌زیست

بیتا عابدی، میلاد غنی*، مرضیه کاویان
مازندران، دانشگاه مازندران، دانشکده شیمی، گروه شیمی تجزیه، آزمایشگاه جداسازی

چکیده ...

هیدروژل، شبکه‌ای از زنجیرهای پلیمری آب‌دوست است که گاهی به صورت ژل کلوئیدی یافت می‌شود که در آن آب، فاز پخش‌شونده است. هیدروژل ساختار سه‌بعدی از زنجیرهای پلیمری است که توسط پیوندهای عرضی تشکیل شبکه داده است. به دلیل حضور پیوندهای عرضی ذاتی، تمامیت ساختاری شبکه آب-ژل در آب، تجزیه و تخریب نمی‌شود و بسته به ساختار، نوع و درجه پیوند عرضی، پایداری هیدروژل در محیط‌های فیزیولوژی حفظ می‌شود. هیدروژل‌ها، به دلیل زیست‌سازگاری، قابلیت تجزیه‌پذیری زیستی و چند کاربردی بودن چشمگیر خود، توجه گسترده‌ای را در حوزه‌های ریزاستخراج، شیمی تجزیه، زیست‌پزشکی و صنعتی جلب کرده‌اند. در میان انواع گوناگون هیدروژل‌ها، نمونه‌های مبتنی بر پلیمرهای طبیعی به دلیل زیست‌سازگاری ذاتی و پایداری زیست‌محیطی خود، جایگاه ویژه‌ای یافته‌اند. این مقاله، نوآوری‌های پیشرو در زمینه سنتز و کاربرد هیدروژل‌های مبتنی بر پلیمرهای طبیعی را مورد بررسی قرار می‌دهد. پلیمرهای طبیعی مانند نشاسته، کیتوسان، آلژینات، لیگنین و کاراگینان از نظر ویژگی‌های ساختاری منحصربه‌فرد، سازوکارهای ژل‌شدن و تأثیر چشمگیر عوامل شبکه‌ای‌کننده بر عملکرد آن‌ها، مورد بررسی قرار گرفته‌اند. کاربردهای گوناگون این هیدروژل‌ها در حوزه‌هایی مانند مهندسی بافت، رهایش کنترل‌شده دارو، ترمیم زخم و پالایش محیط‌زیست به‌طور انتقادی ارزیابی شده است. با ترکیب یافته‌های اخیر و روندهای نوظهور، این مقاله می‌کوشد چشم‌اندازی روشن از آینده ترسیم کرده و الهام‌بخش پژوهش‌ها و نوآوری‌های بعدی در جهت بهره‌گیری کامل از ظرفیت این مواد زیستی پایدار باشد.

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

m.ghani@umz.ac.ir

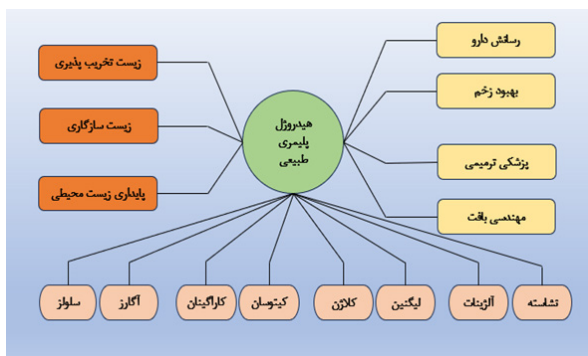
۱ مقدمه

هیدروژل‌ها که با ساختار دوفازی منحصربه‌فرد خود شناخته می‌شوند، از ماتریس جامد با فاز مایع درون‌شبکه‌ای، عمدتاً شامل آب، تشکیل شده‌اند. میزان بالای آب در ساختار هیدروژل‌ها، در کنار شبکه متخلخل آن‌ها، امکان جذب و نگهداری حجم قابل‌توجهی از آب را فراهم می‌سازد و خصوصیات متمایزی همچون کشسانی بالا، گرانی و قابل‌توجه و واکنش‌پذیری نسبت به محرک‌های محیطی به آن‌ها می‌بخشد [۱]. این ویژگی‌های برجسته، هیدروژل‌ها را در صدر علم مواد قرار داده و کاربردهای متنوعی در حوزه‌هایی مانند کشاورزی، بهداشت و درمان، پالایش محیط زیست و فرایندهای صنعتی برای آن‌ها فراهم ساخته است [۲]. به‌طور سنتی، پلیمرهای سنتزی مانند پلی‌اکریلیک‌اسیدها، پلی‌وینیل‌پیرولیدون، پلی‌وینیل‌الکل و پلی‌اتیلن‌گلیکول برای توسعه هیدروژل‌ها به دلیل فرایندپذیری و مقیاس‌پذیری صنعتی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. هیدروژل‌های مبتنی بر پلیمرهای سنتزی، مزایای قابل‌توجهی در تصفیه شیمیایی و تولید در مقیاس بزرگ از خود نشان داده‌اند؛ با این حال، فقدان فعالیت زیستی و قابلیت تجزیه‌پذیری آن‌ها مشکلات زیست‌محیطی قابل‌توجهی ایجاد می‌کند [۳]. ماندگاری آن‌ها در سامانه‌های زیستی به آلودگی محیطی کمک می‌کند و این موضوع، آن‌ها را برای کاربردهای زیست‌پزشکی که بر سازگاری با محیط زیست و پایداری تمرکز دارند، کمتر مطلوب می‌سازد. در مقابل، هیدروژل‌های مبتنی بر پلیمرهای طبیعی، به‌عنوان جایگزینی دوستدار محیط‌زیست مطرح شده‌اند، زیرا دارای قابلیت تجزیه‌پذیری زیستی ذاتی، زیست‌سازگاری و فراوانی طبیعی هستند [۴]. پلیمرهایی که از کلاژن، فیبرین، آگارز، کیتوسان، ژلاتین و آلژینات سدیم مشتق شده‌اند، از جمله نامزدهای پیشرو برای ایجاد هیدروژل‌ها به‌شمار می‌روند که نه تنها دوستدار محیط‌زیست هستند، بلکه برای کاربرد مستقیم در سامانه‌های زیستی نیز مناسب هستند. این هیدروژل‌ها، می‌توانند از الیاف طبیعی متنوعی مانند چوب، پنبه، بامبو و حتی ضایعات کشاورزی مانند کاکل ذرت و باگاس، تأمین شوند و بدین ترتیب، منابع کافی و پایدار برای مواد اولیه فراهم می‌سازند [۵]. طبقه‌بندی هیدروژل‌های مبتنی بر پلیمر و روش‌های مختلف آماده‌سازی آن‌ها در شکل ۱ نشان داده شده است. خاصیت آب‌دوستی این پلیمرها منجر به تشکیل ساختارهای سه‌بعدی شبکه‌ای شده است که قادر به جذب آب هستند و شبکه‌هایی با ظرفیت تورم بالا ایجاد می‌کنند. این توانایی در نگهداری آب، عمدتاً ناشی از حفره‌های بهم پیوسته و زنجیره‌های آب‌دوست است که امکان

تورم و جمع‌شدگی هیدروژل‌ها را در پاسخ به عوامل محیطی مانند pH، قدرت یونی و دما فراهم می‌سازد [۶]. علاوه بر این، ویژگی‌های مکانیکی هیدروژل‌ها، از جمله کشسانی و پایداری آن‌ها، آن‌ها را به نامزدهای ایده آل برای کاربرد در حوزه‌های مختلف، از حفظ رطوبت خاک در کشاورزی تا دستگاه‌های پیشرفته زیست‌پزشکی، تبدیل کرده است [۷]. هیدروژل‌ها، بر اساس سازوکار شبکه‌سازی، به دو دسته شیمیایی و فیزیکی طبقه‌بندی می‌شوند. هیدروژل‌های شیمیایی که از طریق پیوندهای کووالانسی دائمی شکل می‌گیرند، پایداری و استحکام مکانیکی بالاتری ارائه می‌دهند، در حالی که هیدروژل‌های فیزیکی که توسط نیروهای غیرکووالانسی کنار هم نگه داشته شده‌اند، رفتار تورم برگشت‌پذیر دارند و آن‌ها را برای کاربردهای پویا مناسب می‌سازند [۸]. از زمان معرفی هیدروژل‌های شبکه‌ای توسط ویشترل (Wichterle) و لیم (Lim) در دهه ۱۹۶۰ که در ابتدا با استفاده از پلیمرهای سنتزی توسعه یافتند، گرایش به توسعه هیدروژل‌ها با پلیمرهای طبیعی به‌طور فزاینده‌ای افزایش یافته است [۹]. یاناس (Yannas) و همکاران که موفق به سنتز هیدروژل‌های مبتنی بر کلاژن برای کاربردهای ترمیم زخم شدند، پتانسیل عظیم پلیمرهای طبیعی در حوزه زیست‌پزشکی را نشان داد [۱۰]. موفقیت آن‌ها، بستر را برای تحقیقات بیشتر بر روی هیدروژل‌های تجزیه‌پذیر و زیست‌سازگار فراهم کرد و علاقه به کشف پلیمرهای طبیعی جدید برای نوآوری‌های زیست‌پزشکی را برانگیخت. از آنجایی که هیدروژل‌ها از جمله ترکیبات پرکاربرد در حوزه‌های مختلف علوم هستند، در ادامه به بررسی روش‌های آماده‌سازی آن‌ها، خواهیم پرداخت.

۲ روش‌های آماده‌سازی هیدروژل‌های مبتنی بر پلیمرهای طبیعی

هیدروژل‌ها، بر اساس روش ایجاد ساختار شبکه‌ای که زنجیره‌های



شکل ۱ طبقه‌بندی هیدروژل‌ها بر اساس زیست‌تخریب‌پذیری و مروری بر روش‌های تهیه آن‌ها.

صورت عدم تصفیه مناسب، خطر سمیت وجود داشته و می‌تواند کارایی و ایمنی آن‌ها را محدود کند.

۲-۱-۲ آماده‌سازی از طریق تبلور

هیدروژل‌هایی که از طریق تبلور سنتز می‌شوند، بر شبکه‌سازی یونی برگشت‌پذیر تکیه دارند و جایگزینی ایمن‌تر برای روش‌های شبکه‌سازی کووالانسی که ممکن است شامل مواد شیمیایی سمی باشند، ارائه می‌دهند. این روش، زیست‌سازگاری بهبودیافته‌ای فراهم می‌کند و آن را برای کاربردهای زیست‌پزشکی مطلوب‌تر می‌سازد. این رویکرد، راهبرد امیدوارکننده‌ای برای طراحی سامانه‌های پیشرفته رهایش دارو ارائه می‌دهد. با وجود مزایای حذف شبکه‌کننده‌های سمی، روش تبلور با دشواری دستیابی به تشکیل یکنواخت و ثابت بلورها مواجه است که می‌تواند بر یکپارچگی ساختاری هیدروژل تأثیر گذاشته و عملکرد آن را در محیط‌های پر تقاضا، محدود کند. علاوه بر این، هیدروژل‌های تولیدشده از طریق تبلور، اغلب استحکام مکانیکی محدودی دارند که کاربرد آن‌ها در محیط‌هایی با نیاز به پایداری بالا را محدود می‌سازد.

۲-۱-۳ آماده‌سازی از طریق پیوند هیدروژنی

پیوندهای هیدروژنی به‌عنوان نیروهای بین‌مولکولی اصلی در هیدروژل‌های شبکه‌شده فیزیکی، عمل می‌کنند و شبکه پلیمری را از طریق تعامل بین اتم‌های هیدروژن و اتم‌های الکترون‌کشان، مانند اکسیژن یا نیتروژن در زنجیره‌های پلیمری تثبیت می‌کنند [۱۶]. با این حال، هیدروژل‌هایی که توسط پیوند هیدروژنی تثبیت می‌شوند، اغلب با چالش‌هایی مانند پایداری محدود و استحکام مکانیکی ناکافی مواجه هستند.

۲-۲ روش‌های پیوند عرضی شیمیایی

روش‌های پیوند عرضی شیمیایی، شامل ایجاد پیوندهای کووالانسی بین زنجیره‌های پلیمری با استفاده از عوامل پیونددهنده یا انجام واکنش‌های شیمیایی هستند. این روش، موجب افزایش استحکام مکانیکی و پایداری حرارتی ماده، می‌شود. پیونددهنده‌های متداول مانند گلو تارآلدئید، اسیدسیتریک یا اپی‌کلروهیدرین در سنتز هیدروژل‌ها برای کاربردهایی در پزشکی، تصفیه آب و فناوری‌های جداسازی استفاده می‌شود [۱۷]. با این حال، چالش‌هایی همچون سمیت، نگرانی‌های زیست‌محیطی و دشواری در کنترل دقیق چگالی پیوند عرضی از محدودیت‌های این روش به‌شمار می‌آیند.

پلیمری را به هم متصل می‌کند، به سه نوع فیزیکی، شیمیایی یا شبکه‌ای شده با تابش، تقسیم‌بندی می‌شوند. هیدروژل‌های فیزیکی، بر تعاملات برگشت‌پذیر مانند پیوندهای هیدروژنی یا نیروهای یونی تکیه دارند، که آن‌ها را برای کاربردهای پاسخگو به محرک (از قبیل حسگرها)، ایده‌آل می‌سازد. اما اغلب، منجر به کاهش استحکام مکانیکی می‌شوند [۱۱]. هیدروژل‌های شیمیایی که از طریق پیوندهای کووالانسی شکل می‌گیرند، دوام بالا و ویژگی‌های قابل تنظیم ارائه می‌دهند، اما ممکن است شامل شبکه‌کننده‌های با سمیت سلولی باشند [۱۲]. هیدروژل‌های شبکه‌ای شده با تابش، از تابش پراثری برای ضدعفونی کردن بدون مواد افزودنی استفاده می‌کنند و تعادل میان زیست‌سازگاری و پیچیدگی تولید را فراهم می‌سازند [۱۳]. هر یک از این روش‌ها، مزایا و چالش‌های خاص خود را دارند و امکان طراحی هیدروژل‌هایی که برای کاربردهای زیست‌پزشکی، محیط زیستی و صنعتی بهینه شده‌اند، فراهم می‌کنند.

۲-۱-۴ آماده‌سازی با روش‌های شبکه‌سازی فیزیکی

هیدروژل‌های فیزیکی، می‌توانند از طریق خود ساماندهی شکل بگیرند؛ فرایندی که در آن، مولکول‌های پلیمری به‌طور خودبه‌خود در ساختارهای پایدار، سازماندهی می‌شوند. این کار از طریق تعاملات غیرکووالانسی مانند پیوندهای هیدروژنی، نیروهای واندروالس، تعاملات آب‌گریزی یا نیروهای الکترواستاتیک انجام می‌شود. این روش، مزیت‌های فراوانی دارد؛ زیرا نیاز به محرک‌های خارجی، افزودنی‌های شیمیایی یا شرایط پردازش سخت را از بین می‌برد و زیست‌سازگاری و سادگی ساخت هیدروژل را افزایش می‌دهد. با این حال، وابستگی آن‌ها به عوامل محیطی خاص مانند pH، دما یا قدرت یونی می‌تواند در دستیابی به تکرارپذیری و پایداری در شرایط فیزیولوژیکی، چالش ایجاد کند [۱۴].

۲-۱-۱ آماده‌سازی از طریق گذار محلول‌ژل با اسیدی شدن

این روش، توزیع یکنواخت پلی‌الکتروولیت‌هایی با بارهای مخالف را تسهیل می‌کند که به جلوگیری از رسوب کردن در طول شکل‌گیری هیدروژل کمک کرده و ساختاری پایدار و همگن‌تر را فراهم می‌سازد [۱۵]. اگر چه این روش منجر به هیدروژل‌های بسیار پایدار با ویژگی‌های مکانیکی عالی می‌شود، اما نیاز به کنترل دقیق شرایط مانند pH و قدرت یونی برای دستیابی به ژل شدن دارد. علاوه بر این، حذف دقیق هرگونه حلال یا واکنشگر باقی‌مانده برای تضمین زیست‌سازگاری و ایمنی هیدروژل‌ها در کاربردهای زیست‌پزشکی حیاتی است. در

۱-۲-۲ روش‌های شبکه دوگانه

هیدروژل‌های شبکه دوگانه، از دو شبکه پلیمری درهم نفوذکننده تشکیل شده‌اند، که در آن، یک پلیمر به شدت شبکه شده است و استحکام را فراهم می‌کند، در حالی که پلیمر دیگر، انعطاف پذیرتر بوده و سفتی و مقاومت را ایجاد می‌کند [۱۸]. مطالعات اخیر، نشان داده‌اند که هیدروژل‌های شبکه دوگانه، می‌توانند ترکیب‌های مختلفی از سازوکارهای ساخت را در خود جای دهند، که از آن جمله می‌توان به شبکه‌سازی شیمیایی دوگانه یا ترکیبی از شبکه‌سازی شیمیایی و فیزیکی، که انعطاف‌پذیری در طراحی مواد را فراهم می‌کند، اشاره کرد. با این حال، سنتز این هیدروژل‌ها اغلب نیازمند فرایندهای پیچیده و چندمرحله‌ای است.

۲-۲-۲ آماده‌سازی از طریق واکنش پیوندی با شیف باز

واکنش پیوند شیف باز، روشی برای سنتز هیدروژل‌ها با ویژگی‌های برجسته است که از طریق تشکیل پیوند ایمین، بین پلیمرهایی با گروه‌های آمین و آلدهید انجام می‌شود. این پیوندهای ایمین، هرچند برگشت‌پذیر هستند، توانایی منحصر به فرد خودترمیمی را فراهم کرده و هیدروژل‌ها را قادر می‌سازند تا به تغییرات محیطی مانند pH سازگار شوند [۱۹]. با این حال، لازم است توجه شود که پیوند ایمین، دائمی نیست و طبیعت برگشت‌پذیر آن، عامل کلیدی در ویژگی‌های دینامیک هیدروژل‌های پیوند شیف محسوب می‌شود. با وجود این مزایا، استحکام مکانیکی و پایداری این هیدروژل‌ها در شرایط فیزیولوژیکی ممکن است محدود باشد. علاوه بر این، شرایط واکنش مانند pH و غلظت واکنشگرها باید با دقت کنترل شوند تا نتایج یکنواخت حاصل شود، که این امر چالش‌هایی برای تکرارپذیری و مقیاس‌پذیری در کاربردهای عملی ایجاد می‌کند.

۲-۳ شبکه‌سازی با تابش

شبکه‌سازی با تابش، روشی مؤثر برای سنتز هیدروژل‌ها از پلیمرهای طبیعی است که از تابش پراثری مانند اشعه گاما، پرتو الکترونی یا پرتو ایکس برای القای شبکه‌سازی استفاده می‌کند. این فرایند، نیاز به شبکه‌کننده‌های شیمیایی را از بین می‌برد و بدین ترتیب، زیست‌سازگاری را افزایش داده و سمیت بالقوه را کاهش می‌دهد. تابش، رادیکال‌های آزاد در زنجیره‌های پلیمری ایجاد می‌کند. سپس، پیوندهای کووالانسی تشکیل داده و ساختار شبکه‌ای پایدار ایجاد می‌شود. اما، این روش نیازمند تجهیزات پیشرفته، رعایت دقیق نکات ایمنی و مهارت برای استفاده ایمن از تابش پراثری است. دستیابی به درجه مطلوب شبکه‌سازی، همچنان چالشی است، زیرا مستقیماً بر استحکام

مکانیکی، ظرفیت تورم و دوام هیدروژل تأثیر گذاشته و کاربرد گسترده آن در برخی حوزه‌ها را محدود می‌سازد.

۳ انواع هیدروژل‌های مبتنی بر پلیمرهای طبیعی

هیدروژل‌های مبتنی بر پلیمرهای طبیعی، موادی چندکاره هستند که از منابع تجدیدپذیر به دست می‌آیند و به دلیل زیست‌سازگاری، قابلیت تجزیه‌پذیری زیستی و ظرفیت بالای نگهداری آب، شناخته می‌شوند. در میان پلیمرهای طبیعی پرکاربرد، لیگنین موجب افزایش استحکام ساختاری و ایجاد خواص ضد اکسایش می‌شود، در حالی که نشاسته به بهبود استحکام ژل و تجزیه‌پذیری آن کمک می‌کند. آلزینات که از جلبک دریایی استخراج می‌شود، دارای ویژگی‌های ژل‌شوندگی عالی و حساسیت یونی است. کاراگینان، پلیمر طبیعی دیگری، حاصل از جلبک که ژل‌شوندگی برگشت‌پذیر حرارتی و پایداری مکانیکی مطلوبی را ایجاد می‌کند. کیتوسان که از کیتین به دست می‌آید، با داشتن خاصیت ضد میکروبی و حساسیت به pH، گزینه‌ای مناسب برای کاربردهای زیست‌پزشکی و محیط‌زیستی محسوب می‌شود.

۳-۱ هیدروژل‌های مبتنی بر لیگنین

گیاهان لیگنوسلولزی، به‌طور طبیعی دارای دیواره‌های سلولزی‌ای هستند که از سه جزء اصلی تشکیل شده‌اند و در میان آن‌ها، لیگنین، دومین پلیمر گیاهی فراوان در کره زمین به شمار می‌آید. این ماده، پلیمری با وزن مولکولی بالا است که از واحدهای فنیل پروپانول ساخته شده است [۲۰]. از طریق اصلاح مسیرهای زیست سنتزی ژنی و تنوع ژنتیکی در گیاهان انژری‌زا، می‌توان منابع لیگنین با ویژگی‌های اختصاصی برای تولید ترکیبات جانبی، طراحی کرد. همچنین، تغییر گروه‌های هیدروکسیل لیگنین باعث بهبود چشمگیر عملکرد چندسازه‌های زیستی حاصل از آن شده است. به دلیل ویژگی‌های طبیعی همچون غیرسمی بودن، سازگاری زیستی، تجزیه‌پذیری آنزیمی و سازگاری با محیط زیست، لیگنین به‌طور گسترده در تولید مواد با ارزش مورد استفاده قرار گرفته است. استحکام کششی، یکی از ویژگی‌های کلیدی هیدروژل‌های لیگنینی است که مقدار آن، به درصد لیگنین موجود در هیدروژل‌های لیگنوسلولزی بستگی دارد. این استحکام، عمدتاً از پیوندهای هیدروژنی بین سلولز و لیگنین ناشی می‌شود.

۳-۲ هیدروژل‌های مبتنی بر نشاسته

نشاسته، که عمدتاً در کلروپلاست‌های برگ‌های سبز و

را به خود جلب کرده‌اند؛ چراکه علوم مواد آزمایشگاهی، زیست‌شناسی و فناوری نانو را تجمیع و رابطه‌ای جذاب میان آن‌ها تشکیل می‌دهند. فناوری بر پایه‌ی زیست‌پلیمرها، ارزان‌قیمت بوده و روش تولید آن‌ها بسیار ساده است. ترکیب پلیمرها با مواد نانوکربن برای تهیه‌ی حسگرهای شیمیایی به دلیل سازگاری عالی با محیط‌زیست، حساسیت و دقت بالا، زمینه‌های زیادی را برای تحقیق و پژوهش باز می‌کند. یکی از این مواد زیست‌پلیمری، آلژینات (Alginate Acid) نامیده می‌شود که از ترکیب موجود در دیواره‌ی سلولی جلبک‌های قهوه‌ای موجود در سواحل سردسیر و در فاصله میان جزر و مد دریا دیده به وجود می‌آید. جلبک دریایی در سطح بین‌المللی برای فراوری آلژینات سدیم خام، برداشت می‌شود. بسته به نوع جلبک دریایی، ساختارهای مختلف شیمیایی را می‌توان در هر گیاهی پیدا و استخراج کرد. اسیدآلژینیک برای اولین بار توسط استنفورد، در سال ۱۸۸۱ کشف شد و اولین اختراع ثبت‌شده در مورد گرفتن آلژینات از جلبک‌ها در سال ۱۹۳۰ منتشر شد.

۳-۵ هیدروژل‌های مبتنی بر کیتوسان

کیتوسان، پلی‌ساکارید خطی و نیمه‌کاتیونی است که از کیتین دریایی به دست می‌آید. برخلاف بسیاری از پلیمرها، کیتوسان بار مثبت دارد که ناشی از پروتون‌دار شدن گروه‌های ضعیف بازی در آمین‌های اولیه آن است و این ویژگی، خواص منحصر به فردی به آن می‌دهد و امکان اصلاحات شیمیایی را فراهم می‌کند. این پلی‌ساکارید، دارای ویژگی‌های مفیدی مانند زیست‌تخریب‌پذیری، غیرسمی بودن و زیست‌سازگاری است. کیتوسان از طریق آب‌کافت قلیایی کیتین (یکی از فراوان‌ترین پلی‌ساکاریدهای آمینه طبیعی) تولید می‌شود که منبع آن دیواره سلولی قارچ‌ها و همچنین اسکلت خارجی سخت پوستان و حشرات است [۲۴].

۴ کاربردهای هیدروژل‌های مبتنی بر پلیمر طبیعی

هیدروژل‌های مبتنی بر پلیمر طبیعی در حوزه‌های زیست‌پزشکی و محیط‌زیستی کاربردهای گسترده‌ای دارند. در کاربردهای زیست‌پزشکی، آن‌ها برای بهبود زخم، رسانش دارو و مهندسی بافت به کار گرفته می‌شوند، در حالی که در کاربردهای محیط‌زیستی، به عنوان جاذب‌های مؤثر برای حذف آلاینده‌ها و تصفیه آب استفاده می‌شوند.

۴-۱ کاربردهای زیست‌پزشکی

هیدروژل‌های مبتنی بر پلیمر طبیعی، به دلیل ویژگی‌های قابل‌تنظیم و زیست‌سازگاری، توجه زیادی در کاربردهای

آمیلوپلاست‌های دانه‌ها، حبوبات و غده‌ها ذخیره می‌شود، فراوان‌ترین کربوهیدرات ذخیره‌ای در گیاهان به‌شمار می‌رود. از نظر شیمیایی، نشاسته پلی‌ساکاریدی است که از واحدهای متعدد مونوساکاریدی یا گلوکز تشکیل شده و ساختار آن عمدتاً شامل دو جز اصلی، آمیلوز و آمیلوپکتین است [۲۱]. نشاسته‌های غنی از گروه‌های هیدروکسیل توانایی بالایی در تشکیل سریع هیدروژل دارند. هیدروژل‌های پایه نشاسته از مزایای متعددی از جمله ظرفیت بالای نگهداشت آب، پیونددهی مؤثر در محیط‌های آبی، فراوانی و تجدیدپذیری منابع، سهولت آماده‌سازی با استفاده از واکنشگرهای کم‌هزینه و مقرون‌به‌صرفه بودن، برخوردار هستند. افزون بر این، خاصیت زیست‌تخریب‌پذیری نشاسته، آن را به گزینه‌ای مطلوب برای جایگزینی پلیمرهای سنتزی تبدیل کرده است.

۳-۳ هیدروژل‌های مبتنی بر کاراگینان

هیدروژل‌های مشتق‌شده از پلیمر کاراگینان، از جلبک‌های قرمز دریایی به دست می‌آیند. کاراگینان‌ها، بر اساس تعداد و موقعیت گروه‌های سولفات به سه نوع اصلی کاپا (κ)، ایوتا (ι) و لامبدا (λ) تقسیم می‌شوند؛ با این حال، تنها دو نوع کاپا و ایوتا به دلیل ویژگی‌های مطلوب در تشکیل ژل، مورد استفاده قرار می‌گیرند. به عنوان پلی‌ساکاریدهای طبیعی، کاراگینان‌ها در آب حل شده و محلول‌هایی با گرانیوی بالا ایجاد می‌کنند. ویژگی‌های برجسته کاراگینان، از جمله زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، ظرفیت بالای جذب آب و استحکام مکانیکی، آن را به گزینه‌ای پرکاربرد برای افزودنی‌های غلیظ‌کننده، پایدارکننده و عامل پیونددهنده تبدیل کرده است [۲۲].

۳-۴ هیدروژل‌های مبتنی بر آلژینات

آلژینات، به دسته‌ای از پلی‌ساکاریدهای خطی اشاره دارد که شامل نمک‌های آلژینات و اسیدآلژینیک می‌شوند. آلژینات، پلیمر آنیونی طبیعی است که معمولاً از جلبک قهوه‌ای استخراج می‌شود و به دلیل زیست‌سازگاری، غیرسمی بودن و هزینه نسبتاً پایین، در کاربردهای متنوع، مطالعه و استفاده شده است [۲۳]. همانگونه که اشاره شد، آلژینات، زیست‌پلیمر تولیدشده از منابع تجدیدپذیر است که در زمینه‌های تخصصی و علمی از جمله دندان‌پزشکی، دندان‌سازی و صنایع کاربردی، بسیار مورد توجه قرار گرفته است. مواد مبتنی بر بیوپلیمرها، به دلیل قابلیت تخریب و تجزیه‌پذیری توسط عوامل محیطی در طبیعت، به عنوان جایگزین مناسبی برای مواد غیرتخریب‌پذیر سنتی مانند پلاستیک شناخته می‌شوند. امروزه زیست‌پلیمرها، توجه ویژه‌ای

را جذب کرده و تبادل اکسیژن در ناحیه آسیب دیده را بهبود بخشند. با افزودن فاکتورهای رشد، هیدروژل‌های کاراگینان، می‌توانند به‌طور زیستی تقویت شوند تا درد را کاهش داده، ترمیم را تسریع کنند و از عفونت زخم جلوگیری کنند. آلژینات، به‌دلیل ظرفیت بالای جذب آب، یکی از مؤثرترین پانسمان‌های زخم محسوب می‌شود. این ماده، محیط زخم را مرطوب نگه می‌دارد، از هدر رفتن بیش از حد مایعات جلوگیری کرده و خطر عفونت باکتریایی را کاهش می‌دهد.

۴-۱-۳ درمان سرطان

این هیدروژل‌ها، به‌عنوان حامل‌های مؤثر داروها و پروتئین‌ها عمل کرده و امکان رهاسازی کنترل‌شده و پایدار داروها در طول زمان طولانی را فراهم می‌کنند. آن‌ها، پتانسیل بالایی در درمان‌های هدفمند برای کاربردهای زیستی مختلف نشان داده‌اند. وانگ و همکاران، هیدروژل زیست‌سازگار ید-نشاسته-آلژینات را به‌طور ویژه برای درمان نورگرمایی تومور که روشی حداقل تهاجمی و بسیار مؤثر در درمان سرطان است، توسعه دادند. اجزای زیست‌تخریب‌پذیر و ایمن این هیدروژل، همراه با توان گرمایی نورگرمایی قوی ناشی از کروموفور ید-نشاسته، به زیست‌سازگاری آن کمک کردند. مطالعات نشان داد که هیدروژل ید-نشاسته-آلژینات، رشد تومور را در موش‌ها پس از درمان نورگرمایی به‌طور قابل توجهی مهار کرد و در گروه درمان‌شده با هیدروژل، دو هفته پس از درمان، هیچ بازگشتی از تومور مشاهده نشد که نشان‌دهنده توانایی عالی هیدروژل در درمان نورگرمایی است [۲۶].

۴-۱-۴ ژن درمانی

به‌دلیل ویژگی‌های منحصربه‌فردی مانند محتوای بالای آب، خواص مکانیکی قابل تنظیم و زیست‌سازگاری، هیدروژل‌ها به‌عنوان سامانه‌های انتقال ژن در ژن درمانی قابلیت بالایی دارند. این شبکه‌های پلیمری سه‌بعدی قادرند اسیدهای نوکلئیک مانند DNA یا RNA و ابزارهای ویرایش ژن را درون خود محصور و محافظت کنند تا توزیع کنترل‌شده و پایدار به سلول‌های هدف انجام شود. هیدروژل‌ها، جذب سلولی را افزایش داده و محیطی مشابه بستر خارج سلولی فراهم می‌کنند که بیان ژن را تقویت می‌کند. این امر، با رهاسازی کنترل‌شده هیدروژل‌های پاسخگو به محرک‌ها در واکنش به عوامل محیطی مختلف، کارایی درمان را بهبود می‌بخشد.

۴-۱-۵ مهندسی بافت

فعالیت زیستی و توانایی هیدروژل‌ها در شبیه‌سازی بستر خارج

زیست‌پزشکی به خود جلب کرده‌اند. در رسانش دارو، آن‌ها آزادسازی کنترل‌شده و پایدار عوامل درمانی را فراهم می‌کنند که موجب افزایش اثربخشی درمان و کاهش عوارض جانبی می‌شود. برای بهبود زخم، ظرفیت بالای نگه‌داری آب و ساختار متخلخل هیدروژل‌ها محیط مرطوبی ایجاد می‌کنند که تکثیر سلول و بازسازی بافت را تسهیل می‌کند. هیدروژل‌ها، همچنین در درمان سرطان مورد بررسی قرار می‌گیرند و به‌عنوان حامل داروهای ضدسرطان یا ژل‌های تزریقی برای درمان موضعی عمل می‌کنند. در ژن درمانی، آن‌ها انتقال ایمن و مؤثر مواد ژنتیکی به سلول‌های هدف را تسهیل می‌کنند. علاوه بر این، هیدروژل‌ها در مهندسی بافت، نقش مهمی ایفا می‌کنند، زیرا به‌عنوان داربست‌هایی که بستر خارج سلولی را شبیه‌سازی می‌کنند، از رشد سلول و توسعه بافت پشتیبانی می‌کنند.

۴-۱-۱ رسانش دارو

اکثر هیدروژل‌های کیتوسان، خاصیت زیست‌سازگاری عالی ذاتی کیتوسان را حفظ می‌کنند. علاوه بر این، ویژگی‌های چشمگیر آن‌ها، امکان استفاده گسترده در حوزه زیست‌پزشکی را فراهم می‌کند. لیگنین نیز به‌طور گسترده‌ای، مطالعه شده است تا قابلیت هیدروژل‌های مبتنی بر لیگنین به‌عنوان سامانه‌های رسانش دارو، به‌دلیل ترکیب شیمیایی، پاسخ‌پذیری به محرک‌ها، سمیت پایین، زیست‌سازگاری و فعالیت‌های ضداکسایشی و ضدباکتریایی، مورد استفاده قرار گیرد. هیدروژل‌ها، می‌توانند گزینه‌ای نوآورانه برای صنعت داروسازی باشند، زیرا میزان ازدست‌رفتن دارو در معده را کاهش داده و درعین حال امکان انتقال دارو به روده را فراهم می‌کنند. توسعه هیدروژل‌ها برای سامانه‌های رسانش دارو، با استفاده از لیگنوسولفونات، می‌تواند سهم قابل توجهی در استفاده ثانویه از ضایعات صنعت کاغذ داشته‌باشد [۲۵].

۴-۱-۲ بهبود زخم

در سال‌های اخیر، هیدروژل‌ها از نقش سنتی خود به‌عنوان پانسمان زخم، به قالب‌های بازسازی‌کننده پیشرفته تبدیل شده‌اند و در ترمیم سوختگی‌ها و ضایعات پوستی، بهبود بسته‌شدن زخم و بازسازی بافت، کمک می‌کنند. برای تسهیل بسته‌شدن زخم، کاهش هزینه‌ها و تسریع روند بهبود، نیاز به توسعه مواد مراقبت از زخم بیشتری وجود دارد. هیدروژل‌های مبتنی بر زیست‌پلیمر، مانند هیدروژل‌های کاراگینان، به‌دلیل زیست‌سازگاری عالی خود، به‌عنوان گزینه‌های مؤثر در مراقبت از زخم مطرح هستند. این هیدروژل‌ها، می‌توانند محیطی مرطوب و قابل‌انعطاف برای سلول‌ها ایجاد کنند، ترشحات زخم

ارائه می‌دهند و کشاورزی پایدار را ترویج می‌کنند. هیدروژل‌ها به‌عنوان مواد امیدوارکننده‌ای برای بهبود جوانه‌زنی بذر و رشد گیاه، به‌ویژه در سامانه‌های کشت بدون خاک، ظاهر شده‌اند.

۵ چالش‌های توسعه‌ی هیدروژل پایدار

الف- استحکام مکانیکی: هیدروژل‌های مبتنی بر پلیمرهای طبیعی، معمولاً نسبت به نمونه‌های سنتزی، استحکام مکانیکی پایین‌تری دارند که این موضوع، چالشی مهم برای کاربردهایی است که نیازمند پایداری ساختاری بالا هستند. نرمی و شکنندگی هیدروژل‌های طبیعی، اغلب باعث پارگی زودرس آن‌ها می‌شود. برای غلبه بر این مشکل، راهکارهایی مانند پیوند عرضی، تشکیل کامپوزیت و وارد کردن نانوذرات، مورد بررسی قرار گرفته‌اند تا خواص مکانیکی آن‌ها برای کاربردهای پزشکی و محیط‌زیستی بهبود یابد [۲۷].

ب- سازگاری زیستی و زیست‌تخریب‌پذیری: پلیمرهای طبیعی، به‌دلیل سازگاری زیستی و زیست‌تخریب‌پذیری عالی خود، ارزشمند هستند و آن‌ها را برای کاربردهای پزشکی، ایده‌آل می‌سازند. با این حال، دستیابی به عملکرد یکنواخت در میان دسته‌ها و منابع مواد خام، همچنان چالشی مهم است. استاندارد سازی کیفیت مواد خام، بهبود فرایندهای استخراج و استفاده از روش‌های پیشرفته شناسایی، از راهبردهای ضروری برای کاهش این چالش‌ها و اطمینان از عملکرد قابل‌اعتماد هیدروژل‌ها هستند.

ج- کنترل آزادسازی دارو: توسعه هیدروژل‌هایی که امکان کنترل دقیق نرخ آزادسازی داروها، پروتئین‌ها یا عوامل درمانی را فراهم کنند، برای تضمین اثربخشی آن‌ها در درمان‌های پزشکی حیاتی است. با این حال، دستیابی به این کنترل در محیط‌های فیزیولوژیکی پیچیده، جایی که عواملی مانند pH، دما و فعالیت آنزیمی متغیر هستند، با چالش‌های قابل‌توجهی همراه است [۲۸].

د- دسترسی زیستی و هزینه تولید: پلیمرهای طبیعی که به‌دلیل تجدیدپذیری و ویژگی‌های دوستدار محیط‌زیست مورد توجه قرار دارند، قابلیت بالایی در توسعه مواد پایدار دارند. فرایندهای استخراج، خالص‌سازی و اصلاح این پلیمرها، معمولاً پیچیده، زمان‌بر و پرهزینه هستند. مواد اولیه طبیعی ممکن است کیفیت یکنواخت نداشته باشند و نیاز به خالص‌سازی کامل برای رعایت استانداردهای صنعتی دارند. علاوه بر این، اصلاحات شیمیایی لازم برای بهبود ویژگی‌هایی مانند استحکام مکانیکی، پیچیدگی و هزینه تولید را افزایش می‌دهد. تحقیقات در زمینه روش‌های استخراج مقرون به‌صرفه و روش‌های اصلاح مقیاس‌پذیر برای غلبه بر این موانع ضروری است.

سلولی طبیعی در سه بعد، آن‌ها را به موضوعی ایده‌آل برای بازسازی بافت تبدیل می‌کند. راولشانکار و همکاران، هیدروژل زیست‌سازگار جدیدی از کیتوسان و لیگنین قلیایی ارائه دادند که ویژگی‌های مطلوبی مانند زیست‌سازگاری و سطح مساعد برای اتصال و رشد سلول‌ها نشان داد و برای کاربرد در مهندسی بافت مناسب بود.

۴-۲ کاربردهای زیست‌محیطی و تجزیه‌ای

هیدروژل‌های مبتنی بر پلیمر طبیعی، به‌دلیل پایداری و سازگاری با محیط زیست، روزبه‌روز بیشتر در کاربردهای محیط‌زیستی و کشاورزی استفاده می‌شوند. در تصفیه فاضلاب، این هیدروژل‌ها به‌عنوان جاذب‌های کارآمد برای حذف فلزات سنگین، رنگ‌ها و دیگر آلاینده‌ها عمل می‌کنند که این توانایی، ناشی از تخلخل بالا و گروه‌های عاملی سطحی آن‌ها است. در کشاورزی، از هیدروژل‌ها به‌عنوان بهبوددهنده‌ی خاک و عامل نگه‌داری آب استفاده می‌شود که رطوبت خاک و دسترسی به مواد مغذی را افزایش می‌دهد. قابلیت انتشار تدریجی آب و مواد مغذی توسط هیدروژل‌ها، نیاز به آبیاری را کاهش داده و روش‌های کشاورزی پایدار را ترویج می‌کند که آن‌ها را برای کاربردهای کشاورزی دوستدار محیط‌زیست ایده‌آل می‌کند.

۴-۲-۱ تصفیه فاضلاب

آلودگی آب با فلزات سنگین، از صنایع مختلف مانند معدن، دباغی و آب‌کاری فلزات، تهدید جدی برای کیفیت آب و زندگی آبیان ایجاد می‌کند. هیدروژل‌ها به‌عنوان راه‌حل‌های مؤثر در این زمینه عمل می‌کنند، زیرا به‌راحتی در آب متورم شده و قابلیت جذب بالایی دارند.

۴-۲-۲ کشاورزی

هیدروژل‌ها، به‌طور گسترده‌ای برای استفاده در کشاورزی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. پلیمرهای فوق‌جاذب (SAPs)، مواد آب‌دوستی هستند که قادرند تا هزار برابر وزن خود، آب جذب و ذخیره کنند و هنگام اعمال به خاک، هیدروژل تشکیل دهند. این هیدروژل‌ها، به‌عنوان مخازن آب در نزدیکی ریشه گیاه عمل کرده و دسترسی به آب را بهبود می‌بخشند. با این حال، بیشتر SAP‌های تجاری، مبتنی بر مواد شیمیایی و نفتی هستند که منجر به هزینه تولید بالا و قابلیت تجزیه‌زیستی ضعیف می‌شوند و استفاده کشاورزی آن‌ها را محدود می‌کند. در مقابل، پلیمرهای طبیعی جایگزینی پایدار، زیست‌تخریب‌پذیر، غیرسمی و مقرون به‌صرفه برای توسعه هیدروژل‌های دوستدار محیط‌زیست

دارای ویژگی‌های برجسته‌ای هستند. با وجود توان امیدوارکننده آن‌ها، چالش‌هایی همچنان به‌ویژه در بهبود مقاومت مکانیکی، حفظ یکنواختی و اثربخشی عملکرد و ایجاد فرایندهای تولید مقیاس‌پذیر وجود دارد. پرداختن مؤثر به این چالش‌ها، برای گسترش کاربردهای بالینی و صنعتی هیدروژل‌های طبیعی ضروری است. تحقیقات آینده باید بر توسعه روش‌های سنتز نوآورانه، فنون عملکردی پیشرفته و راهبردهای بهبودیافته پیوند عرضی برای بهینه‌سازی عملکرد و قابلیت اطمینان این هیدروژل‌ها تمرکز کنند. ارتقای همکاری‌های بین‌رشته‌ای با تلفیق دیدگاه‌های علم مواد، زیست‌شناسی و مهندسی، نوآوری در تطبیق این مواد با نیازهای خاص را تسریع خواهد کرد. در نهایت، توان تحول‌آفرین هیدروژل‌های پایدار مشتق‌شده از پلیمرهای طبیعی در توانایی آن‌ها برای مقابله با چالش‌های مهم پزشکی و زیست‌محیطی نهفته است که منجر به ارائه راهکارهای مؤثرتر و دوستدار محیط‌زیست در حوزه سلامت و پایداری می‌شود.

ه- پایداری بلندمدت: هیدروژل‌ها، به‌ویژه آن‌هایی که از پلیمرهای طبیعی ساخته شده‌اند، به‌دلیل عوامل محیطی مانند فعالیت آنزیمی، تغییرات pH یا نوسانات دما، در طول زمان مستعد تخریب هستند. تخریب هیدروژل‌های پلیمر طبیعی می‌تواند یکپارچگی ساختاری آن‌ها را تضعیف کرده و عملکرد آن‌ها را در کاربردهای بلندمدت کاهش دهد. تضمین پایداری بلندمدت در حالی که تخریب را به حداقل می‌رساند، چالشی اساسی است و نیازمند توسعه فرمول‌بندی‌های مقاوم‌تر و راهبردهایی برای کنترل یا کاهش سرعت تخریب است [۲۹].

۶ نتیجه‌گیری

هیدروژل‌های مبتنی بر پلیمرهای طبیعی، پیشرفت قابل توجهی در زمینه زیست‌مواد پایدار به‌شمار می‌آیند، زیرا با ترکیب زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری و انعطاف‌پذیری، آن‌ها را در صدر نوآوری‌های زیستی قرار می‌دهند. در این مقاله، سعی شد تا طیف متنوعی از پلیمرهای طبیعی شامل نشاسته، کاراگینان، کیتوسان، آلژینات و لیگنین، معرفی شود که هرکدام

مراجع

- Gosecka M., Gosecki M., Jaworska Krych D., Hydrophobized Hydrogels: Construction Strategies, Properties, and Biomedical Applications, *Advanced Functional Materials*, 33(25), 2212302, **2023**.
- Mahmood A., Patel D., Hickson B., DesRochers J., Hu X., Recent Progress In Biopolymer-Based Hydrogel Materials for Biomedical Applications, *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1415, **2022**.
- Siwal S. S., Mishra K., Saini A. K., Alsanie W. F., Kovalcik A., Thakur V. K., Additive Manufacturing of Bio-Based Hydrogel Composites: Recent Advances, *Journal of Polymers and the Environment*, 30(11), 4501-4516, **2022**.
- Ali A., Ahmed S., Recent Advances in Edible Polymer Based Hydrogels as a Sustainable Alternative to Conventional Polymers, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(27), 6940-6967, **2018**.
- Gupta N., Mahur B. K., Izrayeel A. M. D., Ahuja A., Rastogi V. K., Biomass Conversion of Agricultural Waste Residues for Different Applications: A Comprehensive Review, *Environmental Science and Pollution Research*, 29(49), 73622-73647, **2022**.
- Rizwan M., Yahya R., Hassan A., Yar M., Azzahari A. D., Selvanathan V., Abouloula C. N., pH Sensitive Hydrogels in Drug Delivery: Brief History, Properties, Swelling, and Release Mechanism, *Material Selection and Applications, Polymers*, 9(4), 137, **2017**.
- Bustamante-Torres M., Romero-Fierro D., Arcentales-Vera B., Palomino K., Magaña H., Bucio E., Hydrogels Classification According to the Physical or Chemical Interactions and as Stimuli-Sensitive Materials, *Gels*, 7(4), 182, **2021**.
- Wang W., Zhang Y., Liu W., Bioinspired Fabrication of High Strength Hydrogels from Non-Covalent Interactions, *Progress in Polymer Science*, 71, 1-25, **2017**.
- Gyles D. A., Castro L. D., Silva Jr J. O. C., Ribeiro-Costa R. M., A Review of the Designs and Prominent Biomedical Advances of Natural and Synthetic Hydrogel Formulations, *European Polymer Journal*, 88, 373-392, **2017**.
- Yannas I. V., Tzeranis D. S., Harley B. A., So P. T. C., Biologically Active Collagen-Based Scaffolds: Advances in Processing and Characterization, *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 368(1917), 2123-2139, **2010**.
- Su J., Li J., Liang J., Zhang K., Li J., Hydrogel Preparation Methods and Biomaterials for Wound Dressing, *Life*, 11(10), 1016, **2021**.
- Liu Y., Wang J., Chen H., Cheng D., Environmentally Friendly Hydrogel: A Review of Classification, Preparation and Application in Agriculture, *Science of the Total Environment*, 846, 157303, **2022**.
- Demeter M., Călina I., Scărișoreanu A., Micutz M., E-beam Cross-linking of Complex Hydrogels Formulation: the Influence of Poly (Ethylene Oxide) Concentration on the Hydrogel Properties, *Gels*, 8(1), 27, **2021**.
- Tang Y., Heaysman C. L., Willis S., Lewis A. L., Physical Hydrogels with Self-assembled Nanostructures as Drug Delivery Systems, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8(9), 1141-1159, **2011**.
- Sim B., Chang J. J., Lin Q., Wong J. H. M., Ow V., Leow Y., Loh X. J., Hydrogels Based on Polyelectrolyte Complexes: Underlying Principles and Biomedical Applications, *Biomacromolecules*, 25(12), 7563-7580, **2024**.
- Hoque M., Alam M., Wang S., Zaman J. U., Rahman M. S., Johir M. A. H., Yoon M. H., Interaction Chemistry of Functional Groups for Natural Biopolymer-based Hydrogel Design, *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 156, 100758, **2023**.
- Selvaraj S., Chauhan A., Dutta V., Verma R., Rao S. K., Radhakrishnan A., Ghotekar S., A State-of-the-Art Review on Plant-derived Cellulose-based Green Hydrogels and Their Multifunctional Role in Advanced Biomedical Applications, *International Journal of Biological Macromolecules*, 265, 130991, **2024**.
- Huang X., Li J., Luo J., Gao Q., Mao A., Li J., Research Progress on Double-network Hydrogels, *Materials Today Communications*, 29, 102757, **2021**.
- Malik U. S., Niazi M. B. K., Jahan Z., Zafar M. I., Vo D. V. N., Sher, F., Nano-structured Dynamic Schiff Base Cues as Robust Self-healing Polymers for Biomedical and Tissue Engineering Applications: A Review, *Environmental Chemistry Letters*, 20(1), 495-517, **2022**.
- Sringam J., Pankongadisak P., Trongsatitkul T., Suppakarn N., Improving Mechanical Properties of Starch-Based Hydrogels Using Double Network Strategy, *Polymers*, 14(17), 3552., **2022**.
- Ellis R. P., Cochrane M. P., Dale M. F. B., Duffus C. M., Lynn A., Morrison I. M., Tiller S. A., Starch Production and Industrial Use, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 77(3), 289-311, **1998**.
- Necas J., Bartosikova L., Carrageenan: A Review, *Veterinarni Medicina*, 58(4), 187-205, **2013**.

23. Horga R., Di Renzo F., Quignard F., Ionotropic Alginate Aerogels as Precursors of Dispersed Oxide Phases, *Applied Catalysis A: General*, 325(2), 251-255, **2007**.
24. Pujana M. A., Pérez-Álvarez L., Iturbe L. C. C., Katime I., Biodegradable Chitosan Nanogels Crosslinked With Genipin, *Carbohydrate Polymers*, 94(2), 836-842, **2013**.
25. Wang X., Zhou Z., Guo X., He Q., Hao C., Ge C., Ultrasonic-assisted Synthesis of Sodium Lignosulfonate-Grafted Poly (Acrylic Acid-co-Poly (Vinyl Pyrrolidone)) Hydrogel for Drug Delivery, *RSC Advances*, 6(42), 35550-35558, **2016**.
26. Wang H., Jiang L., Wu H., Zheng W., Kan D., Cheng R., Sun S. K., Biocompatible Iodine-Starch-Alginate Hydrogel for Tumor Photothermal Therapy, *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 5(7), 3654-3662, **2019**.
27. Calvert P., Hydrogels for Soft Machines, *Advanced materials*, 21(7), 743-756, **2009**.
28. Bonifacio M. A., Cometa S., Cochis A., Scalzone A., Gentile P., Scalia A. C., De Giglio E., A Bioprintable Gellan Gum/lignin Hydrogel: A Smart and Sustainable Route for Cartilage Regeneration, *International Journal of Biological Macromolecules*, 216, 336-346, **2022**.
29. Wang W., Zhang Y., Liu W., Bioinspired Fabrication of High Strength Hydrogels from Non-Covalent Interactions, *Progress in Polymer Science*, 71, 1-25, **2017**.
30. Lu Y., Wang Z., Ouyang X. K., Ji C., Liu Y., Huang F., Yang L. Y., Fabrication of Cross-linked Chitosan Beads Grafted By Polyethylenimine for Efficient Adsorption of Diclofenac Sodium from Water, *International Journal of Biological Macromolecules*, 145, 1180-1188, **2020**.