

## Optimization of the synthesis of poly (acrylic acid)/ xanthan semi-IPNs using the response surface methodology

Mohsen Shahrousvand\*

Caspian Faculty of Engineering, College of Engineering, University of Tehran,  
P.O. Box 119-43841, Guilan, Rezvanshar, Iran

### Abstract

**Research subject:** Super absorbents are hydrophilic hydrogels that can accommodate large amounts of water in their three-dimensional structures and have wide applications in various sciences such as pharmaceuticals, medicine, and agriculture. These materials are hydrophilic polymers that are physically or chemically cross-linked. Conversion and swelling ratio of synthesized hydrogels are two counter effects. Therefore, determining the appropriate conditions for polymerization to achieve optimal properties and swelling rate of hydrogels is a challenge for researchers.

**Research approach:** In this study, optimizing the synthesis conditions of semi-interpenetrating poly (acrylic acid)/xanthan hydrogels, the response surface methodology (RSM) was used by Box-Behnken design (BBD). The variables of this method were the molar ratio of the cross-linking agent ( $X_1$ ), the weight percentage of xanthan gum ( $X_2$ ) as the reaction medium, and the amount of initiator ( $X_3$ ), each of which was considered at three levels. The evaluated responses in RSM were the rate of polymerization conversion ( $Y_1$ ) and the rate of swelling ( $Y_2$ ) of the hydrogels in the water.

**Main results:** Based on the 17 experiments proposed by RSM (BBD), the cross-linker, xanthan gum, and initiator were combined and radical polymerization was performed into silicone molds at  $65^\circ\text{C}$ . The results of ANOVA analysis showed that the data error of this study was small and the coefficient of determination ( $R^2$ ) of both proposed models for the responses  $Y_1$  and  $Y_2$  was higher than 0.9. The 46 experiments proposed for the optimal point by RSM (BBD) with the desirability of more than %50 indicate the synthesis of hydrogels that have both a good conversion rate and an optimal amount of swelling. For example, by %13 of cross-linking agent, 0.043 g of initiator and %1 wt. the solution of xanthan, hydrogels with a %95 conversion rate, and %102 water uptake were prepared. These hydrogels can be used in a variety of fields, including the treatment of colored wastes in factories, agriculture, pharmaceutical systems, medical attractions, and more.

### key words

Hydrogel, Poly (acrylic acid) (PAA)

Xanthan Gum (XG)

Optimization

Response surface methodology (RSM)

\*To whom correspondence should be addressed:

m.shahrousvand@ut.ac.ir

## بهینه‌سازی ساخت نیمه شبکه های درهم خلیده پلی (آکرلیک اسید) / زانتان با استفاده از روش سطح پاسخ

محسن شهروسوند\*

گیلان، رضوانشهر، دانشگاه تهران، پردیس دانشکده های فنی، دانشکده فنی کاسپین، صندوق پستی  
۱۱۹-۴۳۸۴۱

### چکیده

ابرجاذب ها، هیدروژل های آب دوستی هستند که می توانند مقادیر زیادی آب را در ساختارهای سه بعدی خود جای دهند و کاربردهای گسترده ای در علوم مختلف مانند دارورسانی، پزشکی و کشاورزی دارند. این مواد، پلیمرهای آب دوستی هستند که به صورت فیزیکی یا شیمیایی شبکه ای شده اند. میزان شبکه ای شدن هیدروژل ها و مقدار تورم آن ها در محیط های آبی، دو ویژگی متقابل هم هستند. در صورت افزایش اتصالات عرضی در هیدروژل، هرچند میزان تبدیل (conversion) و خواص فیزیکی و مکانیکی هیدروژل افزایش می یابد، اما از سوی دیگر میزان تورم آن دچار کاهش می شود. بنابراین تعیین شرایط مناسب پلیمر شدن به منظور دستیابی به خواص و تورم بهینه، چالش پیش روی پژوهشگران است. در این پژوهش به منظور بهینه سازی شرایط سنتز نیمه شبکه های درهم خلیده پلی (آکرلیک اسید) / زانتان از روش سطح پاسخ (Response surface method) با استفاده از طرح باکس بنکن (Box-Behnken design) استفاده شد. متغیرهای این روش، نسبت مولی عامل اتصال عرضی دهنده ( $X_1$ )، درصد وزنی صمغ زانتان ( $X_2$ ) به عنوان محیط واکنش و مقدار آغازگر ( $X_3$ ) بوده است که تغییرات هر یک در سه سطح در نظر گرفته شد. پاسخ های مورد ارزیابی در روش سطح پاسخ، میزان تبدیل ( $Y_1$ ) و میزان تورم ( $Y_2$ ) هیدروژل ها در آب بوده است. بر اساس هفده آزمایش پیشنهاد شده توسط طراحی آزمایش، مواد با یکدیگر ترکیب شدند و پلیمر شدن رادیکالی درون قالب های سیلیکونی در دمای  $65^{\circ}\text{C}$  انجام شد. نتایج تحلیل ANOVA نشان داد خطای داده های این پژوهش اندک بوده است و ضریب تعیین ( $R^2$ ) هر دو مدل پیشنهادی برای پاسخ ها بالاتر از  $0/9$  بوده است.  $46$  آزمایشی که برای نقطه بهینه توسط این نرم افزار با درصد مطلوبیت (Desirability) بالای  $50$  درصد پیشنهاد شد، مبین سنتز هیدروژل هایی است که هم از میزان تبدیل مناسبی برخوردار باشند و هم مقدار تورم آن ها مطلوب باشد. به عنوان مثال با  $12/8$  درصد مولی عامل اتصال عرضی،  $0/3$  گرم آغازگر و محلول  $1$  درصد وزنی زانتان، هیدروژل هایی با میزان تبدیل  $93$  درصد و مقدار جذب آب  $107$  درصد تهیه شد. این هیدروژل ها می توانند در زمینه های مختلفی از جمله تصفیه پساب های رنگی کارخانجات، کشاورزی، سامانه های دارورسانی، جاذب های پزشکی و غیره مورد استفاده قرار بگیرند.

فصلنامه علمی - پژوهشی بین رشته ای  
سال چهارم، شماره ۳، نسخه ۱  
پاییز ۱۳۹۹، صفحه ۹۵-۸۱

### کلمات کلیدی

هیدروژل  
پلی (آکرلیک اسید)  
زانتان  
بهینه سازی سنتز  
روش سطح پاسخ

\*مسئول مکاتبات:

m.shahrousvand@ut.ac.ir

## ۱ مقدمه

هیدروژل های پلیمری ساختارهای سه بعدی آب دوستی هستند که می توانند تا چندین برابر وزن خود آب جذب کنند. این پلیمرها می توانند به صورت فیزیکی یا شیمیایی شبکه ای شوند. هیدروژل ها می توانند به عنوان حامل های دارو عمل کنند یا به عنوان جاذب در پزشکی یا کشاورزی مورد استفاده قرار بگیرند. این هیدروژل ها از نظر ماهیت مواد سازنده، می توانند بر پایه پلیمر سنتزی، طبیعی یا ترکیبی از هر دو نوع پلیمر باشند. روش های پلیمر شدن هیدروژل های پلیمری می تواند افزایشی یا تراکمی یا تلفیقی از هر دو روش باشد. همچنین تهیه هیدروژل های پلیمری بر اساس محیط پلیمر شدن به روش هایی مانند محلولی، امولسیون، تعلیقی و توده قابل دسته بندی هستند. از آنجایی که در روش محلولی، پلیمر شدن در درون حلال مناسب مونومر و پلیمر انجام می شود پلیمر سنتز شده نیز به صورت ژل در ابعاد راکتور تولید خواهد شد. بنابراین در این روش شکل راکتور باید به شکل محصول نهایی باشد؛ زیرا پلیمر تولید شده به دلیل ساختار شبکه ای خود امکان ذوب یا حل شدن مجدد را ندارد. در پلیمر شدن محلولی به روش رادیکال آزاد، اصلی ترین مواد موجود در واکنش عبارتند از: مونومر (ها)، آغازگر، حلال و عامل شبکه ای کننده. در برخی موارد به منظور بهبود خواص و ویژگی های مورد نظر، از آلیاژ دو یا چند پلیمر در تهیه هیدروژل ها استفاده می شود. از آنجایی که در این روش، حداقل یکی از این پلیمرها شبکه ای است، ساختارهای حاصل را شبکه های در هم خلیده است، ساختارهای حاصل را شبکه های در هم خلیده (Interpenetrating Polymer Networks) (IPN) یا نیمه شبکه های در هم خلیده (Semi-IPN) می نامند [۱].

شهرسونند و همکارانش [۲]، از نیمه شبکه های در هم خلیده پلی یورتان/پلی (هیدروکسی اتیل متاکریلات) حاوی نانومیلله های سلولزی به منظور بهبود آب دوستی داربست های مهندسی بافت استفاده کردند. در کار دیگری حسینی و همکارانش [۳]، برای حذف رنگ کاتیونی متیلن آبی از نیمه شبکه های در هم خلیده پلی (آکرلیک اسید)/زانتان استفاده کردند. استفاده از پلیمرهای طبیعی همچون صمغ های گیاهی به منظور بهبود خواص آب دوستی و تورم پذیری هیدروژل های پلیمری، راهکاری هوشمندانه است؛ زیرا این پلیمرها زیست سازگار، زیست تخریب پذیر و عموماً ارزان قیمت هستند [۴، ۵]. صمغ زانتان (Xanthan gum) یکی از پلیمرهای طبیعی است که واحدهای سازنده آن گلوکز، مانوز و دی گلوکورونیک اسید هستند (شکل ۱ الف). این صمغ، با وجود داشتن وزن مولکولی بالا، به سادگی در آب سرد و گرم حل می شود و حتی به ازای مقادیر کم، محلول بسیار غلیظ تولید می کند. این محلول از نظر رئولوژیکی، خاصیت رقیق شونده با برش را دارد و

در فرآیند اختلاط، حین مراحل سنتز مشکلی ایجاد نمی کند. بنابراین برای ساخت هیدروژل های بر پایه آکرلیک اسید به روش پلیمر شدن رادیکال آزاد و در محیط آبی حاوی زانتان، عوامل مختلفی همچون مقدار مونومر، نسبت عامل شبکه ای کننده، مقدار زانتان و مقدار آغازگر می تواند کیفیت محصول نهایی را تحت تأثیر قرار دهد [۶-۸]. از یک سو بیشترین میزان تبدیل (Conversion) برای تولید هیدروژل ها مدنظر است و از سوی دیگر قابلیت جذب آب در آن ها نباید کاسته شود. بدین ترتیب یافتن بهترین شرایط ساخت چنین هیدروژل هایی، اهمیت بسزایی داشته و توجه پژوهشگران را به خود جلب کرده است.

بهینه سازی، بهبود عملکرد سامانه، فرآیند یا روش تولید است که به منظور دستیابی به حداکثر کاربری مورد استفاده قرار می گیرد. در روش های قدیمی، بهینه سازی از طریق بررسی اثر تغییرات تنها یک عامل و ثابت نگه داشتن سایر عوامل صورت می گیرد. این روش بهینه سازی، روش «تک عاملی» نامیده می شود [۹]. بزرگ ترین مشکلات این روش، افزایش تعداد آزمایش های لازم و عدم بررسی اثرات متقابل بین متغیرها است [۱۰]. به منظور برطرف کردن این مشکلات، امروزه بهینه سازی با استفاده از روش های آماری چندمتغیره انجام می شود. از میان روش های موجود، روش سطح پاسخ (Response surface methodology) یا به اختصار RMS، رایج ترین است که اولین بار توسط باکس و همکاران در سال ۱۹۵۷ ارائه شد [۱۱]. روش سطح پاسخ، مجموعه ای از روش های ریاضی و آماری است که برای مدل سازی و تجزیه و تحلیل مسائلی مورد استفاده قرار می گیرد که در آن ها پاسخ مورد نظر تحت تأثیر چندین متغیر گوناگون قرار داشته باشد. در این روش ها علاوه بر اثرات اصلی بین فاکتورها، امکان تخمین اثرات تعاملی و برهم کنش بین فاکتورها (اثرات متقابل) نیز فراهم می شود. طرح های باکس بنکن ((Box-Behnken design)) و مرکب مرکزی ((Central composite design)) از متداول ترین طرح های موجود در روش سطح پاسخ هستند. طرح باکس بنکن شامل طرحی چرخشی (Rotatable) است که در آن نقاط از نقطه مرکزی با فاصله  $\alpha$  در دو سطح ۱ و -۱ قرار گرفته اند. توصیف کامل فرایندی با سه فاکتور مؤثر، که رفتار درجه دو (Quadratic) دارد، با معادله زیر بیان می شود:

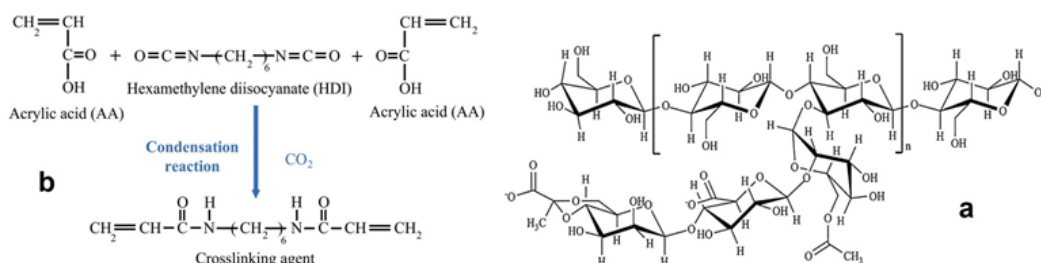
معادله (۱)

$$Y_j = b_0 + \sum_{i=1}^n b_i X_i + \sum_{i=1}^n b_{ii} X_i^2 + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n b_{ij} X_i X_j$$

که X بیانگر متغیرها، Y بیانگر پاسخ مورد نظر و b ضرایب

HDI بر روی ۲/۹ گرم AA ریخته شد، زیرا واکنش به شدت گرم‌زاست و در صورتی که دمای آن کاهش نیابد ماکرومونومر تولیدشده به همراه آکرلیک اسید موجود در راکتور شروع حرارتی داشته و پلیمری می شوند. راکتور پس از ۲۰ دقیقه اختلاط از حمام یخ خارج شد و محتویات راکتور به مدت ۲۴ ساعت در دمای محیط به

معادله هستند. هدف از این پژوهش، بهینه‌سازی عوامل مختلف پلیمر شدن مانند نسبت مولی عامل شبکه ای کننده، مقدار آغازگر و غلظت محلول زانتان به عنوان محیط پلیمر شدن به منظور تهیه نیمه شبکه های درهم خلیده پلی (آکرلیک اسید)/زانتان با بیشترین میزان تبدیل



شکل ۱ (الف) سنتز عامل شبکه ای کننده در اثر واکنش HDI و AA (ب) ساختار شیمیایی صمغ زانتان با استفاده از مرجع [۵]  
Figure 1 (a) synthesis of N, N'-hexane-6,1-dilbisprop-2-enamide as a novel acrylic-urethane diene monomer as crosslinker; (b) chemical structure of xanthan gum using references [5]

کمک همزن مغناطیسی مخلوط شد. محصول نهایی در یخچال نگه داری شد. نمایی از نحوه واکنش در شکل ۱ نشان داده شده است.

### ۲-۳ طراحی آزمایش به روش BBD و آنالیز آماری

برای سنتز هیدروژل های از روش سطح پاسخ به کمک نرم افزار (۱۱.۰.۳.۰) Design expert استفاده شد. طرح انتخابی، طرح باکس بنکن با نقاط مرکزی در هر وجه و پنج نقطه تکرار مرکزی بود که بر این اساس ۱۷ فرمول بندی توسط نرم‌افزار طراحی و ارائه شد. متغیرهای این بخش شامل نسبت مولی عامل شبکه ای کننده (حداقل ۱۰ و حداکثر ۲۰ درصد مولی نسبت به مونومر)، درصد وزنی زانتان حل شده در آب به عنوان محیط واکنش (حداقل ۰ و حداکثر ۱ درصد وزنی) و مقدار آغازگر (حداقل ۰/۰۲۵ و حداکثر ۰/۰۷۵ گرم) بودند که این مقادیر بر اساس پژوهش های گزارش شده انتخاب شد در جدول ۱ نشان داده شده اند [۳].

جدول ۱ نمادها، کدها و مقادیر واقعی متغیرهای مستقل

Table 1 Symbols, coded and real values of independent variables

Coded levels			Independent variables	Symbol
1	0	-1		
10	15	20	Cross-linker (%)	X <sub>1</sub>
0	0.5	1	Xanthan Gum (%)	X <sub>2</sub>
0.025	0.05	0.075	Initiator (g)	X <sub>3</sub>

شدن و میزان تورم در آب بودند. معنادار بودن هر یک از ضرایب مدل های ارائه شده مشخص شد و p-value توسط نرم‌افزار تعیین شد که ضرایب با  $p > 0.05$  از

و درعین حال بیشترین نسبت تورم در آب بود.

### ۲ بخش تجربی

#### ۲-۱ مواد

مونومر آکرلیک اسید (Acrylic acid, AA)، هگزامتیلن دی ایزوسیانات (Hexamethylene diisocyanate, HDI) و آغازگر پرسولفات پتاسیم (Potassium persulfate, KPS)، از شرکت مرک خریداری شد. صمغ زانتان از موسسه پژوهشی تیانبجین کشور چین تهیه شد. در تمام مراحل از آب مقطر استفاده شد.

#### ۲-۲ سنتز ماکرومونومر دی انی آکرلیک-آمیدی

عامل شبکه ای کننده در پلیمر شدن رادیکالی یک مولکول دارای دو پیوند غیراشباع کربنی (C=C) است. برای نخستین بار در اثر واکنش تراکمی HDI و AA با نسبت مولی ۱ به ۲ ترکیبی تهیه شد که ساختار دی انی دارد و می‌تواند به عنوان عامل اتصال عرضی کننده در هیدروژل ها استفاده شود. ضمن این واکنش، گاز دی

اکسید کربن آزاد می‌شود که بیانگر پیشرفت واکنش است. به همین منظور، راکتور شیشه ای ۴۰ میلی لیتری درون حمام یخ قرار داده شد و مقدار ۳/۳۵ گرم

معادله حذف شدند. کیفیت مدل های به دست آمده بر اساس ضریب همبستگی تنظیم شده مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین برای بررسی گرافیکی تأثیرات متغیرهای مستقل، از طرح های سه بعدی و کانتور مدل های رگرسیونی استفاده شد.

۲-۴ سنتز هیدروژل های نیمه درهم خلیده پلی (آکریلیک اسید)/زانتان

برای هر یک از فرمول بندی های ارائه شده در جدول ۲ به کمک BBD، ابتدا مقدار مشخص شده ای از زانتان در ۱۲ گرم آب درون یک ظرف شیشه ای با حجم ۳۰ میلی لیتر حل شد، سپس مونومر و عامل اتصال عرضی دهنده به آن افزوده شد و در انتها مقدار تعیین شده KPS به عنوان آغازگر به آن اضافه شد. محتویات ظرف، درون قالب سیلیکونی ریخته شد و به مدت ۴ ساعت در ۶۵ °C قرار داده شد. نمونه های سنتز شده به منظور تعیین میزان تبدیل، بدون شستشو، به مدت ۲۴ ساعت درون آن با دمای ۴۵ °C خشک شدند. نمونه ها به صورت Std-X نام گذاری شدند که X شماره ردیف نمونه در جدول ۲ است.

۲-۵ شناسایی

به منظور شناسایی ساختاری عامل اتصال عرضی سنتز شده، از رزونانس مغناطیسی هسته ای هیدروژن (Bruker

$$Conversion (\%) = \frac{m_{real}}{m_{theory}} \times 100$$

مو نو مر ، عا مل ا تصال دهنده عرضی و آغازگر است [۷].

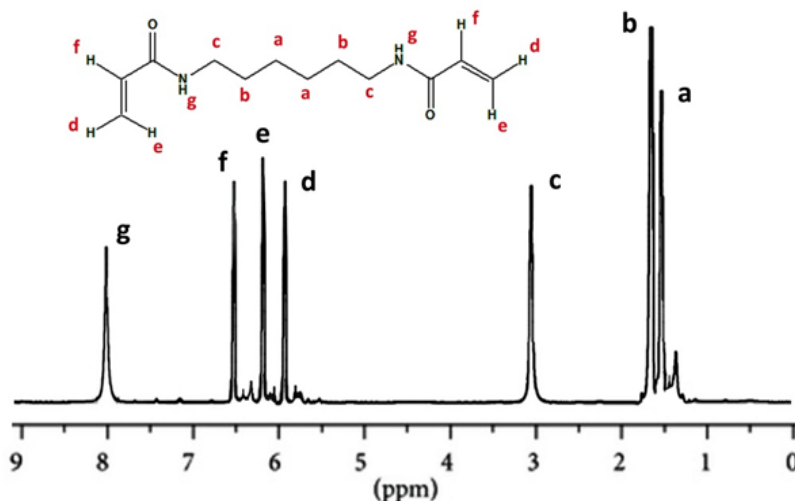
معادله (۲)

پس از تعیین میزان تبدیل، نمونه ها به مدت ۴ ساعت درون آب غوطه ور و سپس به خوبی شسته شدند تا تمام زنجیره های غیرشبهه ای جدا شوند. آنگاه نمونه ها مجدداً در آن با دمای ۴۵ °C به مدت ۲۴ ساعت خشک شدند. وزن خشک نمونه ها تعیین شد ( $m_0$ ) و بار دیگر به مدت ۶ ساعت درون آب غوطه

جدول ۲ مقادیر متغیرهای مستقل و مقادیر تجربی و پیش بینی شده پاسخ های وارد شده در BBD

Table 2 Experimental and predicted values of dependent and independent variables.

Std	Run	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	Y <sub>1</sub>	Predicted Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Predicted Y <sub>2</sub>
1	8	10	0	0.05	85.6	94.2	120.4	87.5
2	14	20	0	0.05	88.7	92	108.3	106
3	17	10	1	0.05	93	95.9	106.2	84.3
4	16	20	1	0.05	93.1	95.9	107.8	85.3
5	7	10	0.5	0.025	92.3	92	100	106
6	11	20	0.5	0.025	94	92	85.4	106
7	1	10	0.5	0.075	94.2	92.4	88	99.3
8	3	20	0.5	0.075	96	85.5	82.3	122.7
9	15	15	0	0.025	88	96.3	102	96.1
10	9	15	1	0.025	96.5	92	96.2	97
11	10	15	0	0.075	91.9	94	98.3	87.2
12	4	15	1	0.075	95.9	92	85.6	106
13	2	15	0.5	0.05	92.6	92	109	106
14	5	15	0.5	0.05	91.6	88.6	105	108.2
15	12	15	0.5	0.05	92.3	88	107	100.9
16	13	15	0.5	0.05	91.5	93.2	104	106.7



شکل ۲ طیف رزونانس مغناطیسی هسته ای هیدروژن برای ماکرومونومر دی اینی به عنوان عامل اتصال عرضی  
Figure 1 2H NMR spectrum of the prepared diene macromonomer as cross-linker

آغازگر از محاسبات خارج نشود این ضریب حذف نشده است. ولی برای پاسخ میزان تورم ( $Y_p$ ) از ضریب  $A^2$  صرف نظر شد. پس از انجام چنین اصلاحاتی معادلات پیشنهادی بر اساس منطق ANOVA در معادلات ۴ و ۵ بیان شدند.

نتایج آنالیز ANOVA نشان داد خطای داده‌های این پژوهش اندک بوده است و ضریب تعیین ( $R^2$ ) هر دو مدل پیشنهادی برای پاسخ‌ها بالاتر از ۰/۹ بوده است. با توجه به شکل ۳ الف و ب، برای هر دو پاسخ  $Y_1$  و  $Y_2$ ، توزیع نرمال، صحت داده‌ها را بیان می‌کند که چون حول خط مشخص شده اند، نیاز به انتقال تابع توزیع و تغییر در لاندای نرم‌افزار نیست [۱۳].

پس از سنتز ماکرومونومر و هیدروژل‌ها، برای دستیابی به هیدروژل بهینه، طراحی آزمایش انجام شد. مطابق طرح باکس بنکن، باید از ضرایبی که مقدار p-value آن‌ها از ۰/۰۵ بیش تر باشد صرف نظر کرد، برای پاسخ میزان تبدیل ( $Y_1$ )، ضریب AC چنین شرایطی دارد، ولی چون می‌خواهیم تأثیر متقابل عامل اتصال عرضی و آغازگر از محاسبات خارج نشود این ضریب حذف نشده است. ولی برای پاسخ میزان تورم ( $Y_p$ ) از ضریب  $A^2$  صرف نظر شد. پس از انجام چنین اصلاحاتی معادلات پیشنهادی بر اساس منطق ANOVA در معادلات ۴ و ۵ بیان شدند.

نتایج آنالیز ANOVA نشان داد خطای داده‌های این پژوهش اندک بوده است و ضریب تعیین ( $R^2$ ) هر دو مدل پیشنهادی برای پاسخ‌ها بالاتر از ۰/۹ بوده است. با توجه به شکل ۳ الف و ب، برای هر دو پاسخ  $Y_1$  و  $Y_2$ ، توزیع نرمال، صحت داده‌ها را بیان می‌کند که چون حول خط مشخص شده اند، نیاز به انتقال تابع توزیع و تغییر در لاندای نرم‌افزار نیست [۱۳].  
ضرایب در معادلات مذکور بر اساس مقادیر واقعی

ور شدند. سپس خارج کرده و آب سطحی آن‌ها با دستمال کاغذی خشک شد و نهایتاً توزین مجدد صورت گرفت. جرم تعیین شده، وزن تعادلی ( $m_{eq}$ ) نمونه‌ها پس از تورم در آب است. میزان تورم تعادلی مطابق رابطه زیر تعیین شد [۱۲]:

$$Q_{eq} = \frac{m_t - m_0}{m_0} \times 100$$

معادله (۳)

### ۳ نتایج و بحث

عامل اتصال عرضی مطابق با شکل ۱ ب سنتز شد و مورد ارزیابی آزمون NMR قرار گرفت (شکل ۲). همان‌طور که در شکل مشخص است، ماکرومونومر به خوبی سنتز شده است و قله‌های شاخص به خوبی نشان داده شده اند [۵]. همچنین با اندازه‌گیری کاهش وزن در اثر واکنش که بیانگر مقدار گاز دی‌اکسید کربن خارج شده است، میزان تبدیل این عامل شبکه‌ای کننده مشخص و برابر با ۸۰ درصد بود. در ادامه نمونه‌ها بر اساس آنچه در جدول ۲ بیان شده بود سنتز شدند و سپس میزان تبدیل و همچنین میزان تورم نمونه‌ها در آب ارزیابی شد و نتایج تجربی در جدول ۲ و در نرم افزار قرار داده شد. نتایج بخش ANOVA که در جدول ۳ گزارش شده اند، نشان می‌دهد که مقدار p-value اکثر ضرایب از دقت خوبی برخوردار هستند. پس از سنتز ماکرومونومر و هیدروژل‌ها، برای دستیابی به هیدروژل بهینه، طراحی آزمایش انجام شد. مطابق طرح باکس بنکن، باید از ضرایبی که مقدار p-value آن‌ها از ۰/۰۵ بیش تر باشد صرف نظر کرد، برای پاسخ میزان تبدیل ( $Y_1$ )، ضریب AC چنین شرایطی دارد، ولی چون می‌خواهیم تأثیر متقابل عامل اتصال عرضی و

جدول ۳ ارزیابی p-value و دقت مدل پیشنهادی برای پاسخها  
Table 3 Evaluation of the p-value and accuracy of the proposed models for the responses

Conversion as $Y_1$				Swelling ratio as $Y_2$			
Source	F-value	p-value		Source	F-value	p-value	
Model	99.11	< 0.0001	significant	Model	41.94	< 0.0001	significant
A-Cross-linker	38.91	0.0004		A-Cross-linker	26.70	0.0013	
B-Xanthan Gum	511.82	< 0.0001		B-Xanthan Gum	31.02	0.0008	
C-Initiator	44.93	0.0003		C-Initiator	24.33	0.0017	
AB	15.60	0.0055		AB	10.56	0.0141	
AC	0.0173	0.8990		AC	4.46	0.0726	
BC	35.10	0.0006		BC	2.68	0.1456	
$A^2$	5.78	0.0472		$A^2$	1.51	0.2587	
$B^2$	65.25	< 0.0001		$B^2$	27.01	0.0013	
$C^2$	186.88	< 0.0001		$C^2$	255.37	< 0.0001	

این تصاویر هرچه نمودار به سمت رنگ های زرد و حتی قرمز پیش برود بیانگر افزایش مقدار پاسخ است و هرچه به رنگ آبی نزدیک تر می شود بیانگر تأثیر نزولی متغیرها بر پاسخ است [۱۴، ۱۵].

به عنوان مثال، شکل های ۴ الف و ۵ الف نشان می دهند کم ترین میزان تبدیل با تغییر مقدار زانتان و عامل اتصال عرضی دهنده زمانی پیش می آید که این دو متغیر کم ترین مقدار خود را دارند و با افزایش مقدار آن ها میزان تبدیل از ۸۵ تا ۹۵ افزایش می یابد. با افزایش مقدار زانتان، محیط واکنش گرانبه تر می شود، بنابراین تبخیر مونومر کاهش یافته و به دنبال آن میزان تبدیل افزایش می یابد [۱۶]. همچنین عامل اتصال عرضی نیز به عنوان مونومر عمل می کند که در مقایسه با مونومر آکرلیک اسید دارای دو عامل واکنش-پذیر است؛ بنابراین افزایش این ماده موجب افزایش در میزان تبدیل شده است [۱۷، ۱۸]. برای نمودار شکل های ۴ ب و ۵ ب نواحی آبی رنگ هرگز دیده نمی شود، با این حال در مقادیر بالای عامل اتصال عرضی، نواحی قرمز رنگ ایجاد شده اند. بهترین تأثیرگذاری متغیرهای مختلف در نمودار شکل های ۴ ج و ۵ ج مشاهده شده است که تلفیقی از رنگ های مختلف از طیف آبی تا قرمز را نشان می دهد. تأثیرگذاری این دو متغیر در شکل ۳ ج به خوبی بیان شد که شیب تغییرات پاسخ نسبت به دو متغیر آغازگر و زانتان نسبت به متغیر عامل شبکه ای کننده بیشتر است.

(Actual equation) است:

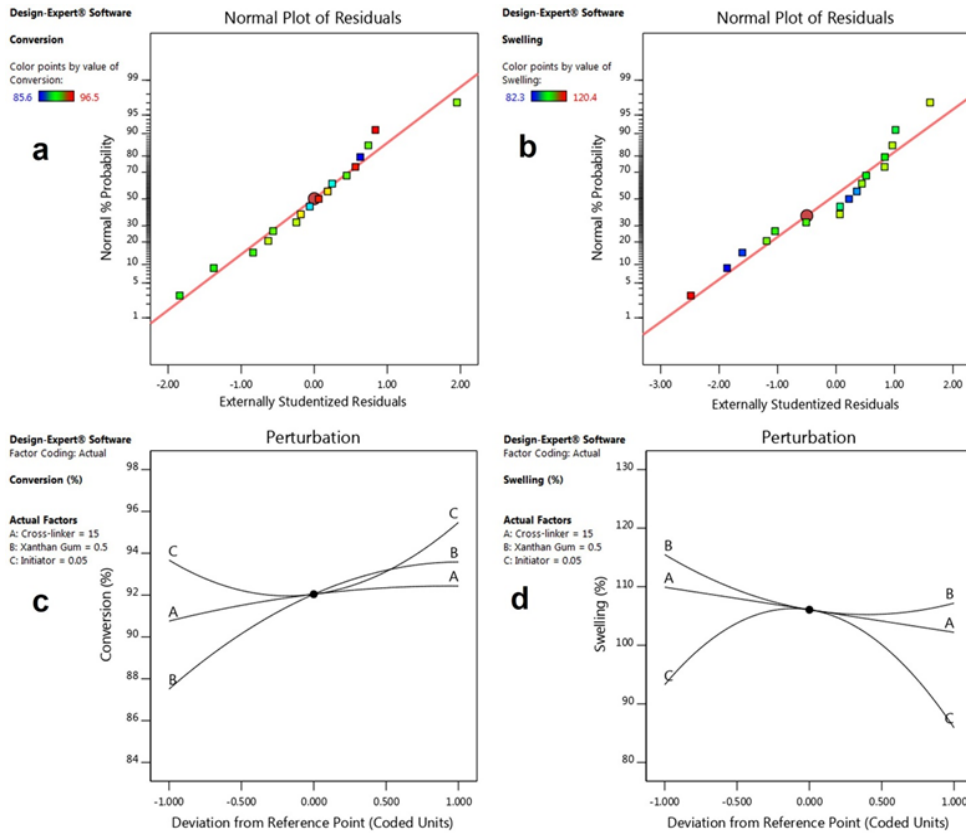
معادله (۴)

$$Y_1 = 84.96 + 0.84X_1 + 21.05X_2 - 326.8X_3 - 0.3X_1X_2 + 0.2X_1X_3 - 90X_2X_3 - 0.018X_1^2 - 6X_2^2 + 4048X_3^2$$

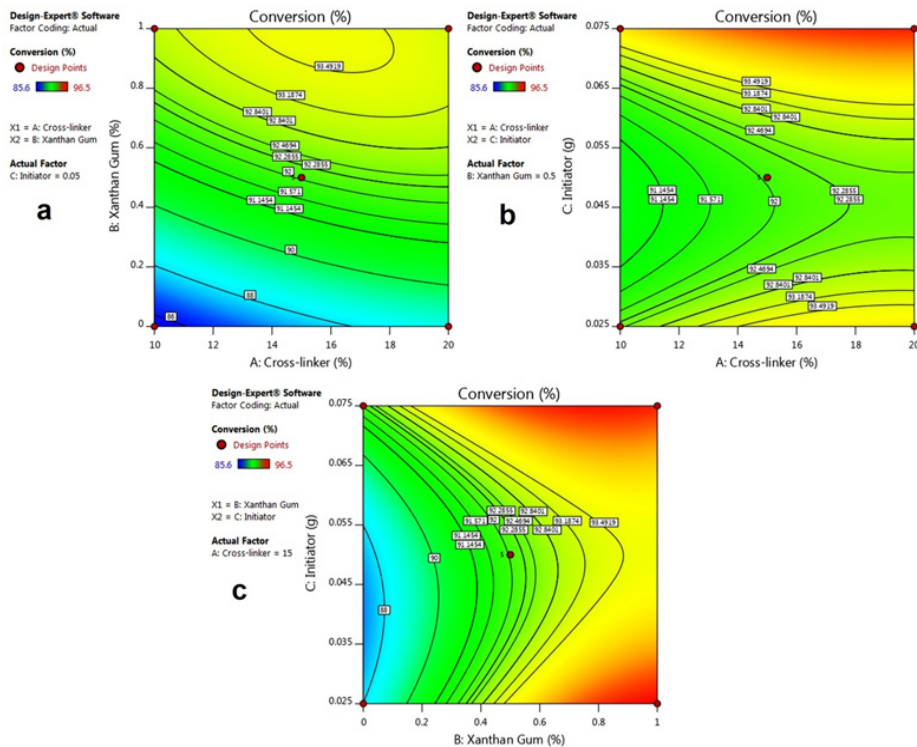
معادله (۵)

$$Y_1 = 88.65 + 0.84X_1 - 2.345X_2 + 2291.63X_3 + 1.37X_1X_2 + 17.8X_1X_3 - 138X_2X_3 + 21.08X_2^2 - 26366.31X_3^2$$

بهترین نمودار در نرم افزار طراحی آزمایش که تأثیر هر یک از متغیرها را به خوبی بیان می کند نمودار آشفتگی (perturbation plot) پاسخ ها به ازای تغییرات هر یک از متغیرهاست که در شکل ۳ الف تا د) نشان داده شده است. در این نمودار هرچه منحنی متغیرهای مستقل، شیب تغییرات یا انحنای شدیدتری داشته باشد نشان دهنده تأثیر بیش تر این متغیر بر پاسخ مذکور است. بنابراین مشخص است که تأثیر عامل شبکه ای کننده (A) در نمودار که همان  $X_1$  است) بر پاسخ اول  $Y_1$  (میزان تبدیل) نسبت به سایر متغیرها کم تر است. این در حالی است که پاسخ دوم  $Y_2$  (میزان تورم) به شدت متأثر از مقدار آغازگر (C) در نمودار که همان  $X_3$  است) است. برای درک بهتر این موضوع نمودارهای دوبعدی و سه بعدی پاسخ ها در برابر متغیرها در شکل های ۴ و ۵ بیان شده اند. در



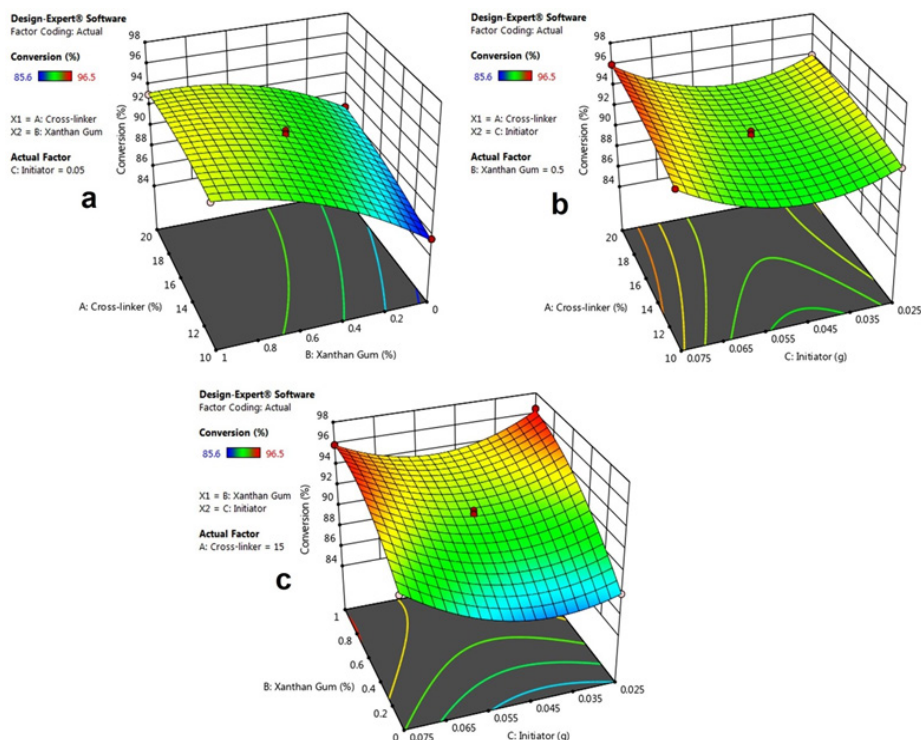
شکل ۳ الف) و ب) نمودار توزیع نرمال پاسخ ها؛ ج) و د) نمودار تأثیر متغیرهای مستقل بر پاسخ ها  
 Figure 3 (a) and (b) Normal Probability plots of  $Y_1$  and  $Y_2$ ; (c) and (d) Perturbation plots of  $Y_1$  and  $Y_2$



شکل ۴ نمودارهای دوبعدی (Contour plot) پاسخ اول  $Y_1$  (میزان تبدیل) بر اساس تغییرات: الف) صمغ زانتان و عامل اتصال-عرضی؛ ب) آغازگر و عامل اتصال عرضی؛ ج) آغازگر و صمغ زانتان.

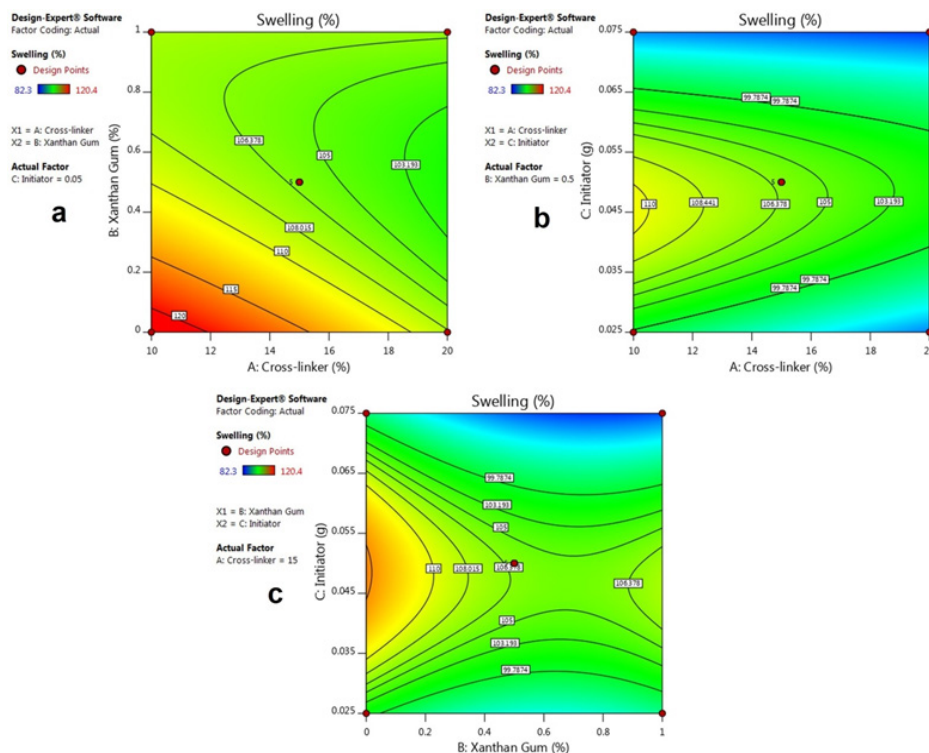
Figure 4 Contour plots of  $Y_1$  (Conversion) based on: (a) Xanthan Gum-Cross-linker; (b) Initiator-cross-linker; (c) Initiator-Xanthan Gum.





شکل ۵ نمودارهای سه‌بعدی (3D Surface plot) پاسخ اول  $Y_1$  (میزان تبدیل) بر اساس تغییرات: (الف) صمغ زانتان و عامل اتصال عرضی؛ (ب) آغازگر و عامل اتصال عرضی؛ (ج) آغازگر و صمغ زانتان.

Figure 5 3D Surface plots of  $Y_1$  (Conversion) based on: (a) Xanthan Gum-Cross-linker; (b) Initiator-cross-linker; (c) Initiator-Xanthan Gum.

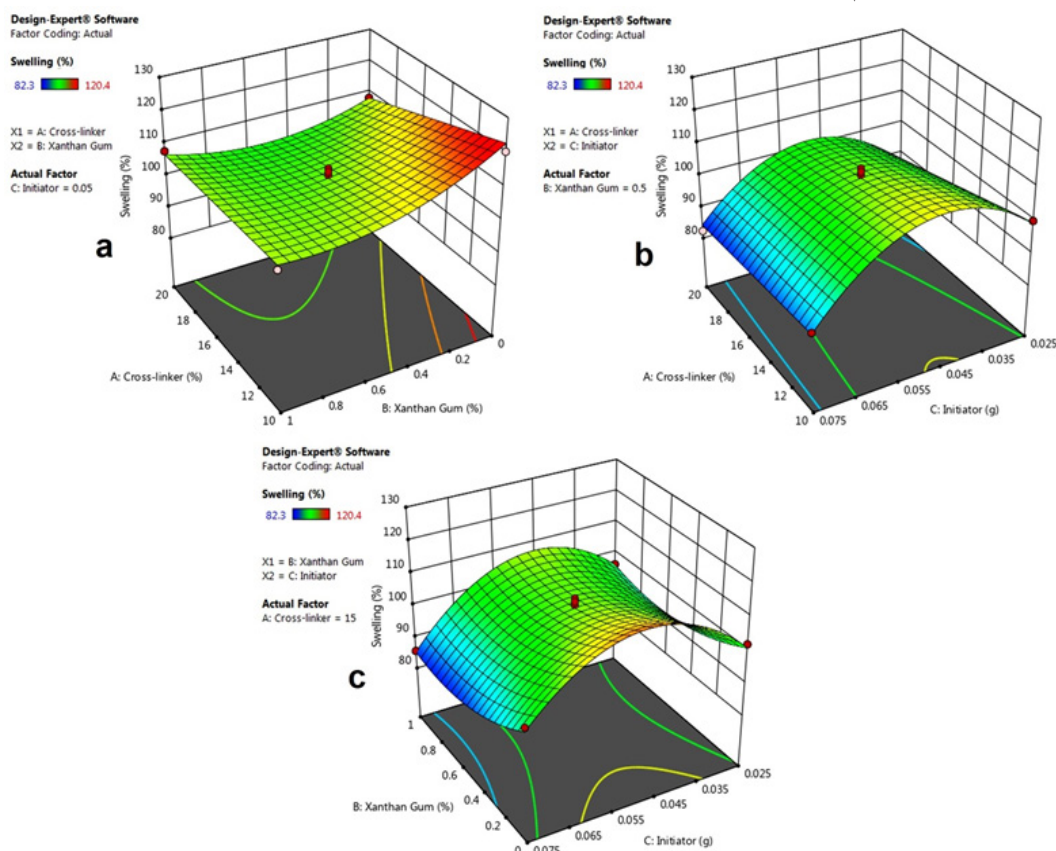


شکل ۶ نمودارهای دوبعدی (Contour plot) پاسخ دوم  $Y_2$  (میزان تورم) بر اساس تغییرات: (الف) صمغ زانتان و عامل اتصال عرضی؛ (ب) آغازگر و عامل اتصال عرضی؛ (ج) آغازگر و صمغ زانتان.

Figure 6 Contour plots of  $Y_2$  (Swelling ratio) based on: (a) Xanthan Gum-Cross-linker; (b) Initiator-cross-linker; (c) Initiator-Xanthan Gum.

شده است) در این پاسخ شدید تر از سایر متغیرهاست؛ بنابراین انتظار می رود در نمودارهای دوبعدی و سه بعدی که این متغیر را ارزیابی می کند، طیف گسترده تری از رنگ ها مشاهده شود. دلیل آنکه تأثیر عامل شبکه ای کننده بر میزان تورم، کاهشی است (همان طور که در شکل ۳ مشاهده می شود) آن است که با افزایش عامل، شدت اتصالات عرضی موجود در شبکه افزایش می یابد و در نتیجه با افزایش چگالی اتصالات عرضی، میزان تورم در شبکه کاهش می یابد [۱۸-۲۰]. با تغییر مقدار آغازگر، میزان تورم هیدروژل ها ابتدا افزایش و سپس کاهش داشته است. این موضوع می تواند به این دلیل باشد که در مقادیر کم آغازگر، میزان رادیکال های تولید شده برای پلیمر شدن، کم تر و در نتیجه شبکه ها ناقص تر شکل می گیرند؛ بنابراین احتمال وجود زنجیره هایی به صورت خطی وجود دارد که حل می شوند و در سازوکار تورم دخالتی نمی کنند. از سوی دیگر افزایش بیش از حد مقدار آغازگر چندین اتفاق رخ می دهد، یکی از آن ها اثر متقابل آغازگر است. در این اثر، آغازگر به جای ورود در واکنش شیمیایی، واکنش های جانبی دیگری از جمله واکنش با خود را دنبال می کند. به همین دلیل همواره برای آغازگر مقدار بهینه تعریف می شود. حتی با فرض

با این توضیحات مشاهده شده است بیش ترین میزان تبدیل در مقادیر بالای صمغ زانتان مشاهده شده است. صمغ زانتان حتی در مقادیر بسیار اندک، تولید ژل های فیزیکی می کند که به شدت گرانبوی سامانه را افزایش می دهد. افزایش گرانبوی و به نوعی استحکام فیزیکی سیال که به عنوان محیط واکنش استفاده می شود حداقل دو اثر را در پی دارد. اولاً با افزایش گرانبوی به عنوان استحکام دهنده سیال، امکان تبخیر مونومر از محیط واکنش کم تر شده است و به دنبال آن میزان تبدیل بالا خواهد رفت. دوماً پلیمرها، عایق های حرارتی مناسبی هستند. با افزایش گرانبوی، تنش های حرارتی از راکتور خارج نمی شوند و همین امر سرعت واکنش و به دنبال آن میزان تبدیل را افزایش می دهد. به همین ترتیب به منظور ارزیابی تأثیر هر یک از متغیرهای مذکور بر پاسخ دوم  $Y_2$  (میزان تورم)، نمودارهای دوبعدی و سه بعدی در شکل های ۶ و ۷ تحلیل شده است. با توجه به شکل ۳ مشخص است که اثرات دو متغیر صمغ زانتان و آغازگر متقابل با هم هستند. بنابراین تأثیر همزمان این دو متغیر تأثیر چندانی بر میزان تورم نخواهد داشت که در شکل های ۶ و ۷ ب این موضوع تأیید شده است. ضمناً شدت تغییرات متغیر آغازگر ( $X_1$  که با C نیز نشان داده



شکل ۷ نمودارهای سه بعدی (3D Surface plot) پاسخ دوم  $Y_2$  (میزان تورم) بر اساس تغییرات: (الف) صمغ زانتان و عامل اتصال عرضی؛ (ب) آغازگر و عامل اتصال عرضی؛ (ج) آغازگر و صمغ زانتان.

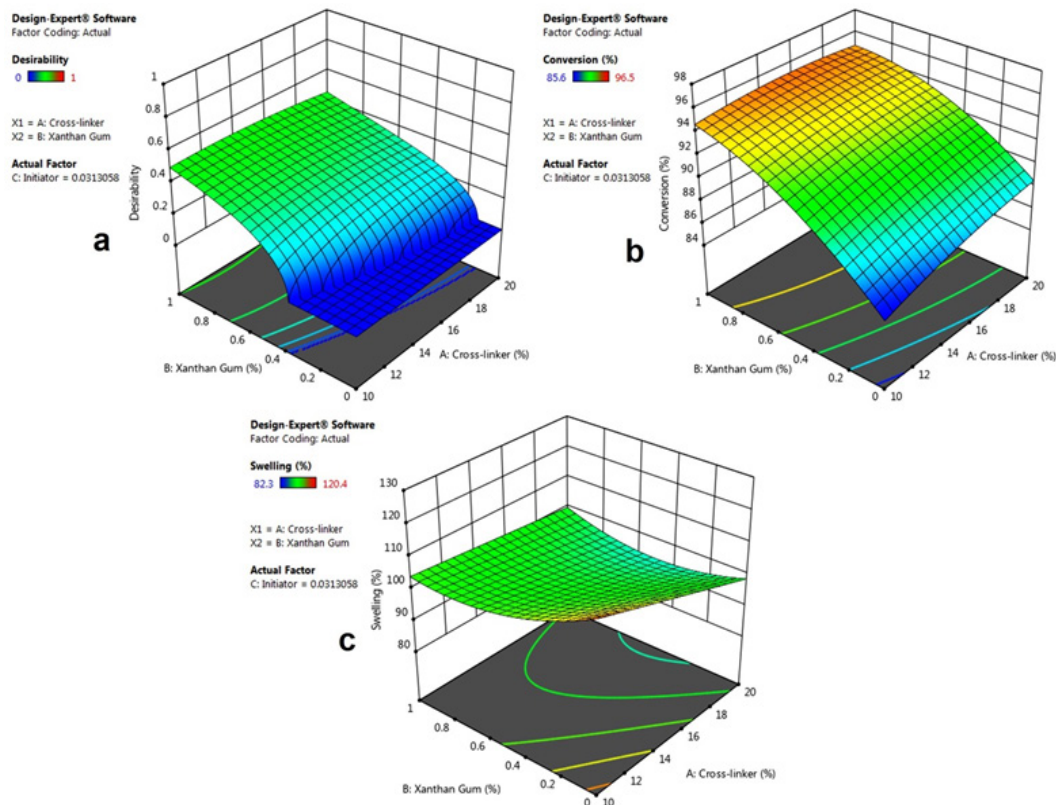
Figure 7 3D Surface plots of  $Y_2$  (Swelling ratio) based on: (a) Xanthan Gum-Cross-linker; (b) Initiator-cross-linker; (c) Initiator-Xanthan Gum.

گرفت. اکنون متغیرها به منظور تغییر توأم هر دو پاسخ مورد بررسی قرار می‌گیرند. زیرا هدف این پژوهش تعیین شرایطی برای متغیرها بوده است که هیدروژل های سنتزی بیش‌ترین میزان تبدیل را داشته باشند و درعین حال بیش‌ترین میزان تورم در محیط های آبی نیز مشاهده شود. نتایج این بهینه‌سازی در شکل ۷ (الف-ج) نشان داده شده است. در این بهینه‌سازی که نتایج آن در جدول ۴ نیز خلاصه شده است، مقادیر هر یک از متغیرها برای رسیدن به بیش‌ترین میزان تورم و میزان تبدیل با مطلوبیت بالای ۵۰ درصد ذکر شده است. بر اساس طرح باکس بنکن، ۴۶ پاسخ مختلف را با میزان مطلوبیت های بالاتر از ۴۳ درصد به منظور رسیدن به شرایط مطلوب برای هر دو پاسخ بیان کرده است.

همان‌طور که در شکل ۷ الف مشخص است، در مقادیر کم تر از ۴٪ وزنی از صمغ زانتان هرگز هیدروژلی با خواص مطلوب سنتز نخواهد شد. این در حالی است که با افزایش مقدار غلظت زانتان در محیط واکنش و نیز افزایش مقدار عامل اتصال عرضی، هیدروژل

ورود رادیکال های تولید شده ناشی از تفکیک آغازگر به مرحله رشد، این رادیکال ها می‌توانند زنجیره های با طول های کوتاه را تولید کنند. زیرا تعداد رادیکال ها زیاد شده و واکنش ها رقابتی شده اند. از سوی دیگر افزایش رادیکال در محیط واکنش، لزوماً موجب افزایش سرعت واکنش های انتشار نمی‌شود، بنابراین می‌تواند به صورت موازی، واکنش های اختتام را نیز سرعت ببخشد، بنابراین منطقی به نظر می‌رسد که با افزایش بیش از حد مقدار آغازگر، کیفیت محصول نهایی افت کند هرچند میزان تبدیل آن زیاد باشد. از سوی دیگر میزان تورم هیدروژل ها با افزایش مقدار زانتان اندکی کاهش نشان داده است. این می‌تواند به این دلیل باشد که در مقادیر بالای زانتان که میزان تبدیل زیاد شده است، چگالی اتصالات عرضی نیز زیاد شده باشد و به دنبال آن میزان تورم کاهش یافته باشد.

تاکنون تأثیر هر یک از متغیرها (عامل اتصال عرضی، زانتان و آغازگر) بر نحوه تغییر پاسخ ها (میزان تبدیل و میزان تورم) به صورت کاملاً جداگانه مورد بررسی قرار



شکل ۸ (الف) ارزیابی مطلوبیت پاسخ ها بر اساس تغییر مقدار زانتان و عامل اتصال عرضی در مقدار ثابت آغازگر؛ (ب) ارزیابی میزان بهینه بهینه پاسخ اول ( $Y_1$ ) (میزان تبدیل) بر اساس تغییر مقدار زانتان و عامل اتصال عرضی در مقدار ثابت آغازگر؛ (ج) ارزیابی میزان بهینه پاسخ اول ( $Y_2$ ) (میزان تورم) بر اساس تغییر مقدار زانتان و عامل اتصال عرضی در مقدار ثابت آغازگر.

Figure 8 (a) Evaluate the desirability of the responses based on the change in the amount of the cross-linker ( $X_1$ ) and xanthan gum ( $X_2$ ) in the constant value of the initiator ( $X_3$ ); (b) Optimization of  $Y_1$  (conversion) based on the change in the amount of the cross-linker ( $X_1$ ) and xanthan gum ( $X_2$ ) in the constant value of the initiator ( $X_3$ ); (c) Optimization of  $Y_2$  (swelling) based on the change in the amount of the cross-linker ( $X_1$ ) and xanthan gum ( $X_2$ ) in the constant value of the initiator ( $X_3$ ).

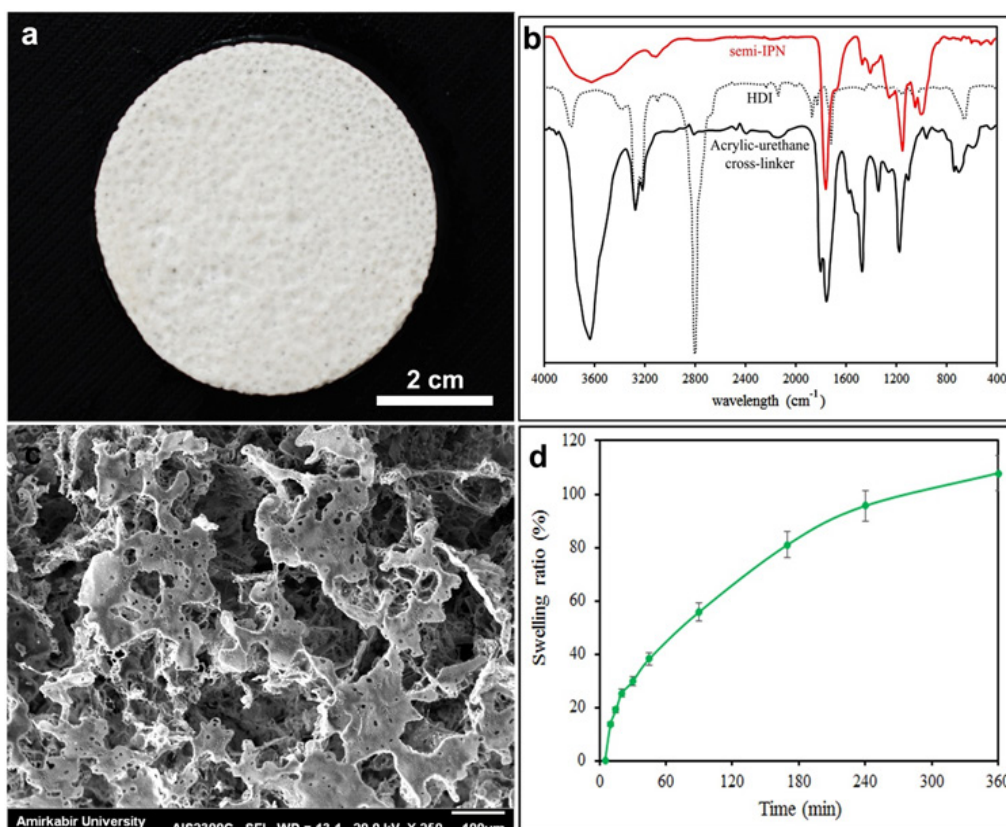
تقریباً همخوانی خوبی دارد. نمودار تغییرات میزان تورم نمونه بهینه با گذشت زمان در شکل ۸ نشان داده شده است. ارزیابی های آزمون FTIR از نمونه سنتز شده نیز به خوبی تهیه هیدروژل مذکور را تأیید می کند و تفاوت ساختاری آن با مواد اولیه موجود در واکنش مشهود است. قله مربوط به گروه های ایزوسیانات در عدد موجی  $2800\text{ cm}^{-1}$  برای HDI ظاهر شده است که این قله شاخص، برای نمونه های سنتز شده و نیز عامل شبکه ای کننده مشاهده نشده است که نشان از واکنش کامل آن با مونومر آکرلیک اسید است [۲۱، ۲۲]. قله پهن موجود در عدد موجی  $3500\text{ cm}^{-1}$

های با خواص مطلوب سنتز خواهند شد. همچنین در شکل های ۷ و ۸ مشخص است که به منظور دست یابی به بیشترین میزان تبدیل و تورم در هیدروژل های سنتزی، باید مقدار صمغ زانتان و عامل شبکه ای کننده در مقدار ثابت آغازگر، افزایش یابد که بهینه این شرایط در جدول ۴ ذکر شده است.

بر اساس مقدار مشخص شده، نمونه جدید سنتز شد که در شکل ۸ الف نشان داده شده است. نمونه سنتز شده از کیفیت ظاهری خوبی برخوردار بود. همچنین میزان تبدیل و میزان تورم برای این نمونه به ترتیب ۹۳ و ۱۰۷ درصد تعیین شد که با مقدار پیش بینی شده

جدول ۴ نقطه بهینه تعیین شده توسط روش سطح پاسخ بر اساس طرح باکس بنکن برای بیشترین میزان تبدیل و میزان تورم  
Table 4 the optimal point determined by the RSM (BBD) for maximum conversion rate and swelling rate.

	X1: Cross-linker (%)	X2: Xanthan Gum (%)	X3: Initiator (g)	Y1: Conversion (%)	Y2: Swelling (%)	Desirability
Optimal point	12.8	1	0.03	95	102	0.51



شکل ۹ (الف) نمونه سنتز شده بر اساس نقطه بهینه گزارش شده بر اساس سطح پاسخ (روش باکس بنکن)؛ (ب) نتایج طیف سنجی تبدیل فوریه مادون قرمز از نمونه بهینه، عامل شبکه ای کننده و HDI؛ (ج) تصویر میکروسکوپی الکترونی روبشی از نمونه سنتز شده بر اساس نقطه بهینه گزارش شده بر اساس سطح پاسخ (روش باکس بنکن)؛ (د) نمودار تورم - زمان برای نمونه بهینه.

Figure 9 (a) synthesized optimum sample based of RSM (BBD); (b) FTIR results of synthesized optimum sample, cross-linker, and HDI; (c) The SEM image of surface of synthesized optimum sample based of RSM (BBD); (d) Swelling ratio of synthesized optimum sample.

باشد. نتایج تحلیل ANOVA نشان داد خطای داده های این پژوهش کم بوده است و ضریب تعیین ( $R^2$ ) هر دو مدل پیشنهادی برای پاسخ ها بالاتر از ۰/۹ بوده است. نتایج نشان داد در واکنش های پلیمر شدن هیدروژل ها به روش رادیکالی مقدار آغازگر اگر در محدوده مناسب تعیین شود، تغییر آن تأثیر قابل توجهی بر میزان تبدیل نمی گذارد. همچنین نتایج تأیید کردند که در مقادیر کم تر از ۴٪ وزنی از صمغ زانتان هرگز هیدروژلی با خواص مطلوب سنتز نخواهد شد. این در حالی است که با افزایش مقدار غلظت زانتان در محیط واکنش و نیز افزایش مقدار عامل اتصال عرضی، هیدروژل های با خواص مطلوب سنتز خواهند شد. ترکیب درصد بهینه برای مواد واکنش دهنده بر اساس طرح باکس بنکن تعیین شد و بر این اساس نمونه بهینه سنتز شد. میزان تبدیل و میزان تورم برای این نمونه به ترتیب ۹۳ و ۱۰۷ درصد تعیین شد که با مقدار پیش بینی شده هم خوانی خوبی دارد. هیدروژل تهیه شده به سبب ماهیت نیمه طبیعی خود قابلیت استفاده به عنوان زخم پوش یا ابرجاذب های مورد استفاده در تصفیه پساب های صنعتی را دارد.

مربوط به گروه های هیدروکسیل موجود در مواد است. تخلخل های هیدروژل سنتز شده در تصویر SEM (شکل ۸ج) به خوبی نشان داده شده است. هیدروژل تهیه شده به سبب ماهیت نیمه طبیعی خود قابلیت استفاده به عنوان زخم پوش یا جاذب های مورد استفاده در تصفیه پساب های صنعتی را دارد [۲۳، ۲۴].

#### ۴ نتیجه گیری

هدف این پژوهش، تهیه نیمه شبکه های درهم خلیده بر پایه پلی (آکرلیک اسید)/زانتان بوده است که عامل اتصال عرضی دهنده در این پژوهش برای اولین بار در اثر واکنش تراکمی بین AA و HDI سنتز شد. به منظور ارزیابی میزان تبدیل و میزان تورم هیدروژل-های سنتز شده، از طراحی آزمایش به روش سطح پاسخ طبق طرح باکس بنکن استفاده شد. متغیرهای این روش، نسبت مولی عامل اتصال عرضی دهنده ( $X_1$ )، درصد وزنی صمغ زانتان ( $X_2$ ) به عنوان محیط واکنش و مقدار آغازگر ( $X_3$ ) بود. پاسخ های مورد ارزیابی در روش سطح پاسخ، میزان تبدیل ( $Y_1$ ) و میزان تورم ( $Y_2$ ) هیدروژل ها در آب بود. هدف از این بهینه سازی تعیین ترکیب درصدی از مواد واکنش دهنده است که اولاً میزان تبدیل هیدروژل نهایی بیشترین مقدار شود و دوماً میزان تورم هیدروژل ها در آب بیشینه مقدار خود

## مراجع

- [1] Pourbashir S., Shahrousvand M., Ghaffari M., Preparation and characterization of semi-IPNs of polycaprolactone/poly (acrylic acid)/cellulosic nanowhisiker as artificial articular cartilage, *International journal of biological macromolecules* 2020 ,310-298 ,142.
- [2] Shahrousvand M., Ghollasi M., Zarchi A.A.K., Salimi A., Osteogenic differentiation of hMSCs on semi-interpenetrating polymer networks of polyurethane/poly (2-hydroxyethyl methacrylate)/cellulose nanowhisiker scaffolds, *International journal of biological macromolecules* 2019 ,271-262 ,138.
- [3] Hosseini S.M., Shahrousvand M., Shojaei S., Khonakdar H.A., Asefnejad A., Goodarzi V., Preparation of superabsorbent eco-friendly semi-interpenetrating network based on cross-linked poly acrylic acid/xanthan gum/graphene oxide (PAA/XG/GO): Characterization and dye removal ability, *International Journal of Biological Macromolecules* 2020 ,893-884 ,152.
- [4] Ahmadi-Dehnoei A., Ghasemirad S., Shiri R., Preparation and improvement of shear strength of a water-redispersible waterborne acrylic adhesive for making cellulose joints, *Journal of Applied Research of Chemical-Polymer Engineering* 2019 ,57-47 ,(1)3.
- [5] Hajikhani M., Khanghahi M.M., Shahrousvand M., Mohammadi-Rovshandeh J., Babaei A., Khademi S.M.H., Intelligent superabsorbents based on a xanthan gum/poly (acrylic acid) semi-interpenetrating polymer network for application in drug delivery systems, *International journal of biological macromolecules* 2019 ,520-509 ,139.
- [6] Lee J.W., Kim S.Y., Kim S.S., Lee Y.M., Lee K.H., Kim S.J., Synthesis and characteristics of interpenetrating polymer network hydrogel composed of chitosan and poly (acrylic acid), *Journal of Applied Polymer Science* -113 ,(1)73 1999 ,120.
- [7] Gavgani J.N., Shahrousvand M., Aslzadeh M.M., Monitoring the effects of homogeneity methanol/water/monomer on the mode of polymerization of styrene: dispersion polymerization versus emulsion polymerization, *Colloid and Polymer Science* 2309,2013-2299 ,(10)291.
- [8] Pourjavadi A., Ayyari M., Amini-Fazl M., Taguchi optimized synthesis of collagen-g-poly (acrylic acid)/kaolin composite superabsorbent hydrogel, *European Polymer Journal* 2008 ,1216-1209 ,(4)44.
- [9] Ghezal A., Khayat K.H., Optimizing self-consolidating concrete with limestone filler by using statistical factorial design methods, *Materials Journal* 2002 ,272-264 ,(3)99.
- [10] Yeten B., Castellini A., Guyaguler B., Chen W., A comparison study on experimental design and response surface methodologies, *SPE Reservoir Simulation Symposium, Society of Petroleum Engineers*, 2005.
- [11] Box G.E., Hunter J.S., Multi-factor experimental designs for exploring response surfaces, *The Annals of Mathematical Statistics* 1957 ,241-195 ,(1)28.
- [12] Jafari H., Shahrousvand M., Kaffashi B., Reinforced poly ( $\epsilon$ -caprolactone) bimodal foams via phospho-calcified cellulose nanowhisiker for osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells, *ACS Biomaterials Science & Engineering* ,(7)4 2018 ,2493-2484.
- [13] Gholami Tilko P., Hajihassan Z., Moghimi H., Optimization of recombinant  $\beta$ -NGF expression in *Escherichia coli* using response surface methodology, *Preparative Biochemistry and Biotechnology* -406 ,(4)47 2017 ,413.
- [14] Gannu R., Yamsani V.V., Yamsani S.K., Palem C.R., Yamsani M.R., Optimization of hydrogels for transdermal delivery of lisinopril by Box-Behnken statistical design, *AAPS PharmSciTech* 2009 ,514-505 ,(2)10.
- [15] Oladipo A.A., Gazi M., Yilmaz E., Single and binary adsorption of azo and anthraquinone dyes by chitosan-based hydrogel: selectivity factor and Box-Behnken process design, *Chemical Engineering Research and Design* 2015 ,279-264 ,104.
- [16] Faria-e-Silva A.L., Piva E., Moraes R.R., Time-dependent effect of refrigeration on viscosity and conversion kinetics of dental adhesive resins, *European journal of dentistry* 2010 ,150 ,(2)4.
- [17] Van Camp W., Gao H., Du Prez F.E., Matyjaszewski K., Effect of crosslinker multiplicity on the gel point in ATRP, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*

- 2010 ,2023-2016 ,(9)48.
- [18] Ghaffari-Bohlouli P., Hamidzadeh F., Zahedi P., Shahrousvand M., Fallah-Darrehchi M., Antibacterial nanofibers based on poly (l-lactide-co-d, l-lactide) and poly (vinyl alcohol) used in wound dressings potentially: A comparison between hybrid and blend properties, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* 2020 ,243-219 ,(2)31.
- [19] Singh T.R.R., McCarron P.A., Woolfson A.D., Donnelly R.F., Investigation of swelling and network parameters of poly (ethylene glycol)-crosslinked poly (methyl vinyl ether-co-maleic acid) hydrogels, *European Polymer Journal* 2009 ,1249-1239 ,(4)45.
- [20] Garland M.J., Singh T.R.R., Woolfson A.D., Donnelly R.F., Electrically enhanced solute permeation across poly (ethylene glycol)-crosslinked poly (methyl vinyl ether-co-maleic acid) hydrogels: effect of hydrogel crosslink density and ionic conductivity, *International journal of pharmaceutics* ,98-91 ,(2-1)406 2011.
- [21] Shahrousvand M., Hoseinian M.S., Ghollasi M., Karbalaemahdi A., Salimi A., Tabar F.A., Flexible magnetic polyurethane/ Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles as organic-inorganic nanocomposites for biomedical applications: Properties and cell behavior, *Materials Science and Engineering: C* 2017 ,567-556 ,74.
- [22] Shahrousvand M., Mir Mohamad Sadeghi G., Salimi A., Artificial extracellular matrix for biomedical applications: biocompatible and biodegradable poly (tetramethylene ether) glycol/poly ( $\epsilon$ -caprolactone diol)-based polyurethanes, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* 2016 ,1728-1712 ,(17)27.
- [23] Bueno V.B., Petri D.F.S., Xanthan hydrogel films: Molecular conformation, charge density and protein carriers, *Carbohydrate polymers* 2014 ,904-897 ,101.
- [24] Makhado E., Pandey S., Nomngongo P.N., Ramontja J., Fast microwave-assisted green synthesis of xanthan gum grafted acrylic acid for enhanced methylene blue dye removal from aqueous solution, *Carbohydrate polymers* ,176 2017 ,326-315.