

## کاربردهای زیست- پزشکی کیتوزان با تأکید بر دارورسانی پوستی

مریم کوچک<sup>۱\*</sup>، اسکندر مقیمی پور<sup>۱</sup>، نغمه کوچک زاده<sup>۲</sup>

### چکیده

دارورسانی پوستی به دلیل خصوصیات سدی لایه شاخی برای بسیاری از داروها دشوار است، اما با استفاده از حامل‌های پلیمری از جمله کیتوزان می‌توان میزان نفوذپذیری داروها را افزایش داد. کیتوزان یک بیوپلیمر طبیعی کاتیونیک غیرسمی است که به دلیل خصوصیات زیست سازگاری، زیست تخریب‌پذیری، مخاط چسبی، آنتی‌باکتریال و بندآورنده خون، کاربردهای زیست-پزشکی زیادی از جمله ترمیم زخم و سوختگی دارد. این پلیمر می‌تواند به عنوان سیستم دارورسان پوستی در سامانه‌های دارویی مختلف مانند هیدروژل، فیلم و نانو ذره مورد استفاده قرار گیرد.

**کلید واژگان:** کیتوزان، دارورسانی پوستی، هیدروژل، فیلم، نانو ذرات.

۱-دانشیار گروه فارماسیوتیکس.

۲-دانشجوی دکترای عمومی داروسازی.

۱و۲- مرکز تحقیقات فناوری نانو، دانشگاه

علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

\* نویسنده مسؤل:

مریم کوچک؛ مرکز تحقیقات فناوری نانو،

دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز،

ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۹۱۶۳۱۷۵۹۷۲

Email:

n.koochakzadeh@gmail.com

اعلام قبولی: ۱۳۹۲/۱۰/۱۸

دریافت مقاله‌ی اصلاح شده: ۱۳۹۲/۸/۱

دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۴/۲۹

## مقدمه

در دو دهه اخیر پوست انسان برای کاربرد موضعی، منطقه‌ای و سیستمیک داروها اهمیت ویژه‌ای به دست آورده است (۱). پوست یک غشای بسیار ناهمگن می‌باشد که یک سد طبیعی محسوب می‌شود و عبور عوامل دارویی را با مشکل رو به رو می‌سازد (۱، ۲). لایه‌ای که جذب را کنترل می‌کند، لایه شاخی است که خارجی‌ترین لایه اپیدرم محسوب می‌گردد. این لایه ۲۵-۲۰ میکرومتر ضخامت دارد (۲) و از سلول‌های کراتینه شده متراکم تشکیل شده است و به همین دلیل عبور را محدود می‌سازد (۳).

دارورسانی پوستی با دو هدف درمان و ترانس درمان انجام می‌شود. دارورسانی از راه درمان کاربرد موضعی دارو روی پوست برای درمان بیماری‌های پوستی است که یا تأثیر سطحی می‌گذارد و یا روی درم و اپیدرم زنده اثر دارد. این مسیر باعث می‌شود که غلظت زیادی از دارو روی محل اثر متمرکز شود. از طرف دیگر اثر سیستمیک دارو را کم می‌کند، در نتیجه عوارض جانبی احتمالی نیز کاهش می‌یابد (۴).

در دارورسانی ترانس درمان، هدف سیستمیک است، یعنی طراحی به شکلی می‌باشد که دارو از میان پوست عبور کرده و به جریان خون می‌رسد. این مسیر فوایدی نسبت به دارورسانی از راه خوراکی دارد. این فواید شامل این موارد است: راحتی مصرف و افزایش پذیرش توسط بیمار، عدم تأثیر pH، حرکات دستگاه گوارش و غذا روی دارو، حذف گذر اول کبدی و افزایش فراهمی زیستی دارو، ایجاد سطح خونی ثابت و در نتیجه کاهش عوارض جانبی. اما از این روش به دلیل خصوصیات سدی پوست از جمله وجود لایه شاخی، نمی‌توان برای بسیاری از داروها استفاده نمود و فقط به بعضی از داروها اجازه عبور می‌دهد (۲، ۳، ۴).

بنابراین با توجه به اینکه پوست یک سد طبیعی محسوب می‌شود، سرعت نفوذپذیری از این مسیر کم است اما می‌توان با روش‌هایی مثل استفاده از حامل، این سرعت

را افزایش داد (۴). همچنین می‌توان با استفاده از جذب- افزایش فیزیکی و شیمیایی، بر خصوصیات سدی پوست غلبه کرد و جذب ترانس درمان بسیاری از داروها را افزایش داد (۱). از جمله ترکیبات جذب‌افزا می‌توان به مواد فعال سطحی صناعی، ساپونین‌ها و املاح صفاوی اشاره کرد (۵). راه دیگر تغییر سامانه دارورسانی است. در این رابطه تعدادی از پلیمرها یا سامانه‌های دارورسانی از جمله لیپوزوم‌ها به اندازه ذره‌ای میکرو و نانو مورد استفاده قرار گرفتند (۶).

از طیف وسیعی از پلیمرها به ویژه کیتوزان به عنوان حامل برای دارورسانی پوستی استفاده می‌شود (۲). کیتوزان یا poly[ -d-2-amino-2-deoxy-d-(1-4) ] glucopyranose پلی‌ساکاریدی است که از واحدهای گلوکز آمین و N- استیل گلوکز آمین تشکیل شده است و از داستیلاسیون قلیایی کیتین ایجاد می‌شود (۷، ۸، ۹). کیتین به مقدار زیاد در پوشش سخت پوستانی چون خرچنگ و میگو، حشرات، قارچ‌ها و بعضی جلبک‌ها یافت می‌شود (۱۰). واحدهای کیتوزان یک گروه آمین نوع اول و دو گروه آزاد هیدروکسیل دارند که می‌توانند پیوندهای هیدروژنی و یونی برقرار کنند و به همین دلیل خاصیت چسبندگی زیستی و مخاطی مناسب دارند (۸). حضور این گروه‌های فعال باعث شده است که مولکول کیتوزان به راحتی دچار تغییر شیمیایی شود. این پدیده خصوصیات بیولوژیکی متنوعی را برای کیتوزان ایجاد نمود است مانند زیست سازگاری، زیست تخریب‌پذیری، ضد باکتری و ضد قارچ، هموستاتیک، ایمونوآجونت، کاهش‌دهنده لیپید و کلسترول خون (۹، ۱۱، ۱۲). به همین دلیل در بسیاری از زمینه‌ها از جمله داروسازی، پزشکی، مهندسی شیمی، تغذیه و کشاورزی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۲).

پلیمرهایی که برای فرمولاسیون‌های پوستی به کار می‌روند نباید باعث آسیب و التهاب در پوست شوند. کیتوزان

یک پلی‌الکترولیت کاتیونی تبدیل می‌کنند که باعث تشکیل نمک محلول در آب می‌شود. با افزایش pH آمین‌های کیتوزان بار مثبت خود را از دست می‌دهند و کیتوزان نامحلول می‌شود به طوری که از حالت محلول به حالت ژل تبدیل شده و در محلول‌های قلیایی رسوب می‌کند. این تغییر حالت از محلولیت به نامحلول شدن معمولاً در pH بین ۶/۵-۶ رخ می‌دهد که درجه داستیلاسیون و روشی که داستیلاسیون با آن رخ داده است، نقش مهمی در این پدیده دارند (۱۴، ۱۶). پس می‌توان گفت که کیتوزان یک پلیمر هیدروفیل است اما به دلیل حضور مونومرهای استیله شده و توزیع آنها در زنجیره، یک اثر بحرانی در محلولیت و سازش آن با آب ایجاد نموده است که باعث شده است محلولیت کیتوزان بسیار وابسته به pH باشد (۱۷).

#### کاربردهای کیتوزان

کیتوزان موارد کاربرد مختلفی در زمینه‌های کشاورزی، صنایع غذایی، تصفیه فاضلاب، آرایشی-بهداشتی و بیوتکنولوژی دارد (۱۸). در بالین نیز به دلیل خصوصیات بیولوژیک متفاوت دارای کاربردهای زیست-پزشکی زیادی از جمله ترمیم زخم، مهندسی بافت و دارورسانی است که به شکل‌های هیدروژل، فیلم، نانوفیبر، میکروذره و نانوذره به کار می‌رود (۹، ۱۹).

#### ترمیم زخم و سوختگی

پوست یک عضو مهم در نگهداری هموستاز بدن است و بدن را از میکروارگانیسم‌های مهاجم محافظت می‌کند بنابراین در صورت زخم و آسیب، می‌تواند باعث ناتوانی و حتی مرگ شود. پروسه ترمیم زخم از واکنش‌های هماهنگ بین سلول‌ها، ماتریکس خارج سلولی و سیگنال‌ها تشکیل شده است که باعث فعال شدن رویدادهایی از جمله هموستاز، التهاب، تکثیر و ساخت دوباره بافت‌ها می‌گردد و در نهایت پوست به عنوان یک سد دوباره ساخته می‌شود (۲۰، ۲۱). در این موارد برای جلوگیری از دست رفتن آب

پلیمری است که هیچ اثر سمی از خود نشان نمی‌دهد و باعث آسیب و التهاب نمی‌شود (۲). از طرفی به دلیل داشتن خصوصیات چسبندگی زیستی، افزایش‌دهی نفوذپذیری و داشتن خصوصیات فیزیکوشیمیایی مناسب به عنوان حامل برای دارورسانی پوستی مورد استفاده قرار می‌گردد (۱۳). نمک‌های کیتوزان با بازکردن اتصالات محکم لایه سلول‌های گرانولار موجود در اپیدرم که یک سد پوستی را ایجاد می‌کنند، جذب پاراسلولی داروها را افزایش می‌دهند (۲).

این ویژگی‌های کیتوزان ممکن است مربوط به عوامل

زیر باشد:

۱- گروه‌هایی که پیوند هیدروژنی قوی ایجاد می‌کنند

مثل OH و COOH

۲- بار الکتریکی مثبت قوی

۳- وزن مولکولی بالا

۴- انعطاف‌پذیری مناسب زنجیره‌ها (۱۴).

#### خصوصیات فیزیکوشیمیایی کیتوزان

درجه داستیلاسیون، وزن مولکولی، دانسیته، ویسکوزیته و اندازه ذره‌ای از مشخصات مهم کیتوزان هستند که روی ویژگی‌های فارماسیوتیکی فرمولاسیون‌هایی که بر پایه کیتوزان هستند، اثر می‌گذارند (۱۴). کیتوزان وزن مولکولی متفاوت دارد که بین ۱۰ هزار تا دو میلیون دالتون است (۱۵، ۱۶). درجه داستیلاسیون آن نیز بین ۹۵٪-۵۰٪ می‌باشد یعنی اگر تبدیل گروه‌های استامید به آمین بیشتر از ۵۰٪ باشد، کیتین به کیتوزان تبدیل می‌شود. این دو عامل به همراه توالی گروه‌های آمین و استامید، نقش مهمی در تعیین خصوصیات فیزیکی کیتوزان دارند (۱۶). کیتوزان باز ضعیفی است که در آب و حلال‌های آبی حل نمی‌شود اما در محلول‌های اسیدی رقیق با pH کمتر از ۶/۵ حل می‌گردد. این به دلیل وجود گروه‌های آمین نوع اول موجود در ساختار کیتوزان می‌باشد، زیرا این گروه‌ها در این pH پروتونه شده و بار مثبت دریافت می‌کنند و کیتوزان را به

اصلی ماده خارج سلولی است، در مهندسی بافت کاربرد دارد (۲۴).

#### دارورسانی

از آنجا که کیتوزان بار مثبت دارد می‌تواند با بار منفی داروها، پلیمرها و ماکرومولکول‌ها واکنش داده و سیستم دارورسان را تشکیل دهد. کیتوزان می‌تواند توسط سیستم بیولوژیکی در طی زمان تجزیه شود و از بدن دفع گردد. سرعت تجزیه آن بر پایه مقدار داستیلاسیون آن کنترل می‌شود. سیستم‌های دارورسانی که بر پایه کیتوزان هستند برای دارورسانی از راه خوراکی، چشمی، بینی، پوستی و رکتال به کار می‌روند (۲۴، ۲۵).

#### سیستم‌های کیتوزانی مورد استفاده در دارورسانی

##### پوستی

از کیتوزان در سیستم‌های دارویی مختلف نظیر هیدروژل، فیلم و نانوذره جهت تهیه فراورده‌های پوستی استفاده می‌گردد (جدول ۱).

##### هیدروژل

هیدروژل یک شبکه پلیمری کراس لینک شده است که گروه‌های هیدروفیل زیادی دارد و می‌تواند مقدار زیادی آب جذب کند که از ۱۰ درصد حجم هیدروژل تا هزاران برابر حجم آن متفاوت است و بستگی به میزان گروه‌های هیدروفیل موجود در پلیمر دارد. پس با جذب آب متورم می‌شود اما به دلیل اتصالات فیزیکی و شیمیایی بین زنجیره‌های پلیمر در آب حل نمی‌گردد (۲۴، ۲۶).

پلیمرهای صناعی مثل پلی اتیلن گلیکول (PEG)، پلی وینیل الکل (PVA)، پلی آکرلیک اسید (PAA)، پلی متاکریلیک اسید (PMA) و پلی آکریل آمید (PAM) با استحکام مکانیکی متفاوت و پاسخ‌های بیولوژیکی مختلف برای ساخت هیدروژل به کار می‌روند. از پلیمرهای طبیعی مانند کیتوزان نیز به دلیل زیست سازگاری، سمی بودن پایین و قابلیت تخریب آنزیماتیک برای ساخت هیدروژل استفاده

و ساخت آگزودا، محافظت از تحریکات خارجی و برای جلوگیری از ایجاد عفونت باید از پانسمان‌های زخم استفاده نمود (۲۲). برای بهبود خصوصیات پانسمان زخم نیز از پلیمرهای طبیعی مانند کیتوزان استفاده می‌شود (۲۰). کیتوزان به عنوان پانسمان زخم باید چسبنده، قابل انعطاف و بادوام باشد. به خوبی روی پوست قرار گیرد و نشت‌ناپذیر باشد و در نهایت بدون ایجاد تروما برداشته شود. کیتوزان به دلیل خصوصیات بیولوژیکی، توانایی در جذب آگزودا و تشکیل فیلم، برای درمان زخم‌ها و سوختگی‌ها مناسب است (۲۳). برای بهبود خصوصیات ترمیم‌کنندگی کیتوزان می‌توان آن را به صورت ترکیبی با سایر پلیمرهای دیگر به کار برد مانند آلژینات، هیالورونیک اسید، پلی اتیلن گلیکول دی آکریلات، پلی وینیل الکل، پلی گلوتامیک اسید و ۲- هیدروکسی اتیل متاکریلات (۲۰). کیتوزان باعث افزایش عملکرد لکوسیت‌های پلی مورفونوکلئوس (فاگوسیتوز، تولید استئوپنتین (osteopontin) و لکوترین B<sub>4</sub>، ماکروفاژها (فاگوسیتوز و تولید IL<sub>1</sub>، فاکتور رشد تغییر شکل یافته TGF 1، فاکتور رشد پلاکتی) و فیبروبلاست‌ها (تولید IL8) می‌شود. بنابراین گرانولاسیون و ارگانیزاسیون تحریک شده و با افزایش تکثیر فیبروبلاست‌ها بافت پیوندی جدید ساخته می‌گردد. پس کیتوزان برای ترمیم زخم‌های باز مناسب است (۲۱).

#### مهندسی بافت

مهندسی بافت یکی از درمان‌های در دسترس برای بافت و ارگان‌های آسیب دیده و از دست رفته می‌باشد. بدین منظور سلول‌های انسانی در محیط برون تن کشت داده شده و از آنها در اتصال بین سلول‌ها برای تشکیل بافت یا ارگان جدید استفاده می‌گردد. کیتوزان به دلیل زیست سازگاری، زیست تخریب‌پذیری، غیرسمی بودن، فعالیت ضد میکروبی، توانایی در تقویت چسبندگی سلول‌ها و به دلیل شباهت ساختاری آن با گلوکز آمینوگلاپکان که ترکیب

الف) واکنش‌های داخلی بین زنجیره‌ها باید به اندازه کافی قوی باشد تا نقاط اتصال نیمه پایداری در شبکه مولکول ایجاد شود.

ب) این شبکه باید باعث تسهیل حرکت مولکول‌های آب داخل شبکه پلیمر شود (۲۴، ۲۶).

اتصالات بین زنجیره‌های پلیمری دو نوع است:

۱- اتصالات فیزیکی غیر کووالانسی مثل پیوندهای

یونی، هیدروژنی، پلی الکترولیت

۲- کراس لینک‌های کووالانسی

### اتصالات فیزیکی

تشکیل ژل به واسطه برقراری اتصالات فیزیکی می‌تواند برگشت‌پذیر باشد. با افزودن غلظت و تغییر نوع یک ادجونت ثانویه در طی پروسه ساخت می‌توان رفتار تورم-پذیری ژل فیزیکی را تنظیم کرد (۲۷).

پیوند یونی: به دلیل وجود گروه آمینی، کیتوزان می‌تواند با مولکول‌های آنیونی مانند سولفات، فسفات، سترات و یا با فلزات آنیونی مانند پلاتین و پالادیوم واکنش دهد. اندازه و دانسیته بار عوامل یونی در برقراری این پیوند مؤثر است و می‌تواند هیدروژل‌هایی با خصوصیات متفاوت ایجاد کند. مثلاً مولکول‌های یونی که دانسیته بار بالا دارند می‌توانند پیوند یونی قوی‌تری ایجاد کنند و آنهایی که وزن مولکولی پایین دارند به راحتی در سراسر ماتریکس پلیمر پراکنده شده و پیوندهای الکتروستاتیک ایجاد می‌کنند. pH محیط نیز مهم است زیرا روی دانسیته بار مولکول‌های یونی و کیتوزان اثر می‌گذارد به طوری که در pH بالای ۶، کیتوزان بدون بار شده و توانایی آن برای تشکیل پیوند یونی کاهش می‌یابد (۲۶).

پیوند هیدروژنی: این پیوند به دو شکل برقرار می‌گردد:

۱- اتصال گروه هیدروکسیل کیتوزان به مولکول‌های

یونی

می‌شود (۲۶). با اصلاح ساختاری شبکه هیدروژل می‌توان خصوصیات فیزیکی آن مثل تورم‌پذیری، نفوذپذیری، استحکام مکانیکی و ویژگی‌های سطحی را تعدیل نمود و از آن می‌توان به عنوان حامل برای دارورسانی بسیاری از مولکول‌های زیستی با انواع و اندازه ذره‌های متفاوت استفاده کرد، به طوری که آنها را به صورت کنترل شده آزاد کند (۲۴).

### مزایا و معایب استفاده از هیدروژل کیتوزان

هیدروژل‌های متورم شده نرم و انعطاف‌پذیر می‌شوند در نتیجه التهاب کمی در بافت‌های اطراف ایجاد می‌کنند. این هیدروژل‌ها به دلیل داشتن خصوصیات زیست چسبی و مخاط چسبی و با اتصال زنجیره‌های داخلی گروه‌های عملکردی پلیمر با گلیکوپروتئین موکوس، ماندگاری دارو و در نتیجه نفوذ بافتی آن افزایش می‌یابد. از طرف دیگر چون محتوای آب هیدروژل بالا می‌باشد احساس خوب و راحتی روی پوست ایجاد می‌شود، در نتیجه پذیرش آن در طی درمان توسط بیمار افزایش می‌یابد (۲۶).

بیشتر داروهایی که در هیدروژل قرار می‌گیرند نمی‌توانند از پوست عبور کنند تا اثر سیستمیک ایجاد کنند بلکه بیشتر روی سطح پوست و یا روی اپیدرم اثر موضعی می‌گذارند (۲).

### تهیه هیدروژل با تغییر و اصلاح ساختار کیتوزان

کاربرد هیدروژل‌های کیتوزان به دلیل خاصیت آبدوستی و نامحلول بودن در شرایط فیزیولوژیک، در دارورسانی محدود شده است اما با تعدیل و اصلاح پلیمر می‌توان خصوصیات هیدروژل را تغییر داد. کیتوزان از طریق واکنش گروه‌های آمین و هیدروکسیل حاضر در مولکول تعدیل می‌گردد و به این ترتیب بین زنجیره‌های پلیمر بعد از جذب آب اتصال برقرار می‌شود. در این باره دو نکته حائز اهمیت است:

بین زنجیره‌های کیتوزان ایجاد می‌گردد. به عنوان مثال ژنیپین یک عامل کراس لینک مؤثر محسوب می‌شود که سمی بودن آن از گلو تار آلدهید کمتر است. گروه کربوکسی متیل ژنیپین با گروه آمین کیتوزان واکنش داده و در نهایت یک آمید نوع دوم تشکیل می‌شود. هیدروژل کیتوزان حاصل از این کراس لینکر سرعت تخریب آهسته‌تری دارد و در صورت بارگیری دارو در آن، دارو را به صورت پیوسته آزاد می‌کند (۲۴). خصوصیات هیدروژل‌های کراس لینک شده به طور عمده به دانسیته کراس لینک شده و نسبت مولی مولکول‌های کراس لینکر به واحدهای تکراری پلیمر بستگی دارد (۳۰).

#### مزایا و معایب استفاده از کراس لینک‌های کووالانسی

خصوصیات فیزیکی هیدروژل‌های حاصل از این روش مثل کریستاله شدن، حساسیت گرمایی، نسبت تورم‌پذیری و استحکام مکانیکی بهتر می‌شود (۲۴) اما انتخاب عامل کراس لینکر ایمن و زیست سازگار یک مانع برای استفاده از این روش محسوب می‌گردد (۲۶).

#### بارگیری دارو در هیدروژل کیتوزان و آزادسازی آن

سه روش برای بارگیری کردن دارو وجود دارد:

- ۱- نفوذ (Permeation): اضافه کردن مستقیم دارو به هیدروژل و نفوذ و انتشار آن به داخل هیدروژل
- ۲- احتباس (Entrapment): اتصال اجزای دارو در هیدروژل

- ۳- پیوند کووالانسی (Covalent bonding): پیوند کووالانسی با هیدروژل

#### نفوذ

این روش آسان‌ترین روش برای بارگیری کردن دارو محسوب می‌شود. در این روش، هیدروژل بعد از تشکیل در یک محیط اشباع شده با دارو قرار می‌گیرد و دارو از راه منافذ هیدروژل به داخل انتشار می‌یابد که این امر به پروزیتی هیدروژل، اندازه ذره‌های دارو و خصوصیات شیمیایی هر دو بستگی دارد. این روش برای بارگیری

۲- واکنش بین زنجیره‌های داستیله شده کیتوزان بعد از ختنی شدن بار کاتیونی آن (۲۸).

اتصالات پلی الکترولیت: این اتصالات از نوع پیوندهای الکتروستاتیک قوی با ماکرومولکول‌های آنیونی محلول در آب (مانند تری پلی فسفات، DNA، پلی ساکاریدهای آنیونی مثل آلژینات، پروتئین مثل آلبومین و ژلاتین، پلیمرهای سنتز شده آنیونی مثل پلی آکرلیک اسید) و ایجاد کمپلکس‌های پلی الکترولیت می‌باشد. این پیوند قوی‌تر از پیوند هیدروژنی و اندروالسی است. تشکیل کمپلکس و خصوصیات فیزیکی کمپلکس‌های پلی الکترولیت به درجه یونیزاسیون عوامل کاتیونی و آنیونی، pH، دما، مدت زمان واکنش و غلظت محلول‌های پلیمر بستگی دارد (۲۶)، (۲۹).

#### مزایا و معایب تشکیل ژل فیزیکی

از ژل‌های فیزیکی می‌توان برای آزادسازی دارو در مدت زمان کوتاه استفاده نمود زیرا نیمه عمر کوتاهی در مایعات بیولوژیک بدن دارند (از چند روز تا چند ماه). از طرف دیگر برای کاربردهای بالینی ایمن هستند زیرا ژل شدن آنها به مولکول‌هایی که پیوند کووالانسی برقرار می‌کنند، نیاز ندارد.

اما ژل‌های فیزیکی استحکام مکانیکی ضعیفی دارند و در بسیاری از موارد مثل اندازه ذره‌های منافذ، عملکرد شیمیایی، تخریب و انحلال کنترل‌ناپذیر هستند؛ بنابراین استفاده از آنها محدود شده است (۲۷).

#### کراس لینک‌های کووالانسی

زنجیره‌های پلیمری این هیدروژل‌ها با هم پیوند کووالانسی برقرار می‌کنند که این پیوند برگشت‌ناپذیر است. ایجاد این پیوندهای کووالانسی توسط مولکول‌های کراس لینکر مانند گلو تار آلدهید، اگزالیک اسید، فرمالدهید، گلیوکسال (glyoxal) و ژنیپین (genipine) صورت می‌گیرد. بیشتر این لینکرها با آمین نوع اول کیتوزان واکنش می‌دهند و پیوندهای داخلی یا بین مولکولی برگشت‌ناپذیر

هم شکسته شود. به این ترتیب دارو با سرعت کنترل شده‌ای آزاد می‌گردد و رهش سریع در ابتدا ایجاد نمی‌شود. پس مدت زمان آزادسازی دارو از چند هفته تا چند ماه افزایش می‌یابد (۲۶).

#### روش‌های آزادسازی دارو از هیدروژل کیتوزان

۱- انتشار و فرسایش: به وسیله حرکت میان ماتریکس پلیمر و یا با فرو شکستن یا فرسایش‌پذیری هیدروژل در محیط درون تن تنظیم می‌شود.

۲- محرک‌های محیطی یا شیمیایی: هیدروژل‌ها در پاسخ به عوامل خارجی مانند pH و دما متورم می‌شوند و در نتیجه منافذشان برای افزایش انتشار داروی بارگیری شده باز می‌گردد. این روش دارو را در محل اثر آزاد می‌نماید.

۳- تحریک توسط آنزیم اختصاصی: آزادسازی دارو به وسیله آنزیم‌های اختصاصی صورت می‌گیرد. اتصالات دارو به ماتریکس هیدروژل، مستعد پذیرش این آنزیم‌ها هستند و یا خود پلیمر مورد هدف آنزیم قرار می‌گیرد و شکسته می‌شود (۳۱، ۳۲).

#### هیدروژل‌های دارویی

در یک مطالعه هیدروژل‌های فیزیکی با ۴ نوع اسید چرب مختلف شامل: لوریک اسید، میریستیک اسید، پالمیتیک اسید و استئاریک اسید ساخته شدند و پروپرانولول که یک داروی هیدروفیل است، در این هیدروژل‌ها قرار داده شد. اثر این هیدروژل‌ها روی نفوذ پوستی این دارو از پوست خوک مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که تمام این هیدروژل‌های کیتوزان نفوذپذیری پروپرانولول را نسبت به فرم محلول آن افزایش دادند. از میان این ۴ حامل کیتوزانی متفاوت، کیتوزان- لورنات و کیتوزان- مریستات انتشار پوستی دارو را نسبت به کیتوزان- پالمیتات و کیتوزان- استئارات افزایش دادند. این می‌تواند به این دلیلی باشد که واکنش این ۲ نوع هیدروژل با لایه شاخی، محلولیت دارو را در پوست افزایش می‌دهد (۲).

مولکول‌های کوچک مناسب است زیرا مولکول‌های بزرگتر مانند پپتیدها و پروتئین‌ها نمی‌توانند از میان منافذ هیدروژل به راحتی عبور کنند.

آزادسازی دارو با این روش بعد از قرار گرفتن در محیط درون تن از طریق تخریب و انحلال پلیمر و یا متورم شدن پلیمر در پاسخ به pH محیط صورت می‌گیرد. اما آزادسازی دارو از یک روند منظم پیروی نمی‌کند بلکه در ابتدا یک رهش سریع (burst release) دارد و سپس مابقی دارو به طور پیوسته آزاد می‌شود. مدت زمان آزادسازی دارو بین چند ساعت تا چند روز می‌باشد (۲۶).

#### احتباس

در این روش داروهای بزرگتر در طی پروسه ژله‌ای شدن به دام انداخته می‌شوند. دارو در محلول پلیمر مخلوط شده و سپس عامل کراس لینکر اضافه می‌گردد. با تخریب و انحلال پلیمر و یا متورم شدن آن در پاسخ به pH محیط، داروی انکپسوله شده آزاد می‌شود و در اطراف انتشار می‌یابد. در این روش نیز در ابتدا یک رهش سریع ایجاد می‌گردد اما به اندازه روش اول شدید و زیاد نیست. مدت زمان آزادسازی دارو نیز بین چند روز تا چند هفته می‌باشد (۲۶). در هر دو روش گفته شده دارو به طور آزادانه به خارج از شبکه هیدروژل انتشار می‌یابد. این پدیده ناشی از گرادیان غلظت تشکیل شده بین ژل و محیط اطراف است (۲۶).

#### پیوند کووالانس

از این روش برای بارگیری داروهای با وزن مولکولی پایین و یا داروهای بزرگتر مثل پپتیدها و پروتئین‌ها استفاده می‌شود. ابتدا دارو با ماتریکس هیدروژل قبل از ژله‌ای شدن پیوند کووالانسی برقرار می‌کند و بعد از قرار گرفتن هیدروژل در بدن، دارو به طور کنترل شده آزاد می‌گردد، زیرا زنجیره‌ها و باندهای تشکیل شده حساس به آنزیم هستند و توسط آنزیم اختصاصی خودشان شکسته می‌شوند و یا شبکه پلیمر می‌تواند تحت تأثیر آنزیم قرار گیرد و در

شدند و مشخص شد که با افزایش وزن مولکولی و غلظت کیتوزان، چسبندگی زیستی فرمولاسیون کم می‌شود اما آزادسازی دارو از ژل افزایش می‌یابد. زیرا با افزایش وزن مولکولی و غلظت کیتوزان، گروه‌های آمین آن بیشتر در دسترس قرار می‌گیرند در نتیجه داروهایی با بار مثبت از جمله لیدوکائین را پس می‌زنند. بنابراین با استفاده از این ژل با وزن مولکولی بالا می‌توان اثر بی‌حسی را برای مدت طولانی ایجاد نمود (۳).

### فیلم

فیلم‌های کیتوزان به دو روش ساخته می‌شوند:

- ۱- قالب‌گیری- تبخیر حلال ( Casting/solvent evaporation)
- ۲- انجماد- ذوب (Freezing-thawing)

در هر دو روش ابتدا کیتوزان در محلول‌های اسیدی رقیق مانند استیک اسید، لاکتیک اسید، سیتریک اسید و فرمیک اسید حل شده تا یک محلول شفاف و یکنواخت ایجاد گردد و بعد از بر طرف شدن حباب‌های هوای ناشی از هم زدن، محلول در قالب ریخته می‌شود (۳۴، ۳۵، ۳۶). در روش اول محلول کیتوزان موجود در قالب در یک دمای مشخص خشک شده و به این ترتیب لایه‌ای از فیلم تشکیل می‌گردد که بسته به نوع اسید به کار رفته، ویژگی‌های فیلم کیتوزان ساخته شده متفاوت می‌شود (۳۴، ۳۵). در روش دوم محلول کیتوزان در دما و مدت زمان مشخص فریز شده و سپس با افزایش دما ذوب می‌گردد و یک ماتریکس ژله‌ای تشکیل می‌شود. این ماتریکس در اتیل اتر و استون فرو رفته و با آب مقطر شسته می‌شود و دوباره فریز شده و ذوب می‌گردد و به این ترتیب چندین بار این مراحل تکرار می‌شود (۳۶). چنانچه تهیه یک سیستم دارورسان پوستی مورد نظر باشد در هر دو روش بعد از تهیه محلول کیتوزان، داروی مورد نظر به آن اضافه شده و تا رسیدن به یک محلول شفاف و یکنواخت به خوبی مخلوط می‌گردد. در

هیدروژل کیتوزان به دلیل خصوصیات بیولوژیکی ویژه در ترمیم زخم مؤثر است و بازسازی بافت را تحریک می‌کند. در یک مطالعه هیدروژل کیتوزان حاوی فاکتور رشد اپیدرمال (EGF) برای ترمیم سوختگی مورد بررسی قرار گرفت. EGF یک پلی‌پپتید با ۵۳ آمینواسید است که تکثیر سلول و سنتز ماتریکس خارج سلولی را تسریع می‌کند و با اتصال به رسپتور خود باعث تسریع اپیتلیزاسیون و در نتیجه ترمیم زخم می‌گردد. با توجه به این خصوصیات محلول EGF بعد از حل شدن کیتوزان در استیک اسید، به آن اضافه شد. آزادسازی EGF از ژل کیتوزان مورد بررسی قرار گرفت که pH محیط برای انجام این آزمایش ۵/۸ در نظر گرفته شد زیرا در این pH فرمولاسیون پایدار است و واکنش بین EGF با رسپتور و همین‌طور جداسازی آن از رسپتور به خوبی انجام می‌گردد. در نهایت مشخص شد که آزادسازی EGF از هیدروژل در مدت ۲۴ ساعت، ۹۷٪ می‌باشد که در زمان‌های اولیه رهش سریع ایجاد می‌شود اما بعد از این مدت، EGF با سرعتی آهسته برای مدت طولانی آزاد می‌گردد (شکل ۱). سپس این فرمولاسیون روی سوختگی‌های ایجاد شده در موش صحرایی آزمایش گردید و مشخص شد که ژل کیتوزان حاوی EGF مدت زمان ترمیم زخم را کاهش می‌دهد و اصلاح اپیدرم و تحریک گرانولاسیون را تسریع می‌کند پس برای ترمیم زخم مناسب می‌باشد (۳۳).

از ژل کیتوزان برای دارورسانی موضعی لیدوکائین استفاده شد که هدف از انجام این آزمایش طولانی کردن اثر این دارو برای دارورسانی موضعی است. لیدوکائین برای توقف درد ناشی از سوختگی، خارش، جراحی، زخم‌ها و بیماری‌های پوستی استفاده می‌شود. روش‌های مختلفی برای دارورسانی پوستی این دارو وجود دارد اما به دلیل ناکافی بودن غلظت آن روی پوست و یا به دلیل کاهش جذب پوستی آن مؤثر نیستند. در این آزمایش ژل حاوی لیدوکائین با سه وزن مولکولی و سه غلظت متفاوت از کیتوزان تهیه



به شکل نانو درآورده و در فیلم کیتوزان حاوی متوکسی پلی اتیلن گلیکول قرار دادند و به این ترتیب با غلظت بالایی در آب حل شد. تست سایتوتوکسیسیتی نشان داد که فیلم ساخته شده غیر سمی بوده و همچنین مشخص شد که اثر آنتی اکسیدانتی کورکومین بارگیری شده در این فیلم تغییر نکرده است. آزادسازی کورکومین از این حامل به مدت یک هفته مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که ۴۴/۵٪ از کل داروی بارگیری شده به صورت پیوسته رهش آزاد می-گردد (شکل ۲). در نهایت فیلم کیتوزان حاوی کورکومین و فیلم کیتوزان به تنهایی روی زخم‌های ایجاد شده در موش صحرایی آزمایش شدند. سرعت ترمیم زخم با فیلم کیتوزان حاوی کورکومین بسیار بالاتر از فیلم کیتوزان به تنهایی بود. بنابراین دوره اپیتلیزاسیون مجدد در این گروه کمتر گردید. همچنین مشخص شد که فیلم کیتوزان حاوی کورکومین سنتز کلاژن را نسبت به آن گروه افزایش داد (شکل ۳). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که این فرمولاسیون برای ترمیم زخم مناسب می‌باشد (۳۸).

#### نانوذره

نانوذرات پلیمری زیست-تخریب‌پذیر، به عنوان یک حامل دارویی جدید در دهه‌های اخیر مورد توجه بوده‌اند زیرا نیمه عمر بالایی دارند و می‌توانند میزان زیادی از دارو را در خود نگه دارند. از طرف دیگر نانوذرات پلیمری به شکل اختصاصی عمل می‌کنند و تمایل بالایی برای نفوذ به درون ساختمان داخلی پوست دارند که به دلیل اندازه ذره‌ای آنهاست که در مقیاس نانو می‌باشد. بنابراین نانوذرات زیست-تخریب‌پذیر می‌توانند دارو را از اثرات نامطلوب محیطی محافظت کنند و به این ترتیب مدت زمان چسبندگی دارو در بافت هدف افزایش می‌یابد (۳۸). از میان نانوذرات پلیمری، کیتوزان به دلیل خاصیت چسبندگی به موکوس و توانایی در افزایش نفوذ مولکول‌های بزرگ از سطح موکوس و همچنین به دلیل خصوصیات بیولوژیکی

این مرحله تنظیم pH جهت حفظ پایداری دارو و پلیمر در سیستم مهم می‌باشد.

فیلم‌های کیتوزان باید دارای یکسری خصوصیات باشند که باید در حین ساخت فیلم تعدیل شوند. برخی از این خصوصیات عبارتند از: ویژگی‌های ظاهری و سطحی فیلم، قابلیت انعطاف و مقاوم بودن، داشتن استحکام مکانیکی، توانایی تورم‌پذیری، قدرت جذب آب، عبورپذیری بخار آب و اکسیژن، قابلیت چسبندگی زیستی و نفوذپذیری. کنترل این ویژگی‌ها به خصوص در تهیه پانسمان‌های ترمیم‌کننده زخم ضروری می‌باشد (۱۹، ۳۷).

در یک مطالعه فاکتور رشد فیروبلاستی (bGFG) در فیلم کیتوزان قرار داده شد. این فاکتور ترمیم زخم را تحریک می‌کند اما آزادسازی آن مشکل است. بنابراین از فیلم کیتوزان به عنوان حامل برای پیوسته رهش کردن (sustained release) استفاده گردید و اثر درمانی آن در ترمیم زخم موش‌های دیابتی مورد بررسی گرفت. فیلم کیتوزان به تنهایی و همچنین فیلم کیتوزان حاوی bGFG روی زخم‌های دیابتی استفاده شدند و مشخص شد که در روز بیستم، گروه دریافت‌کننده فیلم کیتوزان حاوی bGFG زخم‌هایشان کوچکتر گردید. تکثیر فیروبلاست‌ها و افزایش مویرگ‌ها در هر دو گروه مشاهده شد اما بافت گرانوله در گروه کیتوزان حاوی bGFG بسیار بیشتر بود. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که فیلم کیتوزان به تنهایی در ترمیم زخم مؤثر است و وقتی bGFG به آن اضافه گردد سرعت ترمیم زخم افزایش می‌یابد (۱۹).

در یک مطالعه کورکومین به صورت نانو در فیلم کیتوزان حاوی متوکسی پلی اتیلن گلیکول (MPEG) قرار گرفت و اثر آن در ترمیم زخم بررسی شد. کورکومین به دلیل داشتن اثرات ضد التهاب و آنتی اکسیدانت به صورت موضعی برای ترمیم زخم مؤثر می‌باشد، اما به دلیل اینکه محلولیت ضعیفی در آب دارد و پایداری آن کم است، آن را

در یک مطالعه وارفارین درون نانوذرات کیتوزان بارگیری شد و عبورپذیری پوستی آن جهت دارورسانی از راه ترانس درمال مورد بررسی قرار گرفت. از آنجایی که کیتوزان یک حامل هیدروفیل است و وارفارین ساختار هیدروفوب دارد ابتدا وارفارین با بتاسیکلودکسترین ترکیب شد. کمپلکس ایجاد شده افزایش قابل توجهی در حلالیت وارفارین ایجاد نمود. کمپلکس وارفارین- بتا سیکلودکسترین درون نانوذرات کیتوزان قرار گرفت. نانوذرات کیتوزان با روش ژل شدن یونی و با استفاده از تری پلی فسفات تهیه شدند. سیکلودکسترین در مرکز ساختاری هیدروفوب و در اطراف و سطح ساختاری هیدروفیل دارد بنابراین هم می‌تواند با نانوذرات کیتوزان کمپلکس دهد و هم می‌تواند داروهای هیدروفوب را در آن بارگیری نمود. سیستم حاصل باعث افزایش محلولیت، بهبود پایداری فیزیکی و شیمیایی و افزایش نفوذپذیری این داروها می‌شود. آزادسازی داروی بارگیری شده از نانوذرات کیتوزان به مدت ۸ ساعت مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که در ابتدا و به مدت ۲ ساعت یک رهش سریع ایجاد می‌شود که ۵۰-۴۰٪ دارو از نانوذرات آزاد می‌گردد و در نهایت مابقی دارو به صورت پیوسته و بر اثر دیفوزیون از درون نانوذرات آزاد می‌شود (شکل ۴). نفوذ- پذیری وارفارین از پوست موش صحرایی نیز ارزیابی شد که نمودار آن کینیتیک درجه صفر را نشان می‌دهد ( $R^2 = 0.991$ ) و بیان می‌کند که نانوذرات کیتوزان به عنوان مخزن دارو عمل می‌کنند که دارو را از فاز داخلی به فاز خارجی آزاد کرده و سپس دارو را از میان پوست عبور می‌دهند (شکل ۵). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که این فرمولاسیون ضمن افزایش حلالیت وارفارین در آب، باعث آزادسازی دارو و نفوذپذیری پوستی کنترل شده آن می‌گردد (۱۳).

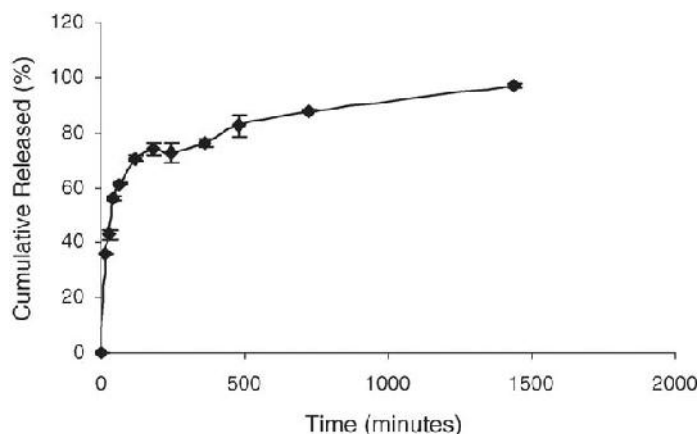
متفاوت برای نانوذره کردن مناسب می‌باشد (۳۹، ۴۰). اما برای نانو ذره کردن، کیتوزان حتماً باید اصلاح شود زیرا ساختار ضعیفی دارد و بدون اصلاح ساختاری به عنوان حامل برای مولکول‌های دارو مناسب نیست. همان طور که در مورد هیدروژل نیز بیان شد، با استفاده از گروه‌های آمین آزاد و گروه‌های هیدروکسیل کیتوزان می‌توان اصلاحات شیمیایی متفاوتی برای ساخت کیتوزان با ساختاری سخت ایجاد نمود (۴۱).

### روش‌های ساخت نانوذرات کیتوزان با تغییر و اصلاح ساختار آن

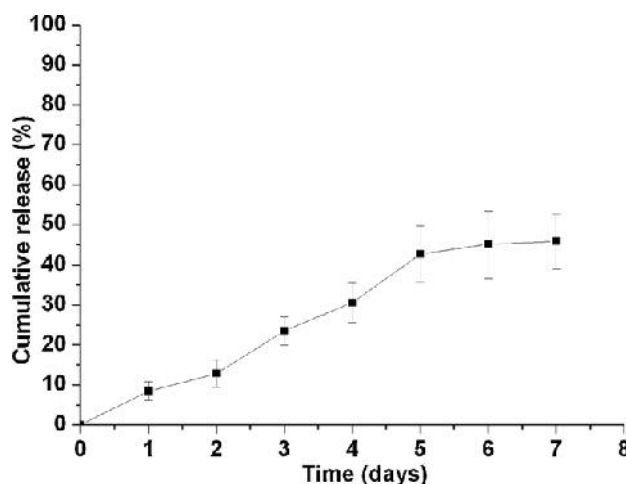
- ۱- استفاده از ساختارهای شیمیایی تعدیل‌کننده که ساختار کیتوزان را اصلاح می‌کنند، مانند: گلوکار آلدهید، پلی اتیلن گلیکول، گلیوکسال
  - ۲- روش ژل شدن یونی (Ionotropic gelation): واکنش یونی بین بار مثبت کیتوزان با بار منفی مواد دیگر و ایجاد کراس لینک در کیتوزان با استفاده از کراس لینکرهایی مانند آلژینات، تری پلی فسفات، سدیم سترات، سدیم سولفات، سدیم لوریل سولفات (۴۱)
- به عنوان مثال با استفاده از آنیون‌های سدیم سولفات و کیتوزان با وزن مولکولی پایین، نانوذرات کیتوزان ساخته شدند. در واقع واکنش یونی بین بار مثبت گروه‌های کیتوزان و آنیون‌های سولفات منجر به تولید فرمولاسیون کراس لینک شده گردید که باعث جمع و متراکم شدن ذرات کیتوزان با وزن مولکولی پایین شد و از این ذرات متراکم می‌توان به عنوان حامل برای دارورسانی استفاده نمود. از طرف دیگر مشخص شد که وزن مولکولی کیتوزان روی خصوصیات فیزیکی ذرات ساخته شده مؤثر می‌باشد (۴۱).

جدول ۱: سیستم‌های دارویی تهیه شده از کیتوزان

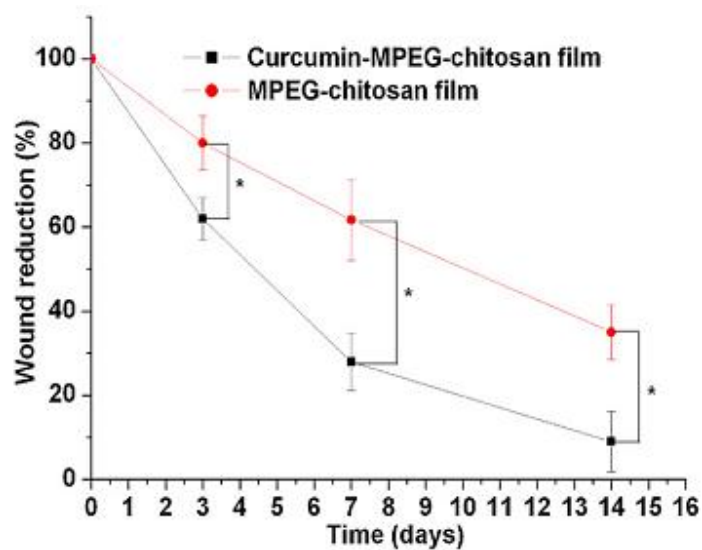
مثال‌های اجزای به کار رفته	روش‌های ساخت	فرمولاسیون کیتوزان
سولفات، فسفات، سیترات، پلاتین، پالادیوم، DNA، پلی ساکاریدهای آنیونی، پروتئین، پلیمرهای سنتز شده آنیونی (۲۶)	اتصالات فیزیکی	هیدروژل
گلوتارآلدهید، اگزالیک اسید، فرمالدهید، گلیوکسال، ژنیپین (۲۶)	اتصالات شیمیایی	فیلم یا پیچ پوستی
استیک اسید، لاکتیک اسید، سیتریک اسید، فرمیک اسید (۳۴, ۳۵)	قالب‌گیری تبخیر-حلال	
استیک اسید، لاکتیک اسید، سیتریک اسید، فرمیک اسید، اتیل اتر، استون (۳۶)	انجماد-ذوب	
گلوتار آلدهید، پلی اتیلن گلیکول، گلیوکسال (۴۱)	ساختارهای شیمیایی تعدیل‌کننده	
آلژینات، تری پلی فسفات، سدیم سیترات، سدیم سولفات، سدیم لوریل سولفات (۴۱)	ژل شدن یونی	نانوذره



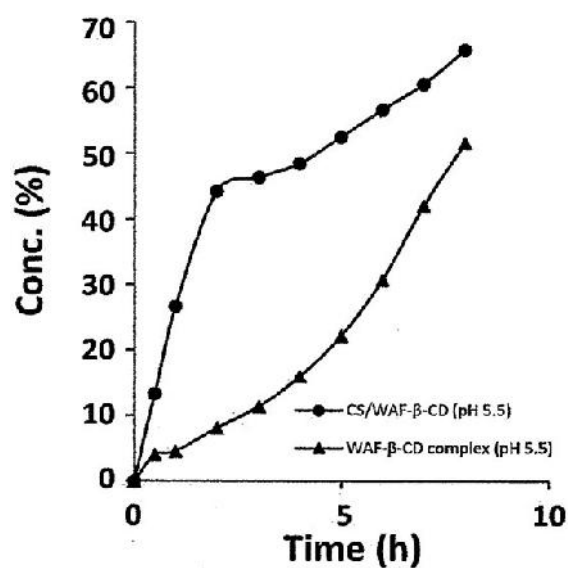
شکل ۱: منحنی آزادسازی EGF از هیدروژل کیتوزان در  $pH = 5.8$  بافر فسفات (۳۳)



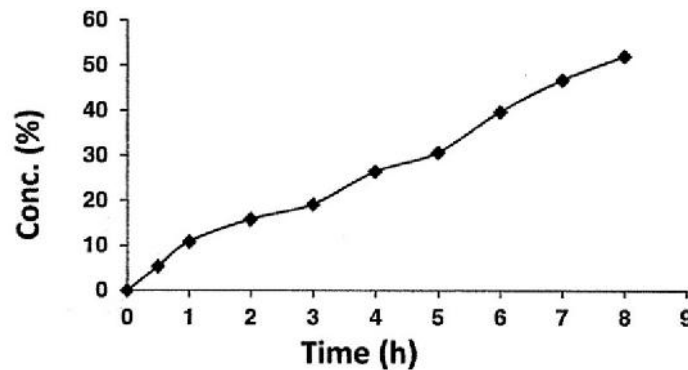
شکل ۲: نمودار آزادسازی کورکومین از فیلم کیتوزان حاوی متوکسی پلی اتیلن گلیکول (۳۸)



شکل ۳: درصد کاهش زخم حاصل از فیلم کیتوزان حاوی کورکومین در مقایسه با فیلم کیتوزان تنها ( $p < 0.05$ ,  $n=3$ ) (\*۳۸)



شکل ۴: نمودار آزادسازی کمپلکس وارفارین- بتاسیکلودکسترین بارگیری شده در نانوذرات کیتوزان در مقایسه با کمپلکس وارفارین- بتاسیکلودکسترین (۱۳)



شکل ۵: نفوذپذیری وارفارین بارگیری شده در نانوذرات کیتوزان از پوست موش صحرائی (۱۳)

### نتیجه گیری

از دارو حاصل شد که منجر به تسریع فرایند اپیتلیزاسیون و ترمیم زخم گردید. فیلم کیتوزان نیز برای کاربرد روی پوست باید به اندازه کافی مقاوم و انعطاف پذیر باشد تا در نهایت بتوان داروی مورد نظر را در آن بارگیری نمود بنابراین برای بهبود خصوصیات مکانیکی می توان آن را به صورت مخلوط با پلیمرهای دیگر مانند سلولز، پلی وینیل الکل، پلی اتیلن اکساید و پلی اتیلن گلیکول به کار برد (۴۲). نانوذرات کیتوزان به دلیل داشتن اندازه ذره ای در حد نانو تمایل بالایی برای نفوذ به ساختمان داخلی پوست دارند و با داشتن خاصیت چسبندگی مناسب می توانند باعث نفوذ مولکول های بزرگ از پوست شوند. به عنوان مثال با قرار دادن وارفارین درون نانوذرات کیتوزان، نفوذپذیری آن از پوست افزایش یافته و آزادسازی آن به صورت پیوسته انجام می گیرد.

دارورسانی پوستی با دو هدف درمان و ترانس درمان صورت می گیرد که راه درمان کاربرد موضعی دارو روی پوست و راه ترانس درمان برای ایجاد اثر سیستمیک است. کیتوزان به دلیل داشتن خصوصیات چسبندگی زیستی و افزایش نفوذپذیری و همچنین به دلیل عدم ایجاد آسیب و التهاب روی پوست، برای دارورسانی پوستی به کار می رود که اشکال دارویی هیدروژل، فیلم و نانوذره از کیتوزان مورد بررسی قرار گرفتند. هیدروژل کیتوزان چون محتوای آب بالایی دارد، انعطاف پذیر شده و به خوبی روی پوست قرار می گیرد و برای دارورسانی مناسب می شود. این هیدروژل از طریق اتصالات فیزیکی و کووالانسی بین زنجیره ها ایجاد می گردد که بعد از ساخت می توان دارو را در آن بارگیری نمود. به عنوان مثال با قرار دادن EGF در ژل کیتوزان یک آزادسازی اولیه سریع و به دنبال آن یک رهش کنترل شده

### منابع

- 1-Moghimipour E, Tabassi SAS, Kouchak M, Varghaei H. Combination strategies for enhancing transdermal absorption of theophylline through shed snake skin. *Asian J Pharm Clin Res* 2012;5(2):30-4.
- 2-Valenta C, Auner BG. The use of polymers for dermal and transdermal delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 2004;58(2):279-89.
- 3-Varshosaz J, Jaffary F, Karimzadeh S. Development of bioadhesive chitosan gels for topical delivery of lidocaine. *Journal of Isfahan Medical School* 2006;29(172):209-23.
- 4-Loen Honeywell-Nguyen P, Bouwstra JA. Vesicles as a tool for transdermal and dermal delivery. *Drug Discov Today: Technologies* 2005;2(1):67-74.
- 5-Moghimipour E, Jalali A, Sajjadi Tabassi SA, Löbenberg R. The enhancing effect of sodium glycocholate and sodium salicylate on rats gastro-intestinal permeability to insulin. *Iran J Pharm Res* 2010;3(2):87-91.

- 6-Moghimipour E, Sajadi Tabassi S, Ramezani M, Lobenberg R. Enhanced permeability of gentamicin sulfate through shed snake-skin and liposomal membranes by different enhancers. *Iran J Basic Med Sci* 2003;6(1):9-19.
- 7-Dantas MD, Cavalcante DR, Araújo FE, Barretto SR, Aciole GT, Pinheiro AL, et al. Improvement of dermal burn healing by combining sodium alginate/chitosan-based films and low level laser therapy. *J Photochem Photobiol B* 2011;105(1):51-9.
- 8-Juntapram K, Praphairaksit N, Siraleartmukul K, Muangsin N. Synthesis and characterization of chitosan-homocysteine thiolactone as a mucoadhesive polymer. *Carbohydr Polym* 2012;87(4):2399-408.
- 9-Kouchak M, Avadi MR, Abbaspour MR, Jahangiri AR, Kargar Boldaji S. 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(2):271-7.
- 10-Nacer Khodja A1, Mahlous M, Tahtat D, Benamer S, Larbi Youcef S, Chader H, et al. Evaluation of healing activity of PVA/chitosan hydrogels on deep second degree burn: Pharmacological and toxicological tests. *Burns* 2013;39(1):98-104.
- 11-Niekraszewicz A. Chitosan medical dressings. *Fibres & Textiles in Eastern Europe*. 2005;13(6):16.-18.
- 12-Fujimoto T, Tsuchiya Y, Terao M, Nakamura K, Yamamoto M. Antibacterial effects of Chitosan solution against *Legionella pneumophila*, *Escherichia coli*, and *Staphylococcus aureus*. *Int J Food Microbiol* 2006;112(2):96-101.
- 13-Khalil SKH, El-Feky GS, El-Banna ST, Khalil WA. Preparation and evaluation of warfarin-  $\beta$ -cyclodextrin loaded chitosan nanoparticles for transdermal delivery. *Carbohydr Polym* 2012;90(3):1244-53.
- 14-Sinha VR, Singla AK, Wadhawan S, Kaushik R, Kumria R, Bansal K, et al. Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs. *Int J Pharm* 2004;274(1-2):1-33.
- 15-Alishahi A, Aider M. Application of chitosan in the seafood industry and aquaculture: A Review. *Food Bioprocess Tech* 2012;5:817-30.
- 16-Pillai CKS, Paul W, Sharma CP. Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation. *Prog Polym Sci* 2009;34(7):641-78.
- 17-Garcia-Fuentes M, Alonso MJ. Chitosan-based drug nanocarriers: Where do we stand? *J Control Release* 2012;161(2):496-504.
- 18-Harding SE, Davis S, Deacon MP, Fiebrig I. Biopolymer mucoadhesives. *Biotechnol Genet Eng Rev* 1999;16:41-86.
- 19-Jayakumar R, Prabakaran M, Sudheesh Kumar PT, Nair SV, Tamura H. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. *Biotechnol Adv* 2011;29(3):322-37.
- 20-Arockianathan PM, Sekar S, Kumaran B, Sastry TP. Preparation, characterization and evaluation of biocomposite films containing chitosan and sago starch impregnated with silver nanoparticles. *Int J Biol Macromol* 2012;50(4):939-46.
- 21-Muzzarelli RAA. Chitins and chitosans for the repair of wounded skin, nerve, cartilage and bone. *Carbohydr Polym* 2009;76(2):167-82.
- 22-Dantas MD, Cavalcante DR, Araujo FE, Barretto SR, Aciole GT, Pinheiro AL, et al. Improvement of dermal burn healing by combining sodium alginate/chitosan-based films and low level laser therapy. *J Photochem Photobiol B* 2011;105(1):51-9.
- 23-Alsarra IA. Chitosan topical gel formulation in the management of burn wounds. *Int J Biol Macromol* 2009;45(1):16-21.
- 24-Giri TK, Thakur A, Alexander A, Badwaik H, Tripathi DK. Modified chitosan hydrogels as drug delivery and tissue engineering systems: present status and applications. *Acta Pharm Sinica B* 2012;2(5):439-49.
- 25-Prabakaran M, Mano JF. Chitosan-based particles as controlled drug delivery systems. *Drug Deliv* 2004;12(1):41-57.
- 26-Bhattarai N, Gunn J, Zhang M. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62(1):83-99.
- 27-Peppas NA. *Hydrogels in medicine and pharmacy*. Boca Raton: CRC Press; 1987.
- 28-Berger J, Reist M, Mayer JM, Felt O, Peppas NA, Gurny R. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. *Eur J Pharm Biopharm* 2004;57(1):19-34.
- 29-Hamman JH. Chitosan based polyelectrolyte complexes as potential carrier materials in drug delivery systems. *Mar Drugs* 2010;8(4):1305-22.
- 30-Park H, Park K, Shalaby WSW. *Biodegradable hydrogels for drug delivery*. Boca Raton: CRC Press; 1993.
- 31-Petersen LK, Narasimhan B. Combinatorial design of biomaterials for drug delivery: opportunities and challenges. *Expert Opin Drug Deliv* 2008;5(8):837-46.
- 32-Lutolf MP, Hubbell JA. Synthetic biomaterials as instructive extracellular microenvironments for morphogenesis in tissue engineering. *Nat Biotechnol* 2005;23(1):47-55.

- 33-Alemdaroglu C, Degim Z, Celebi N, Zor F, Ozturk S, Erdogan D. An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor. *Burns* 2006;32(3):319-27.
- 34-Rodrigues LB, Leite HF, Yoshida MI, Saliba JB, Cunha AS Jr, Faraco AA. In vitro release and characterization of chitosan films as dexamethasone carrier. *Int J Pharm* 2009;368(1-2):1-6.
- 35-Dureja H, Tiwary AK, Gupta S. Simulation of skin permeability in chitosan membranes. *Int J Pharm* 2001;213(1-2):193-8.
- 36-Orrego CE, Valencia JS. Preparation and characterization of chitosan membranes by using a combined freeze gelation and mild crosslinking method. *Bioprocess Biosyst Eng* 2009;32(2):197-206.
- 37-Silva CL, Pereira JC, Ramalho A, Pais AACC, Sousa JSJ. Films based on chitosan polyelectrolyte complexes for skin drug delivery: Development and characterization. *J Memb Sci* 2008;320(1):268-79.
- 38-Nan K, Li L, Zhang Z, Chen H. In vivo evaluation of curcumin nanoformulation loaded methoxy poly (ethylene glycol)-graft-chitosan composite film for wound healing application. *Carbohydr Polym* 2012;88:84-90.
- 39-Katas H, Hussain Z, Ling TC. Chitosan nanoparticles as a percutaneous drug delivery system for hydrocortisone. *J Nanomater* 2012;45:1-11.
- 40-Dustgani A, Vasheghani Farahani E, Imani M. Preparation of chitosan nanoparticles loaded by dexamethasone sodium phosphate. *Iran J Pharm Sci* 2008;4(2):111-4.
- 41-Al-Remawi MMA. Properties of Chitosan Nanoparticles Formed Using Sulfate Anions as Crosslinking Bridges. *Am J Appl Sci* 2012;9(7):1091-100.
- 42-Zhang X, Yang D, Nie J. Chitosan/polyethylene glycol diacrylate films as potential wound dressing material. *Int J Biol Macromol* 2008;43(5):456-62.

## Biomedical Applications of Chitosan with Emphasis on Dermal/ Transdermal Drug Delivery

Maryam Kouchak<sup>1\*</sup>, Eskandar Moghimipour<sup>1</sup>, Naghmeh Kouchakzadeh<sup>2</sup>

1-Associate Professor of  
Pharmaceutics.

2-Student DVM Pharmaceuticals.

1,2-Nanotechnology Research  
Center, Ahvaz Jundishapur  
University of Medical Sciences,  
Ahvaz, Iran.

\*Corresponding author:

Maryam Kouchak;  
Nanotechnology Research Center,  
Ahvaz Jundishapur University of  
Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Tel:+989163175972

Email:n.kouchakzadeh@gmail.  
com

### Abstract

Dermal and transdermal delivery of drugs are difficult due to the barrier properties of the stratum corneum. Polymeric carriers such as chitosan can be used to increase drug permeability. Chitosan is a nontoxic natural cationic biopolymer and has been widely used in biomedical field including healing burns and wounds owing to its biological properties such as biocompatibility, biodegradability, mucoadhesivity, antibacterial and hemostatic activities. This polymer can be used to produce dermal/transdermal preparations in different types of drug delivery systems including hydrogel, film and nanoparticle. The aim of this review article is introduce chitosan as a carrier for dermal and transdermal drug delivery.

**Key words:** chitosan, dermal/transdermal drug delivery, hydrogel, film, nanoparticle.

Please cite this paper as:

Kouchak M, Moghimipour E, KouchakzadehN. Biomedical Applications of Chitosan with Emphasis on Dermal/transdermal Drug Delivery. Jundishapur Sci Med J 2014; 13(2):241-256

Received: July 20, 2013

Revised: Oct 23, 2013

Accepted: Jan 8, 2014