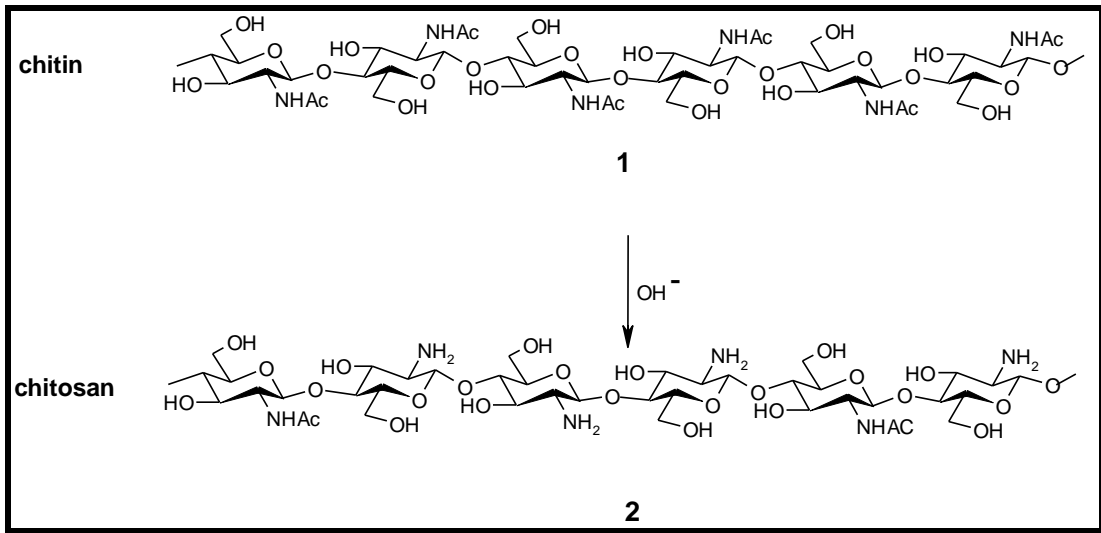


الفصل الأول

المقدمة

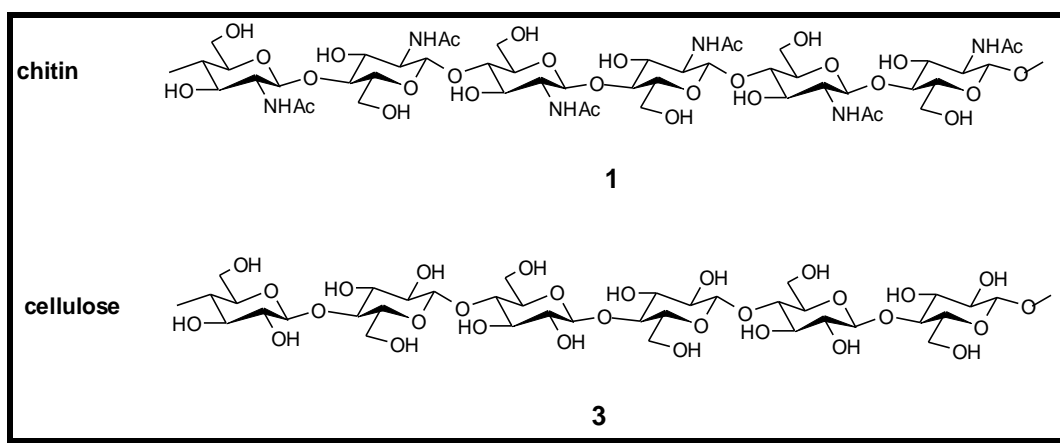
1.1. مصدر الكيتوزان

الكيتوزان من البولييمرات المهمة التي وجدت مجالاً واسعاً في التطبيقات العملية بسبب التشكيلة الواسعة لمشتقاته المختلفة والمتوفرة والتي يمكن توفيرها . يعد الكيتوزان من أهم مشتقات الكيتين الذي يوجد في قشور الجمبري (1,2) وكذلك في جدر خلايا بعض الفطريات (zygomy cells) (3,4) مثل جدار الخلايا النامية لفطر الخميرة (*c.neoformans*) (3). يمكن الحصول من الكيتين (1) على الكيتوزان (2) عن طريق نزع الأستلة للكيتين (3,4) حسب المعادلة (1-1) .



معادلة (1.1)

ويشبه الكيتين السكريات المتعددة مثل السليلوز في تركيبه الكيميائي إلا أن مجموعة الهيدروكسيل الموجودة على ذرة الكربون C-2 في السليلوز قد استبدلت بمجموعة أسيتاميد ($-NH-CO-CH_3$) في الكيتين كما هو موضح بالشكل (1-1) الذي يوضح التركيب الكيميائي لكل من الكيتين والسيليلوز (1). وبالرغم من التشابه الكبير بين كل منهما إلا أن هناك اختلافات عديدة في صفات كل منهما ترجع إلى وجود مجموعة الأسيتاميد الموجودة في المونمر 2-acetamido-2-deoxy- β -d-glucose .



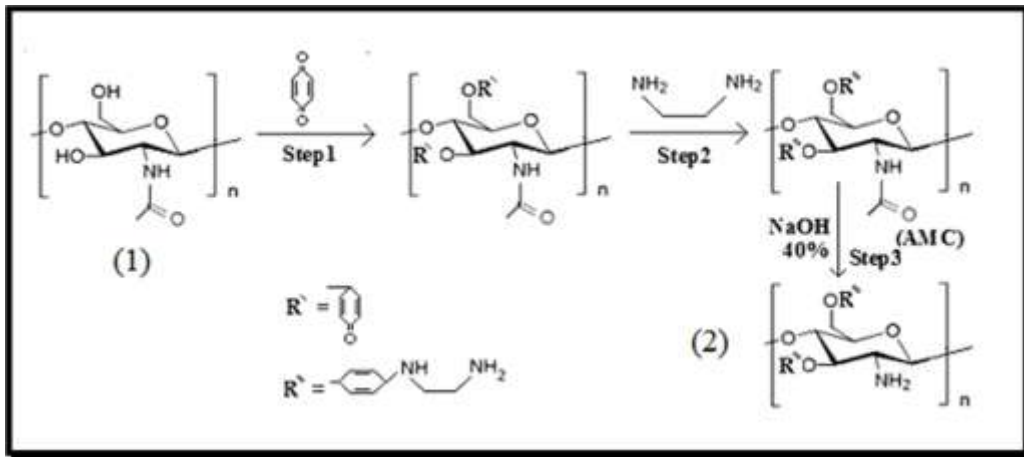
شكل (1.1): التركيب الكيميائي للكيتين والسيليلوز

أما الكيتوزان فهو عبارة عن بوليمر خطي مكون من وحدات 2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose مرتبطة فيما بينها عن طريق رابطة جليكوزيدية من النوع (1-4) . ويعتبر الكيتوزان أكثر تنوعاً من السليلوز بسبب احتوائه على مجموعة الأمين (NH_2) والتي تزيد من نشاطه (5,6) مما أثار انتباه الكثيرين للكيتوزان فهو معروف بأنه مادة لها تأثير كبير في امتصاص المعادن بمجموعات الأمين الموجودة على سلسلة الكيتوزان . وبمقارنته بالكيتين أمكن ملاحظة أن قدرته على تكوين معقدات وكذلك إمتزاز المعادن أعلى منهما في الكيتين لإحتوائه على مجموعات الأمين الوظيفية (7).

ويعد الكيتوزان مفيد جداً في تطبيقات عديدة نظراً لتألفه مع الأوساط المائية لطبيعته المحبة للماء (hydrophilicity) كما أنه متوافق حيويًا مع الجسم الحي ويتحلل بالبكتيريا وله نشاط حيوي متعدد فهو مضاد للبكتيريا (7,8) ومضاد للأورام (8) كما يظهر نشاطاً ضد البكتيريا في الأوساط الحمضية إذ أنه قليل الذوبان في الماء ذي الحموضة الضعيفة عند $\text{pH} \leq 6.5$ (8) وما زالت الجهود متنوعة ومستمرة لتحسين خواص الكيتوزان وإيجاد تحويلات جديدة له لتوسيع مجالات تطبيقاته .

1.2. تحضير الكيتوزان

يتم تحضير الكيتوزان من الكيتين عن طريق التحلل المائي للكيتين بنزع مجموعات الأستيل في وسط قاعدي ولكن يمكن تحويل الكيتوزان عن طريق التحكم في درجة الأستلة في الكيتوزان الناتج حتى يمكن الحصول على كيتوزان بخصائص متميزة إذ يصبح قابلاً للذوبان في الوسط المائي الحمضي عندما تصل درجة الأستلة للكيتين إلى 50% وعندئذ يسمى كيتوزان⁽⁹⁾. ويمكن تحضير الكيتوزان المؤمين من الكيتين على ثلاثة مراحل كما بالمخطط (1-1) وهي:



مخطط (1.1): مراحل تحضير الكيتوزان المؤمين من الكيتين

أ . تنشيط الكيتين (Chitin Activation) (Step 1)

تتشر كمية من الكيتين في ماء مقطر ويضاف إليه كمية مناسبة من بارا-بنزوكينون (p-benzoquinone, PBO) ويذاب ثم يقلب لمدة 6 ساعات . بعد ذلك ينشر الكيتين المنشط ويغسل بالماء المقطر ثم يجفف .

ب . أمينة الكيتين (Chitin amination) (Step 2)

ينشر الكيتين المنشط في كمية مناسبة من الماء المقطر ثم يضاف إيثيلين داي أمين ويقلب لمدة 6 ساعات . ينشر الكيتين المؤمين بعد ذلك ويغسل بماء مقطر ثم يجفف .

ج . نزع الأسيتيل من الكيتين المؤمين (Aminated Chitin Deacetylation) (Step 3)

يعالج مشتق الكيتين المؤمين بمحلول مائي من NaOH عند 120°C – 150°C لمدة ستة ساعات ويعطي الكيتوزان المؤمين وينشر ويغسل بماء مقطر حيث يكون له نشاط مضاد للبكتيريا أفضل من الكيتوزان الحر وبزيادة إدخال مجموعات الأمين تزداد درجة نزع الأسيتيل حيث يحضر الكيتوزان المحور كيميائياً ذو النشاط المضاد للبكتيريا بإدخال مجموعات الأمين للسلسلة الأساسية للكيتين باستخدام بارابنزوكينون كعامل تنشيط وإيثيلين داي أمين كمصدر لمجموعة الأمين ⁽⁹⁾ .

1.3. خصائص الكيتوزان

يعتبر الكيتين والكيتوزان مواد مناسبة وفعالة لأنها بوليمرات طبيعية⁽¹⁾ وهي سكريات أمينية مفيدة نتيجة عدم سميتها وخواصها الإمتزازية^(1,10) وتأثرها بالتحليل الإنزيمي⁽¹¹⁾. تذكر الأبحاث الأساسية أنه عن طريق التحكم في درجة أستلة الكيتين يمكن تحضير الكيتوزان بأوزان جزيئية مختلفة⁽²⁾.

كما أن للكيتوزان دور بارز وعظيم في المجالات الصيدلانية والطبيعية⁽¹²⁻¹⁴⁾ وله طبيعة إلتصاق بالمكونات الحيوية نتيجة نشوء تأثيرات كهروستاتيكية مع المجموعات الفعالة الموجودة في الأنسجة المخاطية وهذا ما أشار إليه عدد من الباحثين^(12,15).

1.3.1. الخواص الفيزيائية والكيميائية للكيتوزان

تضفي مجموعات الأمين الأولية خواصاً مهمة للكيتوزان فعندما تكون pH منخفضة فإن بروتونات مجموعات الأمين تجعل من الكيتوزان بوليمر إلكتروليتي موجب يفيد في تحضير أفلام ذات طبقات متعددة أو كبسولات. عند قيم pH عالية فإن بروتونات مجموعات الأمين لا تجعل الكيتوزان يحث على إنتقال كاتيونات ذائبة من البولي إلكتروليت الذائب إلى البوليمر غير الذائب⁽¹⁶⁾.

كما أن حبيبات الكيتوزان النانوية (Chitosan nanoparticles) لها تأثير مضاد للفيروسات وتحمل الكاتيونات لتحرير البروتين والبيبتيدات والبلازما (oligonucleotide)⁽¹²⁾ وكما أن الكيتوزان من المركبات الكيميائية الكاتيونية فإن له القدرة على إفراز الجينات مع DNA وذلك عن طريق تكوين متراكب بين الشحنة الموجبة في الكيتوزان والشحنة السالبة في DNA كما أن بوليمرات DNA التي بها مركبات كيميائية كاتيونية تعد أكثر استقراراً من تلك التي تتضمن ليبيدات كاتيونية حيث أن المركبات الكيميائية

الكاتيونية لها القدرة على تكثيف DNA أكثر من الليبيدات وكما أن DNA المحمل على حبيبات ميكروئية من الكيتوزان يكون مستقراً أثناء التخزين (17).

من المعروف أن الكيتوزان ليس له إنتقائية لتكوين معقدات مع أيونات المعادن المختلفة ولكنه يكون عشوائي فمثلاً لا يكون مترابك (complex) مع الحديد لكن بإضافة مادة عضوية له مثل البوليمرات الحيوية وبعض الليجندات العضوية فإنه يصبح له القدرة على انتقاء أيونات المعادن وبذلك يصبح إنتقائياً فينتقي مثلاً أيونات معدنية من وسط ما دون غيرها (18) .

يمتاز الكيتوزان بأنه مرشح مثالي لنقل الدواء ونقل الجينات في DNA لأن له خواص إلتصاق مع البروتينات في الأمعاء (الجهاز الهضمي) (19) ونفاذية عالية وتحكم في تحرير الدواء مما زاد من فوائده بخلطه بالأدوية ليسهل إبتلاعها (20). كما أن الشحنة الموجبة للكيتوزان المكتسبة من الوسط الحامضي الموجود في الجهاز الهضمي تكون مترابكات بولي إلكتروليتة (polyelectrolyte) مع الشحنة السالبة لبلازما DNA (19) .

ومن الكيتوزان ما يشبه البوليمرات الشجرية (Chitosan- dendrimer hybrid) ويكون أذرع مع رباعي إيثيلين جلايكول وتتنوع المجموعات الوظيفية مثل السكريات والدهون والبيبتيدات وسطوحها الشجرية (dendrimer) وتتميز بأنها متوافقة حيويًا كما أنه يمكن تطبيق كيمياء الضيف والمضيف (host-guest chemistry) على الكيتوزان باعتباره مادة لها الرغبة في احتضان مواد أخرى داخلها دون تفاعل كيميائي ولكن مجرد تآلف وليست روابط أيونية بل من الممكن أن تكون بالقطبية فقط (21) . كما أن الأسفنجيات والمساحيق والألياف يمكن أن نحصل عليها باستعادة الكيتوزان أو مشتقاته من المحاليل (22) .

أيضاً فان للكيروزان تطبيقات في هندسة الأغشية (5,23) لأنه يشبه تركيب جلوكوز أمينول جلايكان (glucosaminoglycan, GAG) وكذلك تحلله الإنزيمي في الجسم حيث أن الكيتوزان سكر عديد خطي مثل (1-4)-linked-D-glucosamine و acetyl-D-glucosamine المشتق من الكيتين الذي يوجد في الهيكل الخارجي للمفصليات (5) . ويستخدم الكيتوزان مع الألبينات لتحسين خواص إنزيم tyrosinase بزيادة فترة عمره حيث يقلل من تفككه ويزيد من نشاطه لفترة أطول (24) .

يعتبر السيليلوز بوليمر متشابه (homopolymer) في وحداته البنائية بينما يعتبر الكيتين والكيروزان من البوليمرات المشاركة (copolymer) وقد كان جلايكل الكيتين أول مشتق من الناحية العملية أما المشتقات الأخرى وتطبيقاتها فإنها مبينة في الجدول (1-1) (1).

يتحلل الكيتوزان حيويًا بإنزيمات الجسم ولا يحتاج الجسم للتخلص منه بعد عملية تجديد الأغشية حيث يتم تحضير عدد من أفلام الكيتوزان بإضافات عديدة لمحلول كيتوزان في حمض الخليك مثل الجليسرول وحمض الأوليك والتي أظهرت خواصاً فيزيائية مختلفة حيث أظهر فيلم الكيتوزان بالجليسرول مطاطية عالية عن باقي الأفلام (25).

أيضاً تم اختبار تأثير pH في وجود الكيتوزان على خواص مستحلب الزيت في الماء المحتوي على قطرات دهون مغطاة بطبقة من بيتا-لاكتوجلوبولين فيتمز جزئ الكيتوزان على المناطق السالبة الشحنة من سطح البروتين المغطي للقطرات وبذلك تزيد شبكة الشحنة الموجبة على القطرات وتتكون شحنة عالية ويزداد نسبياً سمك البروتين عديد التسكر حول القطرات مما يزيد الجهد الكهربائي والتنافر بينهم الأمر الذي يؤدي إلى ثبات البروتين المغطي لقطرات الدهون والتي تفيد في الإستخدامات الغذائية

للطعام والصناعة والصيدلة (26) وعند قياس حرارة إمتزاز وتحرر الماء من الكيتوزان وتوليفاته مع هيدروكسي بروبيل سيليلولوز (Hydroxypropylcellulose) وجد أنها كانت متطابقة (27) .

جدول (1.1): مشتقات الكيتين وتطبيقاته

المشتقات	الأمثلة	التطبيقات
<i>N</i> -Acyl Chitosans	<ul style="list-style-type: none"> Formyl, acetyl, propionyl, butyryl, lauroyl, hexanoyl, octanoyl, decanoyl, dodecanoyl, tetradecanoyl, stearoyl, benzoyl, myristoyl, succinyl, palmitoyl, monochloroacetyl, dichloroacetyl, trifluoroacetyl, carbamoyl, acetoxybenzoyl 	الأقمشة والأغشية والمواد الطبية
<i>N</i> -Carboxyalkyl (aryl) Chitosans	<ul style="list-style-type: none"> <i>N</i>-Carboxybenzyl, glycine-glucan (<i>N</i>-carboxymethyl chitosan), alanine glucan, phenyl alanine glucan, tyrosine glucan, serine glucan, glutamic acid glucan, methionine glucan, leucine glucan 	أوساط كروماتوجرافية وتجميع أيونات المعادن
<i>o</i> -Carboxyalkyl Chitosans	<ul style="list-style-type: none"> <i>o</i>-Carboxymethyl, crosslinked-<i>o</i>-carboxymethyl 	المناخل الجزيئية ومواد رافعة للزوجة وتجميع أيونات المعادن
Metal ion chelates	<ul style="list-style-type: none"> Palladium, copper, silver, iodine 	حفازات - تصوير - منتجات صحية - مبيدات حشرية
Semi-synthetic resins of Chitosan	<ul style="list-style-type: none"> Copolymer of chitosan with methyl methacrylate, polyurea, urethane, poly(amideester), acrylamide-maleic anhydride 	الأقمشة

Natural polysaccharide complexes, miscellaneous	<ul style="list-style-type: none"> • Chitosan glucans from various organisms • Alkyl chitin, benzyl chitin, Hydroxy butyl chitin, cyanoethyl Chitosan, Hydroxy ethyl glycol Chitosan, Glutaraldehyde Chitosan, Linoelic acid-Chitosan complex • Uracylchitosan, theophylline chitosan, adenine-Chitosan, Chitosan salts of acid polysaccharides, • Chitosan streptomycin, 2-amido-2,6-diaminoheptanoic acid Chitosan 	<p>تلبد الدقائق المترسبة وتجميع أيونات المعادن وتنقية إنزيم السيرين - إزالة الأملاح بالترشيح وفرز بالانتشار الغشائي وأغشية عازلة أغشية خاصة لعلم الإنزيمات وتثبيت الأنزيمات ومواد مضافة للطعام ومضادة للكوليسترول</p>
---	--	---

1.3.2. ذوبانية الكيتوزان

يدوب الكيتوزان في المحاليل الحمضية القابلة للإمتزاج بالميثانول (6) ولا تعتمد ذائبته فقط على درجة الأستلة وإنما على توزيع مجموعات الأسيتيل وعلى طول السلسلة الأساسية للكيتوزان والوزن الجزيئي . وتعتمد الذائبية أيضاً على التركيز الأيوني وتأثير الطرد الملحي (salting out) الذي لوحظ بزيادة HCl . من الممكن كذلك تحضير أشكال كلورال هيدرات من الكيتوزان التي وجد أنها تذوب مباشرة في المحلول الحامضي مع $pK = 6 \pm 0.1$ عندما فصلت أشكال كلورال هيدرات أستات الكيتوزان . وتختبر قابلية ذوبان الكيتوزان عادة في حمض الخليك بتدوينه في محلول 1% من حمض الخليك في الماء حيث تعتمد كمية الحامض المطلوبة على كمية الكيتوزان التي ستذوب فيه حيث يعادل تركيز البروتونات المطلوبة وحدات الأمين (NH_2) الموجودة . من المهم أيضاً أخذ الروابط الهيدرجينية الموجودة بين مجموعات OH في الاعتبار ودور التركيب الميكروئي للبوليمر الذي يظهر بشكل واضح عندما تحدث إعادة أستلة للكيتين الذي نزعته منه مجموعات الأسيتيل كاملة. وقد كان من الصعب قديماً التحكم بنسبة درجة الأستلة والتركيز الأيوني و pH وطبيعة الحمض المستعمل لمنح البروتونات (protonation) وتوزيع مجموعات الأسيتيل على طول السلسلة وكذلك ظروف الفصل والتجفيف لعديد السكر (2) .

ودائماً ما يتم البحث عن طريقة لتحسين ذائبية الكيتوزان دون تقليل نشاطه الحيوي وذلك من خلال تفاعل مثل الألكلة تحت ظروف متوسطة بإدخال مجموعة ألكيل مثل isobutyl على ذرة N و O في الكيتوزان ليكون isobutyl Chitosan الذي يكون له ذائبية في المحاليل المتعادلة ويساعد على تلك الذائبية صغر البلورات الناتجة (28). من المعروف كما ذكرنا آنفاً أن الكيتوزان لا يذوب في الأوساط المتعادلة أو القاعدية ولكن يمكن أن يذوب فقط في وجود كمية قليلة من أحماض عضوية محددة مثل أحماض الفورميك والأسيتيك والبروبيونيك واللاكتيك والستريك والسكسينك بالإضافة الى العديد من المذيبات غير العضوية التي تحتوي على أحماض الهيدروكلوريك (HCl) والنتريك (HNO₃) والفوسفوريك (H₃PO₃) (29). فانخفاض ذوبان الكيتوزان كان وما يزال عائقاً أمام استخدامه كناقل وبالتالي فان تحسين ذوبان الكيتوزان في الماء يعد شرطاً هاماً لإمكانية استخدامه كناقل . ويمكن تحسين ذوبان الكيتوزان في الماء بأحد الأساليب التالية:

- تحويل مجموعة الأمين إلى مشتق الأمونيوم الرباعي (30-33) .
- إدخال مجموعة كربوكسي ميثيل على مجموعة الأمين (34,35) .
- تحويل مجموعة الأمين بعديد جلايكل الإيثيلين (PEGylation) (17) والذي يعتبر أكثر شيوعاً كما تشير إلى ذلك العديد من المراجع (36-39) .

يتحسن ذوبان الكيتوزان أيضاً بخفض الوزن الجزيئي (40) ويعتمد كذلك على درجة الأستلة وأساساً على التوزيع العشوائي لمجموعات الأستيل (41) كذلك إضفاء العشوائية المنتظمة على الكيتوزان تسبب تحسن ذوبانه في الماء (2) .

1.3.3. إعادة الأستلة

تعتمد الذوبانية والأسئلة للكيروزان كثيراً على درجة الأسئلة والوزن الجزيئي وكذلك على عشوائية التوزيع لمجموعات الأسئلة (41) ويزوب الكيتين المؤسئل في محلول مخفف من حمض الخليك والفورميك . ويتكون الكيتوزان بنزع كامل أو جزئي لمجموعات الأسئلة من الكيتين مع درجة مثالية من الأسئلة أقل من 0.35% (1) . تختلف صفات الكيتوزان حسب درجة الأسئلة له فمثلاً تعتبر درجة الأسئلة عاملاً مهماً في استخدام الكيتوزان كمادة تزيد من سرعة تفاعل تجديد كريات الدم البيضاء حيث لا تستجيب الكريات البيضاء للكيروزان المؤسئل لدرجة 90% أما الكيتوزان المؤسئل لدرجة 80% فإنه يحرض التفاعل الجيني في كريات الدم البيضاء بواسطة عوامل مثيرة (42) . وتتم إعادة أسئلة الكيتوزان بتفاعل الكيتوزان مع أندريد حمض الخليك ومع إطالة زمن التفاعل فإن درجة الأسئلة للكيروزان تزداد ولكن معدل الوزن الجزئي ينقص مع إطالة زمن التفاعل الذي يظهر على شكل خفة في اللون أكثر عن الكيتين أو الكيتوزان النقي لكن يكون أعلى من الكيتين الخام (43) . أيضاً فإن نشاط السكريات العديدة الدهنية (lipopolysaccharide, LPS) مع الكيتوزان في الشكل الكاتيوني ومشتقاته ينقص بزيادة درجة الأسئلة وكذلك ارتباط LPS مع الكيتوزان قد يزداد بعد إدخال بقية الأحماض الدهنية المختزلة لنهاية الكيتوزان (44) .

يتطلب تحديد درجة الأسئلة للكيروزان تقنيات مختلفة مثل تحليل العناصر والتفاعل الإنزيمي والتحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (IR) والرنين المغناطيسي (NMR) بنوعية البروتون H^1 -NMR للحالة السائلة و C^{13} -NMR للحالة الصلبة . ويمكن تعيين درجة الأسئلة بواسطة حل الكيتوزان الطبيعي في وجود زيادة صغيرة من HCl بناءً على قياس نسب الإتحاد العنصري للمركبات يليه معادلة مجموعات الأمين الرباعية (NH_3^+) بهيدروكسيد الصوديوم (NaOH) باستخدام دليل الفينول فيثالين أو مقياس

التوصيلية . تعتبر تقنية الرنين المغناطيسي (H^1NMR) في الوقت الحاضر هي التقنية الأكثر سهولة لقياس درجة استبدال الأستيل في العينات الذاتية (2) .

تتضمن عوامل الغسيل للأقمشة القطنية المؤثرة على MW و DS و pH الأولية لكاربوكسي ميثيل كيتوزان (carboxymethyl Chitosan, NOCCS) والتي تحضر لإزالة وفك الصبغات من تفاعل الصبغات على الأقمشة القطنية (45) .

1.3.4. الوزن الجزيئي للكيروزان

يتطلب تحديد الوزن الجزيئي (M.W) للكيروزان استخدام كروماتوجرافي السائل ذو الأداء العالي (HPLC) وكذلك يستخدم مبعثر الضوء (light scattering) وطريقة اللزوجة التي تعد طريقة سهلة وسريعة لتحديد الوزن الجزيئي (M.W) حيث يتم تعيين قيم α و K في معادلة Mark-Houwink التالية في محلول 0.1M من حمض الخليك وكذلك محلول 0.2M من NaCl حيث يمكن حساب اللزوجة الأصلية من المعادلة التالية :

$$[\eta] = 1.81 \times 10^{-3} M^{0.93}$$

من المعروف أن الكيتوزان ذو طبيعة مشحونة في المذيبات الحمضية ويميل لتكوين تجمعات ولذلك فهو يتطلب عناية عند تطبيق هذه الثوابت علاوة على ذلك يحول الكيتين إلى كيتوزان ذي وزن جزيئي أقل ويؤدي إلى تغيير في درجة الأستلة وبذلك يعدل توزيع الشحنة التي تؤثر على معدل التكتل حيث يتراوح معدل الوزن الجزيئي للكيتين بين 1.03×10^6 و 2.5×10^6 بينما ينخفض إلى المدى من 1×10^5 إلى 5×10^5 بعد تفاعل إعادة الأستلة (1,2) .

أيضاً تمت دراسة تفاعل الكيتوزان مع فوق أكسيد الهيدروجين في وسط متجانس وكذلك تأثير أيونات بعض المعادن مثل كلوريد النحاسيك وكبريتات الحديدك وثنائي إيثيلين داي أمين تترا أسيتات الصوديوم على تحلل الكيتوزان بالأكسدة بطريقة ميكانيكا الموائع (Rheology) حيث كانت التفاعلات تتم بوقت قصير وكذلك تم تحضير أوليجوميرات الكيتوزان بوزن جزيئي منخفض (46) .

1.3.5. تأثير pH على الكيتوزان

كلما زادت قيمة pH قلت نسبة ارتباط مجموعة NH_2 بالقلترالدهيد (GT) كما أن الكيتوزان يذوب في الأحماض المخففة المحتوية على بروتونات ترتبط بمجموعة الأمين (10) ومن أوجه ذوبان الكيتوزان التحول للحالة الجيلاتينية بزيادة pH (5) وبالتالي فإن نسبة انتفاخ البوليمر تعتمد على pH (47) ودرجة الحرارة مما يؤدي للحالة الهلامية مثل حالات الكيتوزان المطعم بعديد هيدروكسي بروبييل ميثاكريلات (PHPMA) وعديد فينيل الكحول (PVA) وعديد حمض الأكريليك (PAAC) والجيلاتين والتي تم تحضيرها للتحكم في نقل وإفراز الدواء (48) والذي يتأثر بزيادة درجة الإنتفاخ الناتج عن زيادة pH والتي تصل للحد الأدنى عند $22-25^\circ\text{C}$ عندما يصل الأس الهيدروجيني إلى 6, 7, pH (49) . يتكون الهيدروجل في حالة الكيتوزان عند 5, 6, pH أما في حالة الزانثان (Xanthan) فيتكون عند 4-6.8, pH في الأوساط الحامضية ولوحظ أيضاً أن الهيدروجل يعيق إطلاق المخدر في الأوساط المتعادلة والقلوية بصرف النظر عن القوة الأيونية للوسط (50) أي أن الهيدروجل له القدرة على حفظ الدواء (51) . يتسبب FeO(OH) في المحلول المائي عند pH عالية وذلك في وجود الكيتوزان بالإضافة إلى أن منحنى المعايرة قد أظهر فقد القصدير سواء بوجود أو غياب الحديد الثلاثي ويكون فصل راسب FeO(OH) على شكل حبيبات كروية من محلول يحتوي الحديد الثلاثي والكيتوزان . أيضاً فإن الراسب المرئي من FeO(OH) يمكن أن يظهر عندما يتسبب الكيتوزان من محاليل مائية عند $\text{pH} \approx 7$ كما أن دور الكيتوزان في هذا النظام هو منع

توليد معلق من FeO(OH) وبالتالي فإن التفاعل بين الحديد وأنيونات بوليمرية حيوية مختلفة مثل dextran sulfate, hyaluronate, heparin, chondroitin sulphate يمكن أن تلعب دوراً مهماً في تحديد التركيب النانوي لمواد التركيبات (composites) المحتوية على الحديد الثلاثي مع السكريات العديدة (18).

1.4. تحويرات الكيتوزان

حيث أن الكيتوزان والكيتين عرفا بأنهما بوليمرات حيوية وغير سامة ومتوافقة حيوياً وتنحل كذلك بالبكتريا فقد زاد الإهتمام بهما وتم استحداث طرق عديدة وجديدة لتحويرات مفيدة سنذكر بعضاً منها:

1.4.1. تفاعل ميلارد Maillard reaction

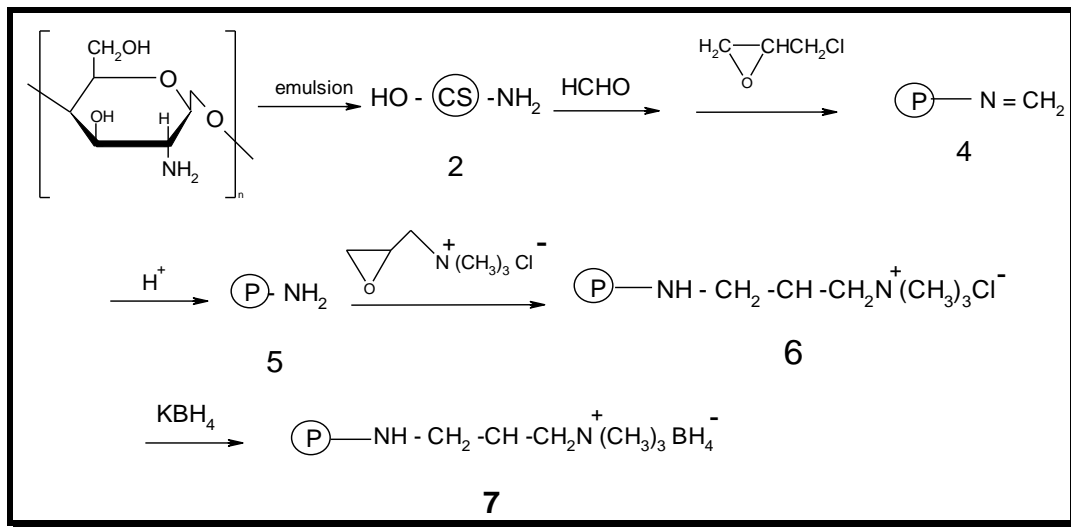
تفاعل ميلارد هو تفاعل كيميائي بين الحمض الأميني وسكر مختزل وغالباً ما يحتاج إلى حرارة حيث تتفاعل مجموعة الكربونيل النشطة في السكر مع مجموعة الأمين النيكولوفيلية في الحمض الأميني مكوناً مواد ذات روائح مميزة ويستخدم في صناعة مكسبات الرائحة حيث تتحدد الرائحة بنوع الحمض الأميني . وباستخدام تفاعل ميلارد يتفاعل 1% من الكيتوزان مع 2% سكر مختزل مثل الجلوكوز أو الجلوكوزامين بعد إذابته في حمض الخليك بتركيز 0.2M وعند $pH=6$ ودرجة حرارة $50^{\circ}C$ أو $70^{\circ}C$ لمدة 1-7 أيام .

وقد أشارت النتائج إلى أن مشتقات الكيتوزان كانت أكثر ذوبانية من الكيتوزان نفسه وكذلك ذوبانية الكيتوزان جلوكوزامين كانت أعلى من الكيتوزان جلوكوز حيث أن الكيتوزان جلوكوز أمين تبقى ذائبة حتى $pH=10$. أيضاً فإن درجة الأستلة لمشتقات الكيتوزان تقل بزيادة وقت التفاعل . أما بناء على الحساب باستخدام معادلة أرهينيوس وطاقة التنشيط لمشتقات الكيتوزان في المحلول المتعادل فإن درجة الأستلة تقل بزيادة مدى تفاعل ميلارد المتعلق بنقص السكر المستخدم (52) .

1.4.2. أمينة الكيتوزان

يعتبر الكيتوزان مهم ومفيد لاحتوائه على مجموعتي OH و NH_2 اللتين يمكن تحويرهما إلى المجموعات الفعالة المناسبة (53,54) بدلاً من تخليق بوليمر جديد . فمثلاً لاستخدام الكيتوزان كعامل مختزل

يجب أولاً تحميل أنيون البوروهيدريد (borohydride) على الكيتوزان كدعامة . ويوضح المخطط (1-2) تحضير الكيتوزان المدعم بالبوروهيدريد لاستخدامه كعامل مختزل بوليمري (53) والذي يتحول فيها الكيتوزان إلى حبيبات بطريقة الاستحلاب المعكوس حيث يتم حماية مجموعة الأمين باستعمال فورمالدهيد وبالتالي يتم الحصول على الراتنج 4 . بعد فك الحماية عن المجموعة المحمية نحصل على الراتنج 5 الذي يتفاعل مع (glycidyltrimethylammoniumchloride, GTMAC) ليكون بوليمر 6 محملاً بأيونات الأمونيوم الرباعية ونحصل على مبادل الكيتوزان المدعم بالبوروهيدريد (Chitosan-supported borohydride exchange resin, CBER) باستبدال الكلوريد ببوروهيدريد البوتاسيوم . ويستخدم هذا البوليمر الجديد 7 كعامل مختزل لمركبات الكربونيل إلى الكحولات المقابلة (53).



مخطط (1.2) : تحضير الكيتوزان المدعم ببوروهيدريد

1.4.3. ازدواج الكيتوزان مع N-nicotinoyl-L-or D-phenylalanine

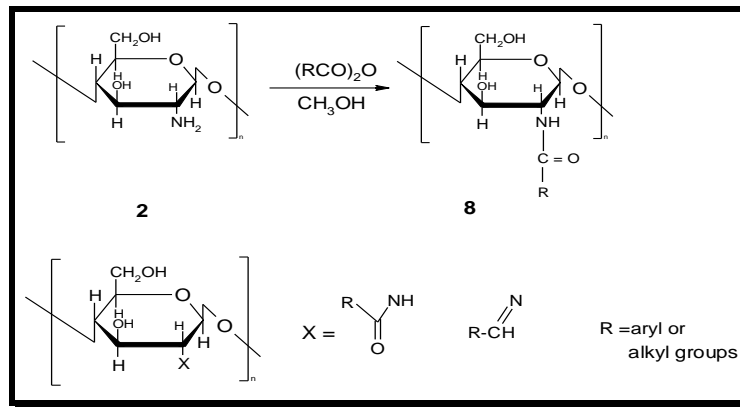
يؤدي ازدواج الكيتوزان مع N-nicotinoyl-L-or D-phenylalanine إلى ناتج باستبدال ضعيف أما التفاعل مع tritylchitosan فيكون فعال في المحلول ويحقق درجة عالية من الإستبدال وتتولد تراكييب داي

هيدرونيكوتين أميد مع المشتقات الرباعية والمختزلة للكيروزان . وتتكون أذرع فراغية (spacer arms) ويعطي المركب عند اختزاله أكثر من ناتج بينهم علاقة فراغية حيث توجد إنتقائية في التفاعل ويتحكم في تركيب الجزيء أذرع التوصيل . يمكن أن يعاد تنشيط البوليمرات المحتوية على عوامل مختزلة وتزداد الكفاءة لأربع مرات متتالية (55) . أيضاً يتم تحويل سطح ألياف الحرير باستخدام الأنهدريد لتطعيم عديد السكر على الكيروزان وتزيد قدرة الإلتصاق للحرير المطعم حيث تكون ذات قدرة صباغة عالية مقارنة بالحرير غير المطعم كما أنها مضادة للبكتيريا نتيجة صفات الكيروزان المضاد للبكتيريا وبالتالي فإنها تكسب ألياف الحرير المطعم بنفس الصفات (56) .

1.5. تحضير مشتقات الكيتوزان

1.5.1. تحضير N- أسيل كيتوزان

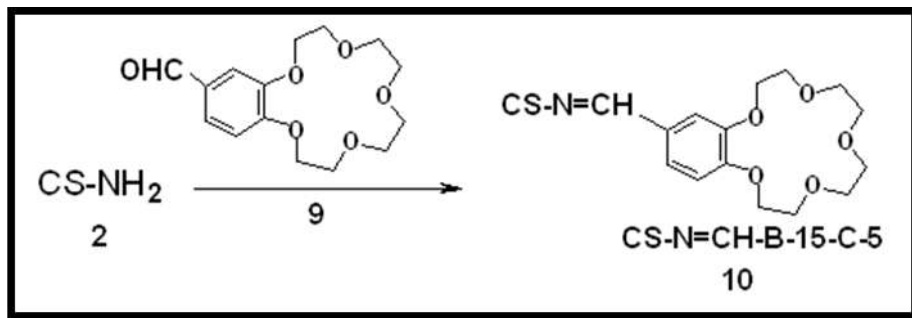
تعتبر مجموعة الأمين عند ذرة الكربون C-2 في وحدة بناء الكيتوزان أكثر نشاطاً تجاه الإلكتروليفيل من مجموعة الهيدروكسيل عند كل من ذرتي الكربون C-3، C-6 في amino-2-deoxy-D- glycoside. وبما أن الكيتوزان يذوب في المحاليل الحمضية والقابلة للإمتزاج بالميثانول فإن ذرة النتروجين في الكيتوزان تظهر إنتقائية في تلك المحاليل أثناء التفاعل مع الأحماض الكربوكسيلية والألدهيدات الأليفاتية والأروماتية لينتج مشتقات الأسيل (N-acyl) والألكايليدين (N-alkylidene) والأريليدين (N-arylidene) على التوالي كما في المعادلة (1-2) (6). أمكن تحضير ألياف ن- أسيل كيتوزان (8) بتحضير معلق (suspension) من ألياف الكيتوزان في الميثانول وإجراء تفاعل مع كميات محددة من أنهيدريدات أحماض الخليك والبروبيونيك والبيوتريك والهكسانويك كما بالمعادلة (1-2) عند ظروف معقولة من التقليل لإزالة فقاعات الهواء ودرجة حرارة 40°C. بعد غسل الألياف عدة مرات بالميثانول تجفف في الهواء ويمكن حساب درجة الاستبدال لمجموعة N-acyl من نسبة C/N والتي يمكن الحصول عليها من تحليل العناصر لمكونات البوليمر (57).



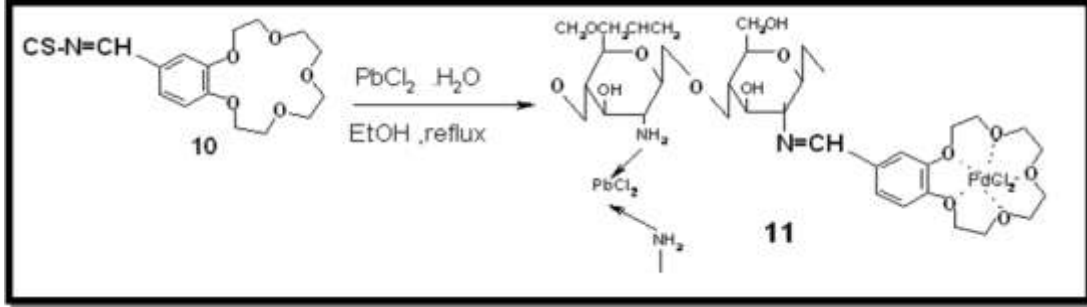
معادلة (1-2)

تكون الخواص الحرارية لألياف الكيتوزان ومشتقاته السابقة مثل خواص السيليلوز عادة لكنها لا تتصهر بل تتحلل عند درجات حرارة عالية و قد أظهر التحليل الحراري الوزني (TGA) لألياف الكيتوزان أنه ينحل حرارياً في المدى من 280°C وحتى 320°C أما ألياف N-acylchitosan فقد تظهر تحللاً حرارياً في المدى من 320°C إلى 400°C مما يدل على أن أسيلة ألياف الكيتوزان تؤدي إلى زيادة الثبات الحراري له ومن الشكل نجد أن طول سلسلة الأسيل في ألياف الكيتوزان تقلل من كمية الماء التي يمكن أن تحتويها الألياف وكذلك يسرت خروج الهيدروجين من الألياف أثناء المعالجة الحرارية نتيجة طبيعتها الساحبة للإلكترونات . تظهر قمة طاردة للحرارة عند المدى 280°C - 320°C في حالة ألياف الكيتوزان أما ألياف مشتق N-acylchitosan فتظهر قمة ماصة للحرارة عند 320°C - 390°C وتتنخفض بشدة مع طول سلسلة الأسيتيل مما يعكس زيادة درجة التبلور مع طول سلسلة الأسيتيل (57) .

تم بنجاح تحضير الكيتوزان بروابط عرضية مع 4'-formalbenzo-15-crown-5 (9) بتطعيم الكيتوزان بالمركب 9 حسب تفاعل تكوين قاعدة شيف بين NH₂ في 2 ومجموعة الألدheid في 9 كما في المعادلة (1-3) حيث يمتز كلوريد البلاديوم مكونا متراكب 11 كما في المعادلة (1-4) والذي يستخدم كحفاز في هدرجة α-phenylethanone اللاتماتلية عند درجة حرارة الغرفة ويعطي أربعة أضعاف الناتج بدون تغيير نشاط الحفز الضوئي (58) .



معادلة (1.3)



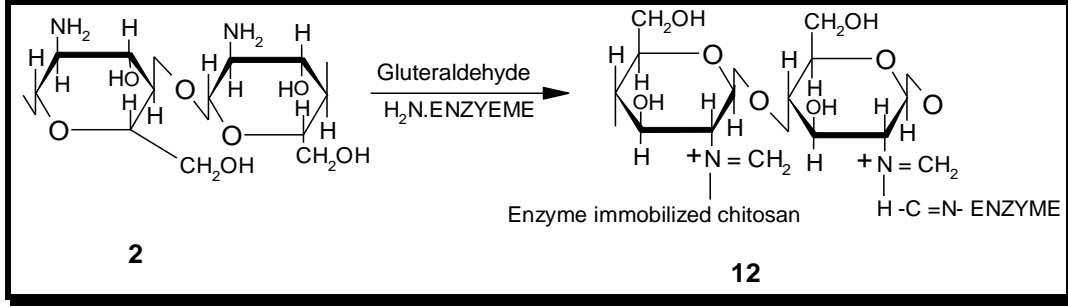
معادلة (1.4)

ولأول مرة تم تحضير مشتقات N-acylchitosan للدهون المشبعة التي تذوب في الماء في الوسط القاعدي والمحلول الحمضي وقد تم ذلك بناتج 45-72% وذلك بتسخين محلول 2% من ملح N بريونييل كيتوزان الصوديوم بينما تم ذلك بناتج 75-85% بمعالجة الكيتوزان بانهديد الحمض للدهون المشبعة في محلول 2% لمخلوط حمض الخليك-ميثانول (1:2) وقد كانت تلك الطريقة ملائمة أكثر من طريقة تحضير مشتقات الأسيل الجزئي للكيتوزان الذائب في الماء والمحلول القاعدي أو الحمضي (59).

1.5.2. تحضير حبيبات الكيتوزان

يمكن تحضير الكيتوزان على أشكال مختلفة ومتعددة منها شكل الحبيبات ويمكن معه أن يتم التحكم في مساحة السطح. أيضاً يمكن أن تحاط حبيبات الكيتوزان بالسليكا والتي تقوم بدورين هما سهولة الالتصاق بانزيم البكتينيز (Pectinase) وكذلك التحكم في حجم الحبيبات والتي يمكن أن تصل إلى المدى الميكروني أو النانوي على هيئة طبقات طبقة تلو الأخرى مع تحميل إنزيم البكتينيز. وتعتمد تغطية الكيتوزان بالسليكا على معالجة الناتج بالفلترالدهيد للثبات في الوسط القاعدي والحمضي (60) كما يتضح ذلك في المعادلة (1-5) والخاصة بتحضير المركب (12) على شكل حبيبات. ويمكن أيضاً أن يغطي

الكيتوزان بالسيلكا جل على شكل حبيبات (beads) ثم يتم تكوين روابط عرضية بين السلاسل ويتم تثبيت إنزيم التربسين (Trypsin) على الكيتوزان حيث أن طبقة سطح الكيتوزان لها تركيب مسامي ومزودة بكمية كافية من مجموعات الأمين التي تتفاعل بسهولة مع المجموعات الفعالة من الأبيوكسي والديازو والأدهيد وبذلك يتم تثبيت التربسين على الكيتوزان الذي يقيد حركته بوقفها (61).



معادلة (1.5)

1.5.3. تحضير أفلام نانوية من الكيتوزان

تم تحضير أفلام نانوية من الكيتوزان مع بوليمر مشارك بصب الأفلام من معلق بوليمر مشارك مثل methoxypoly(ethyleneglycol)-b-poly(ϵ -caprolactone) copolymer في محلول الكيتوزان المستحلب وقد كانت هذه الأفلام ذات مقاومة لبخار الماء وقوة شد أعلى من الكيتوزان غير المحور كما أن نفاذيتها لبخار الماء تقل بإضافة حبيبات نانوية من البوليمر المشارك (62). فمثلا تحتوي خلايا جدر المورشيلا (*morchella*) الفطر القابل للأكل في المطبخ الفرنسي على الكيتين بنسبة 16% بينما لا تحتوي على الكيتوزان أو السليلوز (63).

ويمكن تحضير الكيتوزان على شكل فقاعات ميكرونية (micro-bubbles) وذلك باختزال مجموعة الأمين بإضافة NaBH_3CN إلى محلول الكيتوزان في محلول منظم من أسيتات الصوديوم وحمض الخليك

(pH=5) بالإضافة إلى كمية ضئيلة من المحلول المعلق للفقاعات الميكروئية عند درجة حرارة الغرفة .
يقلب المعلق الناتج لمدة مناسبة عند درجة حرارة الغرفة ثم يتم تنقية (dialysis) الفقاعات الميكروئية
الناتجة وتغسل عدة مرات . تمتاز فقاعات الكيتوزان الميكروئية بمساحات سطح عالية جداً تسمح
بالتصاقها أكثر بالأجسام الحيوية مثل الببتيدات والألجينات وغيرهما (64) .

من جهة أخرى تمتاز ألياف (P(LLA-CL)) poly(L-lactid-co-ε-caprolactone) النانوية بأنها
تتحل أسرع من غيرها من الأغشية المصنوعة من نفس المادة وتنمو الخلايا العضلية على النانوكلوجين
أسرع من نموها على ألياف P(LLA-CL) النانوية حيث يستخدم غشاء الكولاجين/كيتوزان مع الخلايا
العضلية في الجسم وهو أسرع من P(LLA-CL) المعروف سلفاً بتطبيقاته العالية والمهمة مما يعني أن
الكيتوزان له تطبيقات متوقعة في المجالات المتعلقة بالخلايا العضلية أيضاً (65).

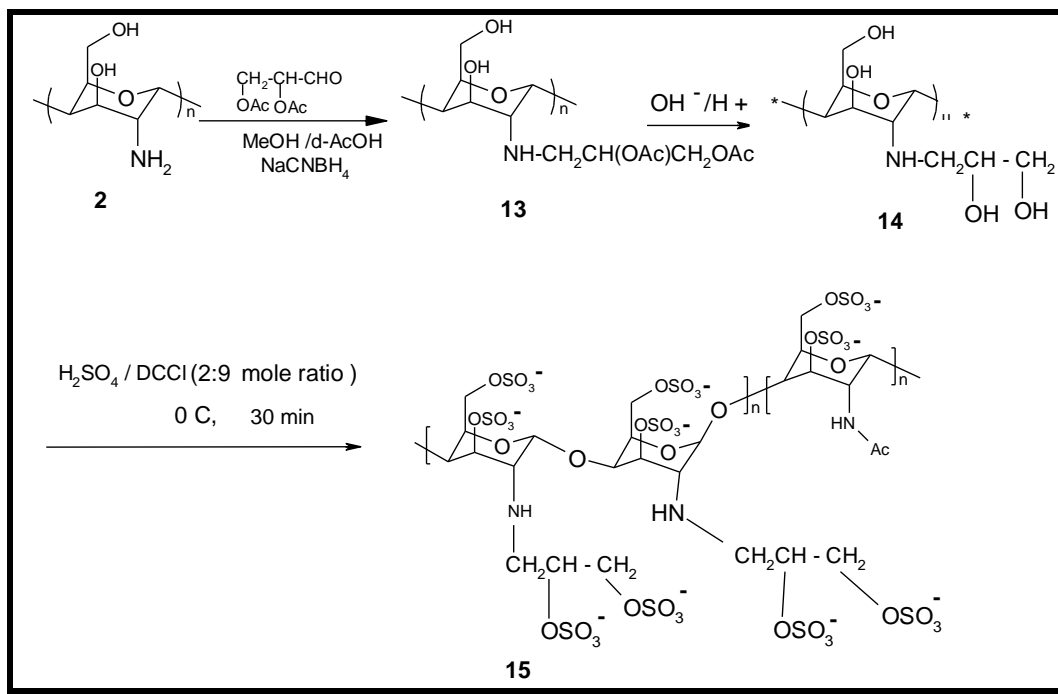
1.5.4. تحضير الكيتوزان ذي الطبقات المتعددة

يتم تحميل tinidazole على غشاء الكيتوزان المتعدد الطبقات مما يجعل الغشاء يخفض مستوى
الدواء المنطلق منه خصوصاً إذا كان في مرحله مبكرة مما يحفظ فعالية الجرعة لفترة أطول ويزيد ذلك
من أهميته في التطبيقات الطبية (66) .

1.5.5. تحضير كبريتات الكيتوزان

من التحويلات المهمة أيضاً للكيتوزان تحويره مع الكبريتات لتحضير مواد جديدة ثنائية المجموعة
الوظيفية فكان ذلك جيداً إذ أن هذا التحوير لم يغير الشكل الأصلي للكيتين أو للكيتوزان مع المحافظة على
الخواص الحيوكيميائية والفيزيوكيميائية لهما فكانت طريقة التحضير بمعالجة الكيتوزان بوجود كربونات
الصوديوم اللامائية مع ثلاثي ميثيل أمين - ثالث أكسيد الكبريت (Me₃N-SO₃) معطية النواتج 13,14,15

كما في المخطط (1-3) . وبذلك تكون قد أفادت سلفنة بيتا-كيتوزان في زيادة الذوبان في الماء حيث أن كبريتات الكيتوزان تذوب أسهل من الكيتوزان نفسه (67) .



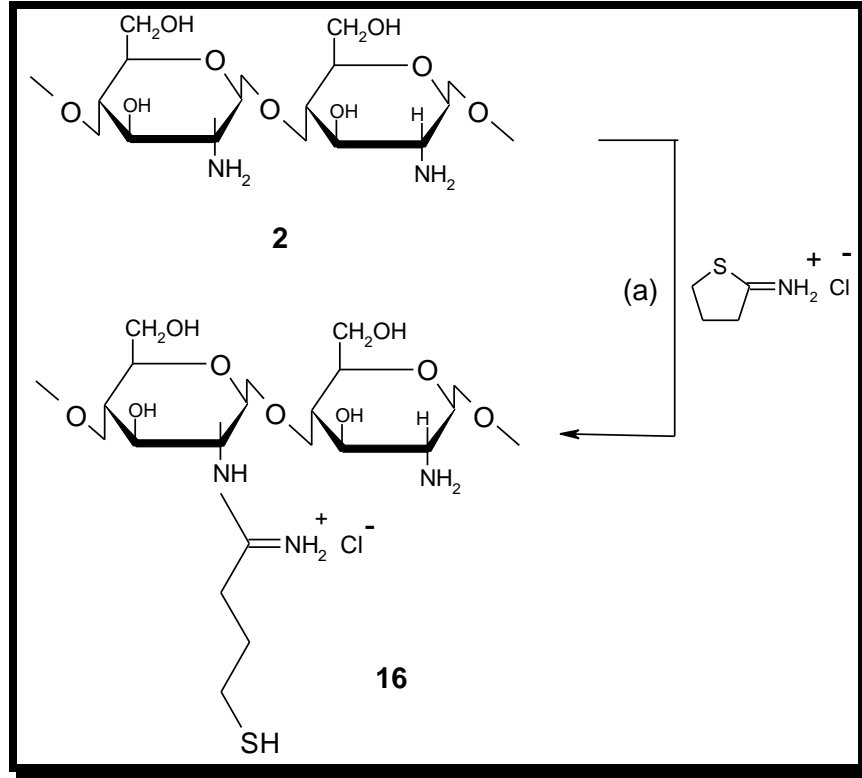
مخطط (1.3) : تحضير كبريتات الكيتوزان

1.5.5.1. تفاعل الكيتوزان مع الإيمينوثيولان (2-iminothiolane)

مازالت جهود تحويلات الكيتوزان مستمرة لتحسين خواصه وقد كانت ثيولات الكيتوزان من المحسنات لخواص الكيتوزان بإدخال 2-iminothiolane إلى الكيتوزان وقد أمكن الحصول على (16) (Chitosan-4-thiobutylamidine conjugate, CS-TBA conjugate) حسب المعادلة (1-6) والذي يتميز بأنه ذو نفاذية ثلاثة أضعاف أعلى عن الكيتوزان غير المحور مع الوسيط (glutathione, GSH) (68,69) . وتعرف بوليمرات الثيولات بأنها ثيومر (thiomers) وتزيد ثيولات الكيتوزان (thiolated Chitosan) من الإتاحة الحيوية (bioavailability) للأدوية (70) . يمكن تحويل الكيتوزان إلى صور

مختلفة منها تحويلات الكيتوزان إلى مشتق ميثيلين فوسفونيك (Chitosan N-methylene phosphonic,

NMPCS) السالب الشحنة والكيتوزان الرباعي (quaternized Chitosan) الموجب الشحنة (71).



معادلة (1.6)

1.5.5.2. التركيبات النانوية لثيولات الكيتوزان / DNA

تملك ثيولات الكيتوزان (Thiolated Chitosan) قدرة على تحسين خواص الإلتصاق وإختراق

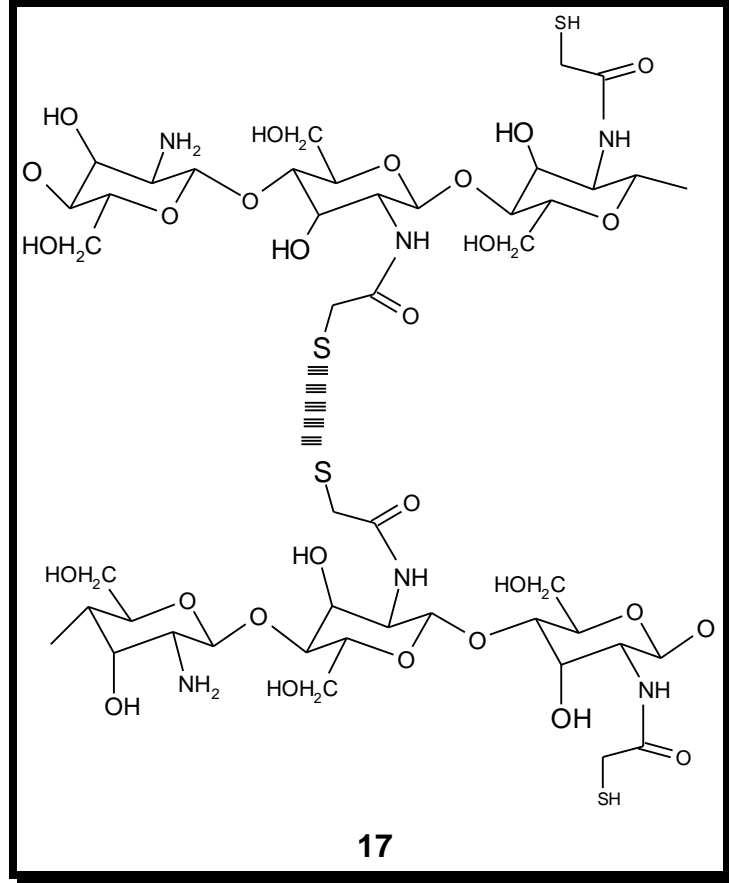
الخلية حيث تظهر نشاط عالي لإنتشار الجينات من الداخل والخارج باستخدام ثيولات الكيتوزان كما أن

إفراز DNA وبطء قدرة الجين على تعديل الكائن الحي يتم بأكسدة مجموعة الثيول التي أدخلت لعمل

الترابط العرضي في ثيولات الكيتوزان ويظهر ذلك لأول مرة إمكانية العلاج بالجينات وهندسة الأنسجة

إما بخروج H_2 وتكوين CS-SS-CS أو بخروج H_2S وتكوين CS-S-CS كما في شكل (1-2) (72) حيث

ظهرت بوليمرات الثيولات أو ما سميت بالثيومرات كبديل منافس لإنتشار البيتيدات (غير الهجومية) . يتم تحضير الثيومر بتثبيت المركبات الحاملة لمجموعات الثيول (Thiol-bearing ligands) على البوليمر المخاطي كما تم تحسين خواص الإلتصاق لتلك البوليمرات حوالي 130 ضعف بتكوين روابط ثنائي السلفايد مع الجلايكوبروتين (73) .



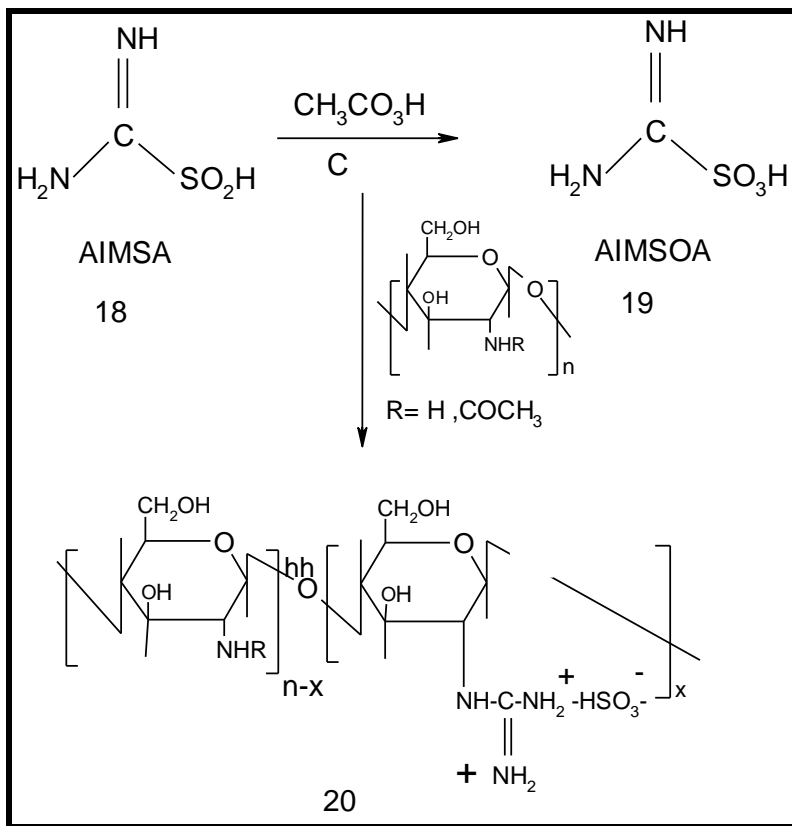
شكل (1.2): تركيب الروابط العرضية في ثيولات الكيتوزان

1.5.5.3. تفاعل الكيتوزان مع الثيوريا

تم تحضير كرات الكيتوزان الميكروئية المغناطيسية وتم تحويلها كيميائياً مع الثيوريا (TMCS) لتستخدم في تطبيقات إمتصاص أيونات المعادن وهناك عوامل عديدة تؤثر في سلوكها مثل الوقت والأس الهيدروجيني (pH) والتركيز المبدئي لأيونات المعادن (74) .

1.5.6. تحضير مشتق الكيتوزان مع الجوانيديين (Guanidinylated Chitosan)

يتم تحضير تلك المشتقات من الكيتوزان ذي الوزن الجزيئي العالي (210kDa) في محلول 0.2M HCl وعند pH=8-9 بواسطة محلول 5% من كربونات الصوديوم ثم غسل الراسب بماء مقطر حتى تصل حموضة الوسط إلى pH=7-7.5 . تضاف بعد ذلك ببطء كمية من (aminoiminomethanesulfinic acid, AIMSOA) بنسبة 1:1 وعند 50°C مع التقليب . يحفظ التفاعل عند هذه الدرجة لمدة 15 دقيقة ثم يبرد عند درجة حرارة الغرفة . يرشح الراسب بعد ذلك ثم يغسل بالماء والإيثانول ثم يجفف تحت المجفف حتى يثبت الوزن وبالتالي يمكن الحصول على مشتق الكيتوزان المحور بالجوانيديين (20) كما في المعادلة (1-7) والذي يفيد في منع نمو *Bacillus subtilis* و *Staphylococcus aureus* عند pH=6.6 كما أن نشاطه البكتيري يزيد مع خفض قيمة pH (75) .

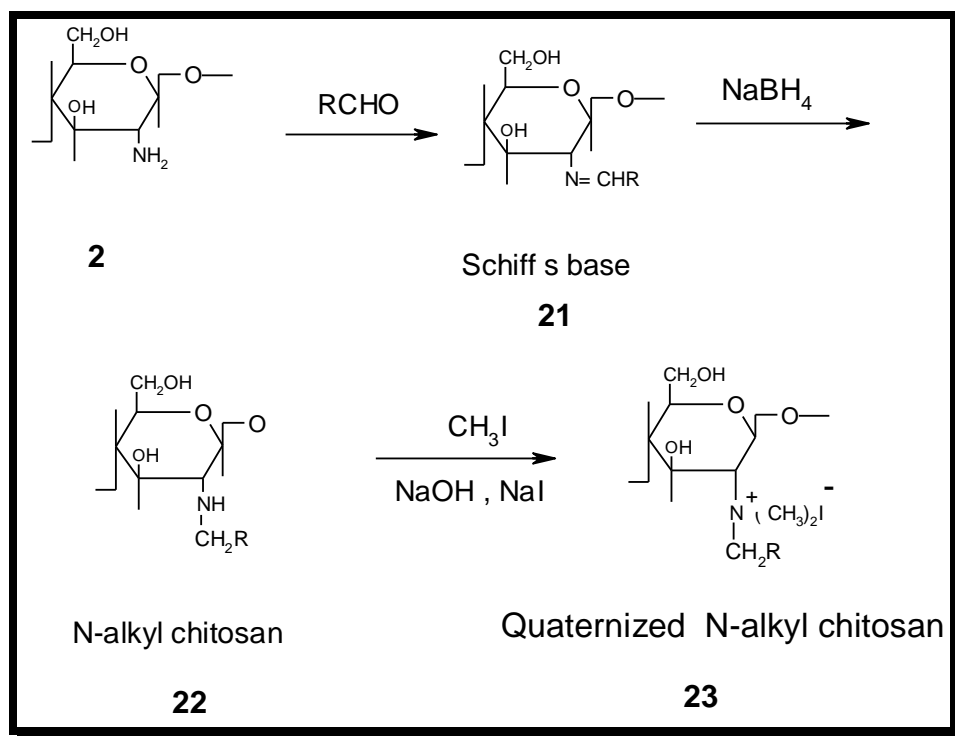


معادلة (1.7)

1.5.7. تحضير ألكيل الكيتوزان الرباعي

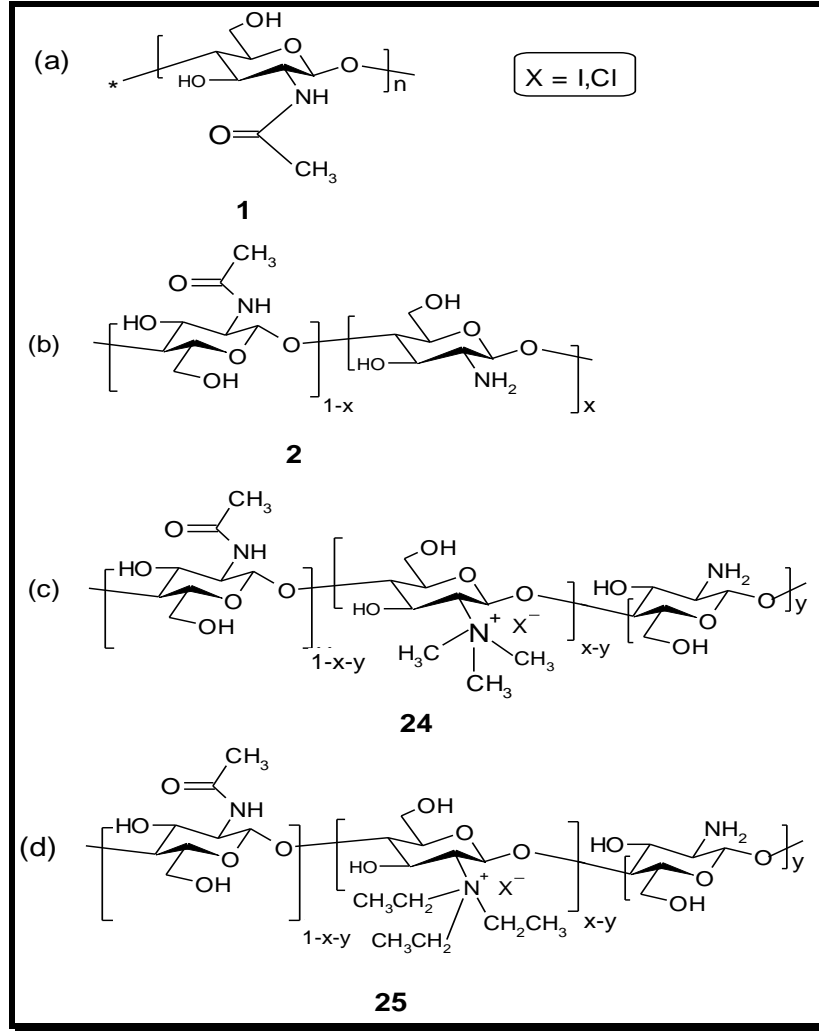
تم تحضير مشتقات أملاح الألمنيوم الرباعية للكيتوزان باستخدام كيتوزان 96% حيث تتفاعل مجموعة الأمين على الكيتوزان مع الألدهيد لتكوين قاعدة شيف ثم يلي ذلك اختزال مجموعة الإيمين المتكونة إلى مجموعة الأمين الثانوي المقابل. يتم تحويل الناتج إلى مشتق الملح الرباعي للكيتوزان بالتفاعل مع هاليدات ألكيل مثل يوديد الميثيل ليكون كيتوزان رباعي لديه القابلية للذوبان في الماء وله

أيضاً نشاط تجاه البكتيريا (76) . يوضح المخطط (1-4) تحضير مشتق الكيتوزان الرباعي 23 . كما تم أيضاً تحضير مشتقي ثلاثي إيثيل الكيتوزان (N-Triethylchitosan, TECS) وثلاثي ميثيل الكيتوزان (N-Trimethylchitosan, TMCS) الموضحة تراكيبهم في الشكل (1-3) وقد وجد أن TECS له القدرة على امتصاص المركبات الهيدروفيلية المحبة للماء أكثر من TMCS (77) .



مخطط (1.4) تحضير مشتق الكيتوزان الرباعي

أيضاً يمكن تحضير تراكيب متعددة من مشتقات الأمونيوم الرباعية للكيتوزان (quaternized chitosan derivatives) عن طريق تفاعل مشتقات الكيتوزان مع الأمينات الثلاثية (tertiary amines) المختلفة مع N-chloroacyl-6-O-triphenylmethyl chitosan (19) .



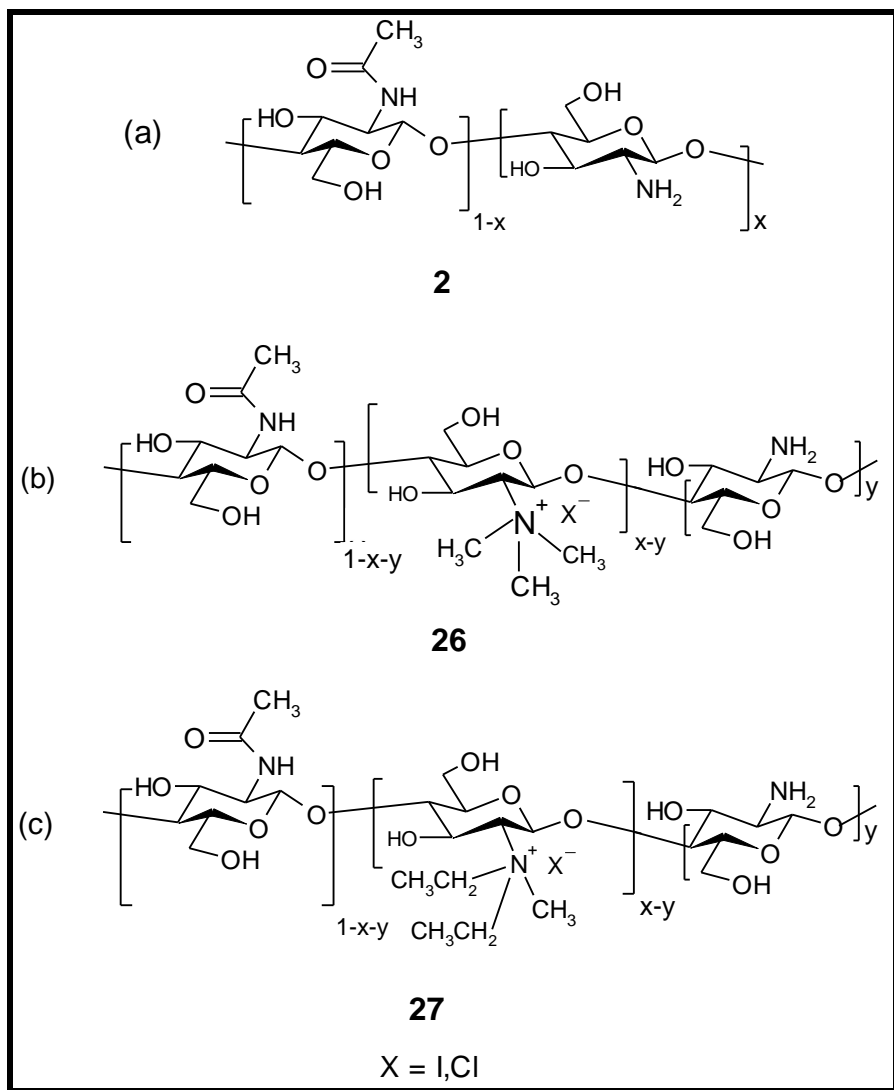
شكل (1.3): تركيب الوحدة المتكررة (a) الكيتين (b) الكيتوزان (c) ثلاثي ميثيل الكيتوزان (d) ثلاثي إيثيل الكيتوزان

وكما هو معروف فإن نشاط مشتقات الكيتوزان ضد البكتيريا ونفاذيتها للمركبات المحبة للماء عبر

طبقات الخلايا المعوية (caco-2) يزداد عن الكيتوزان نفسه (78) ويعتبر ثنائي إيثيل ميثيل الكيتوزان (N-

diethylmethylchitosan, DEMCS) الموضح بالشكل (1-4) من أمثلة تلك المشتقات التي لها نشاط ضد

البكتيريا في وسط حمض الخليك (79) .



شكل (1.4): تركيب الوحدة المتكررة (a) الكيتوزان (b) *n*-ميثيل الكيتوزان

(c) الكيتوزان الرباعي DEMCS

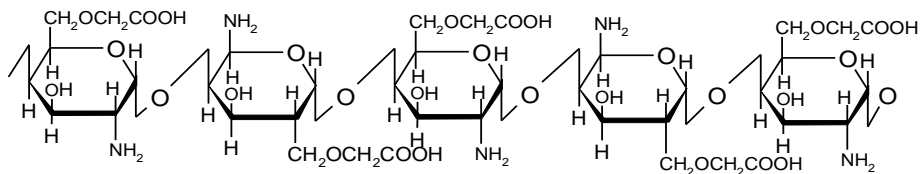
أيضاً يعتبر مشتق 2-هيدروكسي بروبيل-3-ثلاثي ميثيل كلوريد أمونيوم الكيتوزان (N-(2- hydroxy)propyl-3-trimethylammonium Chitosan chloride, HTCSC) من مشتقات الكيتوزان التي تذوب في الماء ويحضر بتفاعل حبيبات الكيتوزان النانوية وجلايسيديل ثلاثي ميثيل كلوريد الأمونيوم وتكون أساساً في عملية التجلي الأيونية (Ionic gelation) لمادة HTCSC وبولي تراي

فوسفات الصوديوم (TPP) . ويكون التحويل للصورة المتجلدة بإضافة أيونات وليس بإضافة أيونية للسلسلة نفسها بل تعمل الأيونات كعوامل ترابط بين مجموعات الأمين (NH_2) من سلاسل مختلفة . عند دراسة انطلاق بوفين سيروم ألبومين (BSA) كنوع من حقن البروتين من حبيبات HTCSC بحجمها من 110-180nm وبكفاءة كبسلة (encapsulation) أو تكوين الكبسولات أعلى من 90% ويقلل تحويل HTCSC بإضافة بولي إيثيلين جلايكول أو ألبينات الصوديوم من كفاءة إطلاق BSA من 42% إلى 8% . تنخفض كفاءة تكوين الكبسولات من 47.6% إلى 2% بزيادة PEG من 1.0mg/ml إلى 20.0mg/ml وتزيد كفاءة تكوين الكبسولات من 14.5% إلى 25.4% بزيادة الألبينات من 0.3mg/ml إلى 1.0mg/ml (80) . تعرف الكبسلة على أنها ربط المادة المضافة بالمادة الجديدة من جهة والمادة القديمة من جهة أخرى مثل عمليات زرع الأعضاء وقبول الجسم لها (81) .

1.5.8. تحضير كربوكسي ميثيل كيتوزان-g-أكريلاميد (30)(Ac-g-CMCS)

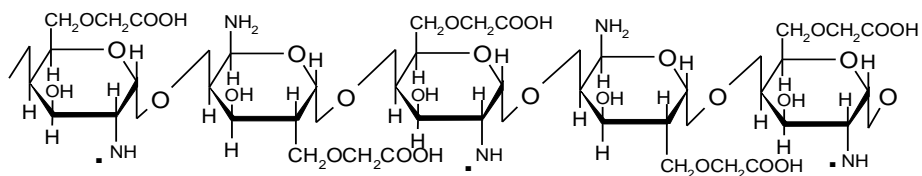
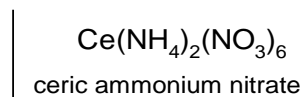
يتم تحضير المشتق (30) بإجراء بلمرة تطعيمية بين O-كربوكسي ميثيل كيتوزان (CMCS) وكمية محددة من أكريلاميد في كمية مناسبة من الماء المقطر مع تثبيت درجة الحرارة عند 40°C في حمام مائي واستخدام غاز النتروجين لمدة كافية لطرد الأكسجين مع التقليب المستمر وفي وجود كمية مناسبة من محلول (CAN) ceric ammonium nitrate، في 10 ml من محلول 0.3M حمض HNO_3 كعامل حث للبلمرة التطعيمية . يعادل ناتج التفاعل بهيدروكسيد الصوديوم ويتم ترسيبه في الإيثانول ويرشح وينقى للتخلص من المواد غير المتفاعلة (82) . يتم تحضير كربوكسي ميثيل الكيتوزان (CMCS) (28) من الكيتوزان وأحادي كلورو حمض الخليك (monochloroacetic acid) في وسط قاعدي ويذوب الناتج في الماء . ومن المعروف أن الكيتوزان ومشتقاته مثل CMCS تستخدم كعوامل إنهاء جديدة في تطبيقات الأنسجة الطبية كما يستخدم الكيتوزان كعامل عزل ضد الميكروبات في طب الأسنان الحديث لعلاج

إلتهابات الأسنان (83) . يوضح المخطط (1-5) تحضير مشتق البلمرة التطعيمية (30) لكاربوكسي ميثيل الكيتوزان مع الأكريلاميد .

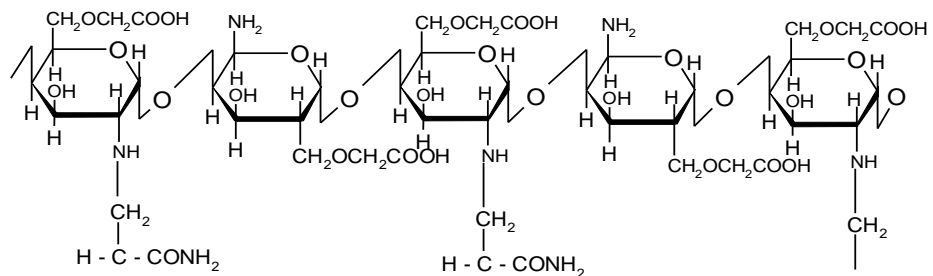
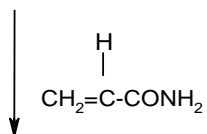


carboxymethylchitosan

28



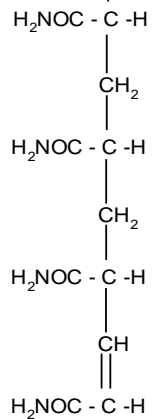
29



initiation

propagation

30



termination

مخطط (1.5): تحضير مشتق كربوكسي ميثيل الكيتوزان مع الأكريلاميد (30)

1.5.9. تحضير كربوكسي ميثيل الكيتوزان (N,O-carboxymethyl)chitosan

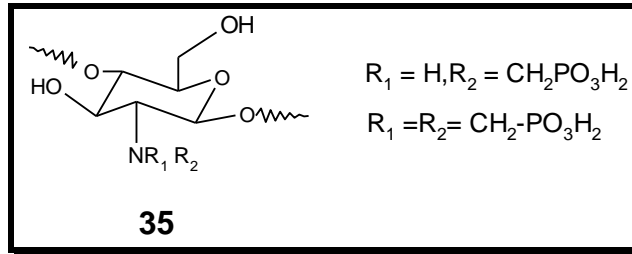
يتم تحضير كربوكسي ميثيل الكيتوزان (N,O-carboxymethyl chitosan) بتفاعل الكيتوزان مع أحادي كلورو حمض الخليك (Monochloroacetic acid) في وجود زيادة من NaOH ويتميز هذا المركب بذوبانيته في مدى واسع من pH مقارنة بالكيتوزان الأصلي (84). تزيد ذوبانية الكيتوزان في الماء بعد إدخال مجموعة كربوكسي ميثيل كتأثير للتطعيم ويكون لظروف التفاعل مثل التركيز الابتدائي وتركيز المونمر ووقت التفاعل ودرجة حرارة التفاعل تأثير جيد على عملية البلمرة التطعيمية (82).

1.5.10. تحضير فوسفات الكيتوزان ومشتقاته

لعملية الفسفرة (Phosphorylation) أهمية في تقويم و ترميم الأعضاء نتيجة التبادل الكاتيوني الفعال لمجموعة الفوسفات حيث أنها مجموعة كلابية لأيون الكالسيوم والتي تؤدي إلى ترسيب الأباتيت (apatite) الذي يشبه الطبقة المعروفة لتحسين التوصيل العظمي (osteo-conduction) للبوليمر المغروس أو المزروع . بالإضافة إلى أنها تحسن من خصائص الكيتوزان وتضفي عليه خواص التردد الكيميائي مثل القواعد والأحماض نتيجة للتأثير الفعال المتبادل لشحنة الفوسفات السالبة مع شحنة مجموعة أمين الكيتوزان الموجبة والتي تسمح بتثبيت المركبات ليتمكن التعامل معها والتخلص منها . توضح المعادلة (1.8) تلك التحويرات ومنها الكيتوزان والكيتين المفسفر الذي يلفت الأنظار لفوائده العديدة فهو مادة مضادة للإلتهاب ولها القدرة على تكوين مركبات معدنية (85,86,87) . تم كذلك تحضير الكيتوزان المفسفر (phosphorylated Chitosan, p-Chitosan) والكيتين المفسفر (p-Chitin) بتسخين الكيتوزان أو الكيتين مع أورثو حمض الفوسفوريك واليوريا في DMF كما في معادلة (1.9).

الكهربائية أن تكون جذابة ليس فقط فيما يتصل بمعدلات كلفة المنتج والسلامة البيئية ولكن أيضاً من ناحية

دراسة علوم المواد (13) .



شكل (1.5) التركيب الكيميائي لكيتوزان ميثيلين حمض الفوسفونيك

يعتبر الكيتوزان فعالاً تجاه مجموعة حمض الفوسفونيك وكذلك تجاه الأمينات الرباعية لتكوين مواد

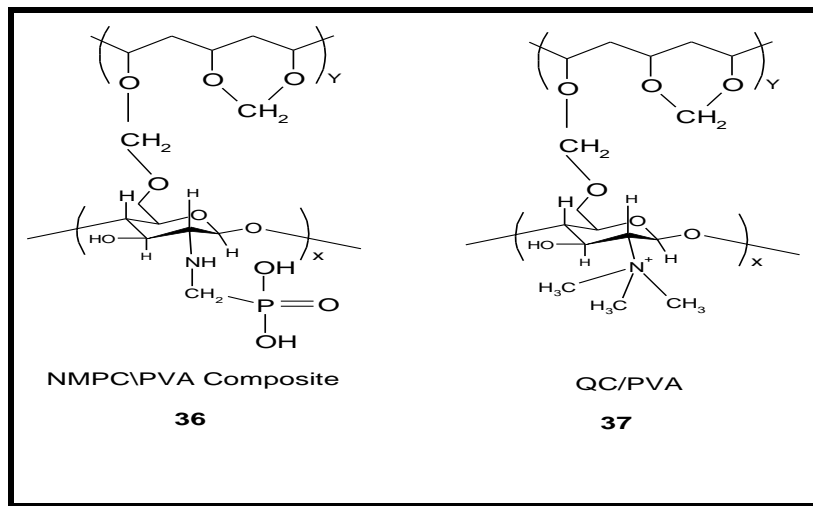
ذائبة في الماء وتستخدم توليفة من PVA مع كيتوزان ميثيلين حمض الفوسفونيك (N-methylene (36)

(Composite) phosphonic Chitosan (NMPCS)/PVA) كغشاء ذي إنتقائية للأيون الموجب أما تركيبة (Composite)

الكيتوزان الرباعي مع PVA (QC/PVA) (37) فتكون أغشية ذات انتقائية للأيون السالب بينما يؤدي

اجتماع المكونات الثلاثة معاً لتكوين تركيبة (NMPCS\QC/PVA) إلى تكوين أغشية ذات انتقائية ضعيفة

للأيون الموجب نتيجة تكوين الأيون الثنائي (zwitter ionic) (88) كما في الشكل (1-6).



شكل (1.6): تركيب عديد الكحول الفينيلي مع كيتوزان ميثيلين حمض الفوسفونيك وتركيب الكيتوزان الرباعي مع عديد الكحول الفينيلي

1.5.11. تفاعل الكيتوزان مع فوق أكسيد الهيدروجين

من المعروف حديثاً أن الكيتوزان يتفاعل مع فوق أكسيد الهيدروجين في وجود أملاح المعادن المختلفة مثل كبريتات الحديدوز وكلوريد النحاسيك وكذلك ملح ثنائي الصوديوم للإيثيلين ثنائي الأمين رباعي حمض الخليك (disodium ethylenediamine tetraacetate) والتي أدت إلى أكسدة تفكيكية للكيتوزان وبالتالي تكوين أوليغوميرات الكيتوزان بوزن جزيئي منخفض وفي وقت قصير (46).

1.5.12. تفاعل الكيتوزان مع عديد أمينو بروبائل إيثوكسي سيلوكسان

من المعروف عن تفاعل عديد أمينو بروبائل إيثوكسي سيلوكسان (Poly(aminopropylethoxysiloxane)) مع الكيتوزان أنه يحتوي على توافق جزيئي ميكروئي (Microdomains) للمركبات . وبدراسة تأثير مصدر الكيتوزان ودرجة الأستلة له وجد أن درجة الأستلة تعد عاملاً مهماً في تثبيت التكوينات التجميعية للكيتوزان في محاليله وأفلامه وبالتالي نقل كفاءة تكوين أسطح تلامس قوية بين الكيتوزان وعديد السيلوكسان . من جهة أخرى فإن استخدام أشعة الميكروويف في إذابة الكيتوزان يؤدي إلى رفع قابليته للإذابة مع زيادة نشاط المنح والإستقبال لديه إلا أنه قد أدى في هذه الحالة إلى عدم تشجيع تكوين أسطح تلامس قوية بين الكيتوزان وعديد السيلوكسان نتيجة ميل الكيتوزان للتجمع الذاتي (89).

1.5.13. تفاعل الكيتوزان مع عديد أكريلونيتريل (PAN)

يمكن تحضير أغشية نانوية للترشيح وذلك باستخدام تركيبة من هيدروكسي بروبيل ثلاثي ميثيل كلوريد أمونيوم الكيتوزان (HACCS) مع عديد الأكريلونيتريل (PAN) كطبقة داعمة في وجود ثنائي أيزوسيانات (diisocyanate) كعامل تشابك عرضي⁽⁹⁰⁾ .

1.6. تطبيقات الكيتوزان ومشتقاته

1.6.1. صناعياً

للـكيتوزان ومشتقاته العديد من التطبيقات في مجالات الطب الحيوي خصوصاً في علاج الجروح (91) . وتوجد العديد من التطبيقات لكبريتات الكيتوزان مثل امتزاز المعادن وإفراز الدواء ومضادات البكتريا والفيروسات ومضادات السرطان (anti-tumor) كما أنه متوافق مع الدم (blood compatibility) (13,67,92,93) . وهناك العديد من التطبيقات الصناعية للكيتوزان ولكننا هنا نعطي صورة مبسطة عن تلك التطبيقات كما يلي :

1.6.1.1. إزالة الصبغات

لقد وجد أن كربوكسي ميثيل كيتوزان يمكن ترشيحه لتفكيك تفاعل الصبغات على الأقمشة القطنية وكذلك استخدامه كمادة تضاف لإزالة الصبغات من القطن المصبوغ (45) . أيضاً فإن قابليته للإلتصاق تزيد من قوة نفاذيته للمركبات المحبة للماء (94) كما أنه مفيد في تطبيقات الخلايا الكهربية (95) .

1.6.1.2. إنتاج الأفلام الصناعية المختلفة

تم تحضير أغشية من توليفة تحتوي كل من بولي يوريثان الثابت حرارياً Thermoplastic (polyurethane, TPU) مع صفائح الكيتوزان تستخدم لإنتاج أفلام صناعية أكثر مقاومة للبكتيريا بزيادة الكيتوزان . ويمكن إنتاج خمسة صور من التوليفات لطلاء المادة الصناعية على شكل أفلام ، رغاوي ، مرشحات ، جل وتركيبات غير متجانسة (91) . تعتبر الأفلام المركبة من الكيتوزان بديلاً جيداً لحفظ الطعام أثناء التخزين نتيجة تشابهه في الأهمية مع البولي بروبيلينات (polypropylenes) التجارية بالإضافة لفوائده البيئية باعتباره محسن ينحل حيوياً وكيميائياً (96) .

1.6.1.3. في مجال الكهرباء والأجهزة البصرية وهندسة الأنسجة

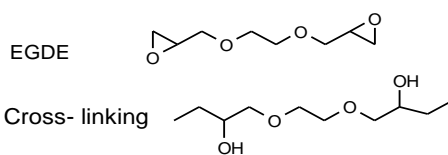
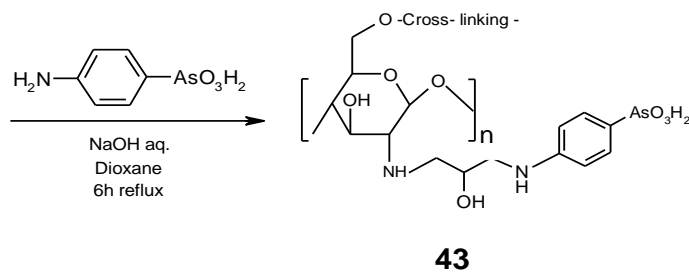
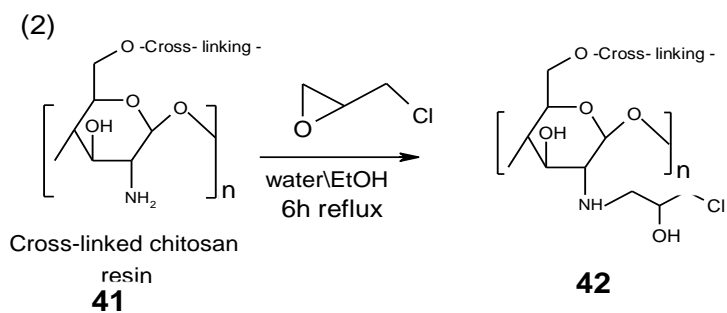
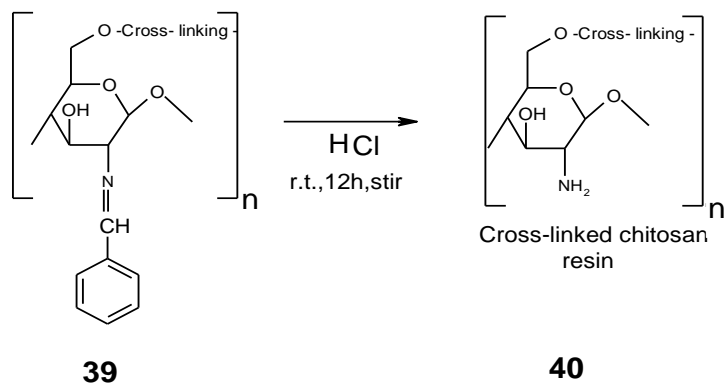
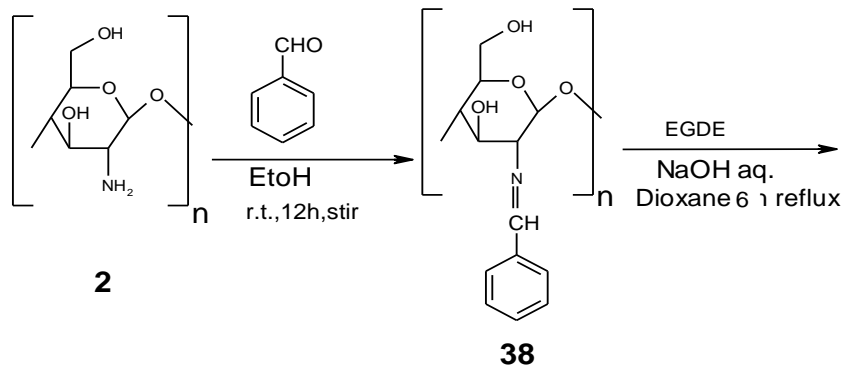
يمكن استخدام مشتق هاليد الكيتوزان (CS-NX) كمركب عديد التسكر في فصل طبقات الطين (clay) عن بعضها البعض بتفاعل الهاليد المرتبط بمجموعة أمين الكيتوزان مع الصوديوم الموجود في طبقات الطين ثم يدخل الكيتوزان بين طبقات الطين بالإضافة إلى Na^+X^- ومن ثم تدخل سلسلة كيتوزان أخرى وبنفس الطريقة الأولى وتزيد المسافة بين طبقات الطين وهكذا وبذلك يمكن تحضير تراكيب نانوية حيوية (bionanocomposite) على أساس تجميع طبقات المواد الصلبة غير العضوية مثل الطين في تراكيب نانوية حيوية مع بوليمرات حيوية مثل الجيلاتين والكيتوزان والبكتين والألجينات والكاراجينات المشحونة إيجابياً من خلال التبادل الأيوني مع الطين المشحون سالباً . وكقاعدة عامة فإن خصائص التراكيب النانوية (nanocomposite) تكون أفضل من الخصائص الميكانيكية والحرارية للبوليمر الحيوي البكر كمكون منفرد مما جعل التراكيب النانوية تحظى بجانب كبير من التطبيقات المتعددة مثل الكهرباء والأجهزة البصرية والأغشية الانتقائية وهندسة الأنسجة والعقاقير والدائن الخضراء أو صديقة البيئة (97) . يستخدم الجلوكوز كحساس حيوي (Biosensor) يتكون بالتجمع الذاتي لمشتقات الكيتوزان وأكسيد الجلوكوز على سطح ثيولات الذهب لتحسس الزيادة في نسبة حمضي الأسكوربيك واليوريك (98) في حالة حدوث زيادة في نسبتهما . وقد استخدم الترسيب الكهربائي المترامن (electrocoprecipitation) في ترسيب الذهب على أفلام الكيتوزان لإستخدامها كإلكتروودات دقيقة أو ميكروئية (99) .

1.6.1.4. إمتزاز أيونات المعادن

تم تحضير نوعين من حبيبات الكيتوزان بصفات امتصاص مختلفة للمعادن الثقيلة. يتكون أحد هذين النوعين من حبيبات الكيتوزان المقترنة بغشاء بيض المحار ذي الإنتفاخ العظيم حيث يتجمع غشاء بيض المحار وينقل أيونات المعادن الثقيلة من المحاليل المائية المخففة مع ألفة قصيرة الأجل بين

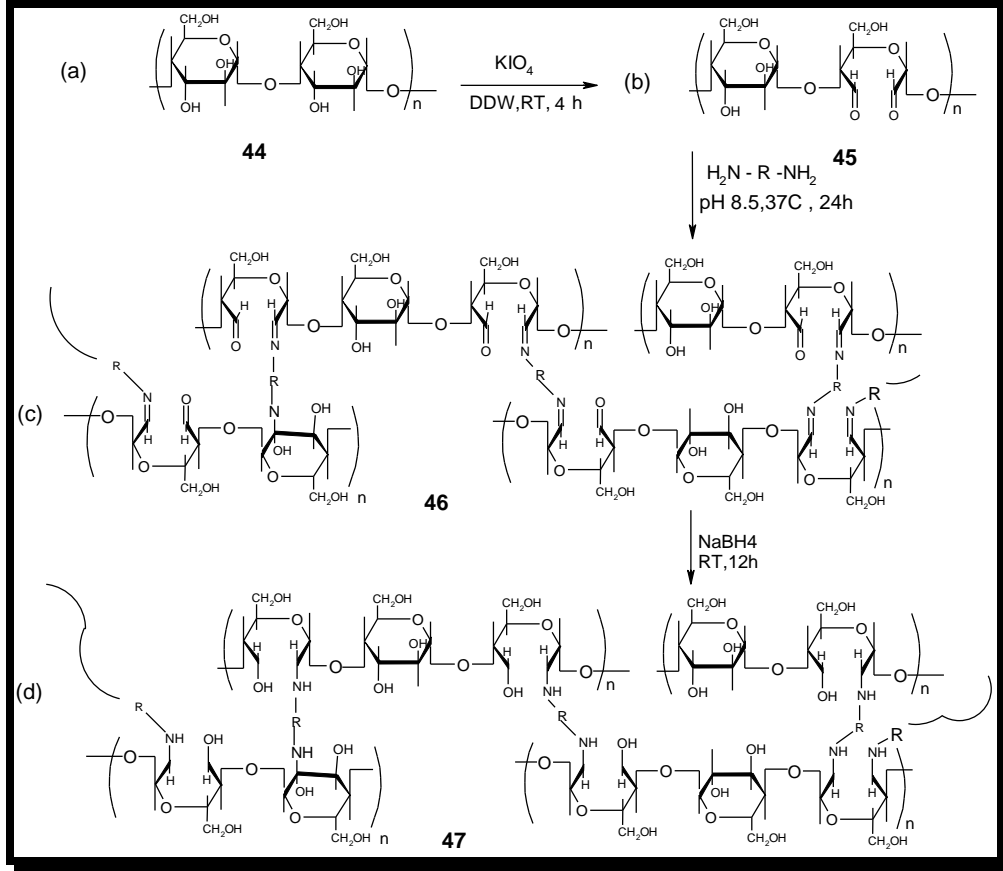
المكونات حيث تأخذ حبيبات الكيتوزان أيونات الذهب بسعة كبيرة وانتقائية عالية بعد اقتترانها بغشاء بيض المحار الذي يعتبر مادة واعدة لاسترجاع الذهب عن طريق معالجة المياه العادمة والناجئة من صناعات مختلفة مثل الطلاء بالترسيب الكهربائي⁽¹⁰⁰⁾. أما النوع الثاني فيتكون باختيار الكيتوزان كعامل تحويل على سطح حبيبات السيليكا والذي أظهر تآلفاً لأول مرة مع مركبات دوار الشمس العضوية وغير العضوية وكذلك مع polypyrrole الموصل للتيار الكهربائي بنجاح من خلال عملية البلمرة بالتجمع الذاتي في المحلول . فقد أدى وجود سلاسل الكيتوزان على سطح حبيبات السيليكا إلى زيادة نشاط أماكن تكوين polypyrrole على السيليكا وموازنة تفاعل حبيبات السيليكا/polypyrrole عن طريق روابط هيدروجينية بين مجموعات أستيل أمين الموجودة في الكيتوزان وذرة H على N الموجودة في polypyrrole المتكون مما يؤدي إلى نمو سلاسل polypyrrole⁽¹⁰¹⁾.

تم تحضير راتنج الكيتوزان المحور بحمض فينيل الأرسونيك (43) ليستخدم في امتزاز أيونات المعادن ومنها U^{+6} , Mo^{+6} , V^{+5} , Ti^{+4} كما بالمخطط (1-6) وقد أظهر الراتنج إمتزازاً لليورانيوم (U) بنسبة 100% في مدى pH=4-8 وبناءً على ذلك فقد استخدم هذا الراتنج في تعيين وتقدير اليورانيوم الضئيل في ماء البحر باستخدام تقنية ICP-AES⁽¹⁰²⁾ أما كربوكسي ميثيل كيتوزان فيمتز أيونات المعادن المختلفة مثل Ni^{+2} و Hg^{+2} و Co^{+3} و Cu^{+2} و Zn^{+2} حيث كانت تقل سعة امتزاز المعادن وتزيد الانتقائية لأيونات Zn^{+2} ⁽¹⁰³⁾ . بينما كانت الكبسولات النانوية لمشتق الكيتوزان مع ثنائي إيثيلين ثلاثي الأمين (CTSN) ذات ثبات جيد وسمية قليلة وخواص إلتصاق عالية للبيبتيدات⁽¹⁰⁴⁾ فقد ثبت أن لها قدرة عالية على امتزاز أيونات المعادن المختلفة مثل Hg^{+2} , Cr^{+2} , Cu^{+2} خصوصاً Ag^{+} و Pd^{+2} حتى في وجود Ni^{+2} و Cu^{+2} لكن وجد أن انتقائية CTSN لأيونات Ag^{+} كانت أعلى منها نحو أيونات المعادن الأخرى مع وجود تأثير pH على قدرته على امتزاز Ag^{+} ⁽¹⁰⁶⁾ .



مخطط (1.6): تحضير الكيتوزان المحور بحمض فينيل الأرسونيك

من المتوقع أيضاً أن يؤدي وجود الكيتوزان في أغشية منه مع ثلاثي خلات السيليلوز (CTA) إلى زيادة قيمة هذه الأغشية ونشاطها لنقل الأيونات حيث أن من المعروف عن CTA أنه يستخدم كناقل أيوني وكذلك لاستخلاص الأيونات مثل Cu^{+2} و pb^{+2} (22). تستخدم بعض عديدات السكر الإسفنجية (مخطط-1) (7) في هندسة الأغشية (Tissue engineering) مثل عديد سكر أرابينوجالكتان (polysaccharide) (arabinogalactan, AG) المتفرع مع عديد السكر الخطي في تكوين الشكل الإسفنجي بتفاعل أكسدة AG أو الدكستران مع الأمين الثنائي أو البولي أمين (107). أيضاً تم تحضير توليفات من الكيتوزان مع أنابيب الكربون النانوية (CNT) وتم استخدامها لإزالة أيونات بعض المعادن الثقيلة من محاليلها المائية (108,109).



مخطط (1.7) تحضير إسفنجة أساس سكر عديد (a) سكر عديد طبيعي (b) سكر عديد مؤكسد (c) إسفنجة أساس إيمين سكر عديد (d) إسفنجة أساس أمين سكر عديد

1.6.1.5. التعبئة والتغليف

تظهر تركيبة الكيتوزان مع البولي يوريثان خاصية إعادة البناء الذاتي للتحطم الميكانيكي وذلك بتعرضه للأشعة فوق البنفسجية (UV) حيث يحتوي الوسط على وحدات من سلاسل الكيتوزان وبنايات الأوكسيتان (oxetane) النشطة في البولي يوريثان ثنائي المكون. فعند التحطم الميكانيكي تفتح حلقات الأوكسيتان الرباعية لتكوين نهايتين نشطتين. وعند التعرض للأشعة فوق البنفسجية تتكسر سلاسل الكيتوزان وتكون ترابط عرضي مع نهايات الأوكسيتان مما يؤدي إلى استعادة التركيب الشبكي مرة

أخرى وهو ما يسمى بقابلية إعادة البناء الذاتي . ثبت أن هذه العملية تستغرق أقل من ساعة وبذلك يمكن أن تستخدم في العديد من التطبيقات مثل التعبئة والتغليف وكذلك صناعة الأدوية (110) .

1.6.2. طبياً

1.6.2.1. إفراز الإنسولين الفمي

يتم تحميل الدواء على سكسينايل الكيتوزان (N-Succinyl Chitosan) لإطالة عمره المؤثر على الكائن الحي (111) والتحكم في إفرازه (112,113) إضافة لعدم سميته (94,111,113) . أيضاً ظهرت كبسولات الحبيبات النانوية للإنسولين-الدكستران الحلقي كمرشح جيد لإفراز الإنسولين الفمي . كما أن كبسولات البوليمر المشارك من عديد حمض الميثاكريليك مع مشتق عديد الإيثر للكيتوزان (polymethacrylic acid- Chitosan polyether, PMCSP) الذي يحتوي على بوليمر مشارك من عديد جلايكول الإيثيلين وعديد جلايكول البروبلين (polyethyleneglycol-polypropylene glycol copolymer) تلعب دوراً جيداً في كفاءة كبسولات الإنسولين كمرشح جيد وتعتمد بشكل كبير على الأس الهيدروجيني (pH) للوسط الذي ستستخدم فيه (114) .

كذلك أظهرت مشتقات الكيتوزان الرباعي قدرة على فتح الملتقيات الضيقة بين الخلايا الطلائية (115) . وقد أثبتت الكثير من الدراسات أن هذه المشتقات موفرة حيويًا للعديد من الببتيدات التي تتضمن الإنسولين والبوسريلين (insulin, buserlin) والذي يمكن تحسين خواصه بتحويلات بسيطة جداً على مجموعة الأمين الأولية في الكيتوزان. من جهة أخرى فإن مشتقات الكيتوزان تظهر ذوبانية أفضل وقوة إلتصاق أكثر من الكيتوزان نفسه (94,116) .

1.6.2.2. إصلاح الغضاريف والخلايا الجزعية

يزيد بناء الكيتوزان الثلاثي الأبعاد من فعالية الالتصاق ولذلك كان مفيداً في إصلاح الغضاريف في حالة ضررها نتيجة جرح أو إنزلاق مرتبط بالعمر وكذلك في تطبيقات طبية حديثة تتصل بتعزيز الخلايا الجذعية (mesenchymal stem cell, MSC) بعد إضافة وسط مكون للغضاريف (chondrogenic) (117). تعد سقالات الكيتوزان المندمجة بحبيبات كيتوزان ميكروئية محملة بعامل النمو التحويلي (transforming growth factor-B₁, TGF-B₁) مشتقات مفيدة في مجال هندسة الأنسجة العضروفية (Cartilage tissue engineering) (118) بالإضافة إلى التطبيق في مجال هندسة الأغشية (119). يسمح الكيتوزان بالتميو الجزئي وإنتاج الجلوكوزامين منه بواسطة أنزيمات الجسم وتشتمل معالجة الغضاريف وأغشية الهيكل العظمي بالكيتوزان المعدل بالأنزيمات على أنواع مختلفة من الأنزيمات (120).

1.6.2.3. معالجة كسور العظام

تستخدم لواصل فوسفات الكالسيوم (Calcium phosphate cement) في مجالات طبية عديدة نتيجة للقدرة على التصلب داخل وسط التفاعل والقدرة كذلك على استبدال العظم كما تم تطوير طبقات تركيبية من لواصل فوسفات الكالسيوم (Calcium phosphate cement, CPC) لزيادة قوتها مما يجعلها بديلاً مثالياً في معالجة كسور العظام واستبدالها (121). كما أن إضافة هيدروكسيد الأباتيت (Hydroxyl Apatite, Hap) -الذي يتميز بخاصية التجمع الذاتي- إلى نوعين من الكيتوزان بتركيزات مختلفة سواء في الطور السائل أو الطور الصلب قد أظهر أثراً على خواص التجمع الذاتي لتلك اللواصل الأسمنتية. وقد أظهرت إضافة الكيتوزان في الطور الصلب تأثيراً كبيراً على طبيعة تلك التركيبات وصفاتها من خلال تحديد زمن التجمع الذاتي لها والذي ينقص بزيادة الكيتوزان المضاف (122).

1.6.2.4. التصوير بالرنين المغناطيسي

أمكن حديثاً تثبيت الحبيبات النانوية المغناطيسية من أكسيد الحديد على هكسانويل الكيتوزان (N-hexanoyl Chitosan) ومن المأمول أن تستخدم تلك الحبيبات النانوية من modified Chitosan iron oxide nanoparticles, (MCS-IOPS) في التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) ليزيد من التطبيقات الطبية الحيوية (123) .

1.6.2.5. تكوين أفلام نانوية تحاكي الجلد

تم تحضير ألياف نانوية من poly(lactide-co-glycolide), (PLGA) مع غشاء CS/PVA بالغزل الإلكتروني (electrospinning) للمكونين معاً وقد لوحظ أن ألياف الجلد الأدمية الوليدة (Human embryo skin fibroblasts, HESFs) - المسؤولة عن إنتاج الكولاجين اللازم لنمو خلايا الجلد واندماج الجروح - تنتشر على الروابط العرضية للأغشية النانوية السابقة في محاكاة لتراص الخلايا مع بعضها البعض ومع الوسط المحيط وبشكل منتظم لقفل الجرح بشكل طبيعي مثل الجلد الطبيعي (124) . من المعروف كذلك أن أغشية الكيتوزان تعتبر ذات كفاءة جيدة في تضميد الجروح بيد أن الخلايا الليفية المسؤولة عن التئام الجروح تعلق على غشاء الكيتوزان والذي يزيد من خطر عدوى التصاق البروتين على الغشاء لذلك تم تعزيز دراسة لتحضير مشتقات الكيتوزان/كولاجين أو الكيتوزان/جيلاتين مزدوجة الأسطح حيث يتم الاستفادة من نشاط الكيتوزان ضد الميكروبات من الجانب المعرض للبيئة بينما تتم الاستفادة من الجانب الآخر ذي النشاط الحيوي الأكثر على الجروح ويتم تحضير هذه المشتقات باستخدام تقنية الترسيب متعدد الطبقات وتعتبر هذه الأنواع من الأغشية عظيمة الفائدة والجديرة بالإهتمام .

1.6.2.6. العلاج بالجينات

يعد العلاج الجيني للإنسان معالجة قوية للأمراض المكتسبة والوراثية ويعتبر تطوير فعالية إفراز الجينات تحدي عظيم لجعله حقيقة . وقد اكتسبت البوليمرات الكاتيونية أهمية بالغة حيث أنها تتجمع ذاتياً

بسهولة مع DNA . ويعتبر (PEI) polyethylenimine, من أكثر البولييمرات الكاتيونية شيوعاً كذلك الكيتوزان وعديد اللايسين (polylysine, PLL) وغيرهما ولكن الكيتوزان يعتبر أقل سمية وأقل نقلاً للعدوى (transfection) أما PEI فله سمية عالية وأعلى كذلك في نقل العدوى . وعند عقد مقارنة بين الكيتوزان المطعم به (CS-g-PEI) وبين oligo-PEI و oligo-CS على حدة وجد أن CS-g-PEI قد أظهر سمية أقل من PEI ولكنه كان أعلى في نقل العدوى سواء داخل الكائن الحي (*in-vivo*) أو خارجه (*in-vitro*) (125) .

1.6.2.7. علاج القرحة والسرطان

استخدمت كذلك حبيبات الكيتوزان الميكروئية لعلاج قرحة المعدة التي تسببها بكتيريا *Helicobacter pylori* المعدية (126) . كما أجريت كذلك دراسات على إمكانية استخدام الكيتوزان في علاج السرطان الذي يشترط فيه أن يستجيب للحرارة وحبيبات الكيتوزان الميكروئية مع تثبيت 1-[N(5-dipalmitoyl phosphatidyl choline, aminopentyl)urea]-5-fluorouacil, (Ap-5FU) وتغطيته بمادة (DPPC) المتعدد الطبقات . وعندما تتكون روابط عرضية بين سلاسل الكيتوزان مع القلترلدهيد يكون قد تم تثبيت AP-5FU في نفس الوقت على الحبيبات الميكروئية للكيتوزان مما يعني تكون قاعدة شيف (127) .

أمكن أيضاً استخدام ثلاثي بولي فوسفات الصوديوم (sodium tripolyphosphate, STPP) وحمض أمينوليفيولينيك (5-aminolaevulinic acid, 5-ALA) أثناء تحضير حبيبات الكيتوزان النانوية لتغلفها وتحسين إشارة الخلايا السرطانية في الجسم مما يفيد في اختبارات التشخيص المبكر لمرض سرطان القولون والمستقيم (colorectal cancer) في الجسم (128) . وقد استخدم الجينات الكيتوزان المحمل بكلوريد الكالسيوم أيضاً لتوصيل ملتهم الجراثيم Felix01 للمعدة والبطن مع بقائه نشط حيويًا في كل من المعدة والأمعاء (129) .

