



کیتوزان و کاربرد نانوذرات آن در دارورسانی خوراکی: یک مطالعه مروری

مارال محبوبی کنچا^{۱،۳}، حمید واحدی^۲، محسن مهرابی^{۳*}

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.

۲- واحد توسعه پژوهش‌های بالینی، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.

۳- گروه نانوفناوری پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۴/۰۹، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۸/۰۹

چکیده

در حال حاضر یکی از مرسوم‌ترین روش‌های استعمال دارو، مصرف خوراکی آن است. که نسبت به سایر روش‌های معمول مانند تزریق وریدی یا عضلانی راحت‌تر و بدون درد است. اما اثربخشی داروها در این شرایط به دلیل رفتارهای فارماکوکینیتیک ضعیف از جمله فراهمی زیستی کم، محیط شدیداً اسیدی معده و آنزیم‌های موجود در آن و همچنین با توجه به ساختارهای حساس مولکول‌های دارویی که ناشی از گروه‌های عاملی آنها است، بسیار محدود است. بنابراین نیاز است داروها در طول مسیر تا رسیدن به مقصد تحویل دارو محافظت شوند. با توجه به محیطی که در طول لوله گوارش وجود دارد مانند اختلاف زیادی که در PH معده و روده وجود دارد، می‌توان نانوحامل‌هایی طراحی کرد که در محیط اسیدی معده مقاوم بوده و تغییرات زیادی از خود نشان ندهند اما در محیط بازی روده دستخوش تغییر شوند و بالعکس.

کیتوزان (CS) که یک پلی‌ساکارید کاتیونی است، به دلیل ویژگی‌های چسبندگی مخاطی ذاتی و توانایی تعدیل یکپارچگی اتصالات سخت اپیتلیال به‌طور برگشت پذیر، به‌صورت گسترده‌ای مورد توجه قرار گرفته است و نیز به دلیل ویژگی‌هایی از قبیل زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری، پایداری بهتر، سمیت کم، روش‌های آماده‌سازی ساده و ملایم و آرایه راهکارهای متنوع برای انتقال دارو، بهینه‌سازی تولید نانوذرات کیتوزان برای انتقال خوراکی مورد بررسی قرار گرفته است. نانوذرات کیتوزان براساس روش‌های مختلفی تهیه و تعیین ویژگی می‌شوند. در این بررسی مشتقات کیتوزان مانند کیتوزان تیوله و کیتوزان کربوکسیله نیز برای افزایش اثربخشی در جذب خوراکی داروها، کنترل مؤثر دوز و همچنین تکرار دوز کمتر و نیز عوارض جانبی به نسبت کم مورد مطالعه قرار گرفته است. در دو دهه گذشته تحقیقات روی نانوذرات کیتوزان گسترش یافته و برای کاربردهای دارویی مختلف مورد توجه قرار گرفته است. در این مطالعه، سنتز نانوذرات کیتوزان، روش‌های مختلف سنتز، مشتقات کیتوزان و ویژگی‌های آنها و همچنین کاربردهای گسترده آنها به‌عنوان حامل‌های تحویل دهانی دارو و اثرات آنها بر انتقال دارو مورد بررسی قرار گرفته است. هدف از این مطالعه توسعه بیشتر این نانوذرات به‌عنوان حامل درمانی و تشخیصی مؤثر در آینده است.

واژه‌های کلیدی: کیتوزان، نانوذره، دارورسانی خوراکی.

* نویسنده مسئول: شاهرود، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، دانشکده پزشکی، تلفن: ۰۲۳-۳۲۳۹۵۰۵۴، شماره: ۰۲۳-۳۲۳۹۵۰۰۹، Email: mm.nanotech@gmail.com

ارجاع: مارال محبوبی کنچا، حمید واحدی، محسن مهرابی. کیتوزان و کاربرد نانوذرات آن در دارورسانی خوراکی. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۴۰۲؛ ۱۸(۳): ۴۶-۶۱.

مقدمه

می‌شود می‌تواند متفاوت باشد، به‌عنوان مثال ضایعات میگو حاوی ۱۰ تا ۳۸ درصد پروتئین، ۳۱ تا ۴۴ درصد مواد معدنی و ۲۴ تا ۴۶ درصد کیتین است (۱۳).

این پلیمر به‌عنوان یک ابزار کاربردی جدید با پتانسیل بالا در زمینه‌های مختلف در نظر گرفته شده است (۵). بسته به منبع استخراج، کیتین به ۲ شکل اساسی پلیمری یعنی الفا و بتا وجود دارد که به ترتیب بر اساس سلول‌های ارتورمییک و منوکلینیکی مرتب شده‌اند (۱۴). سومین الومورف، گاما است که به نظر می‌رسد ترکیبی از اشکال الفا و بتا باشد (۷، ۱۲ و ۱۵). الفا کیتین، بتا کیتین، گاما کیتین به ترتیب مربوط به توالی‌های ضدماوزی، ماوزی، متناوب زنجیره‌های پلیمری هستند. بتا کیتین را می‌توان از منابع مختلف مانند ماهی مرکب استخراج و به راحتی به الفا کیتین تبدیل کرد (۷، ۱۲ و ۱۶).

جداسازی کیتین از سخت پوستان شامل سه مرحله منسجم است (۱۷):

۱- تخریب پروتئین

۲- کانی‌سازی

۳- رنگ‌زدایی

اما اگر بازیابی پروتئین یا رنگدانه به خودی خود یک هدف نباشد، ترتیب دو مرحله اول عموماً بی‌ربط تلقی می‌شود. کیتین برای تولید کیتوزان یا سایر محصولات برای طیف گسترده‌ای از برنامه‌ها به کار می‌رود (۱۷).

۳- کیتوزان

کیتوزان [2-amino-2-deoxy-β-D-glucan] α (1-4) پلی ساکاریدی است که با تثبیت کیتین [2-acetamido-2-deoxy β-D-glucan] (1-4)، محصول جانبی غذاهای دریایی به‌وجود می‌آید. به‌طور گسترده در صنعت و در صنایع داروسازی مورد مطالعه قرار گرفته است (۱۸). در واقع کیتوزان مهمترین و پرکاربردترین مشتق کیتین است که با حذف قسمت استات کیتین تولید می‌شود (۱۹). کیتوزان دارای انواع وزن مولکولی شامل کم (low)، متوسط (medium) و زیاد (high) است، که مقدار بهینه وزن مولکولی با توجه به کاربرد مورد انتظار قابل تعیین است (۲۰ و ۲۱). کیتوزان پیوندهای قوی اپیتلیوم را باز می‌کند، در نتیجه باعث افزایش نفوذ می‌شود و همچنین حمل و نقل دارویی و سلولی داروها را تسهیل می‌کند. کیتوزان با مخاط (دارای بار منفی) و پیوندهای یونی و هیدروژنی در تعامل است و همچنین مجموعه‌ای از فعل و انفعالات آگریز را ایجاد می‌کند. ویژگی‌های بیولوژیکی و زیستی کیتوزان بسته به درجات مختلف داستیل‌اسیون آن متفاوت است (۲۲ و ۲۳). در واقع درجه استیل‌زدایی کیتوزان (DD) پارامتری است که درصد مولی واحدهای مونومر گاوکزآمین را نشان می‌دهد و از ۰ (کیتین) تا ۱۰۰ (کیتین کاملاً استیل‌شده) متغیر است و می‌توان گفت درجه استیل‌زدایی، مهمترین پارامتری است که بر خواص بیولوژیکی و فیزیکوشیمیایی و مکانیکی کیتوزان و متعاقباً مشتقات آن تأثیر می‌گذارد (۲۴). به‌طور کلی هرچه درجه استیل‌زدایی کیتوزان بالاتر باشد، خواص بیولوژیکی بهتری را نشان می‌دهد، بنابراین تعیین درجه استیل‌زدایی کیتوزان

دارورسانی خوراکی محبوب‌ترین و کاربردی‌ترین راه برای تجویز یک عامل درمانی به ویژه از دیدگاه بیماران است، با این حال به دلیل سدهای موجود همیشه مناسب‌ترین راه برای دارورسانی نیست. سیستم‌های خوراکی تحویل داروی کنترل شده و هدفمند در زمینه نانو فناوری پزشکی پاسخی مناسب به این تقاضا است. با توجه به اینکه روش انتقال دارو تأثیر مستقیمی روی بازده اثربخشی و کاهش عوارض جانبی آن دارد، توسعه حامل‌های مناسب برای دارورسانی یک چالش بزرگ است. بیوپلیمرها جایگاه ویژه‌ای در این مطالعات یافته‌اند. بیوپلیمرها، پلیمرهایی هستند که از مواد طبیعی موجودات زنده مشتق شده یا از آنها سنتز می‌شوند. به دلیل ریشه‌های بیولوژیکی و همچنین به دلیل غیرسمی بودن و زیست تخریب‌پذیر بودن، به میزان قابل توجهی گسترش یافته‌اند. بیوپلیمر کیتوزان به دلیل ساختار ماکرومولکولی قابل توجه، خواص فیزیکی و شیمیایی، زیست فعالی و انعطاف‌پذیری که بسیار متفاوت از پلیمرهای مصنوعی است، در علوم بنیادی، تحقیقات کاربردی و نانو بیوتکنولوژی صنعتی مورد توجه قرار گرفته است (۱). از سال ۱۹۹۰ که کیتوزان برای اولین بار وارد عرصه دارورسانی شد (۲)، تیم‌های تحقیقاتی دانشگاهی و صنعتی در تلاش‌اند تا بر اساس آن سیستم‌های درمانی مؤثرتری تولید کنند. صرف نظر از کاربردهای وسیع و متنوع، کیتوزان ویژگی‌های امیدوارکننده‌ای را به‌عنوان عامل کمکی در دارورسانی نشان می‌دهد (۳).

۲- کیتین

کیتین، که تنها پلی‌ساکاریدی است که منحصراً از واحدهای N-acetyl-D-glucosamine (dGlcNAc) ساخته شده است، آمینو پلی‌ساکاریدی ساختاری، اولیه و فراوان است (۴). تخمین زده می‌شود که کیتین سالانه به اندازه سلولز تولید می‌شود (۵). کشورهای مثل هندوستان، ژاپن، لهستان، استرالیا اولین تولیدکنندگان این بیوپلیمر به شمار می‌روند (۶). کیتین در سخت پوستان، حشرات، بندپایان و نرم تنان فراوان است و همچنین از قارچها به‌دست می‌آید (۷). کیتین در شفیله کرم ابریشم و پوسته تخم‌مرغ نیز یافت می‌شوند که دارای ویژگی‌های متمایز و کاربردی هستند (۸).

کیتین یک پلیمر طبیعی، کاتیونی، بسیار اساسی و سازگار با محیط زیست است که توسط سازمان FDA برای مهندسی بافت و انتقال دارو تأیید شده است. پروتئین‌ها و مواد معدنی مختلفی از منابع طبیعی به کیتین متصل شده است که قبل از تهیه کیتوزان طی مراحل اسیدی شدن و قلیایی شدن، حذف می‌شوند. کیتین تصفیه شده در نهایت به کیتوزان تبدیل می‌شود. این فرایند را می‌توان برای کنترل خواص محصول نهایی شامل وزن مولکولی و PKa تغییر داد (۹ و ۱۰).

ساختار سخت پوستان به‌طور کلی حاوی ۳۰ تا ۴۰ درصد پروتئین، ۳۰ تا ۵۰ درصد کربنات کلسیم و فسفات و ۲۰ تا ۳۰ درصد کیتین است (۱۱) و (۱۲). اما این درصدها بسته به منبع یا حتی گونه‌ای که کیتین از آن استخراج

در دمای بالا (۱۰۰ تا ۱۵۰ درجه سانتی‌گراد) بدون هوا به مدت حدود ۱ ساعت تولید می‌شود. طبق این روش کیتوزان با درجه استیل شدن بین ۲۲ تا ۴۳ درصد به دست می‌آید (۳۰).

کیتوزان بسیار استاتیک معمولاً تحت شرایط ذکر شده در بالا به دست نمی‌آید. استیلینگ مؤثر با شست و شوی دقیق محصول میانی در دو یا چند تغییر آب در حین کار قلیایی حاصل می‌شود. این روش پلیمر را به طور قابل توجهی تخریب نکرده و محصول نهایی با وزن مولکولی حدود ۵۰۰۰۰۰ دالتون با تقریب ۱۰۰ درصد استیل‌سیون بازیابی می‌شود (۱۵).

روش‌های آنزیمی (بیوتکنولوژیکی)

این روش جایگزین جالبی برای روش‌های شیمیایی با استفاده از فرایندهای بیوتکنولوژیکی برای تهیه کیتین و کیتوزان است. در این روش از آنزیم‌های میکروارگانسیم‌ها استفاده می‌شود. از پروتئازها می‌توان برای تجزیه پروتئین سخت‌پوستان برای تولید کیتین و کیتوزان استفاده کرد. استفاده از باکتری *Pseudomonas maltophilia* در محیط کشت سخت‌پوستان به مدت ۲۴ ساعت موجب می‌شود محتوای پروتئین باقی‌مانده در پوسته‌ها فقط ۱ درصد باشد (۳۱). *Colletotrichum* -*D*-استیلاز کیتین از *Abisidia butleri*, *Mucor rouxii*, *lindemuthianum* یا *Aspergillus nidulans* ممکن است کیتین را از ضایعات پوسته‌ای به کیتوزان تبدیل کند. PH مطلوب این آنزیم ۵/۵ است و به طور قابل توجهی توسط استات مهار می‌شود. استفاده از *Mucor rouxii* برای تولید کیتوزان حداکثر وزن را پس از دو روز کشت افزایش می‌دهد و سپس دوره کاهش می‌یابد. وزن مولکولی به دست آمده پس از دو روز با ۱۰ لیتر کشت دسته‌ای بیشتر از ۶ تا ۱۰ دالتون بود. فعالیت آنزیم *D*-استیلاز خالص شده آنها pH ۴٫۵ بهینه را نشان داد و فعالیت در این pH به طور قابل توجهی با بافر مورد استفاده متفاوت بود. به نظر می‌رسد محلول بافر *Tris-HCl* برای فعالیت آنزیم مناسب‌ترین است. به طور کلی، بر خلاف سیستم‌های دسته‌ای، وزن مولکولی با گذشت زمان در سیستم‌های کشت، مداوم کاهش نمی‌یابد. علاوه بر این، وزن مولکولی به طور کلی در محیط کشت تعریف شده (سولفات آمونیوم به‌عنوان منبع نیتروژن، فلزات کمیاب و گلوکز به‌عنوان منبع کربن) بیشتر از محیط‌های پیچیده (مواد مغذی، عصاره مخمر و گلوکز) بود. با این حال، عملکرد کیتوزان به طور قابل توجهی پایین‌تر بود. تخمیر با باکتری‌های تولیدکننده آنزیم‌های پروتئولیتیک و کیتینولیتیک با موفقیت به‌عنوان جایگزینی با درجات مختلف مورد بررسی قرار گرفته است (۳۲ و ۳۳). میزان جهانی کیتین که سالانه از زباله‌های آبی استخراج می‌شود حدود ۴۰۰۰۰ تن است و در حال حاضر سالانه چند هزار تن کیتوزان تولید می‌شود. در مقایسه این دو روش باید توجه داشت که علیرغم استفاده از معرف‌های زیاد، روش شیمیایی مفیدتر و ساده‌تر است. پروتئین باقی‌مانده، پس از درمان در طول روش آنزیمی، اغلب با کیفیت بالا باقی می‌ماند و زمان واکنش در مقایسه با روش‌های شیمیایی به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد. هزینه‌های آنزیمی نیز زیاد است و روش‌های آنزیمی را در کاربردهای صنعتی محدود

برای پیش‌بینی خواص و اعتبارسنجی آن ضروری است (۲۵). PKa اولیه آمین کیتوزان در حدود ۶٫۵ است که بستگی به میزان درجه n-deacetylation دارد. این گروه همچنین به حلالیت کیتوزان در محیط‌های PH اسیدی کمک می‌کند و خنثی‌سازی جزئی این آمین اولیه ممکن است توضیح دهد که چرا کیتوزان در PH خنثی تا PH بالا تجمع میابد (۲۶). باید توجه داشت که گرچه این گرایش به کیتوزان با کسری از واحدهای استیل شده کمتر از ۰/۴ و وزن مولکولی متوسط یا زیاد است، اما کیتوزان با درجه استیل شدن در محدوده ۴۰-۶۰ به خوبی محلول است (حتی در PH فیزیولوژیکی) (۱۰).

موارد استفاده در مقیاس صنعتی برای تولید کیتوزان:

الف. استخراج شیمیایی

ب. روش‌های آنزیمی (بیوتکنولوژیکی)

استخراج شیمیایی

در طول سال‌ها، روش‌های مختلفی برای تهیه کیتین و کیتوزان از ضایعات مختلف موجودات دریایی ایجاد شده است که برخی از آنها اساس فرایندهای شیمیایی مورد استفاده برای تولید صنعتی کیتین و مشتقات آنرا تشکیل می‌دهند (۲۷). تکنیک‌های صنعتی برای استخراج کیتین و از جریان‌های مختلف ضایعات پوسته به‌طور معمول به‌دلیل پیوندهای کووالانسی با سایر اجزای پوسته نیاز به فرایندهای شیمیایی دقیقی دارند. این روش‌ها مقادیر زیادی زباله‌های شیمیایی خطرناک ایجاد می‌کنند و ممکن است بخشی از هیدرولیز کیتین و پلیمرها را تشکیل دهند که منجر به خواص فیزیولوژیکی ناسازگار در محصولات نهایی می‌شود (۲۸).

به‌طور کلی ابتدا پروتئین‌ها با استفاده از محلول ملایم هیدروکسید سدیم یا محلول هیدروکسید پتاسیم در دمای بالا از پوسته خارج می‌شوند. متداول‌ترین غلظت قلیایی معمولاً بین ۱ تا ۱۰ در دمای بین ۳۰ تا ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد، مستقل از مواد اولیه است و زمان واکنش معمولاً از ۳۰ دقیقه تا ۱۲ ساعت متغیر است. به‌عنوان مثال روش بهینه برای تخریب پروتئین پوسته خرچنگ و ضایعات پوسته میگو ۱ تا ۲ درصد محلول پتاسیم هیدروکسید در دمای ۹۰ درجه سانتی‌گراد با نسبت پوسته به قلیا ۱ به ۲۰ گزارش شد. برای استخراج ۹۰ درصد پروتئین‌ها حداقل ۱ ساعت زمان لازم است و بیش از ۲ ساعت پروتئین پوسته از بین می‌رود (۱۷). با حل شدن در اسیدهای رقیق، کربنات کلسیم و فسفات کلسیم حذف می‌شوند. بیشتر از اسید کلریدریک استفاده می‌شود، اما از اسیدهای دیگر نیز می‌توان استفاده کرد (۲۹).

در مقیاس صنعتی تخریب پروتئین و کانی‌سازی معمولاً یک محلول قهوه‌ای تا سفید مایل به قهوه‌ای تولید می‌کنند، که ممکن است با استفاده از واکنش‌های مختلف درحالی که چربی باقی مانده از بین می‌رود سفید شود. رایج‌ترین معرف‌ها شامل اتانول، اتر، استون، هیپوکلریت سدیم، پراکسید هیدروژن یا ترکیبی از آنها است که معمولاً در دمای اتاق استفاده می‌شود. کیتوزان با ریخته‌گری استاتین با محلول‌های بسیار غلیظ هیدروکسید سدیم

تعامل با سطوح سلول های باکتریایی با بار منفی را افزایش می دهد، نوع عامل بیماری زا، درجه استیله شدن، وزن مولکولی و غلظت بستگی دارد (۳۹ و ۴۰).

د. سازگاری زیستی یک ماده نشان دهنده غیر سمی بودن و ایمنی زایی این مواد برای بافت های بیولوژیکی است. کیتوزان به دلیل شباهت ساختاری و عملکردی با گلیکوزآمینوگلیکان ها در ماتریکس خارج سلولی بدن انسان، سازگاری زیستی بسیار خوبی از خود نشان می دهد و به سرعت از طریق روش های اتصال عرضی، هیدروژل ها را تشکیل می دهد. به دلیل شکاف در ساختار پیوند گلیکوزید، به راحتی در داخل بدن توسط لیزوزیم، کیتینازها و باکتری های روده بزرگ تجزیه می شود. این خواص می تواند برای توسعه سیستم های تحویل زیست سازگار و زیست تخریب پذیر بسیار مفید باشد (۴۱)

۵- کاربردهای کیتوزان

کیتوزان کاربردهای زیادی در زمینه های مختلف مانند داروسازی، زیست شناسی و پزشکی دارند. برخی از آنها به عنوان داروهای چشمی، انتقال دهانی، داروهای ریوی، داروهای بینی، انتقال داروهای مخاطی، انتقال زن، داروهای باکال، انتقال واکسن، داروهای واژینال و درمان سرطان ثبت شده است (۴۲)، به عنوان مثال، نانوذرات نشاندار شده با طیف سنجی مادون قرمز می تواند به عنوان یک عامل مؤثر برای تشخیص و درمان سرطان روده مورد استفاده قرار گیرد (۴۳). کیتوزان به عنوان یک ترکیب مناسب برای تحویل عوامل شیمی درمانی در درمان سرطان شناخته می شود (۴۴). کیتوزان در زمینه های مختلف کاربرد فراوان دارد، به طور مثال به عنوان آنتی اکسیدان کاربرد فراوان و پتانسیل بالایی دارد، کیتوزان و مشتقات آن توانایی جذب رادیکال های آزاد را دارند (۴۵) و همچنین کاربرد دیگر نانوذرات کیتوزان، تقویت بیوکامپوزیت ها از طریق تقویت ویژگی های حرارتی، فیزیکی، مکانیکی، ضد میکروبی و ساختاری آنها، به ویژه برای کاربردهای بسته بندی مواد غذایی است (۴۶).

کاربردهای کیتین، کیتوزان و مشتقات آنها به صورت کلی در زیر نشان داده شده است (۷).

۶- مشتقات کیتوزان

کیتوزان یک پلیمر با خواص ذاتی جذاب است اما کاربرد آن به دلیل محدودیت هایی از قبیل عدم حلالیت کافی در آب و سایر حلال های مربوط محدود است. این امر مستلزم مشتق شدن آن برای بهبود خواص را بیان می کند (۴۶).

۱-۶- کربوکسی متیل کیتوزان (Carboxymethyl chitosan)

کربوکسی متیلاسیون یک راه مناسب برای برآوردن ضرورت افزایش کاربرد و حلالیت مناسب کیتوزان است. کربوکسی متیلاسیون را می توان از طریق آلکیلاسیون کاهنده، آلکیلاسیون مستقیم و کربوکسی اتیلاسیون به دست آورد. جایگزینی می تواند در N، O یا هر دو اتم رخ دهد (۴۶).

می کند مگر اینکه این فرآیند کارآمدتر شود. در طی فرآیند آنزیمی، کیتوزان با درجه استیله بین ۰/۶ تا ۸/۹ به دست می آید. این مقدار کمتر از مقادیر به دست آمده از روش های متداول استفاده از هیدروکسید سدیم است که منجر به تولید محصولاتی با درجه استیله بین ۲۲ تا ۴۳ درصد می شود. در حالی که آماده سازی آنزیمی کیتوزان ممکن است در تولید صنعتی بزرگ مقیاس ممکن نباشد، ترکیبی از واکنش های شیمیایی و آنزیمی ممکن است یک سازش مقرون به صرفه و سازگار با محیط زیست ارائه دهد (۳۴ و ۳۵).

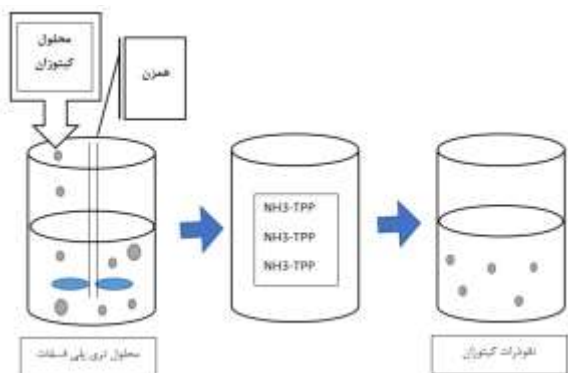
۴- خواص کیتوزان

الف. چسبندگی کیتوزان به ویژگی کاتیونی آن نسبت داده می شود. غشای مخاطی از گلیکوپروتئین های موسین تشکیل شده است و دارای خواص آنیونی به شکل اسید سیالیک و اسید سولفونیک است. گروه کاتیونی موجود در کیتوزان و اسیدهای آنیونی موجود در مخاط منجر به فعل و انفعالات یونی می شوند که خاصیت چسبندگی مخاط را به کیتوزان می بخشد. چسبندگی مخاط با میزان استیل شدن و وزن مولکولی آن افزایش می یابد و با افزایش پیوند عرضی کاهش می یابد. این ویژگی چسبندگی آن به سطح دستگاه گوارش و دستگاه تنفسی فوقانی را ترویج می کند و در حفظ این حامل برای مدت طولانی و دستیابی به راه سازی پایدار بارهای دارو مؤثر است. تیولیزاسیون با ایجاد برهم کنش های قوی (پیوندهای دی سولفیدی) بین گروه های تیول و ناحیه گلیکوپروتئین سیستین، چسبندگی کیتوزان را افزایش می دهد. مشتقات کیتوزان قابل استفاده مانند تری متیل کیتوزان، کربوکسی متیل کیتوزان باعث افزایش خواص چسبندگی مخاط می شوند (۳۶).

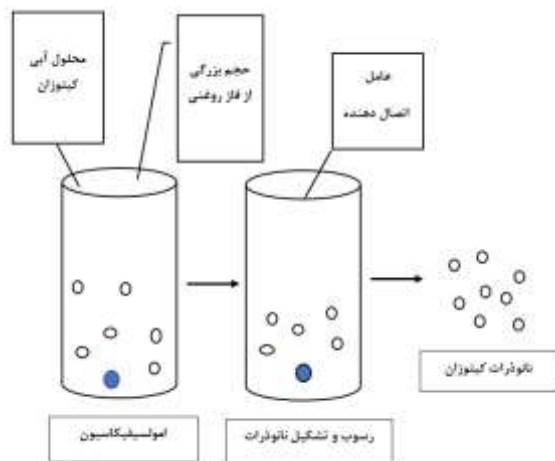
ب. کیتوزان باعث افزایش نفوذ می شود زیرا دارای بار مثبت است و با غشاهای مخاطی تعامل دارد و ارتباطات محکم بین سلول ها (با کاهش مقاومت الکتریکی) را باز می کند و به سلول های مخاطی اجازه عبور داده و نفوذ دارو را افزایش می دهد. برای ترکیبات آب دوست و وزن های مولکولی بالا مانند پروتئین ها و پپتیدها مفید است. کیتوزان های اصلاح شده مانند تری متیل کیتوزان اثر افزایش نفوذ پذیری را در کیتوزان نشان می دهند. تری متیل کیتوزان حلالیت بالای آب را نشان می دهد و نسبت به کیتوزان زیست تخریب پذیرتر، زیست سازگارتر و زیست چسبنده تر است و آن را به یک حامل نانوذره ای جذاب تبدیل می کند (۳۷ و ۳۸).

ج. کیتوزان به دلیل وجود گروه های آمینه دارای بار مثبت که با اجزای منفی دیواره سلولی باکتری در تعامل هستند، فعالیت ضدباکتریایی از خود نشان می دهد. در برابر باکتری های گرم مثبت و گرم منفی فعال است و در علوم پزشکی و بالینی برای جلوگیری از کلونیزاسیون باکتری استفاده می شود. همچنین دارای فعالیت ضدقارچی است که در آن مکانیسم عمل شامل مورفوژن دیواره سلولی است که مستقیماً با رشد قارچ تداخل دارد. کیتوزان با وزن مولکولی پایین می تواند از غشای سلولی عبور کرده و با DNA تعامل داشته و عملکرد آنها را مختل کند. فعالیت ضدباکتریایی کیتوزان به pH محیط (pH پایین ترجیح داده می شود زیرا گروه های آمین پروتونه شده و

در این روش ابتدا کیتوزان در محلول اسیدی آبی حل می‌شود تا کاتیون کیتوزان به دست آید. این محلول سپس به صورت قطره قطره به محلول آنیون تری پلی فسفات تحت هم زدن مداوم اضافه می‌شود. کیتوزان به دلیل پیچیدگی بین تری پلی فسفات و کایتوزان کاتیونی، تحت ژله شدن یونی قرار می‌گیرد و توسط نیروهای الکترواستاتیک یونیزه شده و رسوب می‌کند و ذرات کروی شکل می‌گیرند (۸۲-۹۵).



شکل ۳- ژله شدن یونی



شکل ۴- پیوند عرضی امولسیون

عوامل مؤثر بر نانوذرات در بحث ژله شدن یونی:

دو عامل ساده در محلول پلیمری یعنی غلظت اولیه و محیط حلال آن می‌تواند تولید و ویژگی‌های کیتوزان در اندازه‌های نانومتری را به روشی تکرارپذیر کنترل کند (۹۶). عوامل مهم دیگر شامل درجه استیل‌زدایی، سرعت هم زدن، سرعت افزودن تری پلی فسفات و روش خشک کردن انجمادی است (۹۷). همچنین با توجه به تأثیر pH روی گروه آمین می‌توان آن را عاملی مهم در ساخت نانوذرات در نظر گرفت (۹۸).

الف- افزایش سرعت همزندن در ریت مناسب به منزله تولید ذرات یکنواخت‌تر و کوچک‌تر است (۹۹).

ب- افزایش غلظت کیتوزان سبب می‌شود ویسکوزیته محیط تا حدی افزایش داشته و بنابراین ذرات درشت‌تری خواهیم داشت (۱۰۰).

بر آن کیتوزان گلوتامات بالاترین توانایی تشکیل نمک را دارد، از تمام انواع نمک‌های کیتوزان می‌توان برای تهیه نانوذرات سرشار از آلومین سرم گاو (BSA) استفاده کرد. بنابراین کیتوزان گلوتامات انتخابی مناسب برای ساخت نانوذرات همراه پروتئین است (۶۱).

۸-۶- هیدروکلراید کیتوزان (Chitosan hydrochloride)

هیدروکلراید کیتوزان دارای خواص رئولوژیکی و چسبندگی مخاطی مناسب است (۶۲). همچنین به‌عنوان کاتالیزور ناهمگن بر پایه بیوپلیمر به کار می‌رود (۶۳). علاوه بر کاربرد گسترده در انتقال فعال مواد، در حوزه مواد غذایی و کشاورزی و دفع آفات کاربرد فراوان دارد (۶۴).

۷- نانوذرات کیتوزان

امروزه فناوری نانو به دلیل پتانسیل فوق‌العاده‌ای که در کاربردهای جدید دارد، در زمینه‌های مختلف مورد توجه قرار گرفته است. اندازه کوچکتر نانوذره‌ها نسبت به نمونه اصلی تغییر قابل توجهی در خواص آن نشان داده است. نانوذرات کیتوزان دارای ویژگی‌های کیتوزان و دارایی‌های ارزشمند نانوذره‌ای مانند اندازه کوچک، افزایش سطح و خواص کوانتومی هستند (۶۸-۶۵). نانوذرات کیتوزان با روش‌های مختلف مانند ژله یونی (۶۹)، روش میسلار معکوس (۷۰)، میکروامولسیون (۷۱)، ادغام قطرات امولسیون (۷۲) و خشک شدن با اسپری تولید می‌شوند (۷۱). در بین چندین روش، پیوند عرضی فیزیکی با ژل یون بهترین روش است. روش ژله یونی از یک ارتباط الکترواستاتیک بین یک گروه دارای بار مثبت کیتوزان و یک گروه تری پلی فسفات با بار منفی استفاده می‌کند. با تغییر نسبت کیتوزان به تری پلی فسفات، می‌توان اندازه و بار سطحی نانوذرات را تغییر داد. اخیراً یون‌های فلزی مختلف و مجتمع‌های (CS-Cu2 + NPs, CS-Ag + NPs) برای بهبود فعالیت ضد میکروبی آنها توسعه داده شده است (۷۳ و ۷۴). علاوه بر این، پیگیری بیشتر خواص ضد میکروبی، نانوذرات کیتوزان با پروتامین (۷۵)، لیزوزیم (۷۶)، نانوذرات‌های کیتوزان پیوند یافته با اسید اولئیک (۷۷)، روغن‌های اساسی (۷۸) و کورکومین (۷۹)، نانوذره‌ها و سایر موارد نیز آزمایش شده است که نانوذرات کیتوزان پلی کاتیونی با چگالی بار سطحی بالاتر نسبت به کیتوزان می‌تواند به تنهایی با باکتری‌ها تعامل داشته باشد (۸۰). نانوذرات کیتوزان همچنین دیواره سلولی و غشای سلول‌های باکتریایی را تجزیه می‌کنند که منجر به افزایش مولکول‌های درون سلولی و مرگ سلول‌های باکتریایی می‌شود. چندین شاخص اندازه نانوذره‌ها را کنترل می‌کند. عواملی که باعث پاسخ‌های ضد باکتریایی حاصله می‌شوند شامل گونه‌های باکتریایی، مرحله رشد، غلظت، pH، پتانسیل زتا، وزن مولکولی هستند. نانوذرات کیتوزان به‌طور کامل به‌عنوان یک سیستم حامل سیستم‌های مختلف انتقال دارو ثبت شده‌اند. آنها اولین بار در سال ۱۹۹۴ توسط اوہیا و همکاران گزارش شدند (۸۱).

تکنیک‌های مختلفی برای توسعه نانوذرات کیتوزان استفاده شده است.

۱-۷- ژله شدن یونی (Ionic gelation)

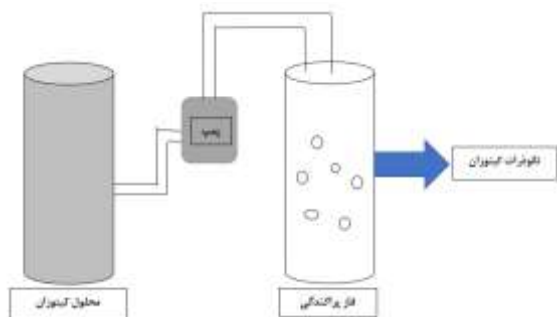
کوچک تبخیر می‌شود و منجر به تشکیل نانوذرات می‌شود (۹۵ و ۱۰۵-۱۰۷).

۷-۴- روش تجمع قطرات امولسیون (Emulsion droplet coalescence method)

در این روش ابتدا دو امولسیون پایدار تشکیل می‌شود. در ابتدا، یک امولسیون پایدار حاوی محلول آبی کیتوزان با دارو در روغن مایع پارافین تشکیل می‌شود. پس از آن، یک امولسیون پایدار دیگر حاوی محلول سدیم هیدروکسید و کیتوزان در روغن پارافین مایع انجام می‌شود. سپس دو امولسیون را با سرعت زیاد تحت هم زدن مخلوط می‌کنند. هنگامی که این دو امولسیون با هم مخلوط می‌شوند، هر قطره امولسیون به‌طور تصادفی و متضاد ادغام می‌شود و در نتیجه باعث ته‌نشینی ذرات کوچک کیتوزان می‌شود (۱۰۸ و ۱۰۹).

۷-۵- بارندگی (ته‌نشینی) نانو (Nanoprecipitation)

در این روش، ابتدا کیتوزان در یک حلال مناسب حل می‌شود تا مرحله انتشار ایجاد شود. سپس این فاز تحت شرایط همزن مغناطیسی به فاز پراکندگی متانول اضافه می‌شود. فاز انتشار با استفاده از یک سوزن در فاصله ۲ سانتی‌متر از سطح با ۰/۸۶ میلی‌لیتر در دقیقه با استفاده از یک پمپ پریستالتیک به فاز پراکندگی اضافه می‌شود. افزودن مقدار بسیار کمی پلی سوربات ۸۰ به فاز غیر حلال، بدون توجه به نسبت حجمی حلال غیر حلال، نانوذرات کوچکتری را فراهم می‌کند (۹۵ و ۱۱۰).



شکل ۷- بارندگی نانو

۷-۶- روش مایسل معکوس (Reverse micellar method)

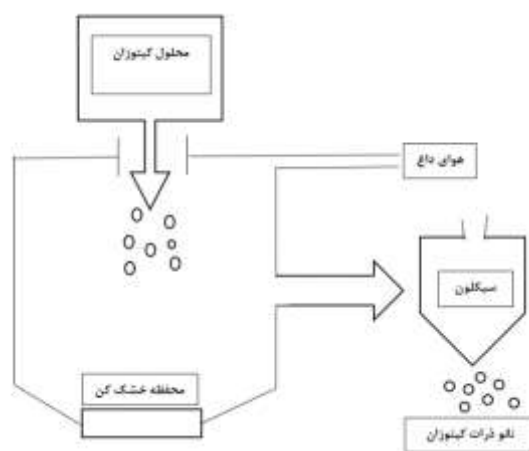
در روش میسلایون معکوس، قطرات آب در روغن به‌عنوان میسل معکوس شناخته می‌شوند (۱۱۱ و ۱۱۲). در مرحله اول، یک امولسیون آب در روغن در یک حلال آلی مناسب مانند هگزان با استفاده از یک سورفاکتانت لیپوفیلیک (سدیم بیس (اتیل هگزیل) سولفوسوسینات یا استیل تری متیل آمونیوم برومید) حل می‌شود. سپس، محلول آبی کیتوزان، دارو و گلوکارآلدئید تحت هم زدن مداوم به فاز آلی اضافه می‌شود تا از کدورت جلوگیری شود. در نهایت، استخراج نانوذره‌ها انجام می‌شود (۹۵، ۱۱۳-۱۱۵).

ج- افزایش غلظت تری پلی فسفات باعث دنس‌تر شدن محیط و کوچک‌تر شدن نانوذرات می‌شود (۱۰۱).

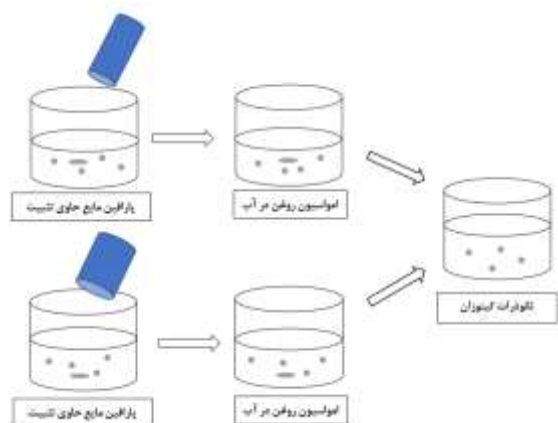
د- محدوده pH مناسب نقش مهمی روی سایز نانوذرات ایفا می‌کند (۱۰۲).

۷-۲- پیوند عرضی امولسیون (Emulsion cross linking)

در این روش، ابتدا محلول آبی کیتوزان در مرحله روغن امولسیون می‌شود تا امولسیون آب در روغن، آماده شود و سپس قطرات آب با استفاده از یک سورفاکتانت مناسب ثابت می‌شوند. سپس امولسیون پایدار به مهم‌ترین عامل اتصال عرضی (گلوکارآلدئید) متصل می‌شود. در اینجا، یک واکنش متقابل بین گروه‌های آمینه کیتوزان و گروه‌های آلدهید گلوکارآلدئید صورت می‌گیرد و رسوب می‌کند و ذرات را تشکیل می‌دهد (۸۱، ۹۹، ۱۰۳ و ۱۰۴).



شکل ۵- خشک کردن با اسپری



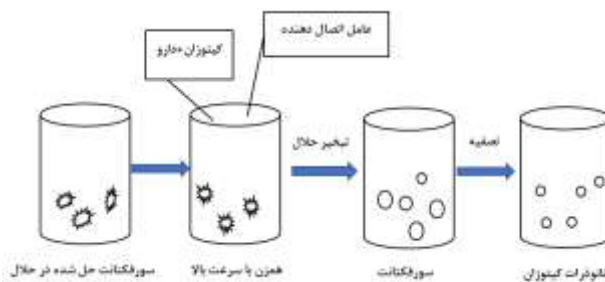
شکل ۶- روش تجمع قطرات امولسیون

۷-۳- خشک کردن با اسپری (Spray drying)

در این روش، نانوذرات کیتوزان با استفاده از خشک کن نانو اسپری تهیه می‌شوند. این روش بستگی به خشک شدن قطرات اتمی در جریان هوای گرم دارد. یک محلول کیتوزان ابتدا با حل کردن پودر کیتوزان خالص در محلول استیک اسید به‌دست می‌آید و به مدت یک شب ذخیره می‌شود. قطرات کوچک با اتمی شدن تشکیل می‌شوند. حلال بلافاصله از قطرات

۷-۹- انتشار حلال امولسیون (Emulsion solvent diffusion)

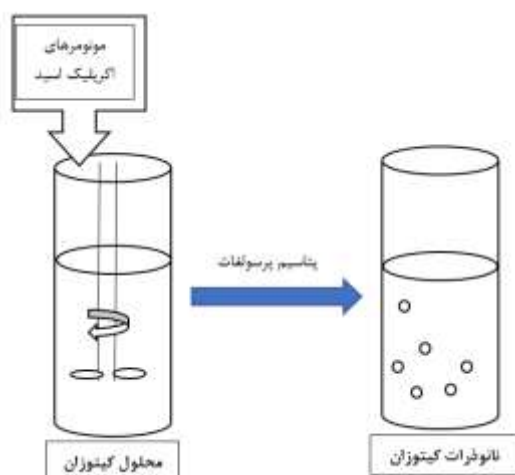
در این روش، ابتدا فاز آلی (به‌عنوان مثال متیلن کلرید و استون) حاوی داروی آبریز به محلول آبی حاوی کیتوزان و تثبیت‌کننده (به‌عنوان مثال پولوکسامر و لسیتین) اضافه می‌شود تا امولسیون روغن در آب تحت تکان دادن آماده شود. در شرایطی که امولسیون روغن در آب تشکیل شده تحت هموژنیزاسیون فشار بالا قرار می‌گیرد و متیلن کلرید تحت فشار کاهش یافته در دمای اتاق برداشته می‌شود. در این مرحله، استون در فاز آبی پراکنده می‌شود و حلالیت کیتوزان را کاهش می‌دهد و بنابراین، نانوذره‌ها با رسوب پلیمر تشکیل می‌شوند. معمولاً آب بیشتری اضافه می‌شود تا استون به‌طور کامل آزاد شود. در نهایت، سانتریفیوژها برای جداسازی نانوذره‌ها استفاده می‌شوند (۹۵ و ۱۲۵).



شکل ۸- روش مایسل معکوس

۷-۷- حل شدن/انعقاد ساده/جداسازی فاز (Desolvation/Simple coacervation/Phase separation)

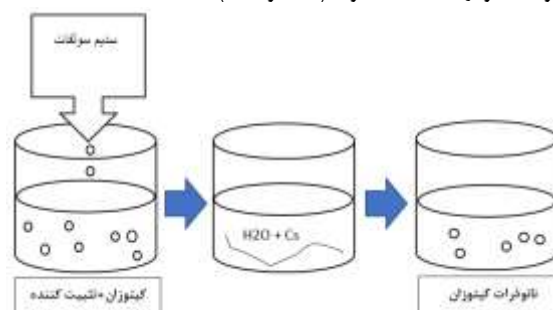
در این روش ابتدا محلول کیتوزان با استفاده از حلال مناسب تهیه می‌شود. سپس یک حلال آب دوست (مانند سولفات سدیم) به این محلول کیتوزان اضافه می‌شود. هنگامی که نمک با محیط آبی محلول کیتوزان تماس پیدا می‌کند، در نتیجه تمایل بیشتر آب با نمک، حذف تدریجی آب در اطراف کیتوزان رخ می‌دهد. این مرحله باعث حل شدن پلیمر و در نتیجه بارندگی می‌شود (۱۱۶-۱۱۸). سولفات سدیم (۸۱، ۱۱۹-۱۲۱) و استون (۱۲۲) به‌عنوان عوامل رسوبی در این فرآیند استفاده می‌شوند. پلی سوربات ۸۰، به‌عنوان یک عامل تثبیت‌کننده در محیط آماده‌سازی برای تثبیت سوسپانسیون نانوذرات استفاده می‌شود. سپس گلوکارآلدهید به فرمول اضافه می‌شود تا نانوذره‌ها ساخته شوند (۱۰۹ و ۱۱۶).



شکل ۱۰- ژل یونی اصلاح شده با پلیمریزاسیون رادیکال

۸- کاربرد نانوذرات کیتوزان برای دارورسانی خوراکی

نانوذرات دارای چندین مزیت مهم هستند مانند اندازه ذرات کوچک، سطح بزرگ و بالقوه قابل اصلاح که از تجزیه آنزیمی داروها در مسیر گوارشی جلوگیری می‌کند. بنابراین، آنها به‌عنوان سیستم‌های تحویل خوراکی برای پلی‌نوکلئوتیدها، پروتئین‌ها و ماکرومولکول‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند. آنها همچنین ثبات گوارشی داروهای اسیدی ناپایدار را افزایش می‌دهند (۱۲۶). کیتوزان به‌دلیل چسبندگی مخاطی و باز شدن گذرا اتصالات قوی غشای مخاطی، دارای خاصیت جذب‌کننده است. همچنین، تعامل بین کیتوزان (دارای بار مثبت) و موسین (بار منفی) منجر به افزایش زمان تماس بین دارو و سطح جذب می‌شود. همچنین، کیتوزان به‌دلیل چسبندگی مخاط، نیمه عمر دارو را افزایش می‌دهد (۱۲۷). توانایی کیتوزان در افزایش نفوذپذیری غشا به عوامل مختلفی مانند میزان استیل شدن و وزن مولکولی آن بستگی دارد. با افزایش درجه استیل شدن، چگالی بار کیتوزان افزایش می‌یابد، که به نوبه خود حمل و نقل دارو را بهبود می‌بخشد، به این معنی که نفوذپذیری اپیتلیال افزایش می‌یابد. وزن مولکولی بالای کیتوزان همچنین نفوذپذیری



شکل ۹- حل شدن/انعقاد ساده/ جدایی فاز

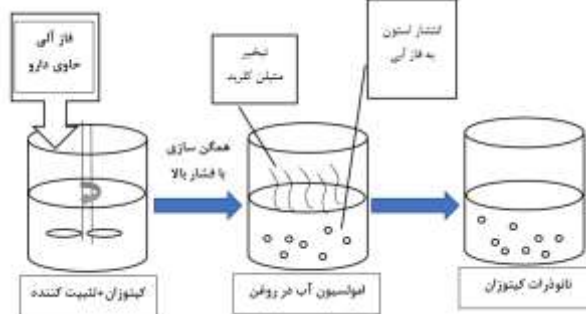
۷-۸- ژل یونی اصلاح شده با پلیمریزاسیون رادیکال (Modified ionic gelation with radical polymerization)

در این روش، در شرایط هم‌زدن، یک محلول آبی از مونومر اکریلیک به محلول آبی کیتوزان در دمای استاندارد اتاق اضافه می‌شود. گاهی اوقات، پلی اتیلن گلیکول یا پلی استر به محیط واکنش به‌صورت جداگانه به محلول مونومر با کیتوزان اضافه می‌شود. ژله شدن یونی به‌دلیل تعامل یونی بین کاتیون و آنیون مونومر اسید اکریلیک رخ می‌دهد و پلیمریزاسیون رادیکال اخیر با سولفات پتاسیم تحت نیتروژن فعلی در دمای ۶۰-۷۰ درجه سانتی‌گراد شروع می‌شود. پس از واکنش پلیمریزاسیون، تعلیق نانوذره‌های تشکیل شده مجاز است طی ۲۴ ساعت حل شود در نهایت، از فرآیند دیالیز برای حذف مونومرهای واکنشی استفاده می‌شود (۹۵، ۹۹، ۱۲۳ و ۱۲۴).

پلیمرها و سایر مواد جانبی. رهایی دارو از اشکال دوز کیتوزان شامل چهار مکانیسم است: (۱) انتشار، (۲) تورم، (۳) فرسایش و (۴) تجزیه بیولوژیکی (۱۹ و ۱۳۳). توانایی کیتوزان در ایجاد پیوندهای یونی منجر به تشکیل مجتمع‌های پایداری می‌شود که دارو را در مدت زمان طولانی آزاد کرده و آزادسازی دارو را کنترل می‌کند. این دارو برای داروهایی که سطح پلاسما ضعیف و تجویز خوراکی را نشان می‌دهند مفید است. همچنین برای حمل داروهایی که مستعد تجزیه متابولیک در دستگاه گوارش هستند به کار می‌رود و کارایی و انطباق بیمار را افزایش می‌دهد (۴۷ و ۱۳۳). به‌عنوان مثال نانوذرات کیتوزان جذب پلی‌فنول‌ها را در روده افزایش می‌دهد (۱۳۴). در جدول زیر مثال‌هایی از کاربرد گسترده نانوذرات کیتوزان در بحث دارورسانی مورد بررسی قرار گرفته است.

مسلماً با پیشرفت‌های روز افزون نانوذرات کیتوزان، آنها حامل‌های انتقال دارو در آینده هستند. مزایای زیادی را ارائه می‌دهند. کیتوزان یک ماده بی‌خطر، زیست‌سازگار و تجزیه‌پذیر و محلول در آب است. برای تهیه آن می‌توان از روش‌های آماده‌سازی ساده و ملایم استفاده کرد. این عوامل، نانوذرات کیتوزان را به حاملان دارویی امیدوارکننده‌ای تبدیل کرده‌اند که برای طیف وسیعی از داروها مناسب هستند. کیتوزان همچنین در طیف وسیعی از وزن مولکولی موجود است و به راحتی با لیگاند‌هایی که فرمول را انعطاف‌پذیر می‌کند، از نظر شیمیایی اصلاح می‌شود. کیتوزان همچنین جذب را افزایش می‌دهد و باعث تسهیل آن می‌شود و زمان تماس بین بستر و غشای سلولی را طولانی می‌کند. کیتوزان برای روش‌های مختلف تحویل دارو، به‌ویژه روش‌های غیر تهاجمی، یعنی مخاط دهان، بینی و چشم و نیز برای کاربردهای مختلف مناسب است.

اپیتلیال را افزایش می‌دهد (۱۲۸). باربایی و همکاران یک ساختار نانویی بر اساس کیتوزان و فسفولیپیدهای حاوی تاموکسیفن (یک داروی ضد سرطان) ایجاد کردند. هنگامی که این فرمول به‌صورت خوراکی، در غیاب یا در حضور پانکراتین یا لیپاز تجویز شد، افزایش نفوذ به‌ترتیب ۱/۵ تا ۹۰ برابر بود (۱۲۹). فنگ و همکاران همچنین نانوذره‌های دوکسوروبیسین هیدروکلراید با کیتوزان و کربوکسی متیل کیتوزان را بررسی کردند که برای درمان سرطان استفاده می‌شود. این نانوساختارها جذب روده‌ای هیدروکلراید دوکسوروبیسین را در روده کوچک افزایش می‌دهند (۱۳۰). طبق مطالعات انجام گرفته توسط کاپریفیکو و همکاران، نانوذرات کیتوزان دارای برجسب ایزوتیوسیانات فلورسین به‌عنوان حامل دارو برای انتقال دهانی مورد بررسی قرار گرفت و نتیجه رضایتبخش بود و این نانوذرات را به‌عنوان ابزار همه‌کاره انتقال خوراکی دارو معرفی کردند (۱۳۱).



شکل ۱۱- انتشار حلال امولسیون

انتشار اشکال دارویی مبتنی بر کیتوزان بستگی به خواص فیزیکوشیمیایی مختلف داروی کپسوله شده مانند آگریز یا آب دوست، اندازه، دوز و خواص پلیمر از جمله چسبندگی زیستی به مخاط یا پوست، تورم و ژل دارد. تشکیل در مایعات مختلف بدن با غلظت‌های مختلف pH و یون و همچنین وجود

جدول ۱- مثال‌هایی از کاربرد گسترده نانوذرات کیتوزان در دارورسانی

رفرنس	یافته‌های آزمایش	هدف اولیه	ترکیب دارو	مورد مصرف دارو	دارو
(۱۳۵)	تکرار دوز مناسب	افزایش فراهمی زیستی	متفورمین لود شده در نانوذرات کیتوزان	درمان کلیه پلی‌کیستیک (PKD)	متفورمین
(۱۳۶)	نفوذ و آزادسازی بهتر دارو. فرمولاسیونی امیدوارکننده برای درمان خوراکی	بهبودسازی نانوذرات برای افزایش فراهمی زیستی با استفاده از خاصیت چسبندگی مخاطی کیتوزان تیوله	Gem_Tch_Nps کیتوزان تیوله	درمان سرطان	جمسیتابین
(۱۳۷)	بازده کپسوله‌سازی بالا	بهبود فراهمی زیستی	کیتوزان و پلی‌هیدروکسی پروپیل chitosan and poly-N-(2-hydroxypropyl methacrylamide (pHPMA)	درمان دیابت	لیراگلویتید
(۱۳۸)	این حامل جدید، فراهمی زیستی مواد آگریز را بهبود بخشید	بهبود حلالیت و فراهمی زیستی	آستاگزانتین (ASTA) در حامل کیتوزان پیوندیافته با پلی‌اتیلن گلیکول (PEG-g-CS)	فعال آنتی‌اکسیدانی و ضددیابت	آستاگزانتین (ASTA)
(۱۳۹)	ثبات حرارتی، یکپارچگی ساختاری دارو، سازگاری بهتر، کاهش سمیت دهانی	غلبه بر تکرار دوز، کاهش سمیت دهانی، بهبود فراهمی زیستی	نانوذرات کیتوزان با وزن مولکولی متوسط متصل به گلوکارآلدئید محصور شده با ۵ فلوروآوراسیل	ضدسرطان	گلوکارآلدئید
(۱۴۰)	بهبود عملکرد، بهبود حلالیت و قدرت نفوذ، افزایش قابل توجه در فعالیت آنتی‌اکسیدانی	بهبود فراهمی زیستی دهانی، بهبود پتانسیل آنتی‌اکسیدانی	فرولیک اسید لود شده در کمپلکس فسفولیپید و نانوذرات کیتوزان	آنتی‌اکسیدان، ضددیابت، ضدسرطان	فرولیک اسید (FA)

				in vivo، افزایش فراهمی زیستی، نانوذره ای مناسب برای انتقال دهانی	
اورسولیک اسید	ضد تومور	کیتوزان اصلاح شده با نانوذرات پلی اسید لاکتیک حاوی اورسولیک اسید	غلبه بر ویژگی لیوفیلیک و بهبود فراهمی زیستی دهانی	بهبود پایداری و چسبندگی و افزایش فراهمی زیستی برای تحویل خوراکی	(۱۴۱)
تیموکوئینون (thymoquinone)	کاربردهای مختلف از جمله اثر شل‌کنندگی عضلات***	کمپلکس کیتوزان و نانوذرات جامد لیپیدی و تیموکوئینون TQ-CS-SLN	غلبه بر چربی دوستی بالا و فراهمی زیستی کم و محیط گوارشی	فراهمی زیستی خوراکی شدیداً بهبود یافت	(۱۴۲)
متفورمین	درمان دیابت	متفورمین لود شده در نانوذرات کیتوزان	ایجاد فرم پایدار برای تحویل درلوی خوراکی به ساده ترین روش	اطمینان از ایمنی و افزایش کارایی دارو، کنترل بهتر سطح دارو در پلاسما و دوز مکرر کمتر	(۱۴۳)
اسید دوکوزاهگزانوئیک (DHA)	انتقال دوکوزاهگزانوئیک اسید	دوکوزاهگزانوئیک اسید لود شده در کیتوزان همراه با پلی‌لاکتیک گلایکولیک اسید(DHA-PLGA-PCSDNP)	افزایش کارایی و فراهمی زیستی بهتر	نرخ کسوله‌سازی خوب، حلالیت مناسب در آب، ثبات دارو و آزادسازی کنترل شده	(۱۴۴)
دوکسوروبیسین	درمان سرطان پستان	نانولوله‌های کربنی چند دیواره با روکش سیلیس بینابینی پوشش داده شده با کیتوزان (MWCNTs-MS-CS)	انتقال دوکسوروبیسین و غلبه بر PH با توجه به حساس بودن ساختار دارو	کارایی بالا مبتنی بر PH برای درمان خوراکی	(۱۴۵)
دوستاکسل (DTX)	داروی شیمی درمانی	کربوکسی متیل کایتوزان و پلی‌لاکتیک گلایکولیک اسید به‌عنوان حامل دوستاکسل	بهبود سمیت و فراهمی زیستی در انتقال داروی خوراکی	جذب بیشتر سلولی و جذب بیشتر در بافت روده، فراهمی زیستی قابل توجه و اثرات سمیت سلولی کمتر به عنوان سیستم درمانی تجویز خوراکی	(۱۴۶)
کورکومین دی اتیل دی سوسینات (CDD)	ضد سرطان	کورکومین دی اتیل دی سوسینات لود شده در نانوحامل نانوذرات کیتوزان و آلزینات	غلبه بر حلالیت نامطلوب و فراهمی زیستی کم در دستگاه گوارش	ثبات مطلوب و آزادسازی دارو کنترل شده، فراهمی زیستی بهبودیافته، جذب و سمیت سلولی کنترل شده	(۱۴۷)
تیموکینون (THQ)	درمان انواعی از بیماری‌ها	تیموکینون لود شده در نانوحامل کیتوزان اصلاح شده با پلی‌کاپرولاکتون	غلبه بر محدودیت‌های تجویز خوراکی از قبیل حلالیت و فراهمی زیستی کم	سازگاری و فراهمی زیستی بهبودیافته	(۱۴۸)
بربرین	درمان بیماری کلیوی ناشی از دیابت	انتقال بربرین با استفاده از کیتوزان مشتق شده با بریج (Brij grafted Chitisan)	بهبود نفوذ روده ای	افزایش فراهمی زیستی نسبی، افزایش قدرت درمانی و بهبود عملکرد کلیه	(۱۴۹)
انسولین	درمان دیابت	بارگیری انسولین در نانوذرات کیتوزان- دنوکسی کولیک اسید- آلزینات	محافظت از انسولین در برابر PH و مایعات گوارشی	بهبود فراهمی زیستی خوراکی، شناخته شده به‌عنوان یک سیستم تحویل انسولین خوراکی مناسب	(۱۵۰)
پروتئین کپسیدی کوتاه شده (aa460-605) P146	واکسن هیپاتیت E	نانوذرات کیتوزان به‌عنوان حامل دارو (CS/P146 NPs)	بهبود ایمنی‌زایی و اثرات سمیت سلولی و بهبود خواص فیزیکی و شیمیایی	پایداری و ظرفیت بارگیری بهینه، سمیت کم و ایمنی‌زایی مؤثر، نامزد بالقوه برای واکسن خوراکی هیپاتیت E	(۱۵۱)
ونکومایسین	آنتی‌بیوتیک برای درمان عفونت‌های باکتریایی	ونکومایسین بارگذاری شده در نانوذرات کیتوزان	بررسی غلظت کیتوزان بر آزادسازی ونکومایسین در نمونه‌های مختلف	آزادسازی کنترل شده دارو، سازگاری زیستی مناسب، عدم تداخل کیتوزان و ونکومایسین و معرفی نانوذرات کیتوزان به‌عنوان حامل مناسب	(۱۵۲)

References

1. Pathomthongtaweetchai N, Muanprasat C. Potential applications of chitosan-based nanomaterials to surpass the gastrointestinal physiological obstacles and enhance the intestinal drug absorption. *Pharmaceutics* 2021;13:887. doi: 10.3390/pharmaceutics13060887
2. Bernkop-Schnürch A, Dünhaupt S. Chitosan-based drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2012;81:463-9. doi: 10.1016/j.ejpb.2012.04.007
3. Prabakaran M, Mano J. Chitosan-based particles as controlled drug delivery systems. *Drug Delivery* 2004;12:41-57. doi: 10.1080/10717540590889781

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر یک مطالعه مروری است که در مرکز کمیته تحقیقات دانشجویی دانشکده علوم پزشکی شاهرود با کد طرح ۱۴۰۰۵۸ و کد اخلاق IR.SHMU.RES.1400.220 به ثبت رسیده است. از تمامی کسانی که در مسیر این مطالعه مساعدت نمودند نهایت سپاسگزاری را به عمل می‌آوریم.

4. Tsurkan MV, Voronkina A, Khrunyk Y, Wysokowski M, Petrenko I, Ehrlich H. Progress in chitin analytics. *Carbohydrate Polymers* 2020;117204. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.117204
5. Dutta PK, Dutta J, Tripathi V. Chitin and chitosan: Chemistry, properties and applications. 2004.
6. Ke C-L, Deng F-S, Chuang C-Y, Lin C-H. Antimicrobial actions and applications of chitosan. *Polymers* 2021;13:904. doi: 10.3390/polym13060904
7. Santos VP, Marques NS, Maia PC, Lima MABd, Franco LdO, Campos-Takaki GMd. Seafood waste as attractive source of chitin and chitosan production and their applications. *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21:4290. doi: 10.3390/ijms21124290
8. Battampara P, Sathish TN, Reddy R, Guna V, Nagananda G, Reddy N, et al. Properties of chitin and chitosan extracted from silkworm pupae and egg shells. *International Journal of Biological Macromolecules* 2020;161:1296-304. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.161
9. Sorlier P, Denuzière A, Viton C, Domard A. Relation between the degree of acetylation and the electrostatic properties of chitin and chitosan. *Biomacromolecules* 2001;2:765-72. doi: 10.1021/bm015531+
10. Vårum KM, Ottøy MH, Smidsrød O. Water-solubility of partially N-acetylated chitosans as a function of pH: effect of chemical composition and depolymerisation. *Carbohydrate Polymers* 1994;25:65-70. doi: 10.1016/0144-8617(94)90140-6
11. Kumari S, Rath P, Kumar ASH, Tiwari T. Extraction and characterization of chitin and chitosan from fishery waste by chemical method. *Environmental Technology & Innovation* 2015;3:77-85. doi: 10.1080/1023666X.2014.902577
12. Kumirska J, Czerwicka M, Kaczyński Z, Bychowska A, Brzozowski K, Thöming J, et al. Application of spectroscopic methods for structural analysis of chitin and chitosan. *Marine Drugs* 2010;8:1567-636. doi: 10.3390/md8051567
13. Bajaj M, Winter J, Gallert C. Effect of deproteination and deacetylation conditions on viscosity of chitin and chitosan extracted from Crangon crangon shrimp waste. *Biochemical Engineering Journal* 2011;56:51-62. doi: 10.1016/j.bej.2011.05.006
14. Birolli WG, de Moura Delezuk JA, Campana-Filho SP. Ultrasound-assisted conversion of alpha-chitin into chitosan. *Applied Acoustics* 2016;103:239-42. doi: 10.1016/j.apacoust.2015.10.002
15. Sambo R, Uba S, Nuhu A. Antimicrobial Activity of Modified Shrimp Waste-derived Chitosan Films. *Nigerian Journal of Pharmaceutical and Applied Science Research* 2018;7:59-64.
16. Wang J, Chen C. Chitosan-based biosorbents: modification and application for biosorption of heavy metals and radionuclides. *Bioresource Technology* 2014;160:129-41. doi: 10.1016/j.biortech.2013.12.110
17. Hein S, Wang K, Stevens W, Kjemis J. Chitosan composites for biomedical applications: status, challenges and perspectives. *Materials Science and Technology* 2008;24:1053-61. doi: 10.1179/174328408X341744
18. Amidi M, Hennink WE. Chitosan-based formulations of drugs, imaging agents and biotherapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2010;62:1. doi: 10.1016/j.addr.2009.12.006
19. Mohammed MA, Syeda J, Wasan KM, Wasan EK. An overview of chitosan nanoparticles and its application in non-parenteral drug delivery. *Pharmaceutics* 2017;9:53. doi: 10.3390/pharmaceutics9040053
20. Kouchak M, Avadi M, Abbaspour M, Jahangiri A, Boldaji SK. Effect of different molecular weights of chitosan on preparation and characterization of insulin loaded nanoparticles by ion gelation method. *Int J Drug Dev Res* 2012;4:271-7.
21. Tai K, Rappolt M, Mao L, Gao Y, Li X, Yuan F. The stabilization and release performances of curcumin-loaded liposomes coated by high and low molecular weight chitosan. *Food Hydrocolloids* 2020;99:105355. doi: 10.1016/j.foodhyd.2019.105355
22. Zhang F, Cai X, Ding L, Wang S. Effect of pH, ionic strength, chitosan deacetylation on the stability and rheological properties of O/W emulsions formulated with chitosan/casein complexes. *Food Hydrocolloids* 2021;111:106211. doi: 10.1016/j.foodhyd.2020.106211
23. Jiang Y, Yu L, Hu Y, Zhu Z, Zhuang C, Zhao Y, et al. Electrostatic spraying of chitosan coating with different deacetylation degree for strawberry preservation. *International Journal of Biological Macromolecules* 2019;139:1232-8. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.08.113
24. Tan SC, Khor E, Tan TK, Wong SM. The degree of deacetylation of chitosan: advocating the first derivative UV-spectrophotometry Method of Determination. *Talanta* 1998;45:713-9. doi: 10.1016/s0039-9140(97)00288-9
25. Pérez-Álvarez L, Ruiz-Rubio L, Vilas-Vilela JL. Determining the deacetylation degree of chitosan: opportunities to learn instrumental techniques. *Journal of Chemical Education* 2018;95:1022-8. doi: 10.1021/acs.jchemed.7b00902
26. Strobl GR, Strobl GR. *The physics of polymers*: Springer; 1997. doi: 10.1007/978-3-540-68411-4
27. Shahidi F, Synowiecki J. Isolation and characterization of nutrients and value-added products from snow crab (*Chionoecetes opilio*) and shrimp (*Pandalus borealis*) processing discards. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1991;39:1527-32. doi: 10.1021/jf00008a032
28. Fernandez-Kim S-O. Physicochemical and functional properties of crawfish chitosan as affected by different processing protocols. 2004. doi: 10.31390/gradschool_theses.1338
29. Andrade VS, de Barros Neto B, Fukushima K, de Campos-Takaki GM. Effect of medium components and time of cultivation on chitin production by *Mucor circinelloides* (*Mucor javanicus* IFO 4570)-A factorial study. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2003;20:149-53. doi: 1130-1406/01/10.00
30. Austin P, Brine C, Castle J, Zikakis J. Chitin: New facets of research. *Science*. 1981;212:749-53. doi: 10.1126/science.7221561
31. Mima S, Miya M, Iwamoto R, Yoshikawa S. Highly deacetylated chitosan and its properties. *Journal of Applied Polymer Science*. 1983;28:1909-17. doi: 10.1002/app.1983.070280607
32. Shimahara K, Takiguchi Y. Preparation of crustacean chitin. *Methods in Enzymology* 1988;161:417-23. doi: 10.1016/0076-6879(88)61049-4
33. Tsai G, Su W-H, Chen H-C, Pan C-L. Antimicrobial activity of shrimp chitin and chitosan from different treatments. *Fisheries Science* 2002;68:170-7. doi: 10.1046/j.1444-2906.2002.00404.x
34. Vasylychenko O, Abramova M. Comparative analysis of sources for chitosan obtaining. *Проблеми екологічної біотехнології*. 2015. doi: https://er.nau.edu.ua/handle/NAU/28926
35. Abramova M. Comparative analysis of sources for chitosan obtaining. 2015. doi: https://er.nau.edu.ua/handle/NAU/28926
36. Karava A, Lazaridou M, Nanaki S, Michailidou G, Christodoulou E, Kostoglou M, et al. Chitosan derivatives with mucoadhesive and antimicrobial properties for simultaneous nanoencapsulation and extended ocular release formulations of dexamethasone and chloramphenicol drugs. *Pharmaceutics* 2020;12:594. doi: 10.3390/pharmaceutics12060594
37. Bowman K, Leong KW. Chitosan nanoparticles for oral drug and gene delivery. *International Journal of Nanomedicine* 2006;1:117. doi: 10.2147/nano.2006.1.2.117

38. Min JB, Kim ES, Lee J-S, Lee HG. Preparation, characterization, and cellular uptake of resveratrol-loaded trimethyl chitosan nanoparticles. *Food Science and Biotechnology* 2018;27:441-50. doi: 10.1007/s10068-017-0272-2
39. Perinelli DR, Fagioli L, Campana R, Lam JK, Baffone W, Palmieri GF, et al. Chitosan-based nanosystems and their exploited antimicrobial activity. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2018;117:8-20. doi: 10.1016/j.ejps.2018.01.046
40. Alqahtani F, Aleanizy F, El Tahir E, Alhabib H, Alsaiif R, Shazly G, et al. Antibacterial activity of chitosan nanoparticles against pathogenic *N. gonorrhoea*. *International Journal of Nanomedicine* 2020;15:7877. doi: 10.2147/IJN.S272736
41. Mushtaq S, Khan JA, Rabbani F, Latif U, Arfan M, Yameen MA. Biocompatible biodegradable polymeric antibacterial nanoparticles for enhancing the effects of a third-generation cephalosporin against resistant bacteria. *Journal of Medical Microbiology* 2017;66:318-27. doi: 10.1099/jmm.0.000445
42. Garg U, Chauhan S, Nagaich U, Jain N. Current advances in chitosan nanoparticles based drug delivery and targeting. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* 2019;9:195. doi: 10.15171/apb.2019.023
43. Zindashti GK, Khaleghi S, Mansur FN, Rahbarizadeh F. The design and preparation of fluorescent labeled chitosan nanoparticles for intestinal delivery. *Medical Science* 2020;30. doi: 10.29252/iau.30.4.352
44. Shafabakhsh R, Yousefi B, Asemi Z, Nikfar B, Mansournia MA, Hallajzadeh J. Chitosan: A compound for drug delivery system in gastric cancer-a review. *Carbohydrate Polymers* 2020;242:116403. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.116403
45. Anna B, Solaiman D, Alexey S, Sali D. Pharmacological and biological effects of chitosan. *Research Journal of Pharmacy and Technology* 2020;13:1043-9. doi: 10.5958/0974-360X.2020.00192.4
46. Mourya V, Inamdar NN, Tiwari A. Carboxymethyl chitosan and its applications. *Advanced Materials Letters* 2010;1:11-33. doi: 10.5185/amlett.2010.3108
47. Jhaveri J, Raichura Z, Khan T, Momin M, Omri A. Chitosan nanoparticles-insight into properties, functionalization and applications in drug delivery and theranostics. *Molecules* 2021;26:272. doi: 10.3390/molecules26020272
48. Anitha A, Rani VD, Krishna R, Sreeja V, Selvamurugan N, Nair S, et al. Synthesis, characterization, cytotoxicity and antibacterial studies of chitosan, O-carboxymethyl and N, O-carboxymethyl chitosan nanoparticles. *Carbohydrate Polymers* 2009;78:672-7. doi: 10.1016/j.carbpol.2009.05.028
49. Dang QF, Yan JQ, Li Y, Cheng XJ, Liu CS, Chen XG. Chitosan acetate as an active coating material and its effects on the storing of *Prunus avium* L. *Journal of Food Science* 2010;75:S125-S31. doi: 10.1111/j.1750-3841.2009.01483.x
50. Salama A, Hasanin M, Hesemann P. Synthesis and antimicrobial properties of new chitosan derivatives containing guanidinium groups. *Carbohydrate Polymers* 2020;241:116363. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.116363
51. Weecharangsan W, Opanasopit P, Ngawhirunpat T, Rojanarata T, Apirakaramwong A. Chitosan lactate as a nonviral gene delivery vector in COS-1 cells. *AAPS PharmSciTech* 2006;7:E74-E9. doi: 10.1208/pt070366
52. El-Mahrouk GM, El-Gazayerly ON, Aboelwafa AA, Taha MS. Chitosan lactate wafer as a platform for the buccal delivery of tizanidine HCl: in vitro and in vivo performance. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014;467:100-12. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.03.049
53. Kubota N, Tatsumoto N, Sano T, Toya K. A simple preparation of half N-acetylated chitosan highly soluble in water and aqueous organic solvents. *Carbohydrate research*. 2000;324:268-74. doi: 10.1016/S0008-6215(99)00263-3
54. Hao C, Wang W, Wang S, Zhang L, Guo Y. An overview of the protective effects of chitosan and acetylated chitosan oligosaccharides against neuronal disorders. *Marine drugs*. 2017;15:89. doi: 10.3390/md15040089
55. Lee D, Zhang W, Shirley SA, Kong X, Hellermann GR, Lockey RF, et al. Thiolated chitosan/DNA nanocomplexes exhibit enhanced and sustained gene delivery. *Pharmaceutical research*. 2007;24(1):157-67. doi: 10.1007/s11095-006-9136-9
56. Sudhakar S, Chandran SV, Selvamurugan N, Nazeer RA. Biodistribution and pharmacokinetics of thiolated chitosan nanoparticles for oral delivery of insulin in vivo. *International Journal of Biological Macromolecules* 2020;150:281-8. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.02.079
57. Huang X, Jiao Y, Zhou C. Impacts of chitosan oligosaccharide (COS) on angiogenic activities. *Microvascular Research*. 2021;134:104114. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104114
58. Naveed M, Phil L, Sohail M, Hasnat M, Baig MMFA, Ihsan AU, et al. Chitosan oligosaccharide (COS): An overview. *International Journal of Biological Macromolecules* 2019;129:827-43. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.01.192
59. Rinaldi F, Hanieh PN, Chan LKN, Angeloni L, Passeri D, Rossi M, et al. Chitosan glutamate-coated niosomes: A proposal for nose-to-brain delivery. *Pharmaceutics* 2018;10:38. doi: 10.3390/pharmaceutics10020038
60. Smith JM, Dornish M, Wood EJ. Involvement of protein kinase C in chitosan glutamate-mediated tight junction disruption. *Biomaterials* 2005;26:3269-76. doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.06.020
61. Luangtana-anan M, Nunthanid J, Limmatvapirat S. Potential of different salt forming agents on the formation of chitosan nanoparticles as carriers for protein drug delivery systems. *Journal of Pharmaceutical Investigation* 2019;49:37-44. doi: 10.1007/s40005-017-0369-x
62. Ferrari F, Rossi S, Bonferoni M, Caramella C, Karlsen J. Characterization of rheological and mucoadhesive properties of three grades of chitosan hydrochloride. *Farmaco (Societa chimica italiana: 1989)*. 1997;52:493-7. doi: 88(3):1026-1037, 02
63. Shelke PB, Mali SN, Chaudhari HK, Pratap AP. Chitosan hydrochloride mediated efficient, green catalysis for the synthesis of perimidine derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 2019;56:3048-54. doi: 10.1002/jhet.3700
64. Žabka M, Pavela R. The Dominance of Chitosan Hydrochloride over Modern Natural Agents or Basic Substances in Efficacy against *Phytophthora infestans*, and Its Safety for the Non-Target Model Species *Eisenia fetida*. *Horticulturae*. 2021;7(10):366. doi: 10.3390/horticulturae7100366
65. Rozman NAS, Tong WY, Leong CR, Tan WN, Hasanolbasori MA, Abdullah SZ. Potential antimicrobial applications of chitosan nanoparticles (ChNP). 2019. doi: 10.4014/jmb.1904.04065
66. Ma Z, Garrido-Maestu A, Jeong KC. Application, mode of action, and in vivo activity of chitosan and its micro-and nanoparticles as antimicrobial agents: A review. *Carbohydrate polymers*. 2017;176:257-65. doi: 10.1016/j.carbpol.2017.08.082
67. Divya K, Jisha M. Chitosan nanoparticles preparation and applications. *Environmental chemistry letters*. 2018;16(1):101-12. doi: 10.1007/s10311-017-0670-y
68. Kassem A, Ayoub GM, Malaeb L. Antibacterial activity of chitosan nano-composites and carbon nanotubes: A review. *Science of the total environment*. 2019;668:566-76. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.02.446
69. Calvo P, Remuñan-López C, Vila-Jato JL, Alonso MJ. Chitosan and chitosan/ethylene oxide-propylene oxide block copolymer nanoparticles as novel carriers for proteins and vaccines. *Pharmaceutical Research* 1997;14:1431-6. doi: 10.1023/A:1012128907225

70. Brunel F, Véron L, David L, Domard A, Delair T. A novel synthesis of chitosan nanoparticles in reverse emulsion. *Langmuir* 2008;24:11370-7. doi: 10.1021/la801917a
71. Davis S, Illum L. Sustained release chitosan microspheres prepared by novel spray drying methods. *Journal of Microencapsulation* 1999;16:343-55. doi: 10.1080/026520499289068
72. Tokumitsu H, Ichikawa H, Fukumori Y, Block LH. Preparation of gadopentetic acid-loaded chitosan microparticles for gadolinium neutron-capture therapy of cancer by a novel emulsion-droplet coalescence technique. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 1999;47:838-42. doi: 10.1248/cpb.47.838
73. Chen Q, Jiang H, Ye H, Li J, Huang J. Preparation, antibacterial, and antioxidant activities of silver/chitosan composites. *Journal of Carbohydrate Chemistry* 2014;33:298-312. doi: 10.1080/07328303.2014.931962
74. Katas H, Lim CS, Azlan AYHN, Buang F, Busra MFM. Antibacterial activity of biosynthesized gold nanoparticles using biomolecules from *Lignosus rhinocerotis* and chitosan. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2019;27:283-92. doi: 10.1016/j.jsps.2018.11.010
75. Tamara FR, Lin C, Mi F-L, Ho Y-C. Antibacterial effects of chitosan/cationic peptide nanoparticles. *Nanomaterials* 2018;8:88. doi: 10.3390/nano8020088
76. Wu T, Wu C, Fu S, Wang L, Yuan C, Chen S, et al. Integration of lysozyme into chitosan nanoparticles for improving antibacterial activity. *Carbohydrate Polymers* 2017;155:192-200. doi: 10.1016/j.carbpol.2016.08.076
77. Huang L, Cheng X, Liu C, Xing K, Zhang J, Sun G, et al. Preparation, characterization, and antibacterial activity of oleic acid-grafted chitosan oligosaccharide nanoparticles. *Frontiers of Biology in China* 2009;4 doi: 10.1007/s11515-009-0027-4
78. Sotelo-Boyd M, Correa-Pacheco Z, Bautista-Baños S, Corona-Rangel M. Physicochemical characterization of chitosan nanoparticles and nanocapsules incorporated with lime essential oil and their antibacterial activity against food-borne pathogens. *LWT* 2017;77:15-20. doi: 10.1016/j.lwt.2016.11.022
79. Mofazzal Jma, Al Musawi S, Pirestani M, Fasihi RM, Ahmadi K, Rajayi H, et al. Curcumin-loaded chitosan tripolyphosphate nanoparticles as a safe, natural and effective antibiotic inhibits the infection of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in vivo. 2014. doi: 10.15171/ijb.1012
80. Avadi M, Sadeghi A, Tahzibi A, Bayati K, Pouladzadeh M, Zohuriaan-Mehr M, et al. Diethylmethyl chitosan as an antimicrobial agent: Synthesis, characterization and antibacterial effects. *European Polymer Journal* 2004;40:1355-61. doi: 10.1016/j.eurpolymj.2004.02.015
81. Mwaura J, Mathai M, Chena C, Papadimitrakopoulou F. *Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry* 2006. doi: 10.1081/MA-120025305#.UcrZ0thjFMs
82. Hu B, Pan C, Sun Y, Hou Z, Ye H, Hu B, et al. Optimization of fabrication parameters to produce chitosan-tripolyphosphate nanoparticles for delivery of tea catechins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2008;56:7451-8. doi: 10.1021/jf801111c
83. Leane M, Nankervis R, Smith A, Illum L. Use of the ninhydrin assay to measure the release of chitosan from oral solid dosage forms. *International journal of Pharmaceutics* 2004;271:241-9. doi: 10.1016/j.ijpharm.2003.11.023
84. Pan Y, Li Y-j, Zhao H-y, Zheng J-m, Xu H, Wei G, et al. Bioadhesive polysaccharide in protein delivery system: chitosan nanoparticles improve the intestinal absorption of insulin in vivo. *International Journal of Pharmaceutics* 2002;249:139-47. doi: 10.1016/S0378-5173(02)00486-6
85. Tiğlı Aydın RS, Pulat M. 5-Fluorouracil encapsulated chitosan nanoparticles for pH-stimulated drug delivery: evaluation of controlled release kinetics. *Journal of Nanomaterials* 2012;2012. doi: 10.1155/2012/313961
86. Leelapornpisid P, Leesawat P, Natakarnkitkul S, Rattanapanadda P. Application of chitosan for preparation of arbutin nanoparticles as skin whitening. *Journal of Metals, Materials and Minerals* 2010;20:101-5.
87. Saha P, Goyal AK, Rath G. Formulation and evaluation of chitosan-based ampicillin trihydrate nanoparticles. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 2010;9. doi: 10.4314/tjpr.v9i5.61061
88. Rajendran N, Natrajan R, Kumar S, Selvaraj S. Acyclovir-loaded chitosan nanoparticles for ocular delivery. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP): Free Full Text Articles from Asian J Pharm* 2014;4. doi: 10.22377/ajp.v4i4.290
89. Motwani SK, Chopra S, Talegaonkar S, Kohli K, Ahmad FJ, Khar RK. Chitosan-sodium alginate nanoparticles as submicroscopic reservoirs for ocular delivery: Formulation, optimisation and in vitro characterisation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2008;68:513-25. doi: 10.1016/j.ejpb.2007.09.009
90. Nanjwade BK, Singh J, Parikh KA, Manvi F. Preparation and evaluation of carboplatin biodegradable polymeric nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics* 2010;385:176-80. doi: 10.1016/j.ijpharm.2009.10.030
91. Meng J, Sturgis TF, Youan B-BC. Engineering tenofovir loaded chitosan nanoparticles to maximize microbicide mucoadhesion. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2011;44:57-67. doi: 10.1016/j.ejps.2011.06.007
92. Alam S, Khan ZI, Mustafa G, Kumar M, Islam F, Bhatnagar A, et al. Development and evaluation of thymoquinone-encapsulated chitosan nanoparticles for nose-to-brain targeting: a pharmacoscintigraphic study. *International Journal of Nanomedicine* 2012;7:570 doi: 10.2147/IJN.S35329
93. De Campos AM, Sanchez A, Alonso MaJ. Chitosan nanoparticles: a new vehicle for the improvement of the delivery of drugs to the ocular surface. Application to cyclosporin A. *International Journal of Pharmaceutics* 2001;224:159-68. doi: 10.1016/S0378-5173(01)00760-8
94. Wu Y, Yang W, Wang C, Hu J, Fu S. Chitosan nanoparticles as a novel delivery system for ammonium glycyrrhizinate. *International Journal of Pharmaceutics* 2005;295:235-45. doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.01.042
95. Naskar S, Kuotsu K, Sharma S. Chitosan-based nanoparticles as drug delivery systems: a review on two decades of research. *Journal of Drug Targeting* 2019;27:379-93. doi: 10.1080/1061186X.2018.1512112
96. Sreekumar S, Goycoolea FM, Moerschbacher BM, Rivera-Rodriguez GR. Parameters influencing the size of chitosan-TPP nano- and microparticles. *Scientific Reports* 2018;8. doi: 10.1038/s41598-018-23064-4
97. Al-Nemrawi N, Alsharif S, Dave R. Preparation of chitosan-TPP nanoparticles: the influence of chitosan polymeric properties and formulation variables. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2018;10:60-5. doi: 10.22159/ijap.2018v10i5.26375
98. Tang Z-X, Qian J-Q, Shi L-E. Preparation of chitosan nanoparticles as carrier for immobilized enzyme. *Applied Biochemistry and Biotechnology* 2007;136:77-96. doi: 10.1007/BF02685940
99. Grenha A. Chitosan nanoparticles: a survey of preparation methods. *Journal of Drug Targeting* 2012;20:291-300. doi: 10.3109/1061186X.2011.654121
100. Vaezifar S, Razavi S, Golozar MA, Karbasi S, Morshed M, Kamali M. Effects of some parameters on particle size distribution of chitosan nanoparticles prepared by ionic gelation method. *Journal of Cluster Science* 2013;24:891-903. doi: 10.1007/s10876-013-0583-2
101. Fan W, Yan W, Xu Z, Ni H. Formation mechanism of monodisperse, low molecular weight chitosan nanoparticles by ionic gelation technique. *Colloids and surfaces B: Biointerfaces* 2012;90:21-7. doi: 10.1016/j.colsurfb.2011.09.042

102. Pant A, Negi JS. Novel controlled ionic gelation strategy for chitosan nanoparticles preparation using TPP- β -CD inclusion complex. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2018;112:180-5. doi: 10.1016/j.ejps.2017.11.020
103. Songjiang Z, Lixiang W. Amyloid-beta associated with chitosan nano-carrier has favorable immunogenicity and permeates the BBB. *Aaps Pharmscitech* 2009;10:900-5. doi: 10.1208/s12249-009-9279-1
104. Plucinski A, Lyu Z, Schmidt BV. Polysaccharide nanoparticles: from fabrications to applications. *Journal of Materials Chemistry B*. 2021. doi: 10.1039/D1TB00628B
105. Wang S-L, Hiep DM, Luong PM, Vui NT, Dinh TM, Dzung NA. Preparation of chitosan nanoparticles by spray drying, and their antibacterial activity. *Research on Chemical Intermediates* 2014;40:2165-75. doi: 10.1007/s11164-014-1594-9
106. Sinsuepol C, Chatchawalsain J, Kulvanich P. Preparation and in vivo absorption evaluation of spray dried powders containing salmon calcitonin loaded chitosan nanoparticles for pulmonary delivery. *Drug Design, Development and Therapy* 2013;7:861. doi: 10.2147/DDDT.S47681
107. Li F-Q, Ji R-R, Chen X, You B-M, Pan Y-H, Su J-C. Cetrizine linked chitosan nanoparticles by spray-drying method. *Archives of Pharmacol Research* 2010;33:1967-73. doi: 10.1007/s12272-010-1212-3
108. Reddy YD, Dhachinamoorthi D, Ch K. Formulation and in vitro evaluation of antineoplastic drug loaded nanoparticles as drug delivery system. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2013;7:1592-604. doi: 10.15415/ajptrm.22011
109. Naskar S, Sharma S, Kuotsu K. Chitosan-based nanoparticles: An overview of biomedical applications and its preparation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2019;49:66-81. doi: 10.1016/j.jddst.2018.10.022
110. Luque-Alcaraz AG, Lizardi-Mendoza J, Goycoolea F, Higuera-Ciapara I, Argüelles-Monal W. Preparation of chitosan nanoparticles by nanoprecipitation and their ability as a drug nanocarrier. *RSC Advances* 2016;6:59250-6. doi: 10.1039/C6RA06563E
111. Pileni M. Reverse micelles used as templates: a new understanding in nanocrystal growth. *Journal of Experimental Nanoscience* 2006;1:13-27. doi: 10.1080/17458080500462075
112. Melo E, Aires-Barros M, Cabral J. Reverse Micelles and Protein Biotechnology 2001. doi: 10.1016/S1387-2656(01)07034-X
113. Banerjee T, Mitra S, Singh AK, Sharma RK, Maitra A. Preparation, characterization and biodistribution of ultrafine chitosan nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics* 2002;243:93-105. doi: 10.1016/S0378-5173(02)00267-3
114. Mitra S, Gaur U, Ghosh P, Maitra A. Tumour targeted delivery of encapsulated dextran-doxorubicin conjugate using chitosan nanoparticles as carrier. *Journal of Controlled Release* 2001;74:317-23. doi: 10.1016/S0168-3659(01)00342-x
115. Kafshgari MH, Khorram M, Mansouri M, Samimi A, Osfour S. Preparation of alginate and chitosan nanoparticles using a new reverse micellar system. *Iranian Polymer Journal* 2012;21:99-107. doi: 10.1007/s13726-011-0010-1
116. Alonso MJ. Nanoparticulate drug carrier technology. Microparticulate systems for the delivery of proteins and vaccines: CRC Press;2020.p.203-42. doi: 9781003067542
117. Janes K, Calvo P, Alonso M. Polysaccharide colloidal particles as delivery systems for macromolecules. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2001;47:83-97. doi: 10.1016/S0169-409X(00)00123-X
118. Poncelet D. Microencapsulation: fundamentals, methods and applications. *Surface chemistry in biomedical and environmental science*: Springer; 2006.p.23-34. doi: 10.1007/1-4020-4741-X_3
119. Mao H-Q, Roy K, Truong-Le VL, Janes KA, Lin KY, Wang Y, et al. Chitosan-DNA nanoparticles as gene carriers: synthesis, characterization and transfection efficiency. *Journal of Controlled Release* 2001;70:399-421. doi: 10.1016/S0168-3659(00)00361-8
120. Borges O, Borchard G, Verhoef JC, de Sousa A, Junginger HE. Preparation of coated nanoparticles for a new mucosal vaccine delivery system. *International Journal of Pharmaceutics* 2005;299:155-66. doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.04.037
121. Atyabi F, Talaie F, Dinarvand R. Thiolated chitosan nanoparticles as an oral delivery system for amikacin: in vitro and ex vivo evaluations. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 2009;9:4593-603. doi: 10.1166/jnn.2009.1090
122. Agnihotri SA, Aminabhavi TM. Chitosan nanoparticles for prolonged delivery of timolol maleate. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2007;33:1254-62. doi: 10.1080/03639040701384942
123. Sajeesh S, Sharma CP. Cyclodextrin-insulin complex encapsulated polymethacrylic acid based nanoparticles for oral insulin delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 2006;325:147-54. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.06.019
124. Sajeesh S, Sharma CP. Novel pH responsive polymethacrylic acid-chitosan-polyethylene glycol nanoparticles for oral peptide delivery. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials* 2006;76:298-305. doi: 10.1002/jbm.b.30372
125. El-Shabouri MH. Positively charged nanoparticles for improving the oral bioavailability of cyclosporin-A. *International Journal of Pharmaceutics* 2002;249:101-8. doi: 10.1016/S0378-5173(02)00461-1
126. Palacio J, Agudelo NA, Lopez BL. PEGylation of PLA nanoparticles to improve mucus-penetration and colloidal stability for oral delivery systems. *Current Opinion in Chemical Engineering*. 20. doi: 10.1016/j.coche.2015.11.006
127. Sailaja AK, Amareshwar P, Chakravarty P. Chitosan nanoparticles as a drug delivery system. *Res J Pharm Biol Chem Sci* 2010;1:474-84. doi: 10.37285/ijpsn.2.2.4
128. Schipper NG, Vårum KM, Stenberg P, Ocklind G, Lennernäs H, Artursson P. Chitosans as absorption enhancers of poorly absorbable drugs: 3: Influence of mucus on absorption enhancement. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 1999;8:335-43. doi: 10.1016/S0928-0987(99)00032-9
129. Barbieri S, Buttini F, Rossi A, Bettini R, Colombo P, Ponchel G, et al. Ex vivo permeation of tamoxifen and its 4-OH metabolite through rat intestine from lecithin/chitosan nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics* 2015;491:99-104. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.06.021
130. Gao P, Xia G, Bao Z, Feng C, Cheng X, Kong M, et al. Chitosan based nanoparticles as protein carriers for efficient oral antigen delivery. *International Journal of Biological Macromolecules* 2016;91:716-23. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.06.015
131. Caprifico AE, Polycarpou E, Foot PJ, Calabrese G. Fluorescein isothiocyanate chitosan nanoparticles in oral drug delivery studies. *Trends in Pharmacological Sciences* 2020;41:686-9. doi: 10.1016/j.tips.2020.07.005
132. Bansal V, Sharma PK, Sharma N, Pal OP, Malviya R. Applications of chitosan and chitosan derivatives in drug delivery. *Advances in Biological Research* 2011;5:28-37. doi: 10.1248/cpb.58.1423
133. Safdar R, Omar AA, Arunagiri A, Regupathi I, Thanabalan M. Potential of Chitosan and its derivatives for controlled drug release applications-A review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2019;49:642-59. doi: 10.1016/j.jddst.2018.10.020
134. Liang J, Yan H, Puligundla P, Gao X, Zhou Y, Wan X. Applications of chitosan nanoparticles to enhance absorption and bioavailability of tea polyphenols: A review. *Food Hydrocolloids* 2017;69:286-92. doi: 10.1016/j.foodhyd.2017.01.041

135. Wang J, Chin D, Poon C, Mancino V, Pham J, Li H, et al. Oral delivery of metformin by chitosan nanoparticles for polycystic kidney disease. *Journal of Controlled Release* 2021;329:1198-209. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.10.047
136. Kaur A, Kumar P, Kaur L, Sharma R, Kush P. Thiolated chitosan nanoparticles for augmented oral bioavailability of gemcitabine: Preparation, optimization, in vitro and in vivo study. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2021;61:102169. doi: 10.1016/j.jddst.2020.102169
137. Shi Y, Yin M, Song Y, Wang T, Guo S, Zhang X, et al. Oral delivery of liraglutide-loaded Poly-N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide/chitosan nanoparticles: Preparation, characterization, and pharmacokinetics. *Journal of Biomaterials Applications* 2021;35:754-61. doi: 10.1177/0885328220947889
138. Zhu Y, Gu Z, Liao Y, Li S, Xue Y, Firempong MA, et al. Improved intestinal absorption and oral bioavailability of astaxanthin using poly (ethylene glycol)-graft-chitosan nanoparticles: preparation, in vitro evaluation, and pharmacokinetics in rats. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 2021. doi: 10.1002/jsfa.11435
139. Sethi A, Ahmad M, Huma T, Ahmad W. Pharmacokinetic variables of medium molecular weight cross linked chitosan nanoparticles to enhance the bioavailability of 5-fluorouracil and reduce the acute oral toxicity. *Drug Delivery* 2021;28:1569-84. doi: 10.1080/10717544.2021.1944398
140. Telange DR, Jain SP, Pethe AM, Kharkar PS, Rarokar NR. Use of combined nanocarrier system based on chitosan nanoparticles and phospholipids complex for improved delivery of ferulic acid. *International Journal of Biological Macromolecules* 2021;171:288-307. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.12.211
141. Antonio E, Junior OdRA, Marcano RGDJV, Diedrich C, da Silva Santos J, Machado CS, et al. Chitosan modified poly (lactic acid) nanoparticles increased the ursolic acid oral bioavailability. *International Journal of Biological Macromolecules* 2021;172:133-42. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.01.041
142. Rahat I, Rizwanullah M, Gilani SJ, Bin-Jumah MN, Imam SS, Kala C, et al. Thymoquinone loaded chitosan-Solid lipid nanoparticles: Formulation optimization to oral bioavailability study. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2021;64:102565. doi: 10.1016/j.jddst.2021.102565
143. Lari AS, Zahedi P, Ghourchian H, Khatibi A. Microfluidic-based synthesized carboxymethyl chitosan nanoparticles containing metformin for diabetes therapy: In vitro and in vivo assessments. *Carbohydrate Polymers* 2021;261:117889. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.117889
144. Liu E, Zhao S, Li X, Meng X, Liu B. Preparation, characterization of PLGA/chitosan nanoparticles as a delivery system for controlled release of DHA. *International Journal of Biological Macromolecules* 2021;185:782-91. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.06.190
145. El-Shahawy AA, Elnagar N, Zohery M, Abd Elhafeez MS, El-Dek S. Smart nanocarrier-based chitosan@ silica coated carbon nanotubes composite for breast cancer treatment approach. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials* 2021:1-13. doi: 10.1080/00914037.2021.1925277
146. Feng Q-P, Zhu Y-T, Yuan Y-Z, Li W-J, Yu H-H, Hu M-Y, et al. Oral administration co-delivery nanoparticles of docetaxel and bevacizumab for improving intestinal absorption and enhancing anticancer activity. *Materials Science and Engineering: C* 2021;124:112039. doi: 10.1016/j.msec.2021.112039
147. Sorasithiyankam FN, Muangnoi C, Rojsitthisak P, Rojsitthisak P. Chitosan-alginate nanoparticles as effective oral carriers to improve the stability, bioavailability, and cytotoxicity of curcumin diethyl disuccinate. *Carbohydrate Polymers* 2021;256:117426. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.117426
148. Rahat I, Imam SS, Rizwanullah M, Alshehri S, Asif M, Kala C, et al. Thymoquinone-entrapped chitosan-modified nanoparticles: formulation optimization to preclinical bioavailability assessments. *Drug Delivery* 2021;28:973-84. doi: 10.1080/10717544.2021.1927245
149. Xiong W, Xiong SH, Chen QL, Linghu KG, Zhao GD, Chu JM, et al. Brij-functionalized chitosan nanocarrier system enhances the intestinal permeability of P-glycoprotein substrate-like drugs. *Carbohydrate Polymers* 2021;266:118112. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118112
150. Zhang Y-W, Tu L-L, Tang Z, Wang Q, Zheng G-L, Yin L-N. pH-sensitive chitosan-deoxycholic acid/alginate nanoparticles for oral insulin delivery. *Pharmaceutical Development and Technology* 2021;26:943-52. doi: 10.1080/10837450.2021.1966036
151. Wei W, Behloul N, Wang W, Baha S, Liu Z, Shi R, et al. Chitosan nanoparticles loaded with truncated ORF2 protein as an oral vaccine candidate against hepatitis E. *Macromolecular Bioscience* 2021;21:2000375. doi: 10.1002/mabi.202000375
152. Hafizi T, Shahriari MH, Abdouss M, Kahdestani SA. Synthesis and characterization of vancomycin-loaded chitosan nanoparticles for drug delivery 2021. doi: 10.1007/s00289-022-04237-8



Chitosan and Chitosan Nanoparticles Applications in Oral Drug Delivery

Maral Mahboubi Kancha (M.Sc.)^{1,3}, Hamid Vahedi (M.D.)², Mohsen Mehrabi (Ph.D.)^{3*}

1- Student Research Committee, School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

2- Clinical Research Development Unit, Imam Hosein Hospital, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

3- Dept. of Medical Nanotechnology, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

Received: 30 June 2022, Accepted: 31 October 2023

Abstract:

Currently, one of the most common ways to use the drug is to take it orally. It is easier and less painful than other common methods, such as intravenous or intramuscular injections. However, the effectiveness of drugs in these conditions is very limited due to poor pharmacokinetic behaviors and the sensitive structures of the drug molecules. Therefore, drugs need to be protected along the way to reach the drug delivery destination. It is important to design nanocarriers that are resistant to the acidic fluid of the stomach while changes in the intestinal fluid due to the environment of the gastrointestinal tract, such as the significant difference in the pH of the gastric and intestines.

Chitosan (CS), a cationic polysaccharide, has received widespread attention due to its inherent mucosal adhesion properties, modulation of epithelial tight junction integrity, biocompatibility, biodegradability, improved stability, low toxicity, simple and gentle preparation methods, and various drug delivery solutions. Chitosan nanoparticles are prepared and characterized by different techniques. In addition, chitosan derivatives such as thiolated and carboxylated chitosan have been investigated to increase the effectiveness of oral drug absorption, effective dose control, and reduced side effects.

Moreover, the synthesis of chitosan nanoparticles, different synthesis methods, their widespread applications as oral drug delivery carriers, and their effects on drug delivery were investigated. This study aims to further development of these nanoparticles as effective therapeutic and diagnostic carriers in the future.

Keywords: Chitosan, Nanoparticles, Oral drug delivery.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: M. Mehrabi, Email: mm.nanotech@gmail.com

Citation: Mahboubi Kancha M, Vahedi H, Mehrabi M. Chitosan and chitosan nanoparticles applications in oral drug delivery. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2023;18(3):46-61.

