

# استفاده از حامل های پلیمری کیتوسان به عنوان سیستم های دارورسانی کنترل شده

میلاذ قزلسفلو<sup>۱</sup>، عبدالحمید دهقانی<sup>۲\*</sup>، سهیلا قاسمی<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup>گروه شیمی آلی، دانشکده شیمی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

<sup>۲</sup>گروه شیمی آلی، دانشکده شیمی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

**چکیده:** در چند دهه اخیر، پلیمرهای طبیعی به ویژه پلی ساکاریدها، به عنوان حامل برای تحویل طیف گسترده ای از عوامل درمانی استفاده شده است. کیتوسان، دومین پلی ساکارید طبیعی فراوان بعد از سلولز، یک پلیمر زیست سازگار، زیست تخریب پذیر، آب دوست، غیرسمی، دارای فراهمی زیستی بالا، با قابلیت تشکیل فیلم، ژل، نانوذرات، ریزذرات، و گرانول ها است. کیتوسان یک پلی ساکارید خطی است که با استیل زدایی کیتین، به دست می آید. همچنین، کیتوسان زیست تخریب پذیر در بدن انسان به ترکیبات ایمن (قندهای آمینه) تجزیه می شود که به راحتی جذب می شوند. کیتوسان دارای گروه های عاملی هیدروکسیلی و آمینی است که می توان آنها را برای دستیابی به اهداف خاص اصلاح کرد و آن را به پلیمری با طیف وسیعی از کاربردهای بالقوه تبدیل کرد. هدف این مقاله بررسی کاربردهای بالقوه کیتوسان به عنوان یک حامل دارویی است. در ادامه، استفاده از کیتوسان برای ساخت سیستم های رهایش پایدار قابل تحویل، از راه های دیگر (دستگاه های دهانی، بینی، چشمی، پوستی و چسبندگی مخاطی، باکال و واژینال) مورد بحث قرار می گیرد. این گزارش نشان می دهد که تحقیقات بر روی سیستم های مبتنی بر کیتوسان حاوی داروهای مختلف برای کاربردهای مختلف درمانی مانند درمان سرطان، بیماری های گوارشی، بیماری های ریوی، دارورسانی به مغز و عفونت های چشمی در سال های اخیر افزایش یافته است.

**واژگان کلیدی:** پلی ساکارید طبیعی، کیتوسان، زیست پزشکی، دارورسانی، رهاسازی کنترل شده

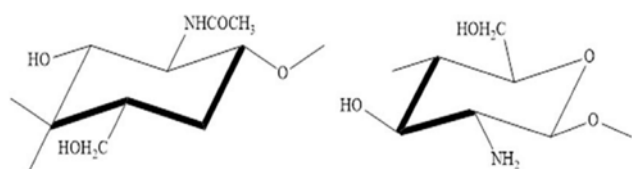
Abdulhamiddeghani@grad.kashanu.ac.ir

از عوامل همه کاره مورد استفاده برای توسعه سیستم های دارورسانی مناسب، برای رساندن داروها به مکان های مورد نظر در نظر گرفته شده اند. دستگاه های دارورسانی بر اساس مسیر تجویز و هدف عمل، مهندسی می شوند. پلیمرهایی با منشاء طبیعی مانند مشتقات سلولز، آلژینات سدیم، نشاسته، کیتین، و همچنین پلیمرهایی با منشاء مصنوعی مانند پلی اتیلن گلیکول، پلی وینیل کلراید و نایلون برای این منظور استفاده می شود. سیستم های جدید دارورسانی با استفاده از چنین پلیمرهایی توسعه یافته اند. عوامل اصلی مهم در مورد سیستم دارورسانی پلیمری ظرفیت نگهداری

## ۱- مقدمه

سنتز و توسعه عوامل درمانی جدید بسیار چالش برانگیز، پرهزینه و زمان بر است، بنابراین امروزه، تحقیقات زیادی بر روی توسعه دستگاه های جدید دارورسانی با هدف غلبه بر مشکلات زیست دارویی در راستای افزایش پایداری و ایمنی متمرکز شده است. سیستم های دارورسانی نقش مهمی در رساندن دارو به مقدار دلخواه به محل خاص دارند. در چند دهه گذشته، پلیمرها به عنوان یکی

کیتوسان یک هتروپولی ساکارید با توزیع تصادفی خطی است که از واحدهای ۲-استامیدو-۲-دئوکسی-D-گلوکوپیرانوز و ۲-آمینو-۲-دئوکسی-D-گلوکوپیرانوز به هم پیوسته تشکیل شده است (شکل ۱). این ماده با استیل زدایی کیتین، یک پلیمر خطی از واحدهای N-استیل-D-گلوکز آمین متصل متشکل از موکوپلی ساکاریدها و قندهای آمینه تهیه می شود. با توجه به حذف بخش های استیل که در گروه های عاملی آمین وجود دارند، کیتوسان به راحتی در محلول اسیدی آبی حل می شود. حل شدن از طریق پروتونه شدن گروه های آمینو در موقعیت C-2 باقیمانده های D-گلوکز آمین انجام می شود که به موجب آن پلی ساکارید در محیط های اسیدی به پلی کاتیون تبدیل می شود [۹ و ۱۰].



شکل ۱. واحدهای ساختاری کیتوسان (راست) و کیتین (چپ) [۹ و ۱۰].

### ۲-۳- خواص فیزیکی-شیمیایی و بیولوژیکی کیتوسان

به طور کلی پلی ساکاریدهای طبیعی تجاری مانند سلولز، کاراژنان، دکستران، پکتین، آگار، آگارز، هپارین، اسید آلژینیک و بسیاری دیگر در طبیعت خنثی یا اسیدی هستند، در حالی که کیتین و کیتوسان به دلیل وجود گروه آمین اولیه در ساختار آن، پلی ساکاریدهای بسیار بازی هستند. این پلیمر دارای برخی خواص ویژه مانند تشکیل نمک پلی اکسی، کمپلکس پلی الکترولیت با پلیمرهای دارای بار مخالف (صمغ گوار، کاراژنان و غیره)، عامل کیلیت کننده، ویژگی تشکیل فیلم و ویژگی های ساختاری خاص است. عوامل اصلی که ممکن است بر خواص کیتوسان تأثیر بگذارد وزن مولکولی و درجه استیل زدایی آن است. این عوامل محقق را قادر می سازد تا درجات مختلفی از کیتوسان را فرموله کند که در درجه اول در وزن مولکولی و درجه استیل زدایی متفاوت است. در طول پردازش کیتوسان از مواد اولیه، شرایط مختلف مانند نوع و غلظت معرف ها، زمان، و دمای بکار رفته می تواند بر ویژگی های فیزیکی محصولات کیتوسان تأثیر بگذارد. وزن مولکولی کیتوسان همچنین به ویسکوزیته، حلالیت، کشسانی و قدرت پارگی بستگی

دارد، پایداری، مکانیسم های آزادسازی دارو و ایمنی است. سلولز فراوان ترین پلیمر طبیعی است و یک حامل پذیرفته شده در توسعه سیستم های دارورسانی است [۱-۳]. کیتوسان دومین پلی ساکارید نیتروژن دار خطی طبیعی است که از استیل زدایی جزئی کیتین، پلیمری که از داربست داخلی و اسکلت بیرونی بی مهرگان و برخی مهره داران به دست می آید، سنتز می شود [۴]. کیتوسان به دلیل ساختار، زیست سازگاری، پایداری، و عوارض جانبی کمتر به عنوان یک پلیمر طبیعی نسبت به پلیمر های دیگر ترجیح داده می شود. وزن مولکولی و خواص این پلیمر با توجه به منبع متفاوت است. منابع کیتوسان شامل بندپایان، اسفنج های دریایی، پروتیسته ها، نرم تنان روزن داران، دیاتوم ها، هیدرووئیدها، کوئلنترات ها، بازوپایان، پلی کت ها، پوگونوفوران ها، و پوسته های سخت پوستان هستند. در این میان، پوسته سخت پوستان منبع اصلی است و محصولات تجاری از خرچنگ و میگو جدا شده است [۵ و ۶].

### ۲- پیدایش و تاریخچه کیتوسان

پیدایش و تاریخچه کیتوسان را می توان به زمانی نسبت داد که روزه در مورد شکل دی استیله کیتوسان صحبت کرد [۷]. محققان در گرایش های مختلف در مورد نیاز به درک و مطالعه این مواد، از تولید بهتر، روش های خالص سازی گرفته تا اصلاح ساختار اساسی، و کاربردهای آن بحث کرده اند. کیتوسان به عنوان منبعی از مواد فعال زیستی بالقوه در نظر گرفته شده است، اما همچنین دارای محدودیت های متعدد از جمله حلالیت ضعیف آن در شرایط فیزیولوژیکی، برای استفاده در سیستم های بیولوژیکی است. بنابراین، برای غلبه بر این محدودیت ها، محققان بر روی مشتق سازی کیتوسان با تغییرات شیمیایی و هیدرولیز نسبی کیتوسان با اعمال آنزیمی متمرکز شدند، زیرا این ترکیب حاوی گروه های عملکردی مختلف است. تغییرات شیمیایی ساختارهای کیتوسان منجر به افزایش حلالیت در آب، و همچنین در حلال های آلی می شود که توسط برخی از محققان گزارش شده است. همچنین هیدرولیز کیتوسان با روش های آنزیمی منجر به افزایش قابل توجه خواص می شود [۸].

### ۳- خواص و مشخصات شیمیایی کیتوسان

#### ۳-۱- خواص و مشخصات شیمیایی کیتوسان

دارد. در یک محیط قلیایی یا خنثی، گروه آمینو آزاد کیتوسان پروتونه نمی‌شود، بنابراین در آب نامحلول است، در حالی که در pH اسیدی، به دلیل پروتونه شدن گروه‌های آمینی آزاد، حل می‌شود و پلی ساکارید محلول حاصل بار مثبت دارد. کیتوسان نمک-های محلول در آب را با اسیدهای غیر آلی و آلی از جمله گلیوکسیلات، پیروات، تارتارات، مالات، مالونات، سترات، استات، لاکتات، گلیکولات، آسکوربات تشکیل می‌دهد. درجه استیل‌زدایی زنجیره مولکولی کیتین را نیز می‌توان با افزایش دما یا قدرت محلول قلیایی افزایش داد. درجه استیل‌زدایی را می‌توان با نسبت واحدهای ساختاری ۲-استامیدو-۲-دئوکسی-D-گلوکوپیرانوز به ۲-آمینو-۲-دئوکسی-D-گلوکوپیرانوز نیز تعیین کرد. زمانی که تعداد واحدهای ۲-آمینو-۲-دئوکسی-D-گلوکوپیرانوز بیش از ۵۰ درصد باشد، گفته می‌شود که پلیمر زیستی کیتوسان است و زمانی که تعداد واحدهای ۲-استامیدو-۲-دئوکسی-D-گلوکوپیرانوز بیشتر باشد پلیمر کیتین است [۱۰ و ۹].

#### ۴- قابلیت اصلاح در کیتوسان

پیکره کیتوسان را می‌توان برای تغییر خواصی مانند حلالیت، چسبندگی مخاطی، و پایداری برای کاربردهای خاص اصلاح کرد. هر دو گروه آمین و هیدروکسیل کیتوسان مکان‌های فعال برای اصلاح هستند. برخی از تکنیک‌های متداول مورد استفاده برای تهیه پلیمرهای کیتوسان شامل اختلاط، کوپلیمریزاسیون پیوند و پخت است. مخلوط کردن شامل مخلوط کردن ساده دو یا چند پلیمر است. کوپلیمریزاسیون پیوندی شامل پیوند کووالانسی پلیمرها است در حالی که پخت، پلیمرها را با تشکیل پیوندهای سه بعدی در داخل توده پلیمری با استفاده از روش‌های پردازش حرارتی، الکتروشیمیایی یا پرتو فرابنفش به یک توده جامد تبدیل می‌کند [۱۱].

#### ۴-۱- اصلاح فیزیکی

اصلاح فیزیکی با اختلاط حاصل می‌شود که شامل اختلاط فیزیکی دو یا چند پلیمر است. این روش، یکی از قدیمی‌ترین و ساده‌ترین روش‌های اصلاح پلیمرها است. کیفیت و عملکرد مخلوط را می‌توان بسته به نسبت پلیمرهایی که در حال مخلوط کردن هستند

تغییر داد. اختلاط اقتصادی‌ترین تکنیکی است که بوسیله آن می‌توان خواص پلیمر را برای کاربردهای خاص تنظیم کرد. برخی از پلیمرهای متداول آبدوست که می‌توانند با کیتوسان برای رسیدن به دارورسانی دهانی مخلوط شوند، پلی وینیل الکل، پلی وینیل پیرولیدون، و پلی اکسید اتیل هستند. ترکیب کیتوسان و پلی وینیل الکل باعث بهبود خواص مکانیکی (استحکام کششی) و مانع (نفوذپذیری بخار آب) فیلم‌های کیتوسان می‌شود. نمونه‌ای از اصلاح فیزیکی در تحویل کنترل شده دارو توسط آموکسی سیلین فرموله شده با ترکیب کیتوسان / پلی وینیل پیرولیدین عرضی با گلوکارال‌دئید برای تشکیل یک پلیمر نیمه عرضی ارائه شده است. شبکه پلیمری نیمه عرضی به دلیل پروتونه شدن گروه آمینو کیتوسان، با تایید توسط طیف سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه تشکیل می‌شود. روش‌های شناسایی دیگر علاوه بر طیف سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه شامل: کالریمتری اسکن تفاضلی، پراش پرتو ایکس، و رئولوژی که درک اثرات پردازش بر خواص پیوند و جریان را ممکن می‌سازد [۱۲ و ۱۳].

#### ۴-۲- اصلاح شیمیایی

مشتقات مختلف کیتوسان برای کاربردهای بالقوه آن‌ها سنتز و مطالعه شده است. اصلاح منجر به تغییر اسکلت بنیادی کیتوسان نمی‌شود، اما مشتقاتی را به همراه می‌آورد که با ویژگی‌های جدید یا بهبود یافته مشخص می‌شوند. گزارش شده است که این مشتقات نفوذ داروها، به ویژه ماکرومولکول‌های آبدوست را افزایش می‌دهند، به هدف‌گیری کولون می‌رسند، از داروهای حساس به اسید محافظت می‌کنند، آزادسازی دارو را در محیط بازی افزایش می‌دهند و بر حلالیت محدود کیتوسان در pH خنثی غلبه می‌کنند [۱۴ و ۱۵]. مشتقات مختلف کیتوسان اصلاح شده شیمیایی از طریق تغییر در گروه‌های عاملی کیتوسان آمین یا هیدروکسیل تولید شده‌اند. مشتقات کیتوسان چهارتایی، تیوله، و آبگریز انواعی هستند که گزارش شده است که باعث بهبود یا ایجاد خواص جدید به کیتوسان می‌شود. مشتقات کیتوسان چهارتایی از نوع N-الکیل یا آمونیوم چهارتایی ساخته شده‌اند. مشخصه این مشتقات بار کاتیونی دائمی آن‌ها (در نتیجه افزایش حلالیت کیتوسان در آب و محلول ماندن آن در محدوده وسیعی از pH و خواص چسبندگی مخاطی، و نفوذ داروی بارگذاری شده آنهاست. مشتقات کیتوسان N -

گلوتامیک اسید، کمپلکس های پلی الکترولیت الکترواستاتیکی از نوع اتصال عرضی یونی را ایجاد می کنند. برای مثال فرمولاسیون میکروذرات کیتوسان بارگذاری شده با فلودیپین<sup>۱</sup> توسط ژلاسیون یونی به دست آمده است [۱۸].

#### ۵-۱-۲- اتصال شیمیایی

در این روش، میکرو/نانو ذرات کیتوسان از طریق برهمکنش شیمیایی بین یک عامل اتصال عرضی و گروه های آمینه اولیه کیتوسان تشکیل می شوند. عامل های ایجاد پیوندهای عرضی رایج عبارتند از: گلوکارآلدئید، پارا فتالالدهید، آسکوربیل پالمیتات و دهیدروآسکوربیل پالمیتات. ریزذرات کیتوسان تهیه شده با استفاده از آسکوربیل و دهیدروآسکوربیل پالمیتات دارای سمیت کمتر و کارایی بارگیری انسولین بالایی هستند و در مقایسه با انسولین تولید شده با استفاده از دی آلدئیدها، گلوکارآلدئید و پارا فتالالدهید به عنوان پیوندهای عرضی شیمیایی، به روشی با رهایش کنترل شده، برای تقریباً ۸۰ ساعت، انسولین آزاد می کند. اتصال عرضی شیمیایی ممکن است از طریق یک یا دو مرحله انجام شود. یکی از این روش ها شامل تشکیل یک امولسیون آب/روغن است که در آن کیتوسان و عامل درمانی در فاز آبی هستند که با حلال غیر قابل امتزاج خارجی امولسیون می شود. عامل اتصال عرضی به تدریج اضافه می شود و در نهایت ذرات آماده شده جدا شده و با حلال مناسب شسته می شوند تا ذره مورد نظر حاصل شود. تشکیل این ذرات در فاز آبی داخلی امولسیون آب/روغن گیر افتادن عامل درمانی را بهبود می بخشد، زیرا فاز روغن خارجی از فرار عامل درمانی جلوگیری می کند. آسکوربیل پالمیتات و دهیدروآسکوربیل پالمیتات به عنوان یک عامل اتصال عرضی شیمیایی در طی تهیه ریزذرات انسولین بارگذاری شده با کیتوسان در فاز روغن معدنی خارجی استفاده شدند. تصویری از مراحل تولید ذرات کیتوسان توسط این تکنیک در شکل ۲ نشان داده شده است [۱۶ و ۱۷].

#### ۵-۲- بارگیری دارو در کیتوسان با استفاده از روش خشک شدن و.....

#### ۵-۲-۱- روش های خشک کردن

آلکیل شده مانند تری متیل، دی اتیل متیل، تری اتیل و دی متیل اتیل کیتوسان ها معمولاً از طریق آلکیلاسیون گروه های آمین اولیه کیتوسان با آلدئید مناسب در حضور عوامل احیا کننده به دست می آیند،  $N$ - تری متیل کیتوسان با متیلاسیون گروه های آمین کیتوسان با متیل یدید سنتز می شود. حلالیت در آب  $N$ - تری متیل کیتوسان به شدت به درجه متیلاسیون بستگی دارد. افزایش در چسبندگی مخاطی و در نتیجه، جذب حتی در pH خنثی برای  $N$ - تری متیل کیتوسان محلول گزارش شده است [۱۲ و ۱۳].

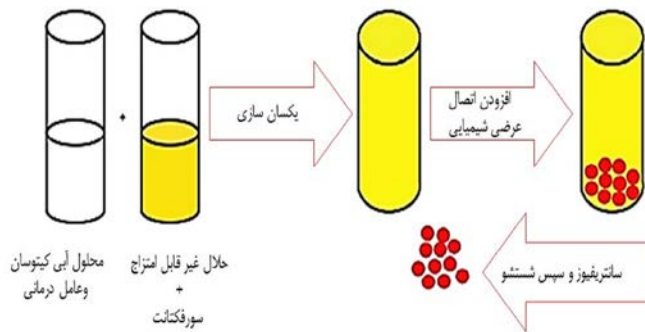
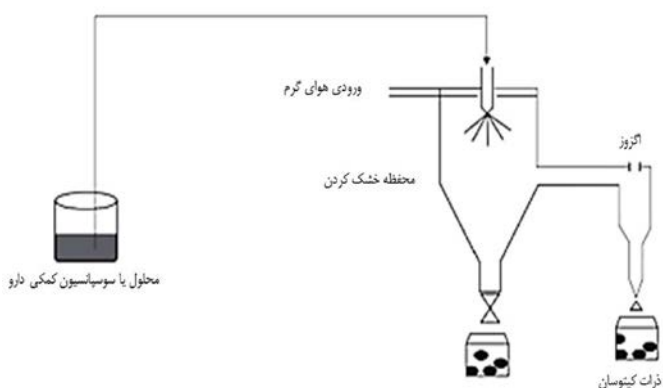
#### ۵- روشهای بارگیری دارو در کیتوسان و کاربرد کیتوسان در دارو رسانی کنترل شده

#### ۵-۱- تکنیک ایجاد اتصالات عرضی

#### ۵-۱-۱- اتصالات فیزیکی

روش اتصال عرضی یونی رایج ترین روش در بین روش های اتصال عرضی فیزیکی است. زیرا فرآیند آماده سازی ساده است، شامل استفاده از حلال آلی یا دمای بالا نمی شود و هیچ فعل و انفعال شیمیایی در آن دخیل نیست. این مزایا، این روش را برای تولید عوامل درمانی حساس به حرارت مانند پروتئین ها، پپتیدها، هورمون ها، و واکسن های بارگذاری شده در سیستم های ذرات کیتوسان، کارآمد و ایمن می سازد. مونتاژ و تشکیل ذرات با اتصال عرضی یونی بین کیتوسان یا یکی از مشتقات آن، که ماهیت کاتیونی دارد و با درشت مولکول های دارای بار منفی (مانند تریپولی فسفات)، یا عوامل اتصال عرضی آنیونی به دست می آیند. محلول اسیدی کیتوسان تهیه می شود و پیوند دهنده یونی (مانند سولفات سدیم یا تری پلی فسفات) به صورت قطره ای همراه با هم زدن و فراصوت اضافه می شود. اگر اتصال عرضی توسط اتصال دهنده های آنیونی مانند سولفات سدیم یا تری پلی فسفات به دست آید این فرآیند ژل شدن یونی نامیده می شود. وزن مولکولی کیتوسان، غلظت، غلظت عامل پیوند عرضی تری پلی فسفات و pH تری پلی فسفات نقش مهمی در الگوی رهاسازی دارو ایفا می کنند [۱۶ و ۱۷]. در حالی که ماکرومولکول های پلی الکترولیت با بار منفی مانند مشتقات سیکلودکسترین، سولفات دکستران، و پلی- $\gamma$ -

<sup>1</sup> Flodipine



شکل ۲. طرحی از تولید ذرات میکرو/نانو کیتوسان با اتصال عرضی شیمیایی [۱۷و۱۶].

شکل ۳. طرحی روش خشک کردن پاششی مورد استفاده برای ساخت سیستم ذرات کیتوسان.

مایع ماده دارای گرانروی و چگالی مایع هستند و بنابراین تمایز آن‌ها دشوار است. موادی که این خاصیت را دارند به راحتی در برخی موادی مانند گاز نفوذ کرده و مواد را مانند مایع حل می‌کنند. برخی از سیالات مانند دی اکسید کربن، فریون و اکسید نیتروژن برای خشک شدن با این فرآیند مناسب هستند و به راحتی می‌توانند مانند گاز به داخل ماده نفوذ کرده و ماده‌ی مشابه مایع را حل کنند. ریزذرات کیتوسان بارگیری شده با انسولین با استفاده از روش خشک کردن مایع فوق بحرانی مناسب برای استنشاق با موفقیت آماده شده است. این روش سریع و مقرون به صرفه است و می‌تواند ذرات بسیار کوچکتری را تولید کند که برای انتقال از طریق استنشاق مناسب است [۱۶و۱۷].

### ۵-۲-۲- روش مایسل معکوس

در روش مایسل معکوس، قطرات آب به اندازه نانومتر (۱ تا ۱۰ نانومتر) هستند که به دلیل تأثیر سورفکتانت‌ها در حلال آلی پراکنده شده‌اند. هسته آبی این قطرات با اندازه نانو می‌تواند به عنوان یک راکتور برای تهیه نانوذرات استفاده شود. روش آماده سازی شامل تهیه یک محلول آبی دارو کیتوسان است که باید تحت هم زدن به مخلوطی از حلال‌های آلی و مولکول‌های سورفکتانت اضافه شود. سپس یک عامل اتصال عرضی اضافه می‌شود و مخلوط به مدت یک شب تحت شرایط همزدن قرار می‌گیرد تا اتصال عرضی کامل ایجاد شود. سپس حلال آلی تبخیر می‌شود تا یک توده خشک به دست آید. برای حذف سورفکتانت، توده خشک به دست آمده را در آب پراکنده می‌کنند و نمک مناسبی را برای رسوب کردن سورفکتانت به آن اضافه می‌کنند و در نهایت نانوذرات کیتوسان

خشک کردن فرآیند حذف آب/حلال از مایعات، جامدات یا نیمه جامدات با تبخیر است که در آن بخار تولید شده توسط خلاء حذف می‌شود. خشک کردن با هوای داغ، مایکروویو، اسپری، خشک کردن انجمادی، خشک کردن فوق بحرانی، و خشک کردن هوای طبیعی روش‌های کلی خشک کردن هستند. خشک کردن اسپری و خشک کردن فوق بحرانی رایج‌ترین مواردی هستند که در تهیه سیستم‌های ذرات کیتوسان استفاده می‌شوند. این روش‌ها ساده هستند، به خوبی با داروی ترکیب شده سازگار هستند و توانایی تولید ذرات با اندازه‌های مختلف و پایداری بالا را دارند [۱۶و۱۷].

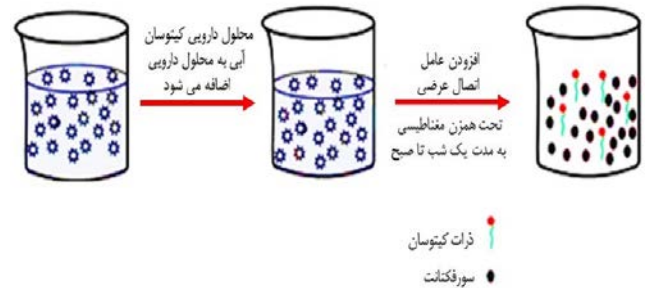
### ۵-۱-۲-۱- خشک کردن با اسپری

خشک کردن با اسپری برای تولید گرانول‌ها و پودرهای خشک از مخلوط مواد کمکی دارو در محلول یا سوسپانسیون گزارش شده است. این روش شامل تهیه ریز ذرات از مواد پلیمری مختلف بارگیری شده با پروتئین، آنتی ژن واکسن و دارو می‌باشد. خشک کردن با اسپری روشی آسان، کارآمد، یک مرحله‌ای و دوست‌دار پروتئین برای میکرو/نانو ذرات کیتوسان حاوی پروتئین است. همانطور که در شکل ۳ نشان داده شده است، این فرآیند شامل تهیه محلول آبی کیتوسان-پروتئین است که از طریق یک نازل به داخل محفظه خشک کن اسپری می‌شود تا ذرات مورد نظر بدست آید [۱۶و۱۷].

### ۵-۱-۲-۲- خشک شدن فوق بحرانی

این فرآیند، خشک کردن مایع موجود در یک ماده با تبدیل آن به گاز بدون عبور از مرز فاز بین مایع و گاز و بدون تأثیر بر شبکه نانو ساختار ماده است. دما و فشار خاص در نقطه بحرانی، یکی از ویژگی‌های یک ماده خالص است که در آن حالت‌های گازی و

حاوی دارو با سانتریفیوژ بازیابی می شوند. شکل ۴ مراحل مربوط به این روش را نشان می دهد [۱۷ و ۱۶].



شکل ۴. طرحی از ساخت نانو ذرات دارو با استفاده از تکنیک مایسل معکوس [۱۷ و ۱۶].

### ۵-۲-۳- روش الک

تهیه ریز ذرات کیتوسان با این روش شامل تشکیل هیدروژل کیتوسان ۴ درصد حاوی دارو است. پس از آن یک عامل اتصال عرضی مانند گلوآلآلدئید برای تولید یک هیدروژل کیتوسان با اتصال عرضی اضافه می شود که از یک الک با اندازه مشخص عبور داده می شود تا ریزذرات بارگذاری شده با دارو بدست آید. گلوآلآلدئید اضافی را با شستن ریز ذرات به دست آمده با هیدروکسید سدیم ۰/۱ نرمال کرده و سپس ذرات را در آون خشک می کنند. ریزذرات کلوزاپین در محدوده اندازه ۵۴۳ تا ۶۹۸ میکرومتر زمانی که با این روش تهیه می شوند، رهایش طولانی مدت دارو را تا ۱۲ ساعت نشان دادند [۱۷ و ۱۶].

### ۵-۲-۴- تبخیر حلال

در این روش محلول دارویی پلیمری در یک حلال فرار مانند استون تهیه و به فاز غیرآبی مانند پارافین مایع امولسیون می شود. مخلوط را تا تبخیر کامل حلال، تحت هم زدن نگه می دارند و میکرو کره های تشکیل شده را صاف کرده و با حلال مناسب مانند پترولیوم اتر شسته و در نهایت خشک می کنند. خشک کردن معمولاً با هوا یا در خلاء انجام می شود. میکرو کره های کیتوسان بارگذاری شده با متفورمین با استفاده از این روش با موفقیت به دست آمده است [۱۹]. به طور کلی، راندمان به دام افتادن و اندازه ذرات سیستم های ذرات آماده شده تحت تأثیر پارامترهای مختلف پردازش و فرمولاسیون مانند غلظت کیتوسان، وزن مولکولی

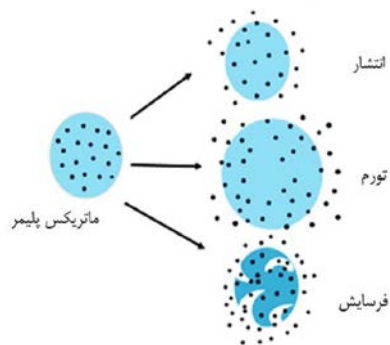
کیتوسان، نوع مشتق کیتوسان، ماهیت دارو، غلظت اولیه داروی مورد استفاده، نسبت دارو به پلیمر، ماهیت عامل اتصال عرضی، نوع و غلظت سورفکتانت، و سرعت هم زدن قرار دارد [۱۷ و ۱۶].

## ۶- سمیت و ایمنی کیتوسان

کیتوسان زیست تخریب پذیر است و این فرآیند یا توسط کاتالیز شیمیایی یا آنزیمی انجام می شود. تجزیه کیتوسان به درجه استیل-زدایی و در دسترس بودن گروه های آمینه بستگی دارد. علاوه بر این، کیتوسان به عنوان یک ماده ایمن توسط سازمان غذا و دارو آمریکا و اتحادیه اروپا برای استفاده در رژیم غذایی و کاربردهای پانسمان زخم تایید شده است. با این حال، سمیت کیتوسان با افزایش چگالی بار و درجه استیل زدایی افزایش می یابد [۲۰ و ۲۱].

## ۷- فارماکوکینتیک فرمولاسیون های مبتنی بر کیتوسان

فارماکوکینتیک نانوذرات مبتنی بر کیتوسان مشابه سایر نانوذرات پلیمری است. مهم ترین خاصیت قابل بهره برداری کیتوسان، چسبندگی مخاطی آن است. یک مطالعه فارماکوکینتیک در سگ-های بیگل برای ارزیابی فراهمی زیستی سیکلوسپورین محصور شده در نانوذرات متشکل از کیتوسان، ژلاتین یا گلیکوکولات سدیم انجام شد. یک گروه کنترل فرمول استاندارد میکروامولسیون دهانی را دریافت کرد. حداکثر غلظت پلاسما در مورد هر دو فرمولاسیون کیتوسان و نانوذرت ژلاتین به طور قابل توجهی افزایش یافت. در حالی که حداکثر غلظت پلاسما با نانوذرات گلیکوکولات سدیم در مقایسه با فرمول استاندارد میکروامولسیون دهانی کاهش یافت. افزایش ۲/۶ برابری در AUC (ناحیه زیر منحنی غلظت دارو در هموژنیت ریه در مقابل زمان) سیکلوسپورین-A از نانوذرات کیتوسان در مقایسه با نانوذرات گلیکوکولات سدیم و افزایش ۱/۸ برابری در AUC از نانوذرات ژلاتین در مقایسه با نانوذرات گلیکوکولات سدیم مشاهده شد. فراهمی زیستی نسبی سیکلوسپورین از نانوذرات گلیکوکولات سدیم در مقایسه با فرمول عرضه شده به میزان ۳۶ درصد کاهش یافت. این می تواند به دلیل بار منفی گلیکوکولات سدیم باشد که می تواند مانع از چسبیدن نانوذرات به مخاط روده شود و بنابراین ممکن است جذب دارو را در سراسر اپیتلیوم روده کاهش دهد. این امر از این ایده حمایت



شکل ۶ نمایش شماتیک مکانیسم‌های احتمالی آزادسازی دارو توسط انتشار، تورم و فرسایش از ماتریکس (کیتوسان) [۲۵].

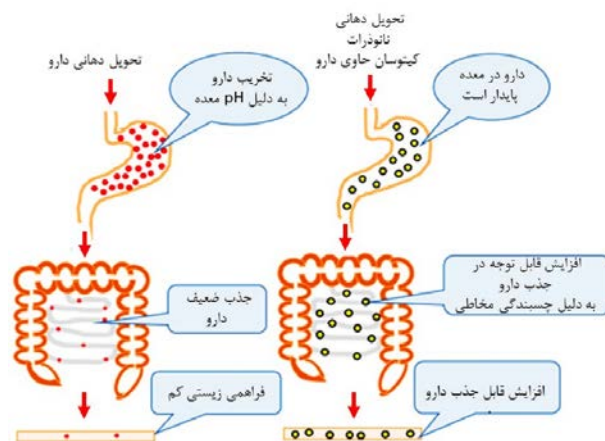
$$F = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad (۱)$$

که در آن،  $F$  نرخ انتقال در واحد سطح مقطع (شار)،  $C$  غلظت دارو، و  $D$  ضریب انتشار است [۲۵ و ۲۶].

برای استخراج پارامترهای قانون فیک، چند فرض وجود دارد، مانند: حالت شبه پایدار در طول رهاسازی دارو حفظ می شود، قطر ذرات دارو کمتر از فاصله متوسط انتشار دارو از طریق ماتریکس پلیمری است و شرایط سینک (حجمی از محیط انحلال تعریف می شود که حداقل سه تا ده برابر حجم اشباع باشد) همیشه توسط محیط اطراف نانوذرات فراهم می شود. تورم پلیمر با جذب آب در پلیمر تا زمانی که پلیمر حل شود مشخص می شود. این مکانیسم آزادسازی دارو با حلالیت پلیمر در آب یا محیط بیولوژیکی اطراف مشخص می شود. هنگامی که پلیمر با محیط اطراف برخورد می کند و تورم شروع می شود، زنجیره های پلیمری از هم جدا می شوند. به دنبال آن دارو از آن ناحیه، از ماتریکس پلیمری آزاد می شود. به طور کلی، آب دوستی پلیمر، سرعت تورم پلیمر، و چگالی زنجیره های پلیمری نقش کلیدی در پروفایل انتشار دارو دارند.

متقابلاً، این امر بر میزان جذب دارو از محل تحویل در داخل بدن تأثیر می گذارد، زیرا بر سرعتی که دارو برای حمل غشایی یا جذب سلولی در دسترس است تأثیر می گذارد. فرسایش و تخریب پلیمرها ویژگی های مرتبط با یکدیگر هستند. گاهی اوقات، تخریب پلیمر ممکن است باعث فرسایش فیزیکی بعدی با شکستن پیوندها شود. فرسایش پلیمرها یک پدیده پیچیده است زیرا شامل تورم، انتشار و انحلال است. فرسایش به دو صورت همگن و ناهمگن اتفاق می افتد. فرسایش همگن فرسایش پلیمر با سرعت یکسان در سراسر ماتریکس است، در حالی که فرسایش ناهمگن فرسایش پلیمر از

می کند که بار مثبت روی نانوذرات کیتوسان می تواند به چسبندگی مخاط و افزایش فراهمی زیستی نسبی کمک کند که در این مورد ۷۳ درصد بهبود یافته است. نانوذرات کیتوسان کاربردهای زیادی در افزایش فراهمی زیستی دهانی و کارایی درون تنی دارند که در شکل ۵ نشان داده شده است [۲۲-۲۴].



شکل ۵. کارایی درون تنی نانوذرات کیتوسان حاوی دارو در افزایش جذب دارو از طریق اپیتلیوم روده و در نتیجه افزایش جذب داروی انوکسپارین [۲۲].

## ۸- آزادسازی دارو از نانوذرات کیتوسان

مکانیسم‌های مختلفی وجود دارد که بر آزادسازی دارو از نانوذرات کیتوسان نظارت می کند، مانند: تورم پلیمر، انتشار داروی جذب شده، انتشار دارو از طریق ماتریکس پلیمری، فرسایش یا تخریب پلیمر و ترکیبی از هر دو فرایند فرسایش و تخریب (شکل ۶). شروع پخش اولیه از نانوذرات کیتوسان یا به دلیل تورم پلیمر، ایجاد منافذ و یا انتشار دارو از سطح پلیمر است. نانوذرات کیتوسان نیز به دلیل حلالیت کیتوسان، آزادسازی دارویی وابسته به pH را نشان می دهند. مشتقات کیتوسان آزادسازی داروها از نانوذرات را تغییر می دهند و باعث آزادسازی قابل تنظیم دارو می شوند و بر نمایه فارماکو کینتیک داروی بارگذاری شده تأثیر می گذارند [۲۲].

در یک انتشار کنترل شده، انتشار دارو از طریق داخل ماتریکس پلیمری به محیط اطراف نفوذ می کند. زنجیره های پلیمری سد انتشار را تشکیل می دهند و عبور دارو را دشوار می کنند و این مانع به عنوان غشای محدود کننده سرعت برای آزادسازی دارو عمل می کند. انتشار همچنین ممکن است با تورم یا فرسایش پلیمر همراه باشد. نمایش ریاضی انتشار توسط قانون انتشار فیک (معادله ۱) ارائه می شود.

سطح به سمت هسته داخلی است. تخریب پلیمر ممکن است به دلیل محیط اطراف یا وجود آنزیم ها باشد. تخریب پلیمر همچنین به pH محیط اطراف، ترکیب کوپلیمر، و جذب آب توسط پلیمر بستگی دارد. آزادسازی دارو به نوع پلیمر و پیوند داخلی، هر گونه افزودنی (مشتقات کیتوسان)، و همچنین شکل و اندازه نانوذرات بستگی دارد، زیرا سطح و انرژی آزاد را منعکس می کند. به طور کلی، رهاسازی دارو از نانوذرات کیتوسان شبیه به نانوذرات PLGA است. اما آزادسازی دارو از نانوذرات کیتوسان بیشتر به pH وابسته است. به عنوان مثال، نانوذرات PLGA و کیتوسان PLGA با اگزندین-4 مورد مطالعه قرار گرفته اند. اگزندین-4 به طور کلی برای درمان دیابت نوع 2 استفاده می شود. نانوذرات برای مطالعات نفوذپذیری غشایی در سلول های MDCK<sup>1</sup> و در یک مطالعه درون تنی در موش های صحرایی نر ویستار مورد بررسی قرار گرفتند. مطالعات نفوذپذیری گذر غشایی در شرایط آزمایشگاهی نشان داد که اگزندین-4 در مقایسه با محلول دارویی آزاد، با انتقال فعال در سراسر لایه سلولی منتقل می شود. برخی از نانوذره های PLGA که وارد سلول می شوند به داخل آندوزوم ها منتقل می شوند و دچار تخریب می شوند، در حالی که برخی از طریق مسیر ترانس گلژی به غشای قاعده جانبی می رسند. مکانیسم های مشابهی در مورد کیتوسان-نانوذرات PLGA اتفاق می افتد، با این حال، به دلیل بار مثبت آنها، برهمکنش های الکترواستاتیکی با غشای سلولی با بار منفی رخ می دهد که منجر به افزایش ضریب نفوذ پذیری می شود. مطالعه درون تنی سطوح بالاتر دارو در پلاسما و زمان ماند طولانی تر اگزندین-4 را هنگام تجویز به عنوان کیتوسان-نانوذرات PLGA در مقایسه با نانوذرات PLGA نشان داد [27، 28].

## ۹- بررسی مشارکت کیتوسان در دارو رسانی با روش های مختلف تجویز

### ۹-۱- مشارکت کیتوسان در دارو رسانی دهانی

تحویل دهانی دارو مطمئناً به دلیل سهولت تجویز راحت ترین راه تجویز دارو است. اما چندین چالش برای رسیدن به تحویل دهانی وجود دارد مانند تغییر pH (معده بسیار اسیدی است)، وجود

آنزیم ها، اثر عبور اول در کبد و مانع روده ای برای جذب دارو. چالش های فوق، دارو را از ورود به گردش خون سیستمیک محدود می کند و در نتیجه فراهمی زیستی دهانی را کاهش می دهد. بنابراین، فناوری نانو ذرات یک روش فرمولاسیون است که به طور فزاینده ای مورد بهره برداری قرار می گیرد تا بر محدودیت های دارورسانی دهانی غلبه کند. نانوذرات دارای چندین مزیت مانند اندازه ذرات کوچک، مساحت سطح بزرگ و سطح بالقوه قابل تغییر هستند. به خوبی شناخته شده است که اندازه ذرات کوچک سرعت انحلال داروها را افزایش می دهد. علاوه بر این مزایا، نانوذرات می توانند پایداری دستگاه گوارش داروهای حساس به اسید را در مقایسه با سایر سیستم های دارورسانی مانند لیپوزوم ها و سیستم های مبتنی بر لیپید افزایش دهند. کیتوسان را می توان به عنوان نانوذرات پلیمری برای کاربردهای مختلف در دارورسانی دهانی فرموله کرد که در زیر با چندین مثال توضیح داده شده است [29]. تاموکسیفن، یک داروی ضد سرطان، کمی محلول در آب است و کاندیدای خوبی برای دارورسانی سرطان دهان است. نفوذ تاموکسیفن در سراسر اپیتلیوم روده با فرموله کردن تاموکسیفن به نانوذرات لسیتین-کیتوسان افزایش یافت [30]. نانو ذره ها چسبنده هستند و نفوذ تاموکسیفن را از طریق مسیر پاراسلولی افزایش می دهند. فنگ و همکاران همچنین یک استراتژی بالقوه تحویل دهانی برای داروهای ضد سرطان گزارش کردند. آن ها نانوذرات دوکسوروبیسین هیدروکلراید را با کیتوسان و کربوکسی متیل کیتوسان تهیه کردند. این نانوساختارها جذب روده ای دوکسوروبیسین هیدروکلراید را در سراسر روده کوچک افزایش می دهند [31].

### ۹-۲- مشارکت کیتوسان در دارورسانی بینی

تحویل بینی یک روش غیر تهاجمی برای رساندن دارو به سیستم تنفسی، مغز و یا گردش خون سیستمیک است. یک چالش مهم در انتقال دارو از طریق بینی، پاکسازی موکوسیلیاری داروها است. علاوه بر این، داروهای هیدروفیل، پروتئین ها، پپتیدها، اسیدهای نوکلئیک، و پلی ساکاریدها به دلیل نفوذپذیری کم آن ها در سراسر اپیتلیوم بینی، مشکلاتی را ایجاد می کنند. در اینجا برای اینکه داروها اثر خود را نشان دهند، جذب بینی بسیار مهم است. ویژگی

<sup>1</sup> Madin-Darby Canine Kidney



های فیزیکی داروهایی که بر جذب بینی نظارت می کنند شامل وزن مولکولی، چربی دوستی و بار است. داروهایی که از غشای بینی عبور نمی کنند تحت پاکسازی مخاطی قرار می گیرند که این محدودیت را می توان با ایجاد یک سیستم چسبنده مخاطی برطرف کرد. از آنجا که کیتوسان زیست تخریب پذیر و زیست سازگار است، سمیت کمی از خود نشان می دهد، به مخاط می چسبد و اتصالات محکم غشای بینی را باز می کند و در نتیجه در تحویل دارو از طریق بینی کاربرد دارد. کاربامازپین در درمان صرع استفاده می شود و عبور دارو از سد خونی مغزی بسیار مهم است. نانوذرات کربوکسی متیل کیتوسان کاربامازپین باعث افزایش فراهمی زیستی و هدف-گیری مغز از طریق بینی شده است. نسبت قرار گرفتن در معرض مغز به پلاسما در زمانی که کاربامازپین به عنوان نانو ذرات کیتوسان داخل بینی تجویز شد، ۱۵۰ درصد بود. در بیماری آلزایمر جنسیت فرد یک عامل خطر است و در زنان مبتلا به بیماری آلزایمر سطح ۱۷- بتا استرادیول نسبتاً پایین است. استرادیول، یک هورمون جنسی قویست که در پیشگیری و درمان بیماری آلزایمر استفاده شده است. برای هورمون استرادیول مهم است که به غلظت بافت کافی در مغز دست یابد تا اثر خود را نشان دهد. هنگامی که استرادیول به صورت دهانی تجویز می شود، میزان پروتئین سطح مغزی-نخاعی بسیار پایین است [۳۲ و ۳۳]. میزان پروتئین مایع مغزی-نخاعی استرادیول در مقایسه با میزان پلاسما در زمانی که استرادیول از طریق نانوذرات کیتوسان به داخل بینی تجویز شد، بالا بود. این نتایج نشان می دهد که استرادیول مستقیماً از طریق بینی به عنوان نانو ذرات کیتوسان به مغز منتقل می شود. به عنوان مثالی دیگر، فراهمی زیستی لوپرولید، که در درمان سرطان پروستات و بیماری های وابسته به هورمون استفاده می شود، زمانی که به عنوان نانوذرات تیوله-کیتوسان فرموله می شود، افزایش می یابد [۳۴].

### ۹-۳- مشارکت کیتوسان در دارورسانی ریوی

هر دو اثر موضعی و سیستمیک را می توان با تحویل دارو به ریه ها به دست آورد. انتقال دارو به ریه ها در مقایسه با راه های دیگر مزایای متعددی مانند تحویل سریع و پایدار دارو، کارایی بالا و عدم اثر عبور اول کبدی دارد. عواملی که تحویل دارو از طریق ریه ها را افزایش می دهند، سطح بزرگ ریه ها، عروق بافتی بالا و سد نازک

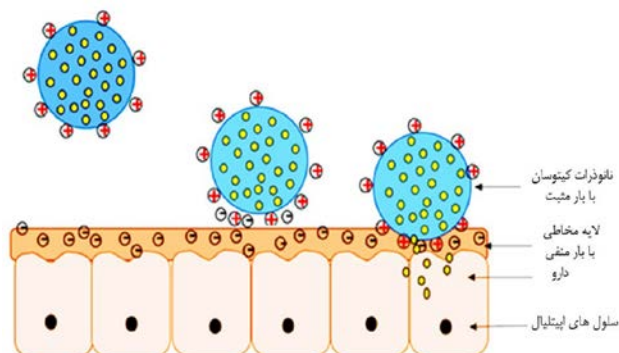
جذب هستند. موانع انتقال دارو از طریق ریه ها شامل لایه مخاط برونش، مایع پوششی آلوئول، سلول های اپیتلیال، پاکسازی ماکروفاژها، و تخریب پروتئولیتیک است [۳۵]. در بررسی اخیر منتشر شده توسط اسلام و فرو [۳۶]، تحویل دارو به ریه ها با کمک نانوذرات کیتوسان امکان پذیر است. نویسندگان ادعا کردند که برای دارورسانی ریوی، بار مثبت روی سطح کیتوسان، که خاصیت چسبندگی مخاطی را فراهم می کند، مفید است. این چسبندگی به مخاط ریه، پتانسیل جذب دارو را افزایش می دهد. قبلاً نشان داده شده بود که بار مثبت روی کیتوسان اتصالات محکم بین سلولی اپیتلیوم ریه را باز می کند و در نتیجه جذب را افزایش می دهد. جالب توجه است که کیتوسان با اتصال به گروه های فسفوریل و لیپوبلی ساکاریدها بر روی غشای سلولی باکتریایی، دارای فعالیت ضد باکتریایی می شود که یک مزیت دیگر در مبارزه با عفونت های باکتریایی ریوی است. یک نانوذره استنشاق پودر خشک از ریفامپیسین، یک داروی ضد سل، با کیتوسان به عنوان پلیمر فرموله شد. این فرمول نانوذره رهایش دارو را تا ۲۴ ساعت ثابت نشان داده است و هیچ سمیتی در سلول و اندام ندارد. یک مطالعه درون تنی از این فرمول نشان داد که ریفامپیسین افزایش غلظت پلاسمایی حداکثر و افزایش میانگین زمان ماند را با فرمول نانوذره نشان داد [۳۷].

### ۹-۴- مشارکت کیتوسان در دارورسانی چسبندگی

#### مخاطی

یکی از اشکالات عمده تحویل پروتئین ها/پپتیدها یا ماکرومولکول-ها از طریق یک مسیر غیر تزریقی، جذب محدود در محل های مخاطی است. برای تحویل موضعی در دستگاه گوارش یا حفره بینی/باکال یا به نواحی واژن، مجرای ادرار یا ریوی، سیستم دارورسانی باید چسبنده باشد و دارو را آزاد کند. نانوذرات/ریزذرات چسبنده مخاطی می توانند به غشای مخاطی بچسبند و دارو را در طول زمان، با پتانسیل کاهش فرکانس دوز آزاد کنند (شکل ۷). جذب داروها به گردش خون سیستمیک را می توان با باز کردن گذرا و برگشت پذیر اتصالات محکم در بین سلول های اپیتلیال توسط پلیمرهای خاص به دست آورد و کیتوسان یکی از این پلیمرها است [۳۸]. برخی دیگر از پلیمرهای چسبنده مخاطی غیر از کیتوسان عبارتند از: آلزینات، صمغ گوار، پکتین، کاراگینان، ژلاتین، پلی وینیل پیرولیدون، پلی وینیل آمین، پلی اتیلن گلیکول، پلی

اتیلن اکسید، مشتقات پلی اکریلیک اسید، و پلی متاکریلیک اسید [۳۹].



شکل ۷. طرحی از ساختار نانوذرات کیتوسان بارگذاری شده و تعامل با لایه مخاطی (نانوذرات کیتوسان بارگذاری شده با رسیدن به لایه مخاطی به دلیل جاذبه الکترواستاتیکی به مخاط با بار منفی متصل می شود و دارو را در طول زمان آزاد می کند) [۳۹].

خاصیت چسبندگی کیتوسان به بار مثبت قوی آن نسبت داده می - شود که به ایجاد پیوند با مخاط با بار منفی کمک می کند. مخاط در اندام های دستگاه گوارش و دستگاه تنفسی وجود دارد. دستگاه گوارش با تغییر pH و محیط آنزیمی حساس است که تحویل دهانی داروهای پروتئین/پپتید و دئوکسی ریبونوکلیئیک اسید را دشوار می کند. کیتوسان یک حامل عالی برای چنین داروهایی است، زیرا چسبنده مخاطی، تقویت کننده نفوذ، و ایجاد یک سد محافظ برای دارو است. اندازه ذرات همچنین در مورد نانوذرات کیتوسان نقش دارد، زیرا ذرات کوچکتر ممکن است قادر به نفوذ به لایه مخاطی باشند [۴۰ و ۴۱].

## ۹-۵- مشارکت کیتوسان در تحویل دارو باکال و گردش خون سیستمیک

تحویل دارو باکال شامل تحویل دارو به حفره باکال و گردش خون سیستمیک است. مزایای انتقال دارو از طریق باکال افزایش فراهمی زیستی، مقدار کمتر داروی مورد نیاز و دور زدن اثر عبور اول کبدی است. علاوه بر این، دارو نباید در معرض محیط سخت دستگاه گوارش قرار گیرد. نفوذپذیری بالای مخاط باکال یک هدف مناسب برای فرمولاسیون های جدید است. جیونو و همکارانش فیلم های کیتوسان باکال پلی اتیلن گلیکول متیل اتر-بلوک-پلیلاکتید حاوی انسولین را بررسی کردند [۴۲]. نانوذرات خواص چسبندگی مخاطی

بسیار خوبی را نشان داد و آزادسازی انسولین از نانوذرات کند و پایدار بود. ۷۰ درصد مطالعات خارج از بدن افزایش ۱/۸ برابری در نفوذ انسولین از نانوذرات را در مقایسه با داروی خالص نشان می - دهد. نانوذرات مبتنی بر پلی ساکارید آلزینات، کیتوسان و پکتین برای تحویل باکال تهیه و مقایسه شد. نانو ذرات کیتوسان در بزاق در مقایسه با آلزینات و نانو ذرات پکتین پایدار نبود. بر خلاف این، نانوذرات کیتوسان سازگار با سلول بود در حالی که آلزینات و نانوذرات پکتین سمیت سلولی نشان داده اند [۴۲]. به عنوان مثال دیگری از تحویل باکال، کورکومین به عنوان نانوذرات پلی کاپرولاکتون پوشش داده شده با کیتوسان تهیه شد. به عنوان مثال سوم، می توانیم کپسوله سازی نانوذرات از بخش فلاونوئیدی غنی شده به دست آمده از *glaziovii Cecropia* (درختی همیشه سبز با تاجی تنک و باز) را در نظر بگیریم. بخش فلاونوئیدی غنی شده برای چندین منظور از جمله کنترل فشار خون و به عنوان یک عامل ادرار آور، ضد آسم و کاهش قند خون استفاده می شود اما از فراهمی زیستی کم برخوردار است. نانو ذرات پلی (لاکتیک-کو-گلیکولیک اسید) بارگذاری شده با بخش فلاونوئیدی غنی شده برای تحویل باکال در قالب فیلم های کیتوسان آماده شدند. فراهمی زیستی بخش فلاونوئیدی غنی شده بهبود یافت و هیچ نشانه ای از سمیت سلولی مشاهده نشد. بنابراین، افزودن کیتوسان در این رویکرد ترکیبی، هم کارایی بالای کپسوله سازی نانوذرات و هم تعامل قویتری با مخاط را ممکن می سازد. اگرچه کاربردهای فوق الذکر کیتوسان امیدوارکننده است، نانوذرات کیتوسان در محیط دهان ناپایدار هستند [۴۳]. این کار با هدف تولید تشک های نانوالیافی مبتنی بر کیتوسان با قابلیت انتقال انسولین از طریق مخاط باکال انجام شد. کیتوسان با استفاده از پلی (اتیلن اکساید) (PEO) به عنوان یک مولکول حامل در نسبت های مختلف خوراک، به نانوالیاف تبدیل شد. خواص مکانیکی و سینتیک تخریب الیاف اندازه گیری شد. نفوذ انسولین در سراسر مخاط باکال در یک مدل ترانس باکال خوک برون تنی<sup>۱</sup> اندازه گیری شد. مورفولوژی فیبر، خواص مکانیکی و پایداری در شرایط آزمایشگاهی به نسبت خوراک PEO بستگی دارد. ترکیبات با محتوای کمتر PEO الیاف با قطر کمتر با سینتیک آزادسازی انسولین سریعتر تولید کردند. انسولین هیچ کاهشی در زیست فعالی به دلیل الکترورسی نشان

<sup>1</sup> ex-vivo

نداد. نفوذ باکال انسولین تسهیل شده توسط ترکیبات محتوای کیتوسان بالا به طور قابل توجهی بالاتر از انسولین آزاد بود. در مجموع، این کار نشان می دهد که نانوالیاف مبتنی بر کیتوسان پتانسیل این را دارند که به عنوان یک وسیله نقلیه انتقال انسولین ترانس باکال عمل کنند [۴۴].

## ۹-۶- مشارکت کیتوسان در داروسازی از طریق پوست

کیتوسان در داروسازی از طریق پوست برای تهیه دستگاه های ترانس درمال، اشکال دارویی قابل کاشت و فرمولاسیون های موضعی کاربرد دارد. کاربردهای کیتوسان در تهیه دستگاه های دارویی ترانس درمال مربوط به خاصیت فیلم سازی آن است. ویژگی های جنبشی به عنوان مثال نفوذپذیری، تحت تأثیر اتصالات عرضی و ضخامت غشاها هستند. ژل کیتوسان به عنوان یک مخزن دارویی در سیستم های انتقال دارو از طریق پوست با کنترل نفوذ برای پروپرانولول هیدروکلراید استفاده شد. غشا های کیتوسان با نفوذپذیری متفاوت به دارو، به دست آمده از اتصال عرضی کنترل شده با گلو تار آل دئید، برای تنظیم رهایش دارو در این دستگاه ها استفاده شد. یک مکانیسم منافذ انتقال برای دارو های محلول در آب پیشنهاد شد، در حالی که یک مکانیسم پارتیشن برای املاح آبگریز انتظار می رود. خواص بیولوژیکی کیتوسان (زیست تخریب پذیری، غیر سمی، استریل شدن، پلیمر محصول تخریب بی ضرر) آن را برای ایجاد اشکال دارویی قابل کاشت (میکرو کره ها، قرص ها و غیره) که می توانند به صورت آنزیمی تجزیه شوند، مناسب می کند. زمان ماندگاری طولانی مدت فرم اجازه می دهد تا منبع فعال محلی یا سیستمیک بیشتری داشته باشد. تقسیم دارو بین پوست و یک ماتریس هیدروژل موضعی یک پارامتر مهم در فرآیند نفوذ است [۴۵]. نونیو امید که ساختار شیمیایی و فعالیت های دارویی مشابه کپسایسین دارد و در هیدروژل های کیتوسان وارد می شود، سطوح بالاتری از نفوذ غیر نونیو امید و توزیع پوست را در شرایط آزمایشگاهی ایجاد کرد. اثرات درون تنی به دوز و مدت استفاده موضعی بستگی داشت [۴۶]. سیستم های موضعی برای تحویل کنترل شده اسید گلیکولیک برای بهینه سازی خواص آرایشی اسید و در نتیجه کاهش اثرات نامطلوب آن آماده شدند. دو نوع لیپوزوم مورد بررسی قرار گرفت: افزودن کیتوسان به دولایه لیپیدی در طول آماده سازی لیپوزوم و پوشش لیپوزوم های از قبل تشکیل شده

با کیتوسان. نتایج نشان داد که لیپوزوم ها همیشه آزاد سازی اسید گلیکولیک را تعدیل می کنند و بهترین شرایط برای دستیابی به این کنترل توسط سیستم های لیپوزومی به دست آمد که در آن نسبت مولی اسید گلیکولیک به لیپید ۱:۵ بود. در مقابل، میکرو کره های کیتوسان قادر به کنترل آزاد سازی اسید گلیکولیک، حتی پس از اتصال عرضی نیستند [۴۷]. میکروسفر های کیتوسان حامل برای کپسوله کردن آنتی اکسیدان های طبیعی از عصاره برگ زیتون تهیه شدند. روش ادغام میکروسفرها شامل افزودن آن به فاز روغن است که پراکندگی خوبی را تضمین می کند. با توجه به مطالعات آزاد سازی آزمایشگاهی، میکروسفر های کیتوسان بارگیری شده با عصاره برگ زیتون، انتشار پیشرونده ای را نشان دادند. به همین ترتیب، مشخص شده است که ادغام این میکروسفرها در مرطوب کننده های آرایشی مؤثر بوده است، زیرا آزاد سازی کافی از مواد آنتی اکسیدانی فعال از میکروسفرها به دست آمده است. اثر آنتی اکسیدانی در طولانی مدت در فرمول های توسعه یافته حفظ شد. ویژگی های فیزیکی-شیمیایی فرمول ها تحت تأثیر اختلاط میکروسفرها در فرمول قرار نگرفت. ظرفیت آنتی اکسیدانی عصاره برگ زیتون در طولانی مدت حفظ شد. بنابراین چشم اندازهای نوید بخشی را برای استفاده از میکرو کپسول های کیتوسان بارگیری شده با عصاره برگ زیتون در صنایع آرایشی و بهداشتی باز کرد. نتایج نشان می دهد که این سیستم میکرو کپسوله شده حاوی عصاره برگ زیتون و کیتوسان در فرمولاسیون نیمه جامد برای کاربردهای آرایشی مؤثر و کارآمد است [۴۸].

## ۹-۷- مشارکت کیتوسان در داروسازی چشمی

هیدروژل های کیتوسان به دلیل خاصیت کشسانی، مقبولیت بهتری نسبت به فرمول های جامد یا نیمه جامد برای تحویل چشمی مانند سوسپانسیون یا پماد دارند. آن ها همچنین در برابر آب مقاوم هستند و در بسیاری از موارد می توان آن ها را به صورت مایع مصرف کرد و یا آن ها را به ژل تبدیل کرد. ژل های کیتوسان چشمی چسبندگی به موسین را بهبود می بخشد که ملتحمه و سطح قرنیه چشم را می پوشاند و زمان ماندن دارو در قبل از قرنیه را افزایش می دهد و باعث کاهش سرعت دفع دارو توسط جریان اشکی می شود. علاوه بر این، افزایش نفوذ آن اثر هدفمندتری دارد و دوزهای کمتری از دارو را ممکن می سازد. در فرمولاسیون های حاوی

کرد [۵۱].

## ۹-۸- مشارکت کیتوسان در دارورسانی واژینال

کیتوسان، اصلاح شده با معرفی تیوگلیکولیک اسید به گروه‌های آمینه اولیه پلیمر، کلوتریمازول، مشتق ایمیدازولی را می‌سازد که به طور گسترده برای درمان عفونت‌های قارچی دستگاه تناسلی ادراری مورد استفاده قرار می‌دهد. با معرفی گروه‌های تیول، خواص چسبندگی مخاطی پلیمر تا حد زیادی بهبود یافت و این منجر به افزایش زمان ماندگاری بافت مخاطی واژن (۲۶ برابر طولانی‌تر از پلیمر اصلاح نشده مربوطه)، آزادسازی کنترل شده دارو در درمان عفونت‌های قارچی شد [۴۲]. برای آغاز پاسخ‌های ایمنی تطبیقی از دستگاه تناسلی زنان (FRT)، آنتی‌ژن‌های ذرات باید به غدد لنفاوی تخلیه‌کننده (dLNs) منتقل شوند، زیرا هیچ ساختار لنفاوی سازمان‌یافته‌ای به‌طور محلی مشابه آن‌هایی که در دستگاه تنفسی یا دستگاه گوارش یافت می‌شوند وجود ندارد. با این حال، اطلاعات کمی در مورد چگونگی عبور ایمن و مؤثر از موانع متوالی برای حمل و نقل مانند عبور از اپیتلیوم و دستیابی به سلول‌های مهاجر و تخلیه لنفاوی که ورود به dLN ها را فراهم می‌کند، وجود دارد. مطالعات نشان می‌دهد که پیش‌درمان داخل واژینال با کیتوسان به طور قابل توجهی انتقال نانوذرات را در سراسر اپیتلیوم چند لایه واژن برای هدف قرار دادن dLN تسهیل می‌کند. علاوه بر این، پیش‌درمان با کیتوسان برای افزایش ارتباط نانوذرات با سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن ایمنی در زیر مخاط واژن یافت شد. این مشاهدات نشان می‌دهد که کیتوسان ممکن است پتانسیل زیادی به عنوان یک کمکی برای ایمنی محافظ موضعی و سیستمیک در برابر عفونت‌های ویروسی در FRT داشته باشد [۵۲].

## ۱۰- نتیجه‌گیری

کیتوسان توجه زیادی را به خصوص در صنایع پزشکی و دارویی به خود جلب کرده است. از مهمترین خصوصیات که آنها را مناسب این کار کرده است می‌توان به زیست‌سازگاری بالا، زیست‌تخریب‌پذیری و غیر سمی بودن آن‌ها اشاره کرد. علاوه بر این موارد، خصوصیات بیولوژیکی چون چسبندگی زیستی، ضد سرطانی، ضد میکروبی، کاهش‌دهنده التهاب و درد، آنتی‌اکسیدانی، منعقدکننده خون و کاهش کلسترول، آنها را از دیگر پلیمرهای زیستی متمایز

توبرامایسین به عنوان یک عامل درمانی، کیتوسان به خوبی روی سطح قرنیه هموار می‌شود. داده‌های اسکن گاما نشان داد که پاکسازی فرمول، نشاندار شده با  $mTc-DTPA99$  در حضور کیتوسان با توجه به یک کلریوم مرجع تجاری به طور قابل توجهی به تعویق افتاد و باعث افزایش ۳ برابری در زمان ماندگاری قرنیه شد [۴۹]. مدت زمان اثربخشی افلوکسازین ضد باکتری از حدود ۲۵ دقیقه به ۴۶ دقیقه توسط کیتوسان با وزن مولکولی بالا و DAD (آشکارساز آرایه دیودی) کم، ۵۰ درصد در غلظت ۰/۵ درصد وزنی بر حجم، در مقایسه با یک شاهد افزایش یافت [۵۰]. مشخصات انحلال آزمایشگاهی آسیکلوویر از میکروکره‌های کیتوسان نسبت به داروی خام کندتر است و در داخل بدن، تجویز چشمی همان سیستم منجر به غلظت‌های بالای طولانی مدت دارو و افزایش زیر سطح مقادیر منحنی غلظت-زمان می‌شود. اشکال دوز معمولی مانند قطره‌های چشمی پاسخ درمانی ضعیفی نشان دادند و همچنین نیاز به دوز مکرر دارند. بنابراین، ایجاد فرم دارویی برای رساندن دارو به محل مورد نظر بدون از دست دادن زیاد دارو یا بدون ایجاد عوارض جانبی سیستمیک، برای محققان صنعت داروسازی یک کار چالش برانگیز است. هدف اصلی کار حاضر فرمول‌بندی و ارزیابی دارورسانی مبتنی بر هیدروژل حاوی ترکیبی از نئومایسین سولفات و بتامتازون سدیم فسفات به منظور ایجاد رهش طولانی‌مدت و همچنین فراهمی زیستی بهتر داروها برای درمان عفونت‌های چشمی بود. محققان از پلوکسامر ۴۰۷ و کیتوسان در غلظت‌های مختلف به عنوان ژل‌کننده استفاده کردند. فرمول‌های تهیه‌شده از نظر شفافیت، pH، محتوای دارو، ظرفیت ژل‌سازی، دمای ژل‌سازی و مطالعه آزادسازی دارو در شرایط آزمایشگاهی مورد ارزیابی قرار گرفتند. فرمول بهینه شده بیشتر برای مطالعه نفوذ برون تنی، تست عقیمی، HET-CAM و تست تحریک چشمی با استفاده از خرگوش مورد ارزیابی قرار گرفت. تحریک چشمی با استفاده از روش HET-CAM نشان داد که ژل فرموله شده هیچ گونه تحریکی در عروق خونی ایجاد نمی‌کند. آزمایش تحریک درایز با استفاده از خرگوش انجام شد و نتایج نشان داد که فرمولاسیون برای چشم غیر تحریک‌کننده است. فرمول هیدروژل فرموله شده را می‌توان به عنوان جایگزینی برای فرمولاسیون قطره چشمی معمولی داروهای نئومایسین و بتامتازون به منظور ارائه درمان طولانی مدت برای درمان ملتحمه استفاده

6. I. Aranaz, A.R. Alcántara, M.C. Civera, C. Arias, B. Elorza, A. Heras Caballero, N. Acosta, *Polymers* 13, 3256 (2021)
7. G. Crini, *Environ. Chem. Lett* 17, 1623-1643 (2019)
8. L.C. Yo, Doctoral dissertation, Universiti Sains Malaysia (2008)
9. S.G. Kou, L. Peters, M. Mucalo, *Carbohydr. Polym*, 119132 (2022)
10. M.Z. Elsabee, R.E. Morsi, M. Fathy, *Encyclopedia of Marine Biotechnology* 2, 885-963 (2020)
11. S.K. Shukla, A.K. Mishra, O.A. Arotiba, B.B. Mamba, *Int. J. Biol. Macromol* 59, 46-58 (2013)
12. J. Ji, L. Wang, H. Yu, Y. Chen, Y. Zhao, H. Zhang, M. Saleem, *Polym Plast Technol Eng* 53, 1494-1505 (2014)
13. T.J. Madera-Santana, C.H. Herrera-Méndez, J.R. Rodríguez-Núñez, *Green Mater* 6, 131-142 (2018)
14. K Aiedeh, M.O. Taha, *Arch. Pharm* 332, 103-107 (1999)
15. B.I. Florea, M.Thanou, M. Geldof, C. Meaney, H.E. Junginger, G. Borchard, *JCR* 27, 846-847 (2000)
16. A. Grenha, *J. Drug Target* 20, 291-300 (2012)
17. K. Divya, M.S. Jisha, *Environ. Chem. Lett* 16, 101-112 (2018)
18. J.A. Ko, H.J. Park, S.J. Hwang, J.B. Park, J.S. Lee, *Int. J. Pharm.* 249, 165-174 (2002)
19. N. Garud, A. Garud, *Trop. J. Pharm. Res* 11, 577-583 (2012)

کرده است. از این رو کیتوسان به دلیل وجود گروه‌های آمین آزاد در طول زنجیره پلیمر و توانایی تشکیل کی لیت و حلالیت خوب در اسیدهای ضعیفی چون استیک اسید، جایگاه مناسبی را در بین پلی ساکاریدها به خود اختصاص داده است. استفاده از پلیمرهایی مانند کیتوسان برای انتقال داروها به محل‌های مناسب در سامانه‌های زیستی مورد توجه زیادی است. کیتوسان در طول زمان در سامانه‌های زیستی تخریب می‌شود. میزان تخریب‌پذیری کیتوسان با کنترل مقدار استیل‌زدائی آن قابل کنترل است. این ویژگی باعث می‌شود داروها به طور کنترل شده در بدن آزاد شده و بنابراین اثرگذاری آن را افزایش می‌دهد. کیتین و کیتوسان و مشتقات آن‌ها آینده روشنی به عنوان یک عامل کمکی در انتقال و رها سازی دارو دارند. حلالیت کیتوسان در اسیدهای ضعیف، به دلیل وجود گروه‌های آمین نوع اول، بهترین توجیه برای محبوبیت آن نسبت به کیتین می باشد. علاوه براین سازگاری زیستی قابل قبول، زیست تخریب پذیری آن به واسطه تعدادی از آنزیم‌ها و تشکیل ژل در اسیدیته‌ی پایین آن را به عنوان یک پلیمر زیستی بی نظیر بدل کرده است. خوشبختانه امروزه فرآیندهایی برای به دست آوردن و اصلاح پلیمرهای زیستی و تکنیک‌های فنی و مفیدی برای کاربرد در زمینه‌های مختلف ارائه شده است. با به کار گیری روش‌های نوین و ترکیبی برای تهیه یا اصلاح آنها، می توان همچنان شاهد تداوم پژوهش در این زمینه بود.

## منابع

1. Z. Antosova, M. Mackova, V. Kral, T. Macek, *Trends Biotechnol* 27, 628-635 (2009)
2. J.A. DiMasi, R.W. Hansen, H.G. Grabowski, *J. Health Econ* 22, 151-185 (2003)
3. S. Kotta, H.M. Aldawsari, S.M. Badr-Eldin, A.B. Nair, *K. Yt, Pharmaceutics* 14, 1636 (2022)
4. A. Bernkop-Schnürch, S. Dünnhaupt, *Eur J Pharm Biopharm* 81, 463-469 (2012)
5. S. Petroni, I. Tagliaro, C.D. Antonini, M. Arienzo, S.F. Orsini, J.F. Mano, L. Cipolla, *Mar. Drugs* 21, 147 (2023)

35. E. Rytting, J. Nguyen, X. Wang, T. Kissel, *Expert Opin Drug Deliv* 5, 629-639 (2008)
36. N. Islam, V. Ferro, *Nanoscale* 8, 14341-14358 (2016)
37. T. Rawal, R. Parmar, R.K. Tyagi, S. Butani, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 154, 321-330 (2017)
38. I.M. Van der Lubben, J.C. Verhoef, G. Borchard, H.E. Junginger, *Eur J Pharm Sci* 14, 201-207 (2001)
39. M. Rinaudo, *Prog. Polym. Sci* 31, 603-632 (2006)
40. M. George, T.E. Abraham, *JCR* 114, 1-14 (2006)
41. C. Giovino, I. Ayensu, J. Tetteh, J.S. Boateng, *Int. J. Pharm* 428, 143-151 (2013)
42. C. Giovino, I. Ayensu, J. Tetteh, J.S. Boateng, *Int. J. Pharm* 428, 143-151 (2013)
43. L. Mazzarino, C. Travelet, S. Ortega-Murillo, I. Otsuka, I. Pignot-Paintrand, E Lemos-Senna., R. Borsali, *J. Colloid Interface Sci* 370, 58-66 (2012)
44. M.G. Lancina III, R.K. Shankar, H. Yang, *J Biomed Mater Res A* 105, 1252-1259 (2017)
45. Y.Y. Wang, C.T. Hong, W.T. Chiu, J.Y. Fang, *Int. J. Pharm.*, 224, 89-104 (2001)
46. J.Y. Fang, Y.L. Leu, Y.Y. Wang, Y. H. Tsai, *Eur J Pharm Sci* 15, 417-423 (2002)
47. P. Perugini, I. Genta, F. Pavanetto, B. Conti, S. Scalia, A. Baruffini, *Int. J. Pharm* 196, 51-61 (2000)
48. M. Márquez Valls, A. Martínez Labrador, L. Halbaut Bellowa, D. Bravo Torres, P.C. Granda, 20. T. Kean, M. Thanou, *Adv. Drug Deliv. Rev* 62, 3-11, (2010)
21. P. Baldrick, *Regul. Toxicol. Pharmacol* 56, 290-299 (2010)
22. M.A. Mohammed, J.T. Syeda, K.M. Wasan, E.K. Wasan, *Pharmaceutics* 9, 53 (2017)
23. M.H. El-Shabouri, *Int. J. Pharm* 249, 101-108 (2002)
24. A.P. Bagre, K. Jain, N.K. Jain, *Int. J. Pharm* 456, 31-40 (2013)
25. R. Singh, J.W. Lillard Jr, *Exp. Mol. Pathol* 86, 215-223 (2009)
26. S. Liu, S. Yang, P.C. Ho, *Asian J. Pharm. Sci* 13, 72-81 (2018)
27. B. Fonseca-Santos, M. Chorilli, *Mater. Sci. Eng. C* 77, 1349-1362 (2017)
28. M.L. Manca, G. Loy, M. Zaru, A.M. Fadda, S.G Antimisiaris, *Colloids Surf. B* 67, 166-170 (2008)
29. J. Palacio, N.A. Agudelo, B.L. Lopez, *Curr. Opin. Chem* 11, 14-19 (2016)
30. S. Barbieri, F. Buttini, A. Rossi, R. Bettini, P. Colombo, G. Ponchel, G. Colombo, *Int. J. Pharm* 491, 99-104 (2015)
31. C. Feng, Z. Wang, C. Jiang, M. Kong, X. Zhou, Y. Li, X. Chen, *Int. J. Pharm* 457, 158-167 (2013)
32. G. Shahnaz, A. Vetter, J. Barthelmes, D. Rahmat, F. Laffleur, J. Iqbal, A. Bernkop-Schnürch, *Int. J. Pharm* 428, 164-170 (2012)
33. C.A. Ruge, J. Kirch, C.M. Lehr, *Lancet Respir. Med* 1, 402-413 (2013)
34. L. Illum, *JCR* 87, 187-198 (2003)

M. Miñarro Carmona, A.C. Calpena Campmany, *Pharmaceutics* 13, 1080 (2021)

49. O. Felt, P. Furrer, J.M. Mayer, B. Plazonnet, P. Buri, R.J.I.J.O.P. Gurny, *Int. J. Pharm.*, 180, 185-193 (1999)

50. O. Felt, R. Gurny, V. Baeyens, *Aaps Pharmsci* 3, 87-93 (2001)

51. S. Deepthi, J. Jose, *Int. Ophthalmol* 39, 1355-1366 (2019)

52. J. Park, R. Ramanathan, L. Pham, K.A. Woodrow, *Nanomed.: Nanotechnol. Biol. Med* 13, 2015-2025 (2017)

# Application of chitosan polymeric carriers as controlled drug delivery systems

Milad Ghezelsfloo<sup>1</sup>, Abdulhamid Dehghani<sup>2,\*</sup>, Soheila Ghasemi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Chemistry, College of Sciences, Shiraz University, Shiraz 71454, Iran

<sup>2</sup>Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Kashan, Kashan. Iran

**Abstract:** In recent decades, natural polymers, especially polysaccharides, have been used as carrier to deliver a wide range of therapeutic agents. Chitosan, the second most abundant natural polysaccharide after cellulose, is a biocompatible, biodegradable, hydrophilic, non-toxic, high bioavailability polymer with the ability to form films, gels, nanoparticles, microparticles, and granules. Chitosan is a linear polysaccharide obtained by deacetylation of chitin. Also, biodegradable chitosan in the human body is broken down into safe compounds (amino sugars) that are easily absorbed. Chitosan has hydroxyl and amine chemical functional groups that can be modified to achieve specific goals and turn it into a polymer with a wide range of potential applications. The aim of this paper is to provide insight into the potential applications of chitosan as a drug carrier. In the following, the use of chitosan to build deliverable sustainable delivery systems in other ways (oral, nasal, ocular, mucosal adhesion, buccal, and vaginal) is discussed. This report shows that research on chitosan-based systems containing different drugs for various therapeutic applications such as cancer treatment, gastrointestinal diseases, lung diseases, drug delivery to the brain and eye infections has increased in recent years.

**Keywords:** Natural polysaccharide, Chitosan, Biomedical, Drug delivery, Controlled release