

Physico-Chemical Properties of a Three-Component Hydrogel Composed of Tragacanth, Chitosan, and Alginate, Activated by Cold Plasma Technology

Zeynab Shoorchi¹, Marjan Abbasi^{1*}, and Adeleh Gholipour-Kanani^{2*}

1. Department of Textile Engineering, Faculty of Engineering, University of Guilan, Rasht, 3756, Iran

2. Department of Textile Engineering, SR.C., Islamic Azad University, Tehran, 1477893855, Iran

Received: 25 December 2026, accepted: 22 June 2026

ABSTRACT

Keywords:

three-component hydrogel,
tragacanth,
alginate,
chitosan,
cold plasma treatment

Hypothesis: Natural hydrogels, owing to their biocompatibility and high moisture absorption capacity, are widely recognized as suitable candidates for wound healing applications. Surface activation of hydrogels using cold plasma technology, through the increasing of polar oxygen containing functional groups, significantly improves surface hydrophilicity. These physicochemical modifications promote enhanced interactions between the hydrogel surface and the biological environment, thereby improving their overall performance in biomedical applications. In this project, the main goal is to fabricate a super-hydrophilic hydrogel layer based on polysaccharides by employing cold plasma surface modification.

Methods: 2% (wt/v) of tragacanth (Tg), alginate (Alg), and chitosan (Cs) solutions were prepared, and two-component and three-component solutions were fabricated in different mass ratios. To provide a proper crosslinking for a three-component hydrogel, two different crosslinkers of calcium chloride and tannic acid were used. After molding and drying, the surface of the hydrogels was modified using cold plasma technology. For the physicochemical characterization of the hydrogels, scanning electron microscopy, contact angle, swelling, gel content, mechanical strength, and FTIR-ATR spectroscopy tests were carried out.

Findings: The three-component hydrogel of Tg/Alg/Cs (1/1/1), crosslinked by tannic acid and modified by cold plasma treatment, was selected as optimum hydrogel. Plasma treatment markedly enhanced surface hydrophilicity, reducing the water contact angle from about 76° to 20°. The tensile testing showed a reduction in mechanical strength from about 1.82 MPa for non-treated hydrogel to 0.62 MPa for plasma-treated hydrogel. The result of FTIR ATR confirmed the enhancement of hydrogen-bonding among functional groups and activating of amides in hydrogel surfaces treated by cold plasma. Overall, the plasma activated three-component hydrogel could be introduced as a promising candidate for wound healing applications.

(*)To whom correspondence should be addressed.

E-mail: m.abbasi@guilan.ac.ir

a.gholipouri@iau.ac.ir

Please cite this article using:

Shoorchi Z., Abbasi M., and Gholipour-Kanani A., Physico-Chemical Properties of a Three-Component Hydrogel Composed of Tragacanth, Chitosan, and Alginate, Activated by Cold Plasma Technology, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **38**, 419-434, 2026.

خواص فیزیکوشیمیایی هیدروژل سه جزئی شامل کتیرا، کیتوسان و آلژینات، فعال شده با فناوری پلاسمای سرد

دسترس پذیر در نشانی: <http://jips.ippi.ac.ir>

مجله علوم و تکنولوژی پلیمر،

سال سی و هشتم، شماره ۶،

صفحه ۴۳۴-۴۱۹، ۱۴۰۴

ISSN: 1016-3255

Online ISSN: 2008-0883

DOI: 10.22063/JIPST.2026.35831.2443

زینب شورچی^۱، مرجان عباسی^{۱*}، عادلہ قلی پور کنعانی^۲

۱- دانشگاه گیلان، دانشکده فنی، گروه نساجی، صندوق پستی ۳۷۵۶

۲- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، گروه مهندسی نساجی، کدپستی ۱۴۷۷۸۹۳۸۵۵

دریافت: ۱۴۰۴/۱۰/۴، پذیرش: ۱۴۰۵/۴/۱

چکیده

فرضیه: هیدروژل‌های طبیعی به دلیل زیست سازگاری و قابلیت جذب رطوبت زیاد، گزینه‌های مناسبی برای ترمیم زخم هستند. فعال سازی سطحی هیدروژل به کمک پلاسمای سرد، با افزایش گروه‌های عاملی قطبی اکسیژن دار سبب بهبود آب دوستی سطحی می شود. این بهبود فیزیکوشیمیایی، کارایی هیدروژل را در کاربردهای زیست پزشکی افزایش می دهد. در این پژوهش، هدف اصلی تهیه لایه هیدروژلی ابرآب دوست پلی ساکاریدی تحت پلاسمای سرد است.

روش‌ها: محلول‌های ۲٪ وزنی کتیرا (Tg)، آلژینات (Alg) و کیتوسان (Cs) به طور جداگانه و سپس به طور ترکیب‌های دو و سه جزئی در نسبت‌های جرمی مختلف تهیه شدند. به منظور ایجاد اتصال عرضی در هیدروژل سه جزئی، از دو عامل کلسیم کلرید و تانیک اسید استفاده شد. پس از قالب گیری و خشک شدن، سطح هیدروژل‌ها با پلاسمای سرد اصلاح شد. به منظور مشخصه یابی فیزیکوشیمیایی، هیدروژل‌ها با آزمون‌های میکروسکوپی الکترونی، طیف سنجی زیرقرمز تبدیل فوریه (FTIR-ATR)، اندازه گیری زاویه تماس، تورم، محتوای ژل و استحکام کششی ارزیابی شدند.

یافته‌ها: بررسی‌های شکل شناسی نشان داد، هیدروژل‌های دوجزئی (۳۰/۷۰) Tg/Alg و (۳۰/۷۰) Tg/Cs و سه جزئی (۱/۱/۱) Tg/Alg/Cs به عنوان نمونه‌های بهینه ناهمواری‌های سطحی و در نتیجه سطح ویژه بیشتر دارند. نتایج نشان دهنده کاهش تورم هیدروژل سه جزئی از ۶۹٪ به ۲۷٪ با تغییر عامل اتصال عرضی از CaCl_2 به تانیک اسید است. هیدروژل سه جزئی (۱/۱/۱) Tg/Alg/Cs شبکه ای شده با تانیک اسید و عمل آوری شده با پلاسمای سرد، به عنوان هیدروژل بهینه انتخاب شد. فعال سازی سطح با پلاسمای سرد سبب کاهش معنی دار زاویه تماس از حدود ۷۶° به ۲۰° و افزایش آب دوستی هیدروژل شده است. نتایج استحکام مکانیکی نشان دهنده کاهش استحکام کششی هیدروژل سه جزئی از ۱/۸۲ MPa به حدود ۰/۶۲ MPa در اثر اصلاح سطح است. نتایج طیف سنجی FTIR-ATR نشان دهنده تقویت پیوندهای هیدروژنی بین گروه‌های عاملی و فعال سازی گروه‌های آمیدی موجود در هیدروژل پس از اعمال پلاسمای سرد است. به طور کلی، هیدروژل سه جزئی فعال شده با پلاسما می تواند به عنوان گزینه مناسبی برای کاربردهای ترمیم زخم معرفی شود.

* مسئول مکاتبات، پیام نگار:

m.abbasi@guilan.ac.ir

a.gholipouri@iaau.ac.ir

واژه‌های کلیدی

هیدروژل سه جزئی،

کتیرا،

آلژینات،

کیتوسان،

عملیات پلاسمای سرد

مقدمه

زخم‌های مزمن، به‌ویژه زخم‌های دیرترمیم‌شونده ناشی از بیماری‌هایی نظیر دیابت یا زخم‌های فشاری، یکی از مهم‌ترین چالش‌های نظام سلامت جهانی به‌شمار می‌آید که نیازمند راهکارهای درمانی نوین و مؤثر هستند [۱]. در این راستا، هیدروژل‌ها به‌عنوان یکی از جذاب‌ترین دسته‌های رخم‌پوش پیشرفته، قابلیت فراهم‌آوردن بستر مرطوب، پرنفوذ و غنی برای ترمیم و بازسازی بافت شناخته شده‌اند [۲].

پلیمرهای طبیعی همچون آلژینات، کیتوسان و کتیرا طی سال‌های اخیر در ساخت و توسعه هیدروژل‌های زیست‌پایه اهمیت یافته‌اند؛ زیرا می‌توانند افزون بر زیست‌سازگاری زیاد، خواص مکانیکی و زیستی مناسبی را نیز در بستر زخم ایجاد کند [۳]. هیدروژل‌های تهیه‌شده از پلی‌ساکاریدها به‌دلیل زیست‌سازگاری زیاد و قابلیت جذب عالی، بستر مناسبی برای حمل انواع داورها، عصاره‌های طبیعی و مواد ضدباکتری هستند. در این میان، هیدروژل‌های بر پایه آلژینات به‌دلیل قابلیت تشکیل ژل یونی با ویژگی پلی‌انیونی در محیط آبی با قدرت زیاد جذب آگزودا، به‌طور گسترده در درمان زخم‌های مزمن به‌کار می‌روند [۴].

کیتوسان به‌عنوان پلی‌ساکاریدی طبیعی با ساختاری شبیه به پلی‌ساکاریدهای مخاطی می‌تواند در شبیه‌سازی ساختار ماتریس برون‌یاخته‌ای پوست طبیعی و افزایش مهاجرت یاخته‌ای بسیار مؤثر باشد. این پلیمر طبیعی مشتق‌شده از کتین، پلی‌کاتیون است و با خاصیت ضدباکتری ذاتی مناسب، قابلیت تسریع ترمیم و ایجاد ماتریس زیست‌فعال در روند ترمیم زخم اثر بسزایی دارد [۵]. از سوی دیگر، کیتوسان به‌عنوان پلی‌ساکاریدی با منشأ گیاهی و قابلیت تورم زیاد و زیست‌سازگاری مطلوب، در بسیاری از پژوهش‌های امروزی در فرمول‌بندی زخم‌پوش‌های هوشمند به‌کار می‌رود [۳]. کتیرای ایرانی به‌دلیل ساختار مولکولی و ویژگی فیزیکی خود یکی از بهترین انتخاب‌ها برای ایجاد تخلخل در هیدروژل شناخته می‌شود. به‌دلیل نبود نظم کامل در زنجیرها، فضای خالی زیادی هنگام تشکیل ژل بین زنجیرهای پلیمر باقی می‌ماند که به تخلخل زیاد در ساختار هیدروژل منجر می‌شود. این منفذها محل عبور مواد، نفوذ یاخته و تهویه بهتر را فراهم می‌کند. در نتیجه کیتوسان به‌دلیل شبکه‌های متخلخل و نبود تراکم زیاد در زنجیرها باعث افزایش تخلخل نهایی می‌شوند [۶]. در حالی که آلژینات و کیتوسان به‌دلیل ساختار و ماهیت شیمیایی خود، معمولاً هیدروژل‌هایی با سطح صاف‌تر نسبت به سایر پلی‌ساکاریدها (مانند کتیرا) ایجاد می‌کنند.

با وجود آنکه هر یک از این پلیمرها به‌تنهایی یا در ترکیب‌های دوجزئی بررسی شده‌اند، هنوز اجماع روشنی درباره اثر هم‌افزایی

احتمالی سامانه‌های سه‌جزئی مبتنی بر آلژینات-کیتوسان-کتیرا در کاربردهای ترمیم زخم وجود ندارد. منطق انتخاب این سه پلی‌ساکارید در کنار هم، بهره‌گیری از ترکیب خواص مکمل آن‌هاست. در این پژوهش، آلژینات برای ایجاد اسکلت ژلی و جذب آگزودا، کیتوسان برای افزودن خاصیت ضدباکتری و زیست‌فعالی، کتیرا برای افزایش ناهم‌واری سطحی با هدف ارتقای سطح ویژه و خواص زیستی، بهبود تورم و نگهداری رطوبت در ترکیب هیدروژل استفاده می‌شود.

فرض اصلی این پژوهش آن است که ترکیب این سه پلی‌ساکارید می‌تواند به خواص مکانیکی و فیزیکوشیمیایی متعادل منجر شود که به‌تنهایی به‌وسیله هر جزء قابل دستیابی نیست (هم‌افزایی عملکردی). با وجود این، برای تحقق این هم‌افزایی، طراحی شبکه هیدروژلی و اصلاح سطح آن نقشی تعیین‌کننده دارند.

باید توجه داشت، یکی از محدودیت‌های اصلی هیدروژل‌ها، کمبود گروه‌های عاملی فعال روی سطح آن برای چسبندگی یاخته‌ای و اصلاح عملکرد زیستی است. در این میان، فعال‌سازی سطح هیدروژل‌ها با پلاسمای سرد به‌عنوان راهکاری مؤثر و سبز برای افزایش آب‌دوستی، زیست‌فعالی و فراهم‌سازی بستر مناسب برای پیوند یاخته‌ای، بدون آسیب‌رساندن به ساختار اصلی پلیمر، شناخته شده است [۷]. پلاسما حالت چهارم ماده و شامل گاز یون‌زدوده شده‌ای است که دارای یون‌ها، الکترون‌ها، رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال است. کاربرد پلاسما در زیست‌پزشکی و مهندسی مواد به‌ویژه برای اصلاح سطح پلیمرها، به‌دلیل امکان ایجاد گروه‌های عاملی فعال مانند NH_2 ، COOH و OH بدون تغییر در ساختار حجمی ماده بسیار حائز اهمیت است [۸].

دلایل استفاده از پلاسما برای اصلاح سطح هیدروژل‌ها عبارت از افزایش آب‌دوستی، بهبود زیست‌سازگاری و چسبندگی یاخته‌ای، افزایش قابلیت پیونددهی با مواد زیست‌فعال و داروهاست. این اصلاحات معمولاً با تغییر زاویه تماس آب نمونه و بررسی شیمی سطح قابل ارزیابی است. به‌طور خاص، گزارش‌هایی از اصلاح سطح کیتوسان با پلاسما وجود دارد که نشان می‌دهد، این فرایند می‌تواند خواص سطحی و برهم‌کنش‌های زیستی را بهبود بخشد [۸]. مطالعات موجود نشان می‌دهد، پلاسما می‌تواند سطح پلیمرهایی مانند کیتوسان را اصلاح کند، اما مشخص نیست، این اصلاح سطح در یک سامانه سه‌جزئی آلژینات-کیتوسان-کتیرا چه اثری بر خواص فیزیکوشیمیایی و بالقوه زیست‌پزشکی هیدروژل خواهد داشت [۹].

جنبه مهم دیگر طراحی این سامانه، انتخاب عامل اتصال عرضی است. پایداری شبکه، مقدار تورم و آزادسازی مواد در هیدروژل‌ها تا حد زیادی به نوع و چگالی پیوندهای عرضی بستگی دارد. در مطالعات

(ایران) تأمین شد. گلیسرول با خلوص حداقل ۹۹٪، به عنوان عامل روان ساز در فرمول بندی هیدروژل، از شرکت Merck و استیک اسید از شرکت صنایع شیمی دارویی دکتر مجلی (ایران) تهیه شد. تمام مواد شیمیایی از منابع معتبر تهیه شده اند تا ضمن تضمین کیفیت، امکان تکرارپذیری کامل فرایند آزمایشگاهی فراهم شود.

دستگاه ها

زایوه تماس با دستگاه مدل CAG-20 SE ساخت شرکت JIKAN چین اندازه گیری شد. به منظور ارزیابی شکل شناسی سطحی از میکروسکوپ الکترونی پویشی (SEM) مدل XL 30 ساخت شرکت Philips هلند استفاده شد. ابتدا نمونه ها با دستگاه Desk Sputter Coater ساخت شرکت VacTechnique، انگلستان با طلا پوشش دهی شدند، سپس، تصویربرداری با دستگاه Philips مدل XL 30 ساخت هلند انجام شد. نمونه های بهینه با توجه به تخلخل و ناهمواری سطحی انتخاب شدند. برای اصلاح سطح با پلاسما، دستگاه های DBD مدل DBD-1 و پاک کننده (cleaner) مدل PC-500 ساخت شرکت ایرانی ساتیا به کار گرفته شد. برای شناسایی نوع پلیمر سازنده نمونه ها، از روش طیف سنجی زیرقرمز به کمک طیف سنج FTIR مدل Thermo-Nicolet-Nexus ساخت آمریکا بهره گرفته شد. آزمون کشش با دستگاه آزمون Universal مدل Instron 5969 Dual Column ساخت شرکت Instron، آمریکا، انجام شد.

روش ها

آماده سازی محلول های پلیمری

ابتدا محلول های پلیمری کتیرا (Tg)، آلژینات (Alg) و کیتوسان (Cs) به طور جداگانه با غلظت های ۲٪ وزنی/حجمی تهیه شدند. به طور خلاصه، برای تهیه محلول کتیرای ۲٪، پودر کتیرای آسیاب شده در آب مقطر در دمای ۵۰ °C حل شده و به مدت ۲ h تحت هم زدن مغناطیسی قرار گرفت تا ترکیبی همگن حاصل شود. همچنین، آلژینات ۲٪ وزنی نیز به همان روش درون حلال آب مقطر با دمای ۵۰ °C حل شد. محلول ۲٪ وزنی کیتوسان در حلال استیک اسید (۱٪ حجمی) در دمای اتاق حل شده و به مدت ۳ h تحت هم زدن قرار گرفت تا محلولی شفاف و یکنواخت به دست آید.

تهیه هیدروژل های دوجزئی

در این پژوهش دو مدل هیدروژل دوجزئی شامل هیدروژل کتیرا/آلژینات (Tg/Alg) و هیدروژل کتیرا/کیتوسان (Tg/Cs) تهیه شد. محلول های کتیرا و آلژینات با نسبت های جرمی مختلف

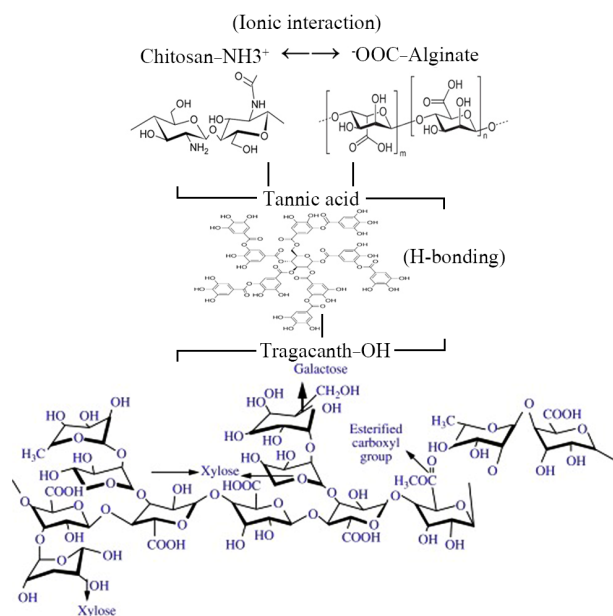
پیشین، تانیک اسید به دلیل داشتن گروه های فنولی متعدد و امکان برقراری پیوندهای هیدروژنی و برهم کنش با پلی ساکاریدها، به عنوان عامل اتصال عرضی در برخی هیدروژل ها به کار رفته است و نمونه های استفاده از آن در هیدروژل های بر پایه کتیرا گزارش شده است [۱۰]. با وجود این، تا جایی که از ادبیات موجود برمی آید، به کارگیری تانیک اسید به عنوان عامل شبکه ساز در هیدروژل های سه جزئی آلژینات-کیتوسان-کتیرا همراه با اصلاح سطح به کمک پلاسما، تاکنون گزارش نشده است. بر این اساس، ضرورت انجام این پژوهش از دو جنبه اصلی، نبود گزارش های روشن درباره اثر اصلاح سطح با پلاسما بر هیدروژل های سه جزئی آلژینات-کیتوسان-کتیرا و نبود داده های کافی درباره ترکیب استفاده از تانیک اسید به عنوان عامل اتصال عرضی با اصلاح سطح پلاسما در یک سامانه چندجزئی ناشی می شود.

در این پژوهش، هدف اصلی ساخت هیدروژل سه جزئی آلژینات-کیتوسان-کتیرا با استفاده از کلسیم کلرید و تانیک اسید به عنوان عامل اتصال عرضی و بهینه سازی نسبت های اجزا برای دستیابی به شبکه پایدار، اعمال پلاسما سرد به عنوان روش اصلاح سطح بر هیدروژل تهیه شده و بررسی اثر آن بر ویژگی های سطحی و ساختاری و ارزیابی خواص فیزیکوشیمیایی هیدروژل پیش و پس از اصلاح پلاسما شامل مقدار تورم و رفتار جذب آب، آب دوستی و استحکام مکانیکی است. تحقق این اهداف می تواند نشان دهد که آیا ترکیب سه جزئی آلژینات-کیتوسان-کتیرا، با اتصال عرضی تانیک اسید و اصلاح سطح به وسیله پلاسما، به بهبود قابل توجه در خواص مورد نیاز زخم پوش های هیدروژلی برای کاربردهای زیست پزشکی منجر می شود یا خیر. بدین ترتیب، خلأ موجود در مطالعات پیشین در زمینه سامانه های سه جزئی اصلاح شده با پلاسما را پوشش دهد [۱۱].

تجربی

مواد

کتیرا (Tg) به صورت خام از منابع محلی (عطاری) تهیه شد. پس از ارزیابی کیفی اولیه و اطمینان از نبود ناخالصی های فیزیکی، به وسیله آسیاب برقی به ذرات ریز تبدیل شد و از صافی با مش ۲۰۰ عبور داده شد. کیتوسان (Cs) با وزن مولکولی متوسط ($M_w \approx 190-310 \text{ kDa}$) و درجه استیل زدایی ۷۵-۸۵٪ سدیم آلژینات (Alg) با وزن مولکولی متوسط ($M_w \approx 120-190 \text{ kDa}$) و تانیک اسید با خلوص حداقل ۹۸٪، به عنوان عامل اتصال عرضی از شرکت Sigma-Aldrich خریداری شدند. کلسیم کلرید دو آبه ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) از شرکت آرمان سینا



شکل ۱- طرح‌واره برهم‌کنش‌های یونی و پیوندهای هیدروژنی در تشکیل شبکه هیدروژل سه‌جزئی کیتوسان/آلژینات/کیتوسان با عامل اتصال عرضی تانیک اسید.

Fig. 1. The schematic illustration of ionic interaction and hydrogen bonding involved in formation of the three-component hydrogel of tragacanth/alginate/chitosan crosslinked by tannic acid.

گروه‌های عاملی موجود در کیتوسان، آلژینات و کیترا ایجاد می‌شود. این برهم‌کنش‌ها شبکه‌ای فیزیکی و منسجم را تشکیل می‌دهند که پایداری ساختاری هیدروژل را به‌طور قابل توجهی افزایش می‌دهد.

ارزیابی شکل‌شناسی هیدروژل‌ها

به‌منظور بررسی شکل‌شناسی هیدروژل‌های دوجزئی و سه‌جزئی، از میکروسکوپ الکترونی پویشی (SEM) مدل XL 30 ساخت شرکت Philips هلند استفاده شد. بدین منظور ابتدا سطح تمام نمونه‌ها با روکش طلا رسانا شد. سپس، نمونه‌ها در دستگاه میکروسکوپی با ولتاژ اعمالی ۲۰ kV در معرض تابش الکترونی و سپس آشکارسازی قرار گرفتند.

تعیین تورم هیدروژل و محتوای ژل

به‌منظور تعیین قابلیت جذب آب هیدروژل‌ها، آزمون تورم انجام می‌شود. برای انجام آزمون تورم هیدروژل در شرایط مختلف، ابتدا نمونه‌ها با ابعاد مشخص (۲×۲ cm²) برش شده و با دقت وزن (۰ W) می‌شوند. سپس، نمونه‌ها در بازه‌های زمانی مختلف تا ۲۴ h درون آب مقطر (۵۰ mL) قرار داده می‌شود. پس از اتمام زمان تعیین‌شده،

(۰/۱۰۰، ۳۰/۷۰، ۵۰/۵۰، ۷۰/۳۰) و محلول‌های کیترا و کیتوسان نیز با همان نسبت‌های جرمی (Tg/Cs=۷۰/۳۰، ۵۰/۵۰، ۳۰/۷۰) تهیه شدند و به‌منظور ایجاد ترکیبی یکنواخت به مدت ۳۰ min روی همزن مغناطیسی در دمای اتاق قرار داده شدند. به هر یک از محلول‌های ترکیبی مقدار ۳۰٪ وزنی گلیسرول نسبت به وزن خشک پلیمر اضافه شد تا پس از فرایند شبکه‌ای شدن ورقه هیدروژل به‌دست‌آمده انعطاف‌پذیر باشد [۱۲]. سپس، محلول کلسیم کلرید ۱/۵٪ وزنی/حجمی به هر ترکیب اضافه شد [۱۳] و به مدت ۲۰ min تحت همزن مغناطیسی قرار گرفت تا فرایند ایجاد اتصال عرضی (شبکه‌ای شدن) آغاز شود. در مرحله نهایی، محلول‌های آماده‌شده به‌منظور قالب‌گیری در قالب‌های سیلیکونی ریخته شدند و درون آون در دمای ۸۰ °C به مدت ۱ h قرار گرفتند. برای تکمیل فرایند خشک‌شدن، قالب‌های دارای هیدروژل به مدت ۱۲ h دیگر در دمای ۴۰ °C قرار گرفتند تا هیدروژل‌ها کاملاً خشک شده و به راحتی از قالب جدا شوند.

تهیه هیدروژل‌های سه‌جزئی کیترا/آلژینات/کیتوسان (Tg/Alg/Cs) هیدروژل‌های سه‌جزئی کیترا/آلژینات/کیتوسان (Tg/Alg/Cs) با نسبت‌های جرمی مختلف (Tg/Alg/Cs=۴/۴/۱، ۱/۱/۲، ۲/۲/۱، ۱/۱/۱) همانند روش تهیه هیدروژل‌های دوجزئی ساخته شدند. به‌طور خلاصه، محلول‌های هر ترکیب سه‌جزئی به مدت ۳۰ min در دمای اتاق روی همزن مغناطیسی قرار گرفتند تا ترکیب همگن ایجاد شود و پس از آن به هر ترکیب ۳۰٪ وزنی گلیسرول به‌منظور انعطاف هیدروژل اضافه شد [۱۲] و پس از آن فرایند اتصال عرضی انجام شد. در فرایند شبکه‌ای کردن هیدروژل سه‌جزئی، به‌منظور بررسی اثر نوع عامل اتصال عرضی از دو نوع عامل مختلف استفاده شد. در حالت اول از شبکه‌ای‌کننده یونی (محلول کلسیم کلرید دو آبه با غلظت ۱/۵٪ وزنی/حجمی) استفاده شد [۱۳] در حالت دوم از تانیک اسید به‌عنوان عامل اتصال عرضی استفاده شد و تانیک اسید به مقدار ۸٪ نسبت به وزن خشک پلیمر موجود در محلول به فرمول‌بندی‌ها افزوده و به مدت ۲۰ min دیگر هم‌زده شد [۱۰، ۱۴] سپس مانند فرایند توضیح داده‌شده در بخش قبل، هیدروژل‌های سه‌جزئی قالب‌گیری شدند و فرایند تکمیل شبکه‌ای شدن و خشک‌شدن انجام شد. شکل ۱ برهم‌کنش‌های یونی و هیدروژنی بین اجزا و عامل اتصال عرضی را در تشکیل هیدروژل سه‌جزئی نشان می‌دهد. ابتدا، پیوندهای یونی بین گروه‌های آمونیوم پروتون‌دارشده کیتوسان (NH₃⁺) و گروه‌های کربوکسیلات آلژینات (COO⁻) برقرار می‌شود. با اضافه‌شدن تانیک اسید به‌عنوان عامل اتصال عرضی چندعاملی، پیوندهای هیدروژنی متعدد بین گروه‌های هیدروکسیل فراوان تانیک اسید و

می شود. بدین منظور لایه های هیدروژلی با اندازه های 1×1 cm آماده و روی پایه مدنظر قرار می گیرند، سپس یک قطره آب مقطر (با حجم $400 \mu\text{L}$) با میکروپیپت روی نمونه قرار داده می شود و در ثانیه پنجم پس از قرارگیری قطره عکس برداری با دوربین دیجیتال انجام می شود. سپس، زاویه تماس قطره آب با سطح لایه هیدروژلی اندازه گیری می شود و نتایج متوسط سه بار تکرار گزارش می شود.

ارزیابی استحکام مکانیکی هیدروژل

آزمون استحکام کششی، به منظور تعیین خواص مکانیکی نمونه های هیدروژل های پلاسمانشده و پلاسماشده، با استحکام سنج (Universal (UTM, Instron-type) انجام شد. نمونه ها در قالب هایی با ابعاد تقریبی 10×30 mm آماده شده و به صورت نوارهای مستطیلی با ضخامت 3 mm برش می شوند. طول مؤثر بین گیره ها (فک های بالا و پایین دستگاه) برابر با 20 mm تنظیم می شود. آزمون ها در دمای اتاق (25°C) با سرعت کشش ثابت 10 mm/min انجام می شوند. دستگاه به سلول بار با ظرفیت 500 N مجهز بوده و داده های نیرو و جابه جایی به طور پیوسته با نرم افزار دستگاه ثبت می شوند. برای هر نوع نمونه هیدروژل، سه تکرار مستقل انجام شده و منحنی های تنش- کرنش ترسیم می شود.

آزمون FTIR-ATR

به منظور بررسی ساختار شیمیایی و ارزیابی برهم کنش های احتمالی بین اجزای داربست از طیف سنجی زیرقرمز (FTIR) مدل Thermo-Nicolet-Nexus 870 در محدوده عدد موجی $4000-400$ cm^{-1} استفاده شده است. بدین منظور قرص های پتاسیم برمید (KBr) دارای نمونه ها تهیه و مورد آزمون قرار گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری

برای تعیین معنی داری آماری تفاوت های مشاهده شده بین گروه های مطالعه شده، از تحلیل واریانس ANOVA یک طرفه (Post hoc: Cheffe) استفاده شد. $p\text{-value} < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد، در حالی که $p\text{-value} > 0.05$ نشان دهنده روند غیرمعنی دار است.

نتایج و بحث

بررسی شکل شناسی سطحی هیدروژل های دو و سه جزئی

شکل های ۲ و ۳ به ترتیب نشان دهنده تصاویر SEM از سطح نمونه های

نمونه ها از محیط خارج شده و پس از حذف آب اضافی با کاغذ صافی، دوباره وزن (W_1) شدند. درصد تورم (SR) براساس معادله (۱) محاسبه شد. هر آزمایش در سه تکرار مستقل انجام شده و میانگین و انحراف معیار گزارش شد:

$$SR (\%) = ((W_1 - W_0)/W_0) \times 100 \quad (1)$$

برای تعیین کسر ژل یا محتوای ژل نمونه خشک شده هیدروژل ابتدا وزن گیری اولیه شد (W). سپس، نمونه ها در حلال مناسب (آب مقطر) به مدت 24 h در دمای اتاق غوطه ور شد تا اجزای غیرشبکه ای و محلول استخراج شوند. پس از پایان استخراج، نمونه از حلال خارج و تارسیدن به وزن ثابت خشک شد (W_d). مقدار محتوای ژل از معادله (۲) محاسبه شد:

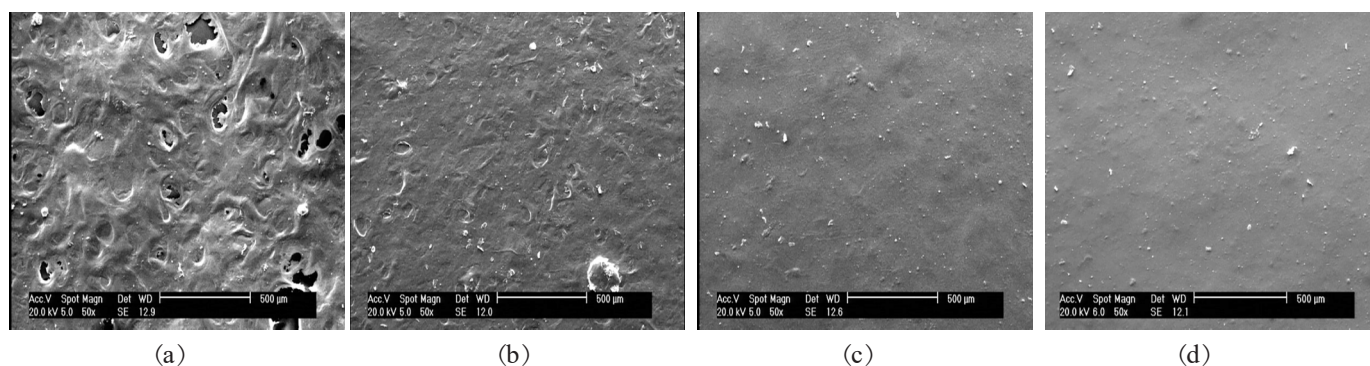
$$Gel Content (\%) = W_d/W_0 \times 100 \quad (2)$$

فعال سازی هیدروژل سه جزئی با پلاسمای سرد

به منظور بهبود فیزیکوشیمیایی سطحی هیدروژل به کمک فعال سازی با فناوری پلاسمای سرد (دستگاه پلاسما شرکت ساتیا، ایران)، نمونه هیدروژل سه جزئی بهینه در ابعاد 5×5 cm^2 تهیه می شود. سپس سطح نمونه ها، با دو نوع پلاسمای سرد دی الکتریک (DBD) و پاک کننده، پلاسما شد. برای عمل آوری با پلاسمای سرد دی الکتریک (DBD)، فاصله بین الکترودها و فاصله سطح نمونه تا الکترود بالایی در حد چند میلی متر تنظیم شده و گاز اکسیژن با خلوص آزمایشگاهی (بیش از ۹۹٪) در محدوده عملیاتی دستگاه تزریق می شود. سپس، با اعمال اختلاف پتانسیل زیاد در بسامد 25 kHz بین دو الکترود، گاز یون زدوده و عمل آوری در زمان های تکمیل ۳۰، ۶۰ و ۹۰ s انجام می شود. به منظور عمل آوری با پلاسمای پاک کننده، فاصله نمونه ها از الکترود فعال در حد چند سانتی متر تنظیم می شود تا اصلاح سطحی یکنواخت و ایمن حاصل شود. سپس، گاز اکسیژن با خلوص آزمایشگاهی وارد محفظه شده و دستگاه در بسامد 20 kHz، توان 50 V و فشار کاری 400 mtor تنظیم می شود. با استفاده از تابش UV و بمباران یونی، آلودگی های آلی سطح حذف و فرایند فعال سازی سطح انجام می شود. مدت عمل آوری در این مرحله شامل ۶۰، ۱۲۰، ۱۸۰، ۲۴۰ و ۳۰۰ s است.

ارزیابی خاصیت آب دوستی هیدروژل

به منظور بررسی مقدار آب دوستی سطحی نمونه های هیدروژلی، آزمون زاویه تماس روی هیدروژل های پلاسمانشده و پلاسماشده انجام

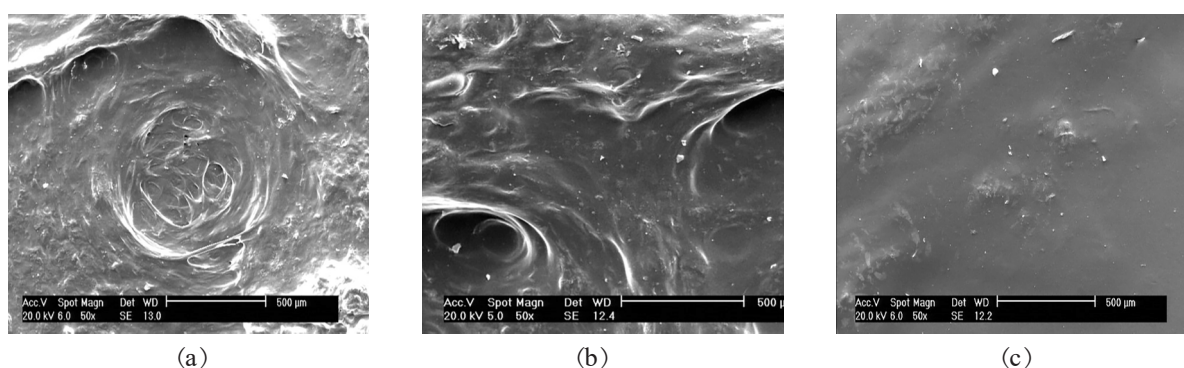


شکل ۲- تصاویر SEM هیدروژل‌های دوجزئی کتیرا/آلژینات (Tg/Alg) با نسبت‌های مختلف: (a) ۰/۱۰۰، (b) ۳۰/۷۰، (c) ۵۰/۵۰ و (d) ۷۰/۳۰؛ شبکه‌ای شده با ۱/۵٪ CaCl_2 ؛ بزرگ‌نمایی ۵۰x.

Fig. 2. The SEM images of two-component hydrogel of tragacanth/alginate (Tg/Alg) with different ratios of (a) 100/0, (b) 70/30, (c) 50/50, (d) 30/70, crosslinked with 1.5% CaCl_2 ; 50x.

منجر می‌شوند. هیدروژل‌های با سطوح ناهموار ممکن است، دارای زیست‌سازگاری بهتری باشند، زیرا این ساختارها می‌توانند محیط مناسبی برای رشد و تکثیر یاخته‌ها فراهم کنند [۱۶]. بررسی‌های شکل‌شناسی در شکل ۲، نشان می‌دهد، هیدروژل کتیرا به‌تنهایی بیشترین ناهمواری و خلل و فرج را دارد. در واقع، کتیرا ناجورپلی ساکارید طبیعی است که زنجیره‌های بلندی از قندها (مانند آرابینوز، گزایلو و گالاکتوز) دارد. این زنجیره‌ها به‌صورت سه‌بعدی و شاخه‌دار کنار هم قرار گرفته‌اند. همچنین گروه‌های عاملی زیاد (مانند هیدروکسیل) در ساختمان کتیرا به جذب مقادیر زیاد آب کمک می‌کنند که باعث تورم سریع و ایجاد منفذهای ریز در شبکه هیدروژل می‌شود. این موضوع در تصاویر SEM شکل ۱ به‌وضوح دیده می‌شود و به‌ترتیب شکل ۲ (a) و سپس شکل ۲ (b) بیشترین

خشک‌شده هیدروژل‌های دوجزئی کتیرا/آلژینات (Tg/Alg) و کتیرا/کتوسان (Tg/Cs) در نسبت‌های جرمی مختلف هستند. باید توجه داشت، به‌دلیل ماهیت نرم و آب‌دوست هیدروژل‌ها، تصاویر اخذشده با میکروسکوپ الکترونی پویشی (SEM) پس از خشک‌کردن درون آن، به‌طور عمده ویژگی‌های سطحی نمونه‌ها را نشان می‌دهند و بازتاب‌دهنده ساختار واقعی منفذهای داخلی در حالت مرطوب نیستند. با توجه به اینکه هر سه پلیمر طبیعی کتیرا، آلژینات و کیتوسان دارای خواص ضدباکتری و آب‌دوستی هستند [۱۵]. برای تعیین هیدروژل بهینه از تصاویر SEM براساس شکل‌شناسی، تخلخل و ناهمواری سطحی آن‌ها استفاده می‌شود. همچنین اثر خلل و فرج‌ها در هیدروژل‌ها به‌عنوان عامل کلیدی در طراحی و عملکرد این مواد به بستن سریع و باکیفیت زخم و کاهش جوشگاه (scar) و عفونت



شکل ۳- تصاویر SEM هیدروژل‌های دوجزئی کتیرا/کتوسان (Tg/Cs) با نسبت‌های مختلف: (a) ۳۰/۷۰، (b) ۵۰/۵۰ و (c) ۷۰/۳۰؛ شبکه‌ای شده با ۱/۵٪ CaCl_2 ؛ بزرگ‌نمایی ۵۰x.

Fig. 3. The SEM images of two-component hydrogel of tragacanth/chitosan (Tg/Cs) with different ratios of (a) 70/30, (b) 50/50, (c) Tg70/Cs30, crosslinked with 1.5% CaCl_2 ; 50x.

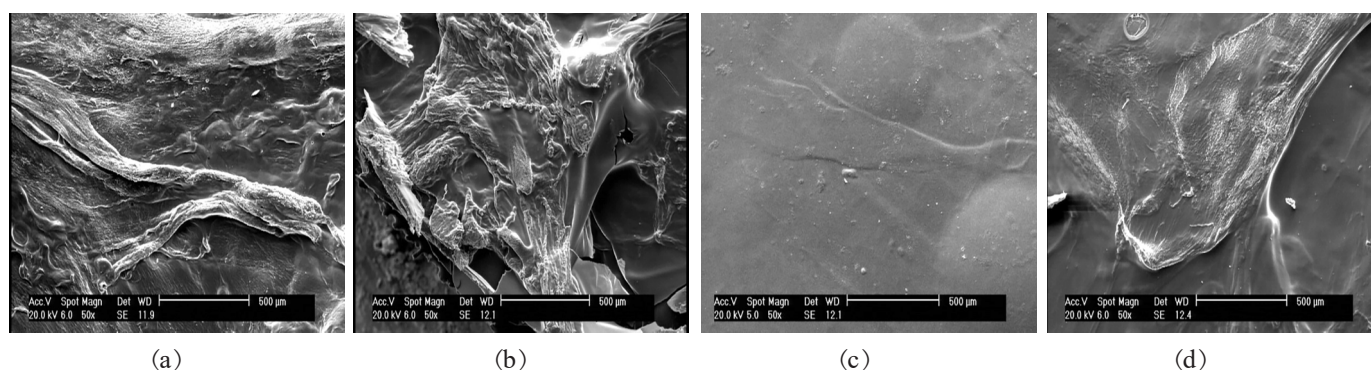
ناهمواری سطحی بیشتر است. بنابراین، هیدروژل دارای ۷۰٪ کیترا و ۳۰٪ کیتوسان (شکل ۳a) به عنوان نمونه بهینه انتخاب شد. تصاویر SEM هیدروژل‌های سه جزئی کیترا/آلژینات/کیتوسان (Tg/Alg/Cs) در شکل ۴ دیده می‌شود. مطابق شکل ۴، در هیدروژل‌هایی که درصد وزنی کیترا کمتر از آلژینات و کیتوسان است (۲/۲/۱ و ۴/۴/۱ Tg/Alg/Cs) سطح صاف‌تر است و این موضوع نتایج نمونه‌های دوجزئی را نیز تأیید می‌کند. بنابراین در هیدروژل‌های سه جزئی، نمونه‌های (Tg/Alg/Cs = ۱/۱/۱) و (Tg/Alg/Cs = ۱/۱/۲) که درصد وزنی کیترا برای بیشتری دارند، با همان دلایل گفته شده در هیدروژل‌های دوجزئی، دارای خلل و فرج و ناهمواری سطحی بیشتری بوده و به عنوان نمونه‌های بهینه سه جزئی انتخاب می‌شوند. در نهایت با توجه به بررسی‌های شکل‌شناسی حاصل از تصاویر SEM شکل‌های ۲، ۳ و ۴، چهار نمونه Tg/Alg (۳۰/۷۰)، Tg/Cs (۳۰/۷۰)، Tg/Alg/Cs (۱/۱/۱) و Tg/Alg/Cs (۱/۱/۲) به عنوان هیدروژل‌های بهینه انتخاب و بررسی‌های بیشتر شامل، آزمون تورم و زاویه تماس روی آن‌ها انجام می‌شود.

نتایج آزمون آب‌دوستی سطحی

آزمون زاویه تماس قطره آب به منظور ارزیابی خواص سطحی هیدروژل‌ها به‌ویژه برای کاربرد در پزشکی، دارورسانی و مهندسی بافت انجام می‌شود، زیرا سطوح آب‌دوست با فراهم آوردن بستر مرطوب، پرنفوذ و غنی برای ترمیم و بازسازی بافت مناسب هستند. در واقع، اطلاعات به‌دست‌آمده از این آزمون می‌تواند در طراحی و بهینه‌سازی فرمول‌بندی‌های جدید هیدروژل مفید باشد [۱۹]. شکل ۵ تصاویر زاویه تماس قطره‌های آب روی سطوح هیدروژل‌های دوجزئی

مقادیر ناهمواری‌ها را دارد و با کاهش مقادیر کیترا در ترکیب ۵۰/۵۰ (شکل ۲c) و ۳۰/۷۰ (شکل ۲d) سطوح صاف‌تری حاصل می‌شود. در واقع، آلژینات پلی‌ساکارید خطی از قطعه‌های مانورونیک و گولورونیک اسید است که هنگام ژل‌شدن (مثلاً با یون کلسیم) شبکه‌ای منظم و متراکم ایجاد می‌کند و همین نظم باعث کاهش تداخل سطحی و ایجاد سطح صاف می‌شود. اما با توجه به اینکه طبق مطالعات قمی و همکاران [۱۷] با اینکه افزایش کیترا در ترکیب سبب افزایش خاصیت ضدباکتری می‌شود، اما کیترا به‌تنهایی نمی‌تواند استحکام مناسبی را ایجاد کند. به همین دلیل نمونه دارای ۷۰٪ کیترا در هر دو مدل هیدروژل دوجزئی کیترا/آلژینات و کیترا/کیتوسان به عنوان بهینه در میان هیدروژل‌های دوجزئی انتخاب می‌شود تا افزون بر خواص سطحی مناسب از نظر مقدار ناهمواری‌ها و تداخل سطحی (شکل‌های ۲b و ۳a) بتواند استحکام مناسب و خواص ضدباکتری قابل قبولی را ایجاد کند.

تصاویر SEM در شکل ۳ نیز نشان می‌دهد، با افزایش مقدار کیتوسان در ترکیب کیترا/کیتوسان ساختار سطحی صاف‌تر می‌شود. این موضوع به این دلیل است که کیتوسان ساختار نسبتاً خطی (بدون شاخه‌های جانبی بلند و پراکنده)، پیوند هیدروژنی قوی بین زنجیرها و تمایل به آرایش منظم‌تر در شبکه ژل ایجاد می‌کند که به سطح یکنواخت‌تر و صاف‌تر نسبت به پلی‌ساکاریدهایی با شاخه بلند (مثل کیترا) منجر می‌شود. همچنین فرایند شبکه‌ای شدن یونی پیوند قوی و شبکه یکنواخت ایجاد می‌کند که مانع از تشکیل خلل و فرج سطحی در ابعاد بزرگ می‌شود، کیتوسان نیز به دلیل وجود پیوندهای هیدروژنی و یونی منظم، آرایش تقریباً یکنواختی روی سطح ایجاد می‌کند [۱۸]. بنابراین در این ترکیب نیز نمونه‌ای که کیترا برای بیشتری دارد، خلل و فرج و



شکل ۴- تصاویر SEM هیدروژل سه جزئی کیترا/کیتوسان/آلژینات (Tg/Alg/Cs) با نسبت‌های مختلف: (a) ۱/۱/۲، (b) ۱/۱/۱، (c) ۲/۲/۱ و (d) ۴/۴/۱؛ شبکه‌ای شده با ۱/۵٪ CaCl_2 ؛ بزرگ‌نمایی ۵۰x.

Fig. 4. The SEM images of three-component hydrogel of tragacanth/chitosan/alginate (Tg/Alg/Cs) with different ratios of (a) 2/1/1, (b) 1/1/1, (c) 1/2/2, and (d) 1/4/4, crosslinked with 1.5% CaCl_2 ; 50x.

میانگین زاویه تماس $78.33 \pm 2.52^\circ$ نسبت به سایر نمونه‌ها کمترین زاویه تماس و بیشترین آب‌دوستی را نشان داده است که می‌تواند ناشی از توزیع یکنواخت گروه‌های عاملی آب‌دوست پلیمرهای کیتوسان و آلژینات و کیتوسان در ترکیب باشد. در مقابل، هیدروژل دوجزئی Tg/Cs (۳۰/۷۰) دارای زاویه تماس بزرگ‌تر که احتمالاً به دلیل ناهمگونی ترکیب یا پراکندگی نامناسب گروه‌ها در سطح است. با توجه به این نتایج حاصل از شکل ۵ و جدول ۱، هیدروژل سه‌جزئی Tg/Alg/Cs (۱/۱/۱) را می‌توان به‌عنوان گزینه مناسب‌تر برای ادامه آزمون‌های عملکردی و آزمون‌های زیستی آینده باشد.

نتایج آزمون تورم هیدروژل‌های دو و سه‌جزئی

همان‌طور که می‌دانید، هیدروژل‌ها، پلیمرهای شبکه‌ای هستند که قابلیت جذب و نگهداری آب را درون خود دارند و این خاصیت آن‌ها سبب تورم هیدروژل می‌شود. نتایج آزمون تورم در جدول ۲ و شکل ۶ قابل مشاهده است. شکل ۶ شامل تصاویر دیجیتالی تهیه‌شده از نمونه‌های خشک و هیدروژل‌های متورم‌شده پس از ۲۴ h غوطه‌وری در آب و نیز نمودارهای درصد تورم هیدروژل‌های دوجزئی Tg/Alg (۳۰/۷۰) و Tg/Cs (۳۰/۷۰) و هیدروژل‌های سه‌جزئی Tg/Alg/Cs (۱/۱/۱) و Tg/Alg/Cs (۱/۱/۲) در مدت زمان غوطه‌وری پس از ۱ h تا ۲۴ h در آب است. بر این اساس، هیدروژل سه‌جزئی Tg/Alg/Cs (۱/۱/۱) به دلیل ترکیب متعادل و هم‌افزایی سه پلیمر کیتوسان، آلژینات و کیتوسان، قابلیت جذب آب بیشتری را نشان می‌دهد. این مقدار جذب بیشتر می‌تواند به دلایل مختلفی ایجاد شده باشد. یکی از دلایل آن، وجود گروه‌های عاملی آب‌دوست بیشتر در مقایسه با نمونه‌های دوجزئی است. در واقع هر سه پلی‌ساکارید حاضر در نمونه سه‌جزئی

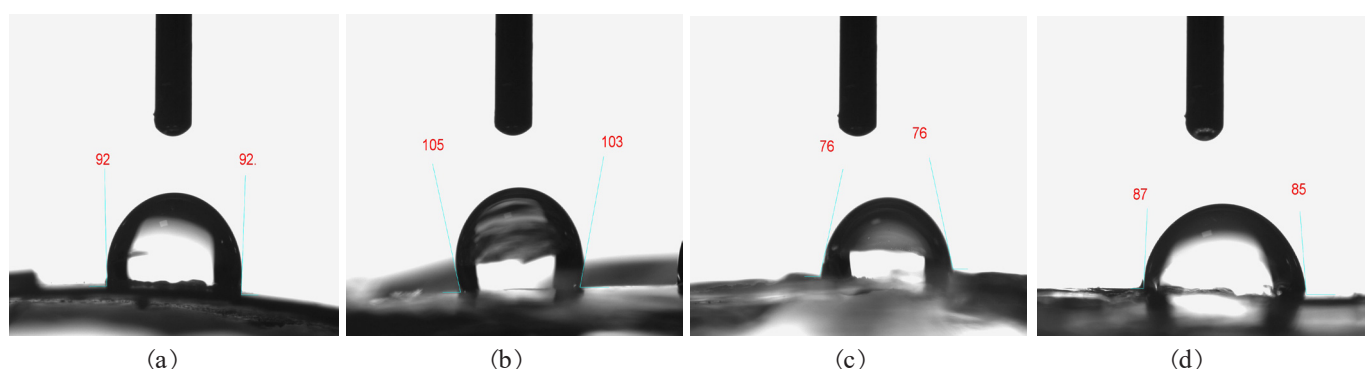
جدول ۱- نتایج آزمون زاویه‌های تماس هیدروژل‌های دو و سه‌جزئی.

Table 1. Test results of contact angles of two and three-component hydrogels.

Hydrogel type	Mean water contact angle($^\circ$)
(A) Tg/Alg (70/30)	92.17 $\pm$ 0.29
(B) Tg/Cs (70/30)	92.66 $\pm$ 13.33
(C) Tg/Alg/Cs (1/1/1)	78.33 $\pm$ 2.52
(D) Tg/Alg/Cs (2/1/1)	81.83 $\pm$ 1.44

Tg/Alg (۳۰/۷۰) و Tg/Cs (۳۰/۷۰) و هیدروژل‌های سه‌جزئی Tg/Alg/Cs (۱/۱/۱) و Tg/Alg/Cs (۱/۱/۲) را نشان می‌دهد. این آزمون برای هر نمونه با سه بار تکرار انجام شده است و نتایج میانگین انحراف معیار زوایای تماس در جدول ۱ دیده می‌شود.

به‌طور معمول، کاهش زاویه تماس نشان‌دهنده افزایش آب‌دوستی سطح است که می‌تواند به بهبود جذب مایعات و افزایش برهم‌کنش‌های زیستی منجر شود. بررسی نتایج جدول ۱ نشان می‌دهد، مقدار زاویه تماس آب برای نمونه‌های مختلف هیدروژل تفاوت قابل توجهی دارد. مطابق مقادیر ارائه‌شده، هیدروژل‌های سه‌جزئی نسبت به هیدروژل‌های دوجزئی مقدار آب‌دوستی بیشتری را نشان می‌دهند، این موضوع نشان می‌دهد، افزون بر ناهموازی‌های سطحی نوع گروه‌های عاملی موجود در سطح نیز اثر قابل توجهی بر مقدار آب‌دوستی سطحی می‌گذارند. بنابراین وجود ترکیب سه پلیمر در هیدروژل سبب هم‌افزایی قابل قبولی در افزایش آب‌دوستی سطحی شده است. به‌طوری که هیدروژل Tg/Alg/Cs (۱/۱/۱) با



شکل ۵- تصاویر زاویه تماس قطره‌های آب روی سطح هیدروژل‌های دوجزئی: (a) Tg/Alg (۳۰/۷۰)، (b) Tg/Cs (۳۰/۷۰) و هیدروژل‌های سه‌جزئی (c) Tg/Alg/Cs (۱/۱/۱) و (d) Tg/Alg/Cs (۱/۱/۲).

Fig. 5. Contact angle of water droplets on the surface of two-component hydrogels: (a) Tg/Alg (70/30), (b) Tg/Cs (70/30) and three-component hydrogels: (c) Tg/Alg/Cs (1/1/1), and (d) Tg/Alg/Cs (2/1/1).

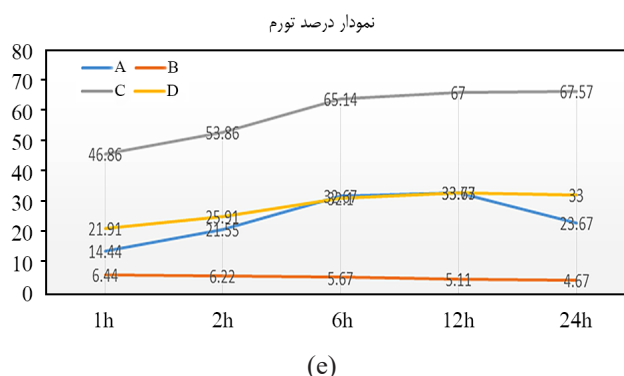
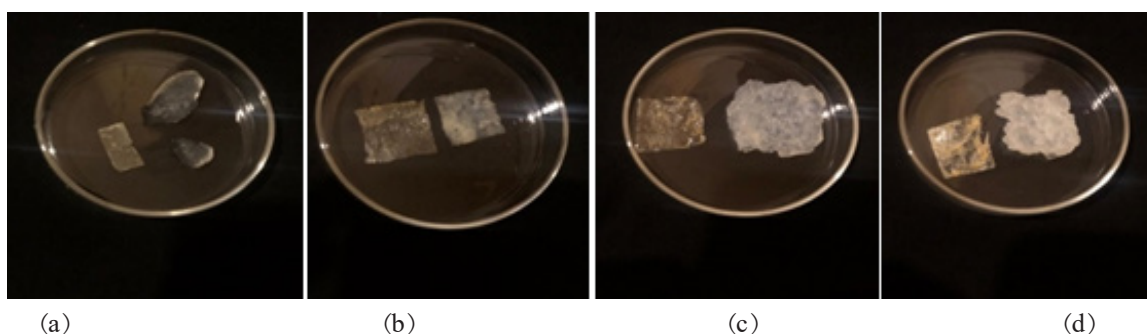
جدول ۲- نتایج اندازه گیری درصد تورم هیدروژل های دو و سه جزئی.

Table 2. Results of the swelling percentage of two and three-component hydrogels.

Time (h)	Swelling (%)			
	Tg/Alg (70/30)	Tg/Cs (70/30)	Tg/Alg/Cs (1/1/1)	Tg/Alg/Cs (2/1/1)
1	14.44±2.5	6.44±1.4	49.6±4.4	21.9±3.3
2	21.55±3.1	6.22±1.5	54.83±3.5	25.91±2.7
6	32.67±2.6	5.67±1.0	67.29±5.1	32.1±3.8
12	33.67±3.4	5.11±2.1	68.7±4.8	33.73±3.1
24	23.60±2.8	4.67±0.9	69.3±5.0	33±4.2

(۱/۱/۱) نسبت یکسان پلیمرها به ایجاد شبکه ای متخلخل تر و منظم تر منجر شده که دسترسی آب به منفذهای داخلی را آسان تر می کند و ظرفیت جذب را افزایش می دهد. این یکنواختی در شبکه پلیمری مانع از فروپاشی سریع یا سخت شدن بیش از حد ژل نیز می شود.

دارای گروه های عاملی مانند هیدروکسیل ($-OH$)، آمینو ($-NH_2$) و کربوکسیلیک ($-COOH$) هستند که باعث افزایش قابلیت اتصال به مولکول های آب و جذب بیشتر می شود. دلیل دوم ایجاد شبکه پلیمری متوازن و یکنواخت است. در واقع، در هیدروژل سه جزئی Tg/Alg/Cs



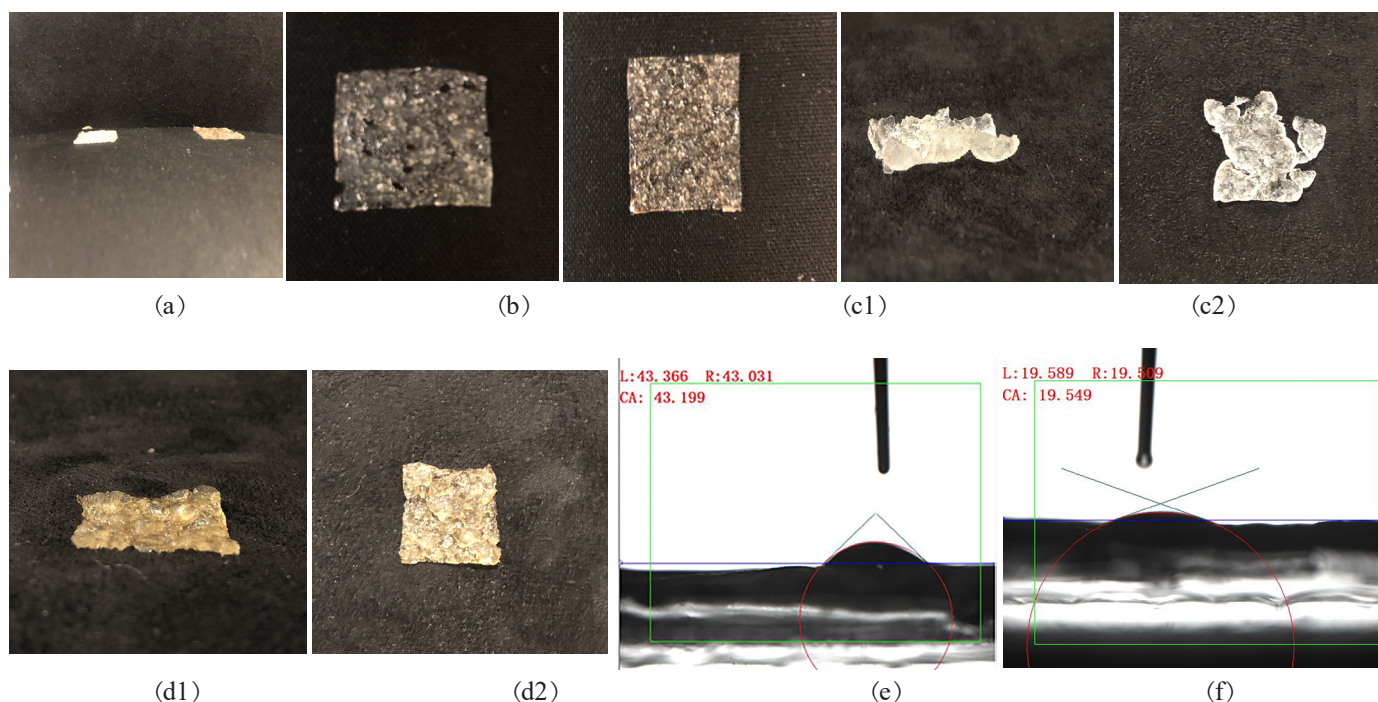
شکل ۶- تصاویر دیجیتال و نمودار تورم (جذب آب) هیدروژل های دوجزئی: (a) Tg/Alg (۳۰/۷۰)، (b) Tg/Cs (۳۰/۷۰) و هیدروژل های سه جزئی (c) Tg/Alg/Cs (۱/۱/۱) و (d) Tg/Alg/Cs (۱/۱/۲)؛ تصاویر دیجیتال از نمونه ها در دو حالت خشک و متورم (در آب پس از ۲۴ h) تصویربرداری شده و (e) نمودار تورم مربوط به زمان های ۱ h تا ۲۴ h پس از غوطه وری در آب است.

Fig. 6. The digital images and the Swelling chart of two-component hydrogels: (a) Tg/Alg (70/30), (b) Tg/Cs (70/30) and three-component hydrogels: (c) Tg/Alg/Cs (1/1/1) and (d) Tg/Alg/Cs (2/1/1); The digital images were taken for dried and swelled from, and (e) the swelling charts were drawn during 1 to 24 h after immersing in water.

اثر عامل اتصال عرضی بر تورم هیدروژل سه جزئی و تعیین محتوای ژل

به منظور بررسی اثر نوع عامل اتصال عرضی نمونه هیدروژل بهینه سه جزئی $T_g/Alg/Cs$ (۱/۱/۱) به دو صورت اتصال عرضی شده با کلسیم کلرید و اتصال عرضی شده با تانیک اسید تهیه شدند و در آزمون تورم قرار گرفتند. نتایج این بررسی در شکل های ۷ (a) تا (d) به صورت تصاویر دیجیتالی هیدروژل سه جزئی اتصال عرضی شده با کلسیم کلرید و تانیک اسید در دو حالت خشک و متورم و در جدول ۳ به صورت تعیین درصد تورم نمونه ها آمده است. نتایج نشان می دهد، هیدروژل سه جزئی $Tg/Alg/Cs$ (۱/۱/۱) شبکه ای شده با تانیک اسید به دلیل اتصال عرضی بهتر دارای تورم کمتر است. در واقع از آنجا که تانیک اسید یک پلی فنول طبیعی است، تعداد زیادی گروه های هیدروکسیل دارد و این ساختار به تانیک اسید ویژگی های شبکه ای کنندگی قوی و چندوجهی می دهد [۲۰]. وقتی تانیک اسید به عنوان عامل شبکه ای کننده در ساختار هیدروژل دارای کیترا، آلژینات و کیتوسان استفاده می شود، سبب ایجاد شبکه سه بعدی

همچنین این ساختار سه جزئی سبب کاهش برهم کنش های قوی میان زنجیرها شده است. باید توجه داشت، در نمونه های دارای غلظت بیشتر یک پلیمر، برهم کنش های یونی یا هیدروژنی قوی تری شکل می گیرد که می تواند ساختار را فشرده تر سازد و جذب آب را کاهش دهد. در نهایت، همان طور که آزمون زاویه تماس نشان داده است، این هیدروژل سه جزئی کمترین زاویه و بیشترین مقدار آب دوستی سطحی را نیز ایجاد کرده است، بنابراین همان طور که می دانید سطوح آب دوست امکان نفوذ سریع تر و بیشتر آب را به درون شبکه هیدروژل فراهم می آورند که به جذب زیاد آب (تورم بیشتر) منجر می شود. در نتیجه ترکیب متعادل و هم افزای کیترا، آلژینات و کیتوسان در نمونه هیدروژل سه جزئی $Tg/Alg/Cs$ (۱/۱/۱)، شبکه ای با گروه های آب دوست فراوان، ساختار متخلخل و انعطاف پذیر و آب دوستی سطحی زیاد ایجاد کرده است که هر سه عامل موجب افزایش جذب آب و درصد تورم بیشتر این نمونه نسبت به دیگر ترکیبات شده اند [۱۷]. بنابراین هیدروژل سه جزئی که زاویه تماس مناسب تری دارد و آب دوست تر است و درصد تورم بیشتری نیز دارد، به عنوان نمونه بهینه هیدروژل انتخاب شد.



شکل ۷- تصاویر هیدروژل های سه جزئی $Tg/Alg/Cs$ (۱/۱/۱) شبکه ای شده با: (a)، (c) کلسیم کلرید و (b)، (d) تانیک اسید، در دو حالت: (a)، (b) خشک و (c)، (d) متورم؛ تصاویر زاویه تماس قطره آب روی سطح هیدروژل های سه جزئی $Tg/Alg/Cs$ (۱/۱/۱) شبکه ای شده با تانیک اسید و اصلاح سطح شده در دو حالت (e) پلاسمای سرد DBD و (f) پلاسمای پاک کننده.

Fig. 7. Images of three-component hydrogels of $Tg/Alg/Cs$ (1/1/1) crosslinked by: (a),(c) $CaCl_2$ and (b),(d) Tannic acid (a), (b) dried hydrogels and (c), (d) Swelled hydrogels; and the images of contact angle of water droplet on the surface of $Tg/Alg/Cs$ (1/1/1) crosslinked by tannic- after modification under: (e) DBD plasma activation, and (f) cleaner plasma activation.

سُل در هیدروژل سه جزئی (1/1/1) Tg/Alg/Cs با عامل شبکه‌ای‌کننده تانیک اسید، به ترتیب برابر با ۶۰ و ۴۰٪ است. نسبت بیشتر محتوای ژل نشان‌دهنده تشکیل شبکه پلیمری متراکم‌تر و مقدار بیشتر اتصالات عرضی میان زنجیرهای پلی‌ساکاریدی است، در حالی که کسر سُل بیانگر بخش محلول در آب و زنجیرهای آزاد باقی‌مانده است. این نتایج تأیید می‌کنند، سامانه طراحی شده از پایداری ساختاری مناسبی برخوردار بوده و بخش عمده ماده در قالب شبکه ژلی پایدار تثبیت شده است.

نتایج آزمون‌های فیزیکوشیمیایی بر هیدروژل سه جزئی فعال شده با پلاسما

از نتایج آزمون‌های قبلی نمونه هیدروژل سه جزئی Tg/Alg/Cs (1/1/1) اتصال عرضی شده با تانیک اسید برای اصلاح سطحی با پلاسمای سرد انتخاب شد و در دو شرایط عمل‌آوری پلاسمای سرد دی‌الکترونیک (DBD) و پلاسمای سرد پاک‌کننده قرار گرفت. سپس آزمون‌های فیزیکوشیمیایی شامل آزمون آب‌دوستی (زاویه تماس)، آزمون استحکام مکانیکی و طیف‌سنجی FTIR-ATR به‌طور مقایسه‌ای بین هیدروژل پلاسماننشده و پلاسماشده انجام شد.

شکل ۷ (e) و (f) نشان‌دهنده تصاویر زاویه تماس قطره آب با سطح هیدروژل سه جزئی پلاسماشده با پلاسمای سرد DBD و پلاسمای سرد پاک‌کننده است. جدول ۴ نیز اندازه متوسط زوایای تماس ($n=3$) با هیدروژل پلاسماننشده و پلاسماشده در شرایط DBD و پاک‌کننده را نشان می‌دهد. در واقع، نمونه‌هایی که تحت عمل‌آوری با پلاسما قرار گرفته‌اند، دارای گروه‌های عاملی فعال بیشتر هستند که سبب افزایش تبادل یونی و آب‌دوستی بیشتر می‌شود [۱۸]. نتایج نشان می‌دهد، مقدار آب‌دوستی در هر دو نمونه پلاسماشده نسبت به پلاسماننشده بسیار افزایش یافته و این مقدار افزایش آب‌دوستی (کاهش زاویه تماس) در نمونه پلاسماشده تحت شرایط پاک‌کننده بیشتر بوده و به‌عنوان شرایط پلاسمای بهینه انتخاب شد.

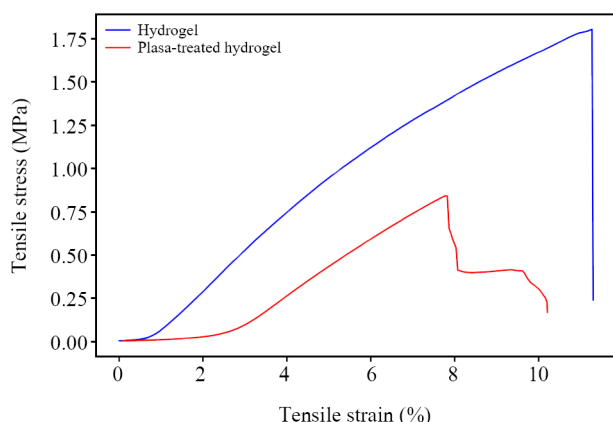
نتایج آزمون استحکام کششی هیدروژل پلاسماشده و نشده در شکل ۸ نشان داده شده است و مقادیر متوسط داده‌ها در جدول ۵ آمده است. نمودار تنش-کرنش (شکل ۸) نشان می‌دهد، استحکام مکانیکی هیدروژل در اثر عمل‌آوری با پلاسمای سطح، کاهش می‌یابد. در واقع، ساختار شبکه پلیمری هیدروژل پس از عمل‌آوری با پلاسمای تا حدی تضعیف شده است. این پدیده معمولاً به دلیل تغییرات سطحی ناشی از برخورد گونه‌های فعال پلاسما مانند الکترون‌ها، یون‌ها و رادیکال‌های اکسیژن و نیتروژن با سطح رخ می‌دهد. این تغییرات سبب تخریب خفیف و بازآرایی زنجیرهای

جدول ۳- نتایج اندازه‌گیری درصد تورم هیدروژل سه جزئی Tg/Alg/Cs (1/1/1) اتصال عرضی شده با کلسیم کلرید و تانیک اسید.
Table 3. Results of the swelling percentage (%) of three-component hydrogels Tg/Alg/Cs (1/1/1) crosslinked using calcium chloride and tannic acid.

Time (h)	Swelling (%)	
	Calcium chloride	Tannic acid
1	49.6±4.4	21.4±1.9
2	54.83±3.5	24.87±4.2
6	67.29±5.1	25.5±5.4
12	68.7±4.8	25.75±3.2
24	69.3±5.0	27.45±2.2

قوی‌تر از راه پیوندهای هیدروژنی با زنجیرهای پلیمری می‌شود. این ماده در شرایط ویژه می‌تواند سبب برقراری پیوند کووالانسی با آمین کیتوسان نیز شود که به شبکه پلیمری متراکم‌تر و استوارتر منجر می‌شود. از طرف دیگر تانیک اسید برخلاف عوامل معدنی مانند کلسیم کلرید، عامل اتصال عرضی ملایم اما مؤثرتر است. در واقع، کلسیم کلرید به‌طور عمده به کمک پل‌های یونی میان یون‌های Ca^{2+} و گروه‌های کربوکسیلات آلژینات اتصال عرضی ایجاد می‌کند بنابراین در ترکیب سه جزئی سبب ایجاد شبکه‌ای نسبتاً سست می‌شود [۱۳]. در حالی که تانیک اسید، به دلیل ماهیت طبیعی و چنددندانه‌ای خود می‌تواند با هر سه پلیمر داخل هیدروژل برهم‌کنش داشته باشد. این موضوع سبب کاهش نفوذپذیری آب و افزایش انسجام شبکه نیز می‌شود. به همین دلیل، نمونه‌هایی که با تانیک اسید پیوند عرضی دارند، درصد تورم کمتری از خود نشان می‌دهند که این موضوع نشانه پیوند عرضی مؤثرتر و یکپارچگی بیشتر ساختاری است. افزون بر آن، تانیک اسید ماده‌ای زیست‌سازگار با خواص ضداکسندگی و ضدباکتریایی نیز است که برای هیدروژل‌هایی با کاربردهای ترمیم زخم اهمیت خواهد داشت. به‌طور خلاصه، تانیک اسید با ایجاد پیوندهای قوی و چندانگانه با پلیمرهای موجود در هیدروژل، شبکه‌ای سه‌بعدی و متراکم‌تر نسبت به کلسیم کلرید ایجاد می‌کند که به کاهش قابل توجه جذب آب (تورم کمتر) و در نتیجه بهینه‌تر شدن ویژگی‌های مکانیکی و پایداری هیدروژل منجر می‌شود [۲۰]. نتایج حاصل آزمون به انتخاب نمونه هیدروژل سه جزئی Tg/Alg/Cs (1/1/1) اتصال عرضی شده با تانیک اسید برای فرایند فعال‌سازی سطح با پلاسمای سرد منجر شد.

همچنین نتایج آزمون کسر ژلی نشان می‌دهد، محتوای ژل و کسر



شکل ۸- نمودار تنش-کرنش نمونه هیدروژل سه جزئی (۱/۱/۱) Tg/Alg/Cs پلاسماساز شده و نشده.

Fig. 8. Stress-strain diagram of plasma-treated and non-plasma-treated three-component hydrogel of Tg/Alg/Cs (1/1/1).

قابل ملاحظه‌ای یافته است که نشان‌دهنده تغییر در محتوای گروه‌های عاملی یا برهم‌کنش‌های بین‌مولکولی است. در نمونه پلاسماساز شده، پیک عریض در ناحیه $3238/89 \text{ cm}^{-1}$ با شدت حدود 0.25 a.u. مشاهده شد که به ارتعاش‌های کششی گروه‌های هیدروکسیل (OH) و آمین (NH) در کتیرا، کیتوسان و آلژینات مربوط است. پس از پردازش پلاسمای سرد، این پیک در نمونه پلاسماساز شده به ناحیه $3254/47 \text{ cm}^{-1}$ جابه‌جا شده و شدت آن به‌طور چشمگیری به حدود 0.3 a.u. افزایش یافته است. این جابه‌جایی به سمت بسامدهای بیشتر (حدود 15 cm^{-1}) همراه با افزایش شدت حدود 20% نشان‌دهنده تقویت قابل توجه پیوندهای هیدروژنی بین‌مولکولی در نمونه پلاسماساز شده است. پیک $2926/72 \text{ cm}^{-1}$ در نمونه پلاسماساز شده و $2926/74 \text{ cm}^{-1}$ در نمونه پلاسماساز شده، به ارتعاش‌های کششی پیوندهای C-H در زنجیرهای آلیفاتیک گلیسرول و بخش‌هایی از پلیمرهای تشکیل‌دهنده مربوط است. عدم تغییر قابل توجه در موقعیت این پیک نشان‌دهنده پایداری نسبی زنجیرهای کربنی در برابر عمل‌آوری

جدول ۴- مقادیر میانگین زاویه تماس روی سطح هیدروژل‌های اصلاح‌شده با پلاسماهای DBD و پاک‌کننده.

Table 4. Average values of contact angles on the surface of hydrogels treated using DBD and Cleaner plasma.

Sample status	Plasma type	Time (s)	Mean water contact angle (°)
Control sample	No plasma	0	75.94 ± 7.37
Plasma-treated sample	DBD	60	38.22 ± 4.48
Plasma-treated sample	Cleaner	240	20.27 ± 2.08

پلیمری روی سطح می‌شود و با ایجاد ناهمواری‌های میکروسکوپی سطحی سبب کاهش استحکام کششی می‌شود. این مقدار کاهش در استحکام در مقابل افزایش مقدار آب‌دوستی و تخلخل سطحی که در اثر اصلاح سطح با پلاسمای ایجاد می‌شود، برای کاربرد به‌عنوان زخم‌پوش اثری نامطلوب محسوب نمی‌شود. زیرا تغییرات میکروسکوپی سطحی ایجاد شده سبب افزایش تخلخل سطحی و تنفس‌پذیری بهتر زخم، افزایش آب‌دوستی و بهبود چسبندگی یاخته‌ای، انعطاف‌پذیری مناسب‌تر زخم‌پوش و کمک به پوشش‌دهی بهتر سطح پوست و در نهایت ارتقای رهایش کنترل‌شده دارو از هیدروژل می‌شود [۲۱].

در ادامه بررسی اثر فعال‌سازی سطح با پلاسمای بر خواص هیدروژل، طیف‌سنجی FTIR-ATR روی هیدروژل سه جزئی (۱/۱/۱) Tg/Alg/Cs پلاسماساز شده و نشده انجام شد و نتایج آن در شکل ۹ دیده می‌شود. این آزمون به‌منظور بررسی تغییرات شیمیایی احتمالی ناشی از عمل‌آوری با پلاسمای انجام شده است. بررسی طیف‌ها نشان می‌دهد، محل اصلی پیک‌های جذبی به اجزای هیدروژل‌ها (شامل کتیرا، کیتوسان و آلژینات) در هر دو نمونه پلاسماساز شده و نشده مشابه مربوط است و بیانگر حفظ ماهیت کلی ترکیبات هیدروژل است. با وجود این، شدت و پهنای برخی نوارها پس از اصلاح سطحی با پلاسمای تغییر

جدول ۵- مقادیر میانگین نتایج استحکام کششی هیدروژل سه جزئی پلاسماساز شده و پلاسماساز نشده.

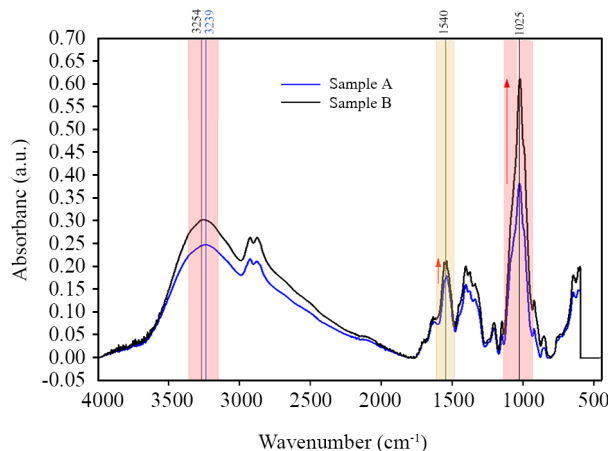
Table 5. The average values of tensile strength of non-treated hydrogel and plasma-treated hydrogel.

Sample name	Mean maximum force (kN)	Mean maximum elongation (mm)	Tensile modulus (MPa)
Non-plasma-treated ternary hydrogel	6.69 ± 0.5346	3.66 ± 0.2612	1.82 ± 0.14
Plasma-treated ternary hydrogel	4.91 ± 0.6375	7.83 ± 0.3346	0.62 ± 0.08

محسوس نشان‌دهنده اصلاح ساختاری کنترل شده در پیوندهای گلیکوزیدی است که می‌تواند بر خواص مکانیکی و انعطاف‌پذیری زنجیرهای پلی‌ساکاریدی اثر بگذارد [۲۲]. در نتیجه، عمل‌آوری با پلاسمای سرد به تغییرات ساختاری مثبتی در سطح هیدروژل سه جزئی کتیرا/آلژینات/کیتوسان به‌ویژه برای کاربردهای زیستی منجر می‌شود.

نتیجه‌گیری

در این پژوهش، هیدروژل‌های دو و سه جزئی پلی‌ساکاریدی بر پایه کتیرا، آلژینات و کیتوسان با نسبت‌های مختلف به‌کمک روش قالب‌گیری با موفقیت ساخته شدند. نتایج شکل‌شناسی هیدروژل‌های دو جزئی نشان‌دهنده این موضوع است که به‌دلیل نوع ساختار ناجورپلمری کتیرا، وجود مقدار بیشتر کتیرا سبب نایک‌خواهی‌های سطحی بیشتر و ایجاد سطح ویژه بیشتر می‌شود، بنابراین در میان هیدروژل‌های دو جزئی نمونه‌های Tg/Alg (۳۰/۷۰) و Tg/Cs (۳۰/۷۰) به‌عنوان نمونه بهینه انتخاب شدند. این موضوع در نمونه هیدروژل سه جزئی نیز مشهود بوده بنابراین از نمونه سه جزئی کتیرا/آلژینات/کیتوسان با نسبت ۱/۱/۱ (Tg/Alg/Cs) برای مطالعات بیشتر استفاده شد. نتایج آزمون آب‌دوستی و تورم نشان می‌دهد، هیدروژل سه جزئی Tg/Alg/Cs (۱/۱/۱) دارای بیشترین مقدار تورم و کمترین زاویه تماس بین نمونه‌هاست. بررسی نقش عوامل اتصال عرضی نشان می‌دهد، هیدروژل شبکه‌ای شده با تانیک اسید تورم کمتر و پایداری فیزیکی بیشتری را نسبت به نمونه‌های شبکه‌ای شده با کلسیم کلرید در محیط مائی از خود نشان می‌دهد که این موضوع برای حفظ ساختار هیدروژل در کاربردهای ترمیم زخم در طول زمان درمان اهمیت دارد. بررسی اثر فعال‌سازی سطح با دو نوع مختلف پلاسما نشان می‌دهد که هیدروژل‌های اصلاح سطح‌شده با پلاسمای پاک‌کننده خواص آب‌دوستی به‌مراتب بیشتری را نسبت به هیدروژل حتی اصلاح‌شده با پلاسمای دی‌الکترونیک (DBD) نشان می‌دهد. گفتنی است، به‌طور کلی فرایند پلاسما با ایجاد گروه‌های عاملی فعال بر سطح هیدروژل، موجب افزایش آب‌دوستی نمونه‌ها می‌شود که به‌شدت می‌تواند بر ارتقای زیست‌سازگاری و چسبندگی یاخته‌ای اثرگذار باشد. نتایج استحکام مکانیکی نشان داد، هیدروژل‌های پلاسماشده مقادیر مدول کششی کمتری را نشان می‌دهند که به‌دلیل ایجاد میکرومنفذها و تخریب‌های سطحی در هیدروژل است. اگرچه این تخلخل‌ها سبب کاهش استحکام می‌شوند، اما به‌شدت بر بهبود تنفس‌پذیری، انعطاف و خواص یاخته‌سازگاری هیدروژل به‌ویژه در کاربرد ترمیم زخم



شکل ۹- طیف‌سنجی FTIR-ATR به‌منظور بررسی اثر عمل‌آوری با پلاسمای سرد بر گروه‌های عاملی: (a) هیدروژل سه جزئی Tg/Alg/Cs (۱/۱/۱) پلاسماشده و (b) هیدروژل سه جزئی (۱/۱/۱) Tg/Alg/Cs پلاسماشده.

Fig. 9. FTIR-ATR spectra for investigation of the effect of cold plasma processing on functional groups of: (A) Three-component hydrogel of Tg/Alg/Cs (1/1/1) without plasma and B) Three-component hydrogel of Tg/Alg/Cs (1/1/1) with plasma.

با پلاسماست.

در ناحیه اثر انگشت طیف، پیک مربوط به ارتعاش‌های خمشی N-H در گروه‌های آمید دوم کیتوسان که در نمونه پلاسماشده در $1542/99 \text{ cm}^{-1}$ با شدت حدود 0.17 a.u. قرار دارد و در نمونه پلاسماشده در همان محدوده اما با شدت بیشتر (حدود 0.21 a.u.) دیده می‌شود. این تغییرات نشان‌دهنده فعال‌سازی قابل توجه گروه‌های آمید کیتوسان و احتمالاً تشکیل برهم‌کنش‌های جدید بین زنجیری یا تغییرات جزئی در ساختار آمیدی است.

مهم‌ترین و بارزترین تغییر در ناحیه ارتعاش‌های ساختاری پلی‌ساکاریدها رخ داده است. پیک قوی مربوط به ارتعاش‌های کششی پیوندهای C-O-C در ساختار گلیکوزیدی، در نمونه پلاسماشده در عدد موجی $1027/56 \text{ cm}^{-1}$ با شدت حدود 0.43 a.u. دیده می‌شود که در نمونه پلاسماشده به عدد موجی $1023/98 \text{ cm}^{-1}$ جابه‌جا کرده و شدت آن به‌طور بسیار چشمگیری (حدود ۴۲٪) افزایش یافته است. تغییر بارز دیگر در پیک مربوط به ارتعاش‌های β -گلیکوزیدی رخ داده است که در نمونه پلاسماشده در $925/35 \text{ cm}^{-1}$ با شدت قابل توجهی قرار دارد، اما در نمونه پلاسماشده به $855/54 \text{ cm}^{-1}$ جابه‌جا شده و شدت آن به‌طور محسوسی کاهش یافته است. این جابه‌جایی

انتخاب عامل اتصال عرضی مناسب می‌تواند به بهبود خواص ساختاری، فیزیکی و پایداری هیدروژل‌های چندجزئی منجر شود. این راهبرد، افق‌های جدیدی را برای استفاده بهینه از هیدروژل‌های زیستی در کاربردهای مهندسی بافت و به‌ویژه در درمان زخم‌های مزمن و مقاوم باز می‌کند.

اثرگذار است. نتایج طیف‌سنجی FTIR-ATR نشان می‌دهد، پردازش پلاسمای سرد به تغییرات ساختاری چندگانه در هیدروژل منجر شده است. جابه‌جایی پیک گروه‌های هیدروکسیل و آمین به بسامدهای بالاتر، نشان‌دهنده تقویت پیوندهای هیدروژنی و احتمال تشکیل اتصال عرضی بین زنجیری است. به‌طور کلی، یافته‌های این پژوهش بیانگر آن است که استفاده هم‌زمان از عمل‌آوری با پلاسمای و

مراجع

- Cong Y., Zhang L., Li Y., Ren N., Zhang M., Shi Z., Lin L., Yang G., Shen C., and Wei Q., Recent Advances in the Development of Bioactive Hydrogel-Based Dressings for Enhanced Wound Healing, *Mater. Today Adv.*, **28**, 100672, 2025.
- Zhao Y., Wang X., Qi R., and Yuan H., Recent Advances of Natural-Polymer-Based Hydrogels for Wound Antibacterial Therapeutics, *Polymer*, **15**, 3305-3328, 2023.
- Singh B. and Singh J., Application of Tragacanth Gum and Alginate in Hydrogel Wound Dressing's Formation Using Gamma Radiation, *Carbohydr. Polym. Technol. Appl.*, **2**, 100058, 2021.
- Barbu A., Neamtu B., Zahan M., Iancu G.M., Bacila C., and Miresan V., Current Trends in Advanced Alginate-Based Wound Dressings for Chronic Wounds, *J. Pers. Med.*, **11**, 890, 2021.
- Taokaew S., Kaewkong W., and Kriangkrai W., Recent Development of Functional Chitosan-Based Hydrogels for Pharmaceutical and Biomedical Applications., *Gels.*, **9**, 277, 2023.
- Abdi G., Jain M., Patil N., Tariq M., Choudhary S., Kumar P., Raj N.S., Ali S.S.M., and Uthappa U.T., Tragacanth Gum-Based Hydrogels for Drug Delivery and Tissue Engineering Applications, *Front. Mater.*, **11**, 1296399, 2024.
- Eswaramoorthy N. and McKenzie D.R., Plasma Treatments of Dressings for Wound Healing: A Review, *Biophys. Rev.*, **9**, 895-917, 2017.
- Surucu S., Masur K., Sasmazel H.T., von Woedtke T., and Weltmann K.D., Atmospheric Plasma Surface Modifications of Electrospun PCL/Chitosan/PCL Hybrid Scaffolds by Nozzle Type Plasma Jets for Usage of Cell Cultivation, *Appl. Surf. Sci.*, **385**, 400-409, 2016.
- De Geyter N. and Morent R., Cold Plasma Surface Modification of Biodegradable Polymer Biomaterials, in: *Biomaterials for Bone Regeneration: Novel Techniques and Applications*, Woodhead, 202-224, 2014.
- Barkhan Khosh E., *Preparation and Characterization of Tragacanth Gum-Based Hydrogel for Medical Applications*, Master's Thesis, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Iran, 2024.
- Liang R., Zhang D., Guo J., Bian S., Yang C., Lusi A., Zhang W., and Huang F., Dielectric Barrier Discharge Plasma-Assisted Preparation of Chitosan-Based Hydrogels, *Int. J. Mol. Sci.*, **25**, 2418, 2024.
- Ali A.T.S., Sweetey, Venkatesh M., Bose A., and Santhosh A.V., Characterization of Chitosan-Based Edible Films for Food Packaging Applications, *J. Adv. Biol. Biotechnol.*, **28**, 166-175, 2025.
- Irantash S., Gholipour-Kanani A., Najmaddin N., and Varsei M., A Hybrid Structure Based on Silk Fibroin/PVA Nanofibers and Alginate/Gum Tragacanth Hydrogel Embedded with Cardamom Extract, *Sci. Rep.*, **14**, 14010, 2024.
- Al-Musawi M.H., Al-Sudani B.T., Fadhil S.A.N., Al-Bahrani M.H., Ghorbani M., Maleki F., and Moghadam F.M., Tannic Acid-Reinforced Soy Protein/Oxidized Tragacanth Gum-Based Multifunctional Hemostatic Film for Regulation of Wound Healing, *Int. J. Biol. Macromol.*, **280**, 135750, 2024.
- Aravamudhan A., Ramos D.M., Nada A., and Kumbar S.G., *Natural Polymers: Polysaccharides and Their Derivatives for Biomedical Applications*, in: *Natural and Synthetic Biomedical Polymers*, Kumbar S.G., Laurencin C.T. and Deng M. (Eds.), Elsevier, Boston, 67-89, 2014.
- Wang H., Yang L., Jiang H., Li Z., Zhou X., Wang B., Zhang Z., Wang G., Chen S., and He C., Skin-Mimetic Bilayer Hydrogel Enhances Spatiotemporal Coordination of Neuro-Immune-Vascular Interactions to Accelerate Diabetic Wound Healing, *Bioact. Mater.*, **61**, 758-773, 2026.
- Ghomi H., Sepiani A., and Mirhaj M., Fabrication and Investigation of Properties of Chitosan/Polyvinylpyrrolidone Scaffold Containing Tragacanth Gum by Freeze-Drying Method, *New*

Process. Mater. Eng., **14**, 1–10, 2020.

18. Mbese Z., Okoh O.O., and Aderibigbe B.A., Alginate and Chitosan-Based Hydrogels for the Treatment of Radiation Dermatitis, *Int. Wound J.*, **23**, 70884, 2026.
19. Kędzierska M., Bańkosz M., Sala K., Garbowska C., Grzywacz O., Wrzesińska W., Liber-Kneć A., Potemski P., and Tyliszczak B., Design and Characterization of Novel Polymeric Hydrogels with Protein Carriers for Biomedical Use, *Int. J. Mol. Sci.*, **26**, 258, 2024.
20. Shi X., Xu S., Xu J. and He J., Preparation and Properties of a Multi-Crosslinked Chitosan/Sodium Alginate Composite Hydrogel, *Mater. Lett.*, **354**, 135414, 2024.
21. Rondón J. and Gonzalez-Lizardo A., Plasma-Treated Polymeric Biomaterials for Improved Surface and Cell Adhesion, arXiv., 2504.03883v1, 2025.
22. Zhang X., Liu Y., Yong H., Qin Y., Liu J., and Jin C., Development of Multifunctional Food Packaging FILMS BASED on Chitosan, TiO₂ Nanoparticles and Anthocyanin-Rich Black Plum Peel Extract, *Food Hydrocoll.*, **94**, 80-92, 2019.