بررسی کاربردهای کیتوزان و مشتقات کیتوزان کشاورزی ، پزشکی ، مواد زیستی

محمد امین الهدادی کولغانی

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد شیمی دارویی دانشگاه آزاد علوم دارویی واحد قلهک

Email: Mahsaebm1377@gmail.com

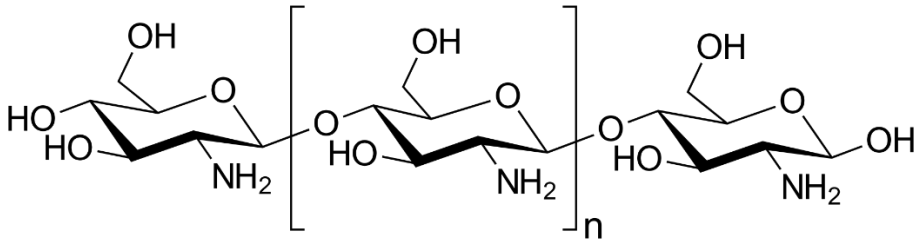
چکیده

کیتوزان مشتقی از گلوکان با واحدهای تکرار شونده کیتین است. کیتین جزء اصلی دیواره‌های سلولی قارچها، اسکلت بیرونی بندپایان مانند سخت‌پوستان مانند خرچنگ‌ها، خرچنگ‌ها و میگوها، و حشرات و فلس‌های ماهی است. کیتوسان با درجه خلوص منا سب در سیـ ستم‌های آزاد سازی و رهایش دارویی، همودیالیز، پو ست م صنوعی، م شمع‌های دارو یی، بی حرکتی آنزیمی، لنزهای تما سی، بانداژ چشم، ارتوپدی، نخ جراحی، دندان پز شکی و کشاورزی به کار رفته و علاوه بر آن اثراتی چون توانایی جذب چربی، کاهش گلوکز، کلسترول و تری گلیسرید و ضد میکروبی نیز کاربرد دارد. کیتوزان و مشتقات آن کاربردهای عملی کاربردهای کیتوزان و مشتقات کیتوزان کشاورزی ، پزشکی ، مواد زیستی دارد. کیتوزان نیز موضوع بسیاری از مطالعات بنیادی ا ست.در مطالعه ی انجام شده کاربردهای کیتوزان در کاربردهای کیتوزان و مشتقات کیتوزان کشاورزی ، پزشکی ، مواد زیستی مورد بررسی قرار گرفت.

کلمات کلیدی: کیتوزان، کشاورزی ، پزشکی ، مواد زیستی

۱. مقدمه

کیتوزان با فرمول شیمیایی ($C_6H_{11}NO_4$)(تصویر۱) از استیل زدایی کیتین بدست می‌آید که به دلیل غیر سمی بودن، خاصیت جذب بالا، امکان تجزیه در طبیعت، سازگاری با محیط زیست، مقرون به صرفه بودن از نظر اقتصادی، توانایی حذف محدودهی وسیعی از رنگ‌ها و فلزات، سینتیک سریع و در نهایت امکان تهیه مشتقات فراوان از آن، بسیار مورد توجه است. پلیمرهای تجاری اصلی از محصولات خام مبتنی بر نفت با استفاده از شیمی فرآوری که همیشه ایمن یا سازگار با محیط زیست نیست، به دست می‌آیند. پلیمرهای زیستی، پلیمرهایی هستند که از موجودات زنده به دست می‌آیند یا از منابع تجدیدپذیر سنتز می‌شوند. آنها به دلیل منشاء بیولوژیکی و عمدتاً به دلیل غیرسمی بودن و ماهیت زیست تخریب پذیر به طور قابل توجهی گسترش یافته اند. بیوپلیمرها شامل پلی ساکاریدهایی مانند سلولز، نشاسته، کیتین/کیتوزان و آلژینات ها هستند. حضور گروه‌های آمینه در ساختار کیتوزان ممکن است حلالیت پروتونه‌ای را در محلول‌های آبی اسیدی رقیق‌شده فراهم کند، چندین ویژگی قابل‌توجه کیتوزان فرصت‌های منحصر به فردی را برای توسعه کاربردهای زیست‌پزشکی ارائه می‌دهد. توضیح مکانیسم آنها منجر به درک بهتر علایق پزشکی و دارویی کیتوزان می شود. فعالیت هموستاتیک کیتوزان می تواند به وجود بارهای مثبت روی ستون فقرات کیتوزان نیز مرتبط باشد. به دلیل بارهای مثبت، کیتوزان همچنین می تواند با بخش منفی غشای سلولی تعامل داشته باشد که می تواند منجر به سازماندهی مجدد و باز شدن پروتئین های اتصال محکم شود و خاصیت افزایش نفوذ این پلی ساکارید را توضیح دهد.



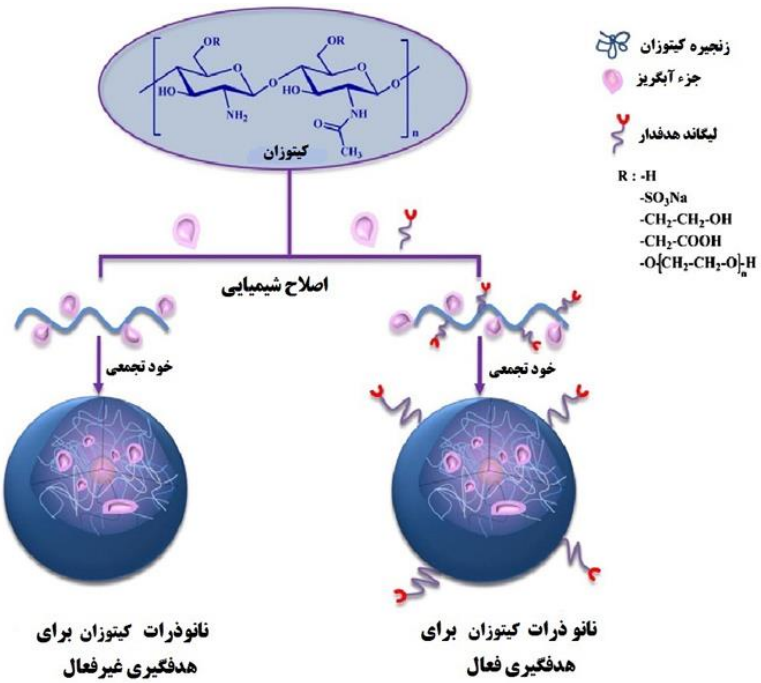
تصویر ۱. کیتوزان

کیتوزان زیست سازگار، زیست تخریب پذیر و غیر سمی است، به طوری که می توان از آن به عنوان کاربردهای پزشکی به عنوان مواد زیستی ضد میکروبی و التیام زخم استفاده کرد. اگرچه کیتین به طور طبیعی به مقدار زیاد از طریق منابع زیادی یافت می شود، کیتوزان فقط در طبیعت در مقادیر محدود یافت می شود، مانند برخی از قارچ ها. کیتوزان مورد استفاده در کاربردهای صنعتی یا تحقیقاتی معمولاً از کیتین از طریق استفاده از تیمارهای شیمیایی یا آنزیمی به دست می‌آید. تفاوت کیتوزان با کیتین به دلیل وجود گروه های آمینه که در محلول بودن آن در اسیدهای رقیق ظاهر می شود ($pH < 6$) و تشکیل کمپلکس هایی با یون های فلزی به طوری که می توان از آن برای تصفیه

و تصفیه فاضلاب استفاده کرد. مولکول های کیتوزان دارای هر دو گروه آمینو و هیدروکسیل هستند به طوری که می توانند پیوندهای کووالانسی پایدار را از طریق چندین واکنش مانند واکنش های اتریفیکاسیون، استریفیکاسیون و آمیناسیون کاهشی تشکیل دهند.

تهیه کیتوزان

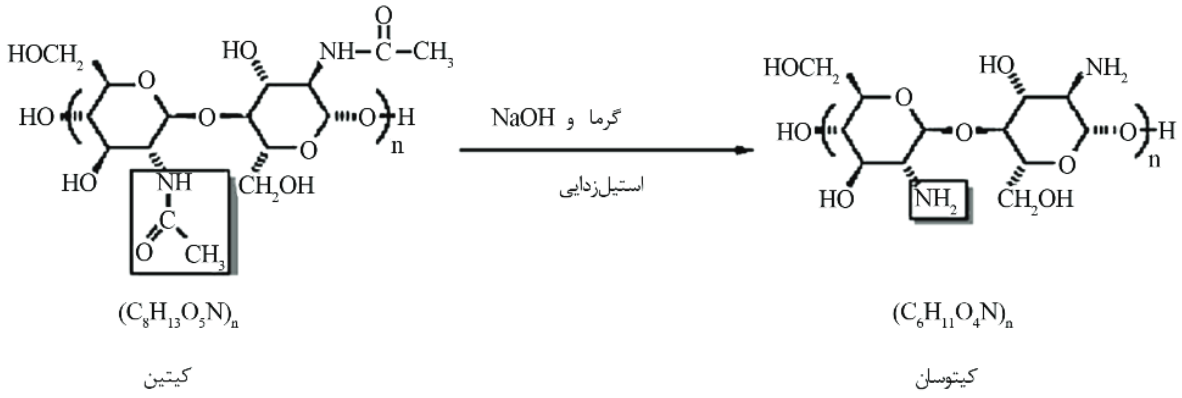
در واکنش استیل‌زدایی، با اضافه کردن محلول سدیم هیدروکسید غلیظ و گرما، گروه‌های استیل آمین در کیتین به عامل‌های آمین تبدیل می‌شود. تعداد گروه‌های استیل موجود روی زنجیر پلیمر، تفاوت بین این دو پلیمر را مشخص می‌کند.(تصویر۲) به طور قراردادی وجود ۵۰ درصد گروه‌های آمیدی به عنوان مرز بین کیتین و کیتوسان در نظر گرفته می‌شود. یعنی پلیمر با درجه استیل زدایی کمتر از ۵۰ درصد را کیتین و بیش از ۵۰ درصد را کیتوسان می‌نامند. در نمونه‌های تجاری کیتوسان، درجه استیل زدایی آن همیشه کمتر از ۹۵٪ است، زیرا افزایش بیشتر از این مقدار، موجب افزایش هزینه تولید و در نتیجه افزایش قیمت آن می‌شود. کیتوسان با درجه استیل زدایی بالا در پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرد.



تصویر۲.پلیمر کیتوزان اصلاح سطح شده با اجزاء آبگریز.

کیتوزان به عنوان ماده زیستی

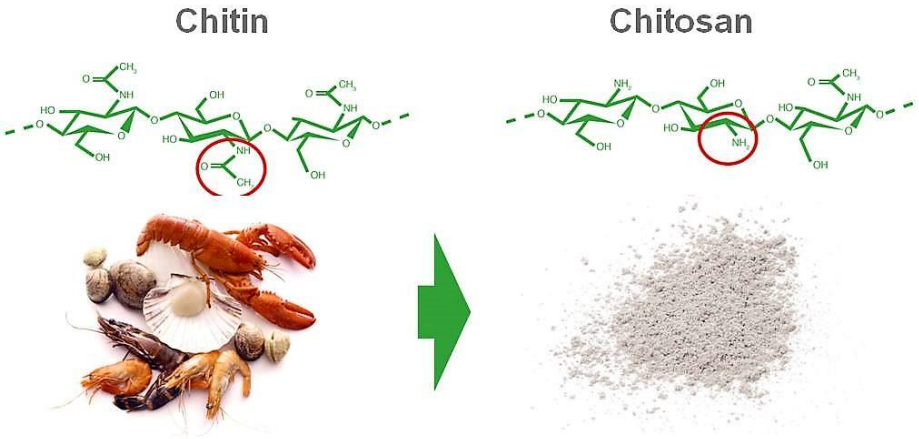
کیتـوزان دارای خـواص متعـددی بـرای اسـتفاده در کاربردهـای زیسـت پزشـکی اسـت. در محـیط اسـیدی بـه دلیـل پروتونـه شدن گروه های آمینه دارای بارهای مثبـت اسـت و مـی توانـد بـا بـاقی مانـده هـای منفـی موجـود در موسـین متصـل شـود کـه منجـر بـه بهبـود خـواص چسـبندگی مخـاط مـی شـود. کیتـوزان دو مکانیسـم بـرای توضـیح فعالیـت ضـد میکروبـی خـود دارد. مکانیسم اول پیشنهاد کرد که بارهای مثبـت روی کیتـوزان مـی توانـد بـا بارهـای منفـی در سـطح سـلول بـاکتری متصـل شـود، که نفوذپذیری را تغییر می دهد و امـلاح را بـه بیـرون از سـلول هـا نشـت مـی کنـد. مـورد دوم پیشـنهاد کـرد کـه مـی توانـد بـا سـلول DNA باکتریـایی کـه سـنتز RNA را مهـار مـی کنـد، متصـل شـود. اکنـون، بـرای توضـیح زیسـت تخریـب پـذیری کیتوزان، یادآوری این نکته مهم است که کیتوزان نه تنهـا یـک پلیمـر حـاوی گـروه هـای آمینـه، بلکـه یـک پلـی سـاکارید اسـت که در نتیجـه حـاوی پیونـدهای گلیکوزیـدی شکسـتنی اسـت. کیتـوزان در واقـع در داخـل بـدن توسـط چنـدین پروتئـاز و عمـدتاً لیـزوزیم تجزیـه مـی شـود. فرآینـد تولیـد کیتوزان(تصـویر۳) تـأثیر زیـادی بـر خـواص کیتـوزان دارد زیـرا ایـن فرآینـدها درجـه استیلاسـیون کیتـوزان را کنتـرل می‌کننـد، یعنـی گروه‌هـای آمینـه آزاد کـه بـه آن اجـازه می‌دهنـد بـا مولکول‌هـای دارای بـار منفی متصل شوند.



تصویر۳. فرآیند تولید کیتوزان

کاربردهای کشاورزی

این پلیمر توانایی ذاتی گیاه در دفاع از خود در برابر عفونت های قارچی را بالا می برد و هیچ گونه ضرری را برای خود گیاه یا محیط زیست ایجاد نمی کند. علاوه بر موارد گفته شده، این ترکیب پرکاربرد میزان فتوسنتز گیاه را نیز افزایش می دهد، جذب مواد مغذی از خاک را تحریک می کند و قدرت جوانه زنی را نیز در گیاه بالا می برد.فراوانی، زیست تخریب پذیری، غیرسمی بودن و منشاء طبیعی کیتوزان به آن اجازه می دهد تا به طور ایمن در کاربردهای کشاورزی مورد استفاده قرار گیرد زیرا می توان از آن بدون نگرانی از آلودگی، دفع یا آسیب به مصرف کنندگان در صورت بلعیدن استفاده کرد. پوشش بذر، پوشش برگ، کود، و واکنش‌های دارویی یا کود به زمان آزاد شده از جمله کاربردهای کشاورزی است(تصویر۴) که در آن کیتوزان استفاده می‌شود. استفاده از کیتوزان در این مناطق نشان داده است که با بهبود جوانه زنی، ریشه زایی، رشد برگ، عملکرد دانه و حفظ رطوبت خاک، میزان تولید محصولات را افزایش می دهد و در عین حال از بروز عفونت ها و بیماری های قارچی می کاهد. اثر کیتوزان به عنوان ماده ای جدید و پر کاربرد در حذف کدورات و عناصر سنگین از آب و فاضلاب بصورت نانو تکنولوژی که باعث بهبود عملکرد و تاثیر موثر و هدفمند علف کش بدون آسیب به محیط زیست و همچنین به عنوان نگه دارنده موثر مواد غذایی و محصولات باغبانی که ضایعات پس از برداشت را به میزان زیادی کاهش می دهد.



تصویر٤. کاربردهای کشاورزی

کاربردهای پزشکی و دارویی

به دلیل توانایی کیتوزان برای عملکرد در اشکال مختلف، زمینه های مورد علاقه بسیاری در صنعت پزشکی از جمله کاربردهای ارتوپدی و مهندسی بافت ترمیم زخم و دارورسانی پریودنتال دارد. برخی از نمونه‌هایی از کاربردهای زیست پزشکی عبارتند از: پوست مصنوعی، بخیه‌های جراحی، رگ‌های خونی مصنوعی، انتشار کنترل‌شده دارو، لنزهای تماسی، مایع شوخ طبعی چشم، بانداژ، اسفنج، پانسمان سوختگی، کنترل کلسترول خون، ضد التهاب، مهار تومور، ضد ویروسی، دندانپزشکی. مهار پلاک، درمان ترمیم استخوان، تسریع کننده التیام زخم، عامل هموستاتیک، عامل ضد باکتری، عامل ضد قارچ، اثر کاهش وزن. کیتوسان در دنیای پزشکی کاربرد

های بی شماری دارد که از جمله آن ها می توان به درمان چاقی، کلسترول بالا و بیماری کرون اشاره کرد. این ماده همچنین برای برطرف کردن عوارضی که بیماران مبتلا به نارسایی کلیه بعد از دیالیز با آن ها رو به رو هستند مفید می باشد. دارورسانی پوستی به دلیل خصوصیات سدی لایۀ شاخی برای بسیاری از داروها دشوار است، اما با استفاده از حامل-های پلیمری از جمله کیتوزان می-توان میزان نفوذپذیری داروها را افزایش داد. کیتوزان یک بیوپلیمر طبیعی کاتیونیک غیرسمی است که به دلیل خصوصیات زیست سازگاری، زیست تخریب-پذیری، مخاط چسبی، آنتی-باکتریال و بند-آورندۀ خون، کاربردهای زیست_پزشکی زیادی از جمله ترمیم زخم و سوختگی دارد. این پلیمر می-تواند به عنوان سیستم دارورسان پوستی در سامانه-های دارویی مختلف مانند هیدروژل، فیلم و نانو ذره مورد استفاده قرار گیرد.کیتوزان(تصویر۵)بدلیل ویژگی های فیزیکوشیمیایی و بیولوژیکی بی نظیراش، انگیزه های بسیاری را برای توسعه سالم و موثر سیستم دارورسانی برانگیخته است. گروههای هیدروکسیل وآمین نوع اول واقع شده بر بدنه کیتوزان، اجازه اصلاح شیمیایی برای کنترل خواص فیزیکی را می دهد. وقتی که جزء آبگریز با مولکول کیتوزان مزدوج شود، ترکیب دوگانه دوست ایجادشده ممکن است نانوذرات خودتجمع تشکیل دهد که قادر به کپسوله کردن دارو وتحویل آن به ناحیه هدف، است. اتصال شیمیایی دارو به کیتوزان از طریق گروههای عاملی می تواند پیش داروهای سودمندی تولید کند. براساس آنچه که در ادامه خواهیم خواند از این پلیمر طبیعی درتحویل داروهای مختلف استفاده می شود.

تصویر۵.داروی کیتوزان

کاربرد آرایشی و بهداشتی

معمولااسیدهای آلی به عنوان یک حلال مناسب در موادآرایشی و بهداشتی بهکار میروند. یک پلی آمینوساکارید مثل کیتوزان میتواند به راحتی در محیط های خنثی و اسیدی به صورت ژل درآید.ولی برخلاف اکثرهیدروژل هایی که خاصیت آنیونی دارند؛کیتوزان خاصیت کاتیونی دارد.همین ویژگی سبب می شود که به عنوان یک محافظ پوست ومو به کار رود. کیتوزان با بسیاری از ترکیبات مورد استفاده

درمواد آرایشی،سازگار است و بسیاری از اشعه های فرا بنفش را جذب و یا اثر آن ها راکاهش میدهد. دو ویژگی مهم کیتین، کیتوزان و مشتقات آنه اباعث شده تا به عنوان یک کاندیدای خوب برای محافظت از پوست به شمار آیند.الف) از نظر بار الکتریکی مثبت هستند ب) وزن مولکولی آن ها عموما بالاست و نمیتوانند به داخل پوست نفوذ کنند. بنابراین از آنها به عنوان یک مرطوب کننده استفاده میشود.آن هاهمچنین در لاک ناخن، کرم ها، سایه چشم و غیره مورد استفاده قرار میگیرند.

۲. نتیجه‌گیری

ا ستفاده از پلیمرهایی مانند کیتوزان برای انتقال داروها به محل های منا سب در سی ستم های بیولوژیک مورد توجه زیادی ا ست. کیتوزان در طول زمان در سیستم های بیولوژیک تخریب می شود. میزان تخریب پذیری کیتوزان با کنترل مقدار استیل زدائی آن قابل کنترل است. این ویژگی باعث می شود داروها به طور کنترل شده در بدن آزاد شود و بنابراین اثر گذاری آن را افزایش می دهد. گروه های آزاد آمین که به کیتوزان بار مثبت می دهد برای انتقال دارو ضروری است. این بارهای مثبت باعث برهمکنش با بارهای منفی داروها، پلیمرها و مولکولهای زیست فعال، می شود. نانوذرات کیتوزان به دلیل ویژگی های منحصربه فرد آن برای انتقال انواع مختلفی از داروها مانند داروهای ضد هورمونی، انسولین و داروهای ضد سرطان استفاده شده اند. کیتین و کیتوزان،به عنوان آمینوپلی ساکاریدهای طبیعی،به دلیلداشتن ساختار بی نظیر، خصوصیات چند بعدی و عملکرد بالا، توجه زیادی را در صنایعبه ویژه درپزشکی و دارو سازی به خود معطوف کرده اند. بعلاوه، اصلاح شیمیایی این پلیمرها، بهبود حلالیت آنها در محیط های آبی یا حلال های آلی را در پی دا شته که این امر موجب افزایش فعالیت های بیولوژیکی ونیز افزایش کاربرد آنها در پز شکی شده ا ست.این مقاله تلاش دارد که آگاهی مخاطب را در مورد ساختار، خصوصیات و کابردهای مختلف کیتین و کیتوزان افزایش دهد.

۳. مراجع

1. *Hudson, S.M. and D.W. Jenkins, Chitin and chitosan, encyclopedia of polymer science and technology, 2001, NJ: Wiley Interscience.*
2. *Pavinatto, F.J., L. Caseli, and O.N. Oliveira Jr, Chitosan in nanostructured thin films. Biomacromolecules, 2010. 11(8): p. 1897-1908.*
3. *Pangburn, S., P. Trescony, and J. Heller, Lysozyme degradation of partially deacetylated chitin, its films and hydrogels. Biomaterials, 1982. 3(2): p. 105-108.*
4. *Ueno, H., T. Mori, and T. Fujinaga, Topical formulations and wound healing applications of chitosan. Advanced Drug Delivery Reviews, 2001. 52(2): p. 105-115.*
5. *Chong, E., et al., Evaluation of electrospun PCL/gelatin nanofibrous scaffold for wound healing and layered dermal reconstitution. Acta biomaterialia, 2007. 3(3): p. 321-330.*
6. *Rho, K.S., et al., Electrospinning of collagen nanofibers: effects on the behavior of normal human keratinocytes and early-stage wound healing. Biomaterials, 2006. 27(8): p. 1452-1461.*

7. *Stitzel, J., et al., Controlled fabrication of a biological vascular substitute. Biomaterials, 2006. 27(7): p. 1088-1094.*
8. *Agnihotri SA, Mallikarjuna NN, Aminabhavi TM (2004) Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery. J Controll Release 100:5–28. https://doi.org/10.1016/j. jconrel.2004.08.010.*
9. *Alishahi A, Aïder M (2012) Applications of chitosan in the seafood industry and aquaculture: a review. Food Bioprocess Technol 5:817–830. https://doi.org/10.1007/s11947-011-0664-x.*
10. *Desbrières J, Bousquet C, Babak V (2010) Surfactant-chitosan inter- actions and application to emulsion stabilization. Cellul Chem Technol 44:395–406.*
11. *Giri Dev VR, Neelakandan R, Sudha S, Shamugasundram OL, Nadaraj RN (2005) Chitosan—a polymer with wider applications. Text Mag 46(83):86.*
12. *Heuser M, Rivera C, Nuñez C, Cárdenas G (2009) Chitosan–copper paint types as antifouling. J Chilean Chem Soc 54:448–453. https://doi.org/10.4067/S0717-97072009000400028.*
13. *Kim SK (ed) (2014) Chitin and chitosan derivatives. Advances in drug discovery and developments. CRC Press, Taylor & Fran- cis Group LLC, Boca Raton, p. 511. ISBN 9781466566286.*
14. *Tripathi K, Singh A (2018) Chitin, chitosan and their pharmacological activities: a review. Int J Pharm Sci Res 9:2626–2635. https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.9(7).2626-35.*
15. *Zhao DY, Yu S, Sun BN, Gao S, Guo SH, Zhao K (2018) Biomedical applications of chitosan and its derivative nanoparticles. Poly- mers 10:462. https://doi.org/10.3390/polym10040462.*
16. *Zivanovic S, Davis RH, Golden DA (2015) Chitosan as an antimicro-bial in food products. In: Handbook of natural antimicrobials for food safety and quality, Chapter 8, pp 153–181. https://doi. org/10.1016/b978-1-78242-034-7.00008-6.*
17. *Bhardwaj, N. and S.C. Kundu, Electrospinning: a fascinating fiber fabrication technique. Biotechnology advances, 2010. 28(3): p. 325-347.*