

## . تخفيف الوزن

للكيتوزان والجلوكومانا (Glucomannan) تأثير على نسبة الدهون في الدم مما يساعد في تقليل الوزن لمن يعانون من السمنة المفرطة (130) .

### 1.6.2.9. علاج الخلايا الحية

من المعروف أن الكيتوزان يكون روابط عرضية مع القلترالدهيد بسهولة ولكن توجد عدة مركبات أخرى يمكنها أن تكون روابط عرضية مع الكيتوزان من بينها الجنيبين (Genipin) . عند إجراء التفاعل بين الكيتوزان والجنيبين فان وجود الأكسجين كشقوق حرة (free radical) يؤدي إلى حث التفاعل بينما يثبطه وجود أيونات الهيدروجين ( $H^+$ ) ويتأثر كذلك بدرجة الحرارة . يتم تفاعل تكوين الروابط العرضية بين مجموعتين من الأمين الأولي في وحدات أسيتيل جلوكونز أمين الموجودة في الكيتوزان على مرحلتين كما يلي :

المرحلة الأولى سريعة وفيها يحدث هجوم نيكليوفيلي لمجموعة الأمين الموجودة في الكيتوزان على ذرة الكربون C-3 في الجنيبين مكونا مركبات حلقة غير متجانسة من الجنيبين المرتبط بوحدة من الجلوكوز أمين الموجودة في الكيتوزان . أما المرحلة الثانية فبطيئة حيث يحدث فيها استبدال نيكليوفيلي بطيء لمجموعة الإستر الموجودة في الجنيبين لتكوين مشتق الأמיד المقابل وإنتاج ميثانول كنتاج ثانوي .

يمكن أيضاً أن تحدث بلمرة للجنيبين فترتبط جزيئات الجنيبين بمجموعات الأمين في الكيتوزان والتي تسمح بتكوين روابط عرضية بين مجموعات الأمين بواسطة جزيئات الجنيبين أو البوليمر المشارك فيه مع وحدات أخرى مكوناً Genipin copolymers (131) . وقد أظهرت الكبسولات الميكروئية من الجنيبين المرتبط بروابط عرضية بأجينات الكيتوزان تطبيقات علاجية للخلايا الحية (132) .

### 1.6.2.10. العناية بالبشرة

في تطبيق حديث في مجال العناية بالبشرة تم تغطية الكيتوزان بثاني أكسيد التيتانيوم والذي يعتبر عامل نشط في تشتيت الضوء وهو يستعمل بشكل واسع كواقى من تأثير أشعة الشمس وكعامل تبييض لا يذوب في الظروف القاعدية أو الحامضية وله تطبيقات واسعة ويوجد بسهولة من حولنا وبإضافته للكيتوزان تتحسن خواصه المختلفة (133) .

### 1.6.2.11. الهندسة العلاجية

من الثابت أيضاً في المراجع أن الكيتوزان فعال في تلبد الطحالب المختلفة والتي تتأثر فعاليتها بمحوضة الوسط وكذلك بتركيز الكيتوزان ويمكن أن يحدث التلبد بتكوين جسور بين خلايا الطحلب من جهة وبين سلاسل الكيتوزان من جهة أخرى كما في حالة البوليمرات الإلكتروليتية . كما يستخدم بشكل واسع في التطبيقات الغذائية والطبية بهدف إنتاج طحالب تنتج حبيبات كيتوزان نانوية بالإضافة إلى فائدته كيميائياً في الدواء الملائم لطحالب المستخدمة في تطبيقات الهندسة الحيوية والتي تقدر فيها تكلفة إنتاج الكيتوزان  $2\text{USD/kg} >$  وهي كافية لمعالجة  $50\text{m}^3 - 500\text{m}^3$  من الماء اعتماداً على تركيز الطحالب (134) .

كما أن البولي أكريلاميد يستعمل للتلبد شبه الغروي لمستحلب الماء وزيت دوار الشمس حيث يستعمل لتفكيك المستحلب ويتأثر ذلك بحجم قطرات المستحلب وطول السلسلة والقوة الأيونية للمحلول و pH وكذلك جرعات الكيتوزان التي تمثل البولي الكتروليت الموجب . والبولي أكريلاميد الموجب ضروري للشحن الإلكتروني والحصول على التلبد كما أن جرعته تقل بزيادة تركيز كلوريد الصوديوم حتى تصل جرعات كل من الكيتوزان وبولي أكريلاميد بالشحنة للصفر وتزيد الجرعات مع سمك السلسلة (135) .

### 1.6.2.12. زيادة الثبات تجاه الأنزيمات

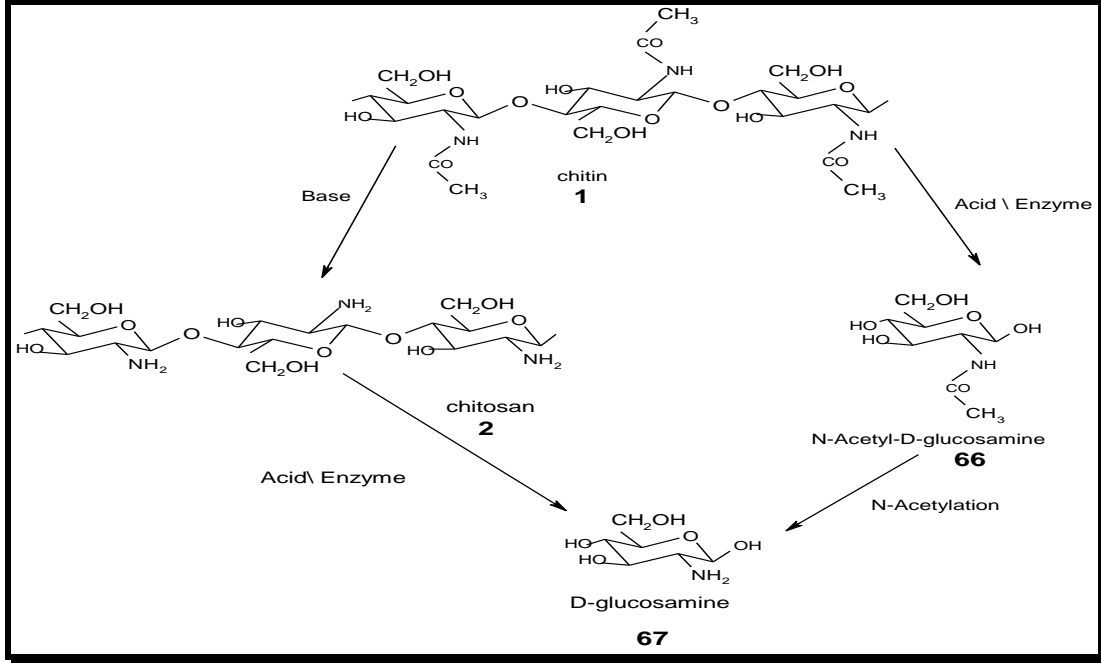
تؤدي إضافة (PCL) polycaprolactone, و TPP والكيوتوزان القابل للتحلل الحيوي باستخدام تقنية التجفيف بالتجميد إلى تقليل محتوى الكيوتوزان بسبب زيادة تكون الروابط الهيدروجينية بين كربونيل PCL المتفاعلة مع مجموعات الأمين في CS ولهذا تكون إعادة بلورة PCL محدودة ويزيد تميؤ TPP من ثبات السقالات في التطبيقات الحيوية . كذلك فإن نسبة PCL و TPP تسهم بشكل ملحوظ في إختلاف حجم المسام وترابط العينات وتوزيع مكونات التراكيب بالإضافة للتركيب المتجانس وإعادة البلورة للعينات . عند مقارنة العينات المعالجة بمادة TPP مع تلك التي لم تعالج وجد أن نسبة هدم إنزيم Lysozyme للعينات غير المعالجة تكون أكثر من العينات التي تمت معالجتها مما يعني أن وجود TPP يزيد من ثبات المادة تجاه التحلل بانزيم Lysozyme (136) .

### 1.6.3. بيولوجياً

للكيوتوزان كثير من الخصائص البيولوجية المفيدة والفعالة ضد مجموعة من البكتيريا الشائعة (الإيجابية الغرام و السلبية الغرام) وكذلك ضد الفطر . كما أنه يمتاز بمزايا كثيرة عن الأنواع الأخرى من مضادات الميكروبات لأنه يمتلك نشاط عالي مضاد للجراثيم مما يتسبب بقتل تلك الميكروبات بمعدل أكبر وحيث أنه أقل سمية في خلايا الثدييات على الرغم من أن الآلية الدقيقة لمضادات الجراثيم لاتزال تتناقش نشاط الكيوتوزان (137) . كما يستخدم كمضاد ميكروبي في أدوات التجميل والطعام والأنسجة (138) وكمضاد حيوي طبيعي لتعزيز النمو في الحيوانات المجترة وهو يعمل بشكل أفضل من المضادات الحيوية التجارية (139) .

لايتوقف تأثير الكيوتوزان على الوزن الجزيئي ودرجة الأستلة فحسب بل يتعدى إلى pH الوسط . ويتضمن التحوير الكيميائي للكيوتوزان إعادة الأستلة ومثيلة مجموعات الكربوكسيل للكيتين التي تؤثر في

المناعة والنشاط البكتيري (140) وله دور كذلك في العمليات الحيوية المحتملة (141) . وكما أن للكيـتوزان ومشتقاته نشاط مضاد للميكروبات في الوسط الحامضي عن الوسط القلوي لأنه ضعيف الذوبان عند  $\text{pH} \geq 6.5$  (142) فإنه يثبط السلالات البكتيرية والفطريات في حمض الخليك (143) . ولأملاح الأمونيوم الرباعية قدرة عالية على الذوبان في الأوساط الفسيولوجية القاعدية والحامضية ولذلك يعتبر مشتق مطهر متعدد الكاتيونات . أدى تزايد طلب المستهلكين للأطعمة الخالية من المواد الحافظة الكيميائية إلى تركيز الجهود على اكتشاف مضادات طبيعية جديدة للميكروبات . كما أن النشاط غير العادي للكيـتين والكيـتوزان ومشتقاتهما ضد مجموعات مختلفة من الكائنات الدقيقة مثل البكتريا وفطر الخميرة قد أثار انتباه الكثيرين من العلماء في السنوات الأخيرة وذلك بسبب الشحنة الموجبة على ذرة الكربون C-2 لوحداث الجلوكوزأمين عند  $\text{pH}=6$  . وقد أظهر الكيتوزان القابل للذوبان نشاطاً مضاداً للميكروبات أفضل من الكيتين وذلك نتيجة التفاعل المقترح بين الكيتوزان المشحون إيجابياً وأغشية الخلية الميكروبية المشحونة سالباً مما يؤدي إلى تسرب بروتيني . يتصرف الكيتوزان أيضاً كعامل ارتباط بشكل انتقائي فيمنع إنتاج السموم والنمو الميكروبي ويرتبط مع DNA ويخترق أنوية خلايا الكائنات الدقيقة (144) . يوضح المخطط (1-8) وكذلك جدول (1-2) تحضير بعض مشتقات الكيتوزان في مجال الصناعات الغذائية .



### مخطط (1.8): تحضير بعض مشتقات الكيتين من الكيتين

### جدول (1.2): تطبيقات الطعام للكيتين والكيروزان ومشتقاتهم في صناعة الطعام

مجالات التطبيقات	أمثلة
عامل مضاد للميكروبات	مبيد الجراثيم ولفطريات قياس تلوث قالب السلع الزراعية مقدار من التلوث بالفطريات في البضائع الزراعية
صناعة الأغذية القابلة للاكل (غطاء رقيق مثل السولفان)	التحكم في انتقال الرطوبة بين الطعام والبيئة المحيطة التحكم في إطلاق المواد المضادة للميكروبات التحكم في إطلاق المواد المقاومة للتأكسد التحكم في إطلاق المواد الغذائية والأدوية تخفيض ضغط الأكسجين الجزئي التحكم في معدل التنفس ودرجة الحرارة التحكم في الأنزيمات التي تحول لون الفواكه للبني وأغشية التناضح العكسي
مواد مضافة	نزع الأحماض من الفواكه والمشروبات ، معدلات النكهة الطبيعية عوامل التحكم بالتركيبية ، عوامل مستحلبة مواد مشابهة للطعام الحقيقي ، عامل مكثف ومثبت للون ، ألياف الحمية
خصائص غذائية	تأثير نقص الكوليسترول مواد مضافة لتغذية الماشية والأسماك تخفيض امتصاص السوائل وإنتاج بروتين الخلية الواحدة عامل مضاد للإلتهابات المعدة ، مواد تغذية الأطفال الرضع
إستعادة المواد الصلبة من فضلات الطعام المعالجة	وبرية التلبد ، تجزئة الأجار

تطبيقات أخرى	تطبيقات أخرى
تطبيقات أخرى	تطبيقات أخرى

ويمكن تقسيم النواحي التطبيقية البيولوجية للكيتوزان ومشتقاته كما يلي :

### 1.6.3.1. تقليل الجراثيم من الأطعمة البحرية

يفيد الكيتوزان مع الكلور في تقليل نسبة بكتيريا *vibrio para haemolyticus* في الجمبري أي يمكن استخدامه لتقليل الجراثيم من الأطعمة البحرية المصنعة مما يقلل من المشاكل الصحية المصاحبة لها (145).

### 1.6.3.2. الحفاظ على الحياة البحرية والبرية

تلعب الإنزيمات التي تحلل الكربوهيدرات المعقدة دوراً هاماً في العديد من العمليات البيولوجية التي تؤدي للحفاظ على الحياة البحرية والبرية وغالباً ما تحتوي هذه الأنزيمات ( Carbohydrate binding modules, CBMS ) على عملية ارتباط غير محفزة بالكربوهيدرات التي لها خاصية مهمة في استهداف المواد المطلوبة (146).

### 1.6.3.3. تقليل نشاط الفطريات داخل الفاكهة

يؤثر الأوليجوكيتوزان على منع أو تقليل نشاط الفطريات الجرثومية في داخل ثمار الفاكهة مما يجعله أكثر نشاطاً في التحكم في أمراض فاكهة الكمثرى مثلاً والمخزنة عند 25°C وعند معالجتها بالأوليجوكيتوزان يزداد نشاط إنزيمي chitinase و  $\beta$ -1,3-glucanase . وباختلاف العلاج بالكيتوزان يزيد نشاط البيروكسيد في الكمثرى حيث أن الكيتوزان يحدث تغيرات ميكانيكية لمنع الجراثيم والتحكم في المرض (147).

#### 1.6.3.4. تحسين التطبيقات الحيوية الطبية

يمكن دمج بوليمرات طبيعية مثل ألياف الحرير (silk fibroin, SF) مع الكيتوزان في بناء ثلاثي الأبعاد لتحسين الخواص الكيميائية والميكانيكية التي تفيد في تقنيات الأغشية باعتبار أن ألياف الحرير مادة جذابة للتطبيقات الحيوية الطبية حيث أنها بروتين ليفي قوي له نفاذية عالية للأكسجين والماء وتدعم الخلية من خلال الالتصاق بها وأثناء نموها بقوة شد ومرونة عالية (148). يعتبر مشتق (Chitosan-N-methylene phosphonic acid) من المشتقات التي لها العديد من التطبيقات فمنها ما يستخدم في تكوين أفلام قابلة للتحلل الحيوي ومنها ما يستخدم في تثبيت الأنزيمات (Immobilization) وهندسة الأغشية (Tissue engineering) في التطبيقات الطبية وامتزاز المعادن ومعالجة التلوث (13,149).

## 1.7. الترابط العرضي للكيوتوزان

### 1.7.1. باستخدام الكولاجين

عند إجراء ترابط عرضي باستخدام الفورمالدهيد كعامل ترابط عرضي لمركبات الكولاجين (Collagen) مع الكيوتوزان وجد أن خواصها وقوة الشد وخواص الإنتفاخ لها قد تحسنت. كما وجد أن شبكة الكيوتوزان يمكن أن تخترق وتتفد إلى داخل شبكة الكولاجين التي تحسنت خواصها. ويتأثر تفاعل الترابط العرضي بعدة عوامل مثل الوقت والتركيز وكذلك حموضة الوسط والتي من الممكن أن تؤثر على درجة الإنتفاخ وقوة شد هذه المترابكات<sup>(6)</sup>.

### 1.7.2. باستخدام الإيثيلين جلايكول

في دراسة لسلوك إمتزاز أيونات بعض العناصر على الروابط العرضية للكيوتوزان وذلك بإمرار محلول أيونات المعدن خلال مشتق الكيوتوزان المترابط عرضياً (50) مع إيثيلين جلايكول ثنائي جلايسيدائل إيثر في عمود صغير وقياس كمية أيونات المعدن المتدفقة بواسطة تقنية ICP-AES وجد أن الزئبق والمعادن الثقيلة (Pd, Pt & Au) تمتز عند pH بين الحمضي والمتعادل. فمثلاً يمتز  $Hg^{+2}$  كميّاً على الكيوتوزان المترابط عرضياً من الوسط الحمضي. وقد تم تطبيق هذه الطريقة لعزل  $Hg^{+2}$  من حمض HCl التجاري حيث أمكن عزل < 97 % من  $Hg^{+2}$  وتبقى منه حوالي 0.15PPb في حمض HCl. أمكن بعد ذلك إمتزاز  $Hg^{+2}$  بسهولة على الكيوتوزان المترابط عرضياً بواسطة مزيج من 1M HCl مع كمية بسيطة  $\approx 0.058g$  ثيوريا. الشكل (1-7) تلخيص الخطوات الأساسية لتحضير 50 كما يلي:

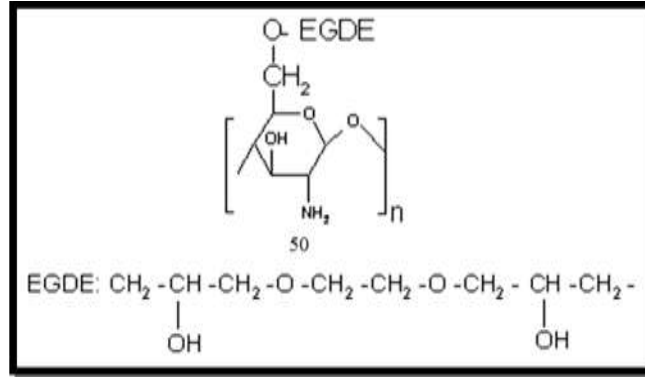
1- طحن الكيوتوزان إلى بودرة ناعمة بقطر حبيبات من 30-100  $\mu m$  وتجمع بمنخل.

2- حماية مجموعة الأمين في الكيوتوزان بواسطة البنزالدهيد.



3- إجراء ترابط عرضي باستخدام إيثيلين جلايكول ثنائي جلايسيدائل إيثر (EGDE) مع مجموعة الهيدروكسيل على ذرة الكربون C-6 من الكيتوزان .

4- نزع الحماية عن مجموعة الأمين بإضافة HCl ويرشح الناتج وينقى (150).



شكل (1.7): الكيتوزان المترابط عرضياً

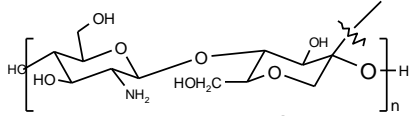
يمكن أيضاً أن يرتبط الكيتوزان عرضياً باستخدام عديد الإيثيلين جلايكول (PEG) من خلال التفاعل مع مجموعة الهيدروكسيل للكيتوزان بعدة خطوات تتضمن حماية الأمين في الكيتوزان ثم نزع الحماية للحصول على Chitosan-O-PEG-galactone حيث يتم التطعيم بانتقائية جيدة (151,152) (مخطط 1-9) . من الممكن أيضاً أن يتفاعل الكيتوزان مع PEG من جهة واحدة فقط مكوناً CS-g-PEG كبوليمر تطعيمي وتعتبر هذه النسبة من PEG غير مشاركة في الترابط العرضي . ويتم تحضير مشتق الكيتوزان مع البولي إيثيلين أوكسيد (PEO) عن طريق ثلاث خطوات رئيسية كما في مخطط (1-10) هي :

1- تفكيك الكيتوزان إلى مونمر (depolymerization) .

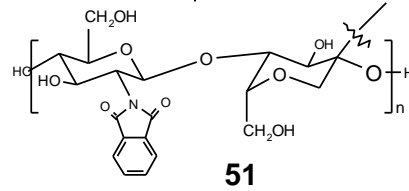
2- تحضير PEO المنتهي بمجموعة الألدريد (PEO-CHO) .

3- إزدواج تلقائي بين PEO-CHO مع الهكسانال كسلسلة جانبية باختزال الأمين مع

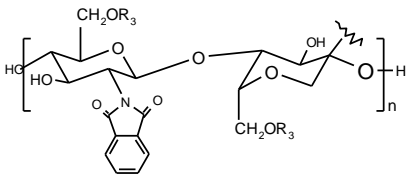
الكيتوزان ذي الوزن الجزيئي المنخفض والذي يعتبر كسلسلة أساسية (backbone) (153) .



Phthalic anhydride DMF

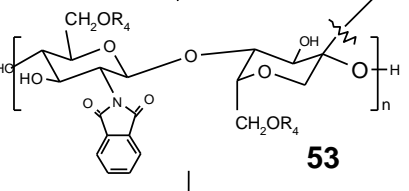


MPEGI Ag<sub>2</sub>O DMF



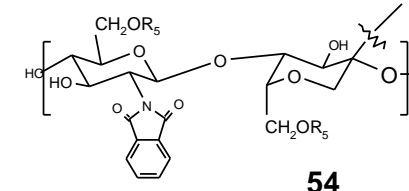
R<sub>3</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OCH<sub>3</sub>

ethane thiol AlCl<sub>3</sub>



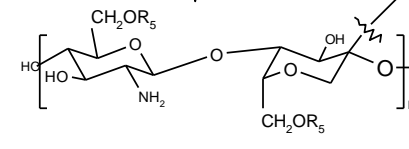
R<sub>4</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH

BF<sub>3</sub> Et<sub>2</sub>O Gal

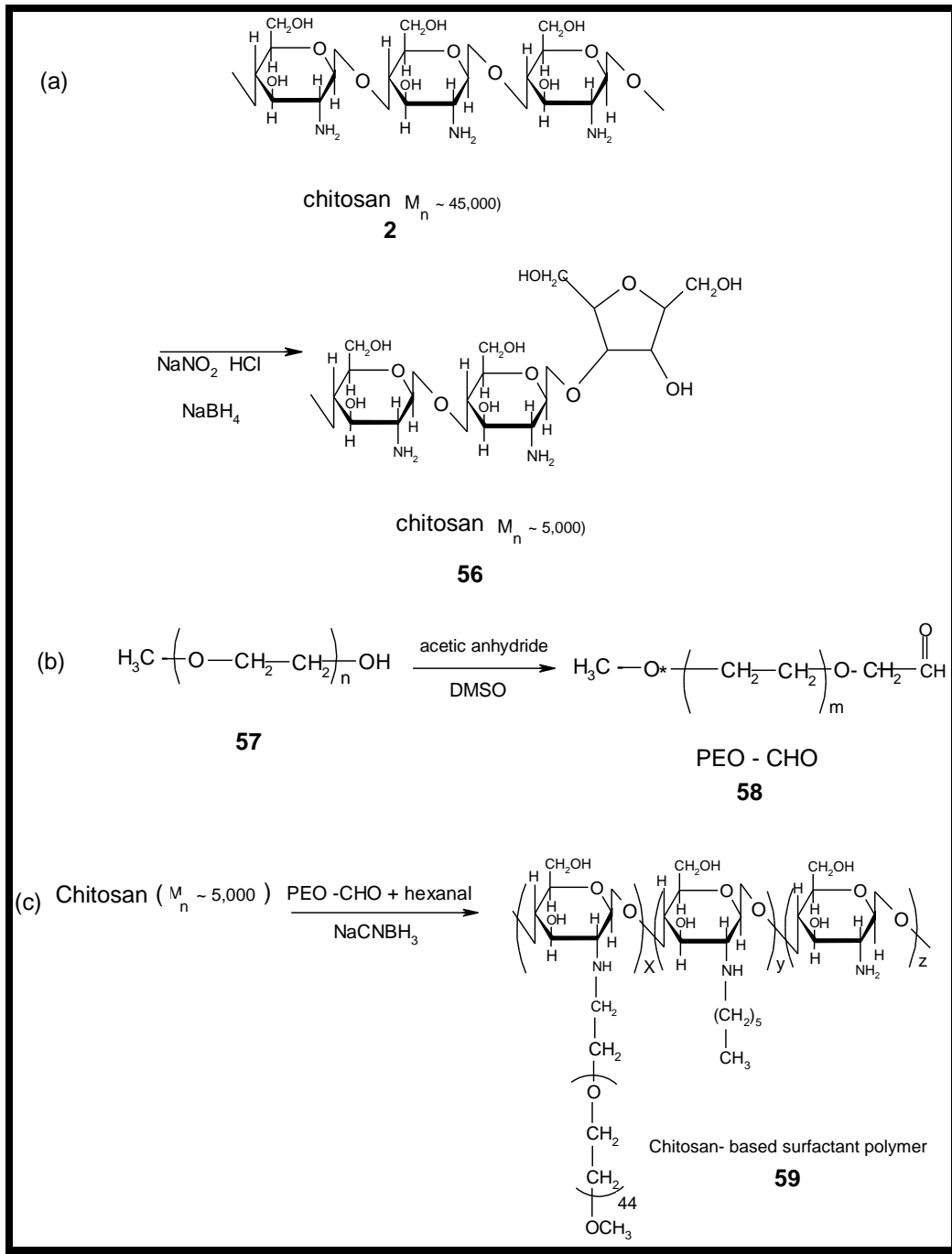


R<sub>5</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Gal

NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> H<sub>2</sub>O



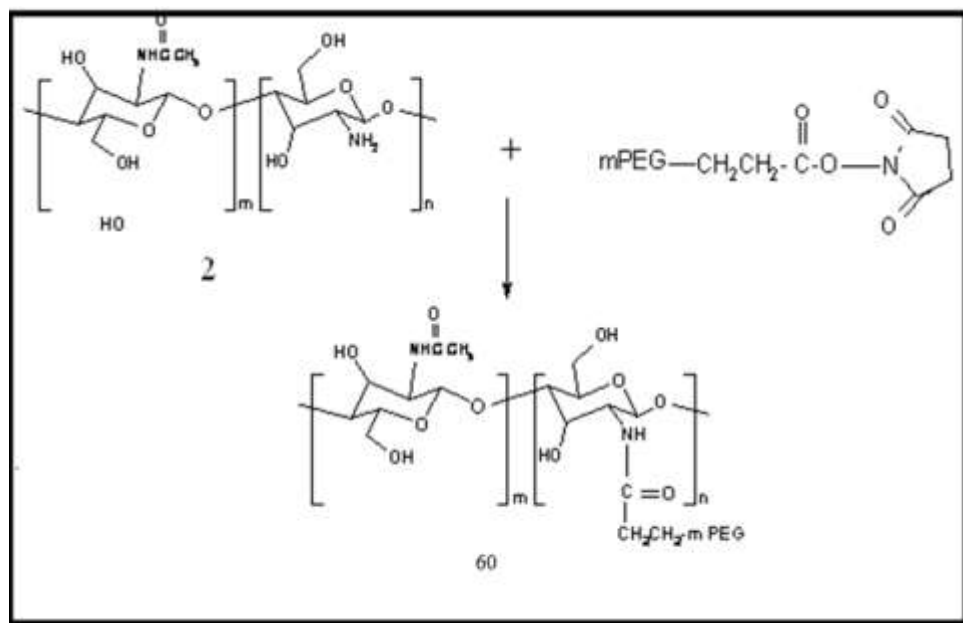
مخطط (1.9): تحضير كيتوزان -O- عديد إيثيلين جلايكول - جلاكتوز



مخطط (1.10): تحضير كل من (a) كيتوزان هيدروكلوريد منخفض الوزن الجزيئي

(b) كيتوزان عديد أكسيد الإيثيلين (c) بوليمر نشط سطحياً بأساس كيتوزان

من العوائق الرئيسية في استخدام الكيتوزان كناقل هو ضعف ذوبانيته في الماء . وبالتالي فإن الجهود تبذل للوصول إلى صورة تكون أكثر ذوباناً في الأوساط المائية . من تلك الجهود تطعيمه ببوليمر PEG الذي يؤدي إلى زيادة ذوبانيته وارتباطه بحمض الفوليك ومن ثم كفاءته كناقل جيني في الخلايا أو الأورام السرطانية ليكون CS-g-PEG كما توضح ذلك المعادلة (1-10) .

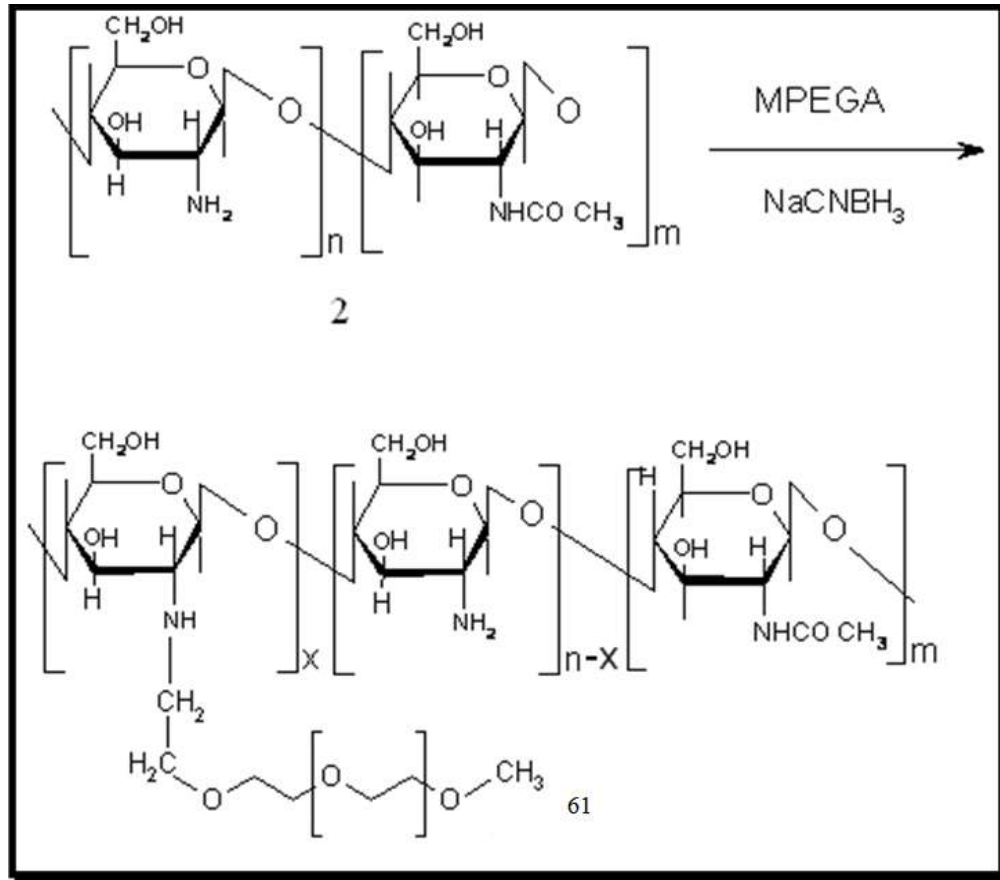


### معادلة (1.10)

وقد لوحظ أن الكيتوزان المطعم ببوليمر PEG في سلسلة جانبية طويلة يكون أكثر قابلية للذوبان في الماء أما الكيتوزان المطعم بها كسلسلة جانبية قصيرة فيكون عديم الذوبان في الماء مع الأخذ في الاعتبار أن إدخال PEG أو Folate-Polyethylene Glycol (FA-PEG) لا يؤثر على ارتباط تلك المشتقات مع DNA<sup>(29)</sup> . يعتبر PEG من المواد المناسبة في تطعيم البوليمرات لأنها تتفرد بخواص الذوبان في الماء والمذيبات العضوية ولها سمية منخفضة وتوافق حيوي جيد وقابلة للتحلل بالبكتريا وهو أيضاً من التحضيرات البوليمرية التي تستخدم في المواد الغذائية ومستحضرات التجميل . ولأول مرة تم تحضير

الكيتوزان الذائب في الماء بعد تطعيمه مع PEG بدرجات مختلفة من التحوير مكوناً مشتق O-PEGylated Chitosan وكان البوليمر المختلط الناتج يحتوي على الكيتوزان كسلسلة أساسية أما PEG فكان هو السلسلة الفرعية على شكل الفرشاة (brushes) فيزيد من سطح البوليمر وثبات المواد (154) .

أمكن أيضاً تحضير شكل المشط من مشتقات الكيتوزان التي تحتوي في السلسلة الجانبية على triethylene glycol وقد أظهر إنتقائية عالية وقدرة امتزاز لأيونات المعادن. تصف المعادلة (1-11) عملية Chitosan-N-PEGylation باختزال مجموعات الأمين بالتفاعل بينها وبين مجموعات الألدهيد في وجود عامل مختزل مثل سيانوبوروهيدريد الصوديوم ( $\text{NaCNBH}_3$ ) المعروف بتفاعل Bosch reaction والذي يتطلب مذيباً يحتوي على أيونات هيدروجين (protic) أو إضافة كميات مقابلة من الحمض حيث يذوب الكيتوزان في الوسط الحمضي فقط للظروف المناسبة لتحوير الكيتوزان (155) .

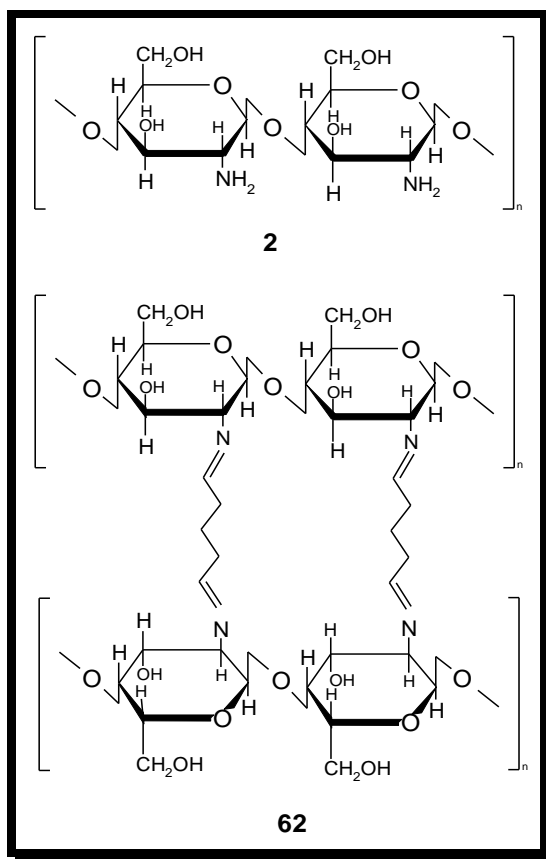


### معادلة (1.11)

#### 1.7.3. باستخدام القلترالدهيد

من أهم تحويلات الكيتوزان تفاعله مع القلترالدهيد كعامل تشابك عرضي حيث تتفاعل مجموعة الأمين في الكيتوزان مع مجموعة الأدهيد في القلترالدهيد لتكوين روابط imine ثابتة (156,157) وتتكون خرزات الكيتوزان (beads) التي تكون قد زادت من مقاومته الكيميائية وقوته الميكانيكية مما يزيد من مساحة سطحه مقارنة بالكيتوزان الموجود على شكل شرائح (Flakes). لقد زاد ذلك من قدرة الكيتوزان

المحور على امتزاز بارانيتروفينول حيث يستخدم كلا النوعين في معالجة المياه التي تحتوي على بارانيتروفينول (158) . كما يستخدم القلترالدهيد كمادة مرنة لاحتب الماء للترابط العرضية وتحضير هلام الكيتوزان (159) ويوضح الشكل (1-8) التركيب الكيميائي للكيتوزان المتشابك عرضياً بالقلترالدهيد (62).



شكل (1.8): التركيب الكيميائي للكيتوزان المتشابك عرضياً بالقلترالدهيد

ومن المعروف أن معدل التجلد (gel) في الكيتوزان العادي يساوي صفر بينما لايساوي الصفر في وجود القلترالدهيد (159) كما أن إرتخاء السلاسل بين نقاط التشابك في البوليمر المتشابك في الهلام المتجدد (Network gel) يقل مع زيادة كثافة الروابط العرضية في هلام الكيتوزان ( Chitosan hydrogel) وبالتالي تقل حركة هذه الأجزاء من السلاسل ومن ثم يؤدي ذلك إلى انخفاض معدل إفراز



الدواء منها (1) مثلها في ذلك مثل معظم الهلاميات المائية (2,136). كذلك يمكن أن يحضر الكيتوزان المفسفر (P-Chitosan) بتفاعل الكيتوزان المطعم بمادة oligosaccharide stearic acid مع نسب مختلفة من مستبدلات الأمين المحضر من 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide, EDC (13).

## 1.8 . تطعيم الكيتوزان

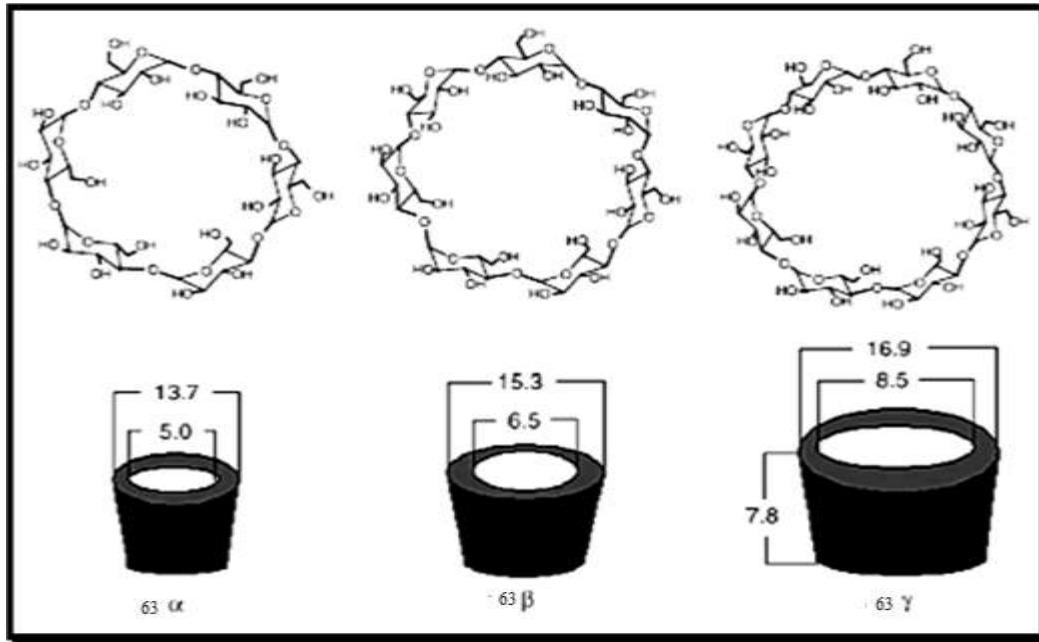
### 1.8.1 . باستخدام اللاكتيد

يتم تطعيم اللاكتيد على الكيتوزان كسلسلة أساسية باستخدام ترائي إيثيل ألومنيوم ( $Al(C_2H_5)_3$ ) كحفاز في الطولين عند  $70^\circ C$  ويكون للبوليمر الناتج نقطة إنصهار محددة عندما تكون نسبة اللاكتيد : الكيتوزان أكثر من 10:1 ويزيد المحتوى الحراري  $\Delta H$  للبلورة مع زيادة نسبة تطعيم اللاكتيد على الكيتوزان (160) .

### 1.8.2 . باستخدام الدكستران الحلقي

يتكون الدكستران الحلقي (Cyclodextrin, CD) نتيجة تحلل إنزيمي للنشا وهو مركب حلقي من السكريات الأوليجوميرية (Oligosaccharide) وله ثلاثة أنواع  $\alpha$  و  $\beta$  و  $\gamma$  تحتوي على 6,7,8 وحدات من D-glucopyranose على التوالي وترتبط مع بعضها البعض بروابط تساهمية بواسطة ارتباط جليكوزيدي من النوع 1,4-linkages لتكوين تركيبات تشبه الحلقة كما في الشكل (1-9) (70) . بناءً على ذلك فإن الشكل الحلقي له يختلف في نصف قطر أو اتساع الشكل المخروطي له . تحتوي جزيئات الدكستران الحلقي على سطحين أحدهما كاره للماء وهو السطح الخارجي والآخر محب للماء وهو السطح الداخلي والذي يفيد في التطبيقات التي تتضمن ميكانيكية الإستحواز على مركبات مختلفة داخل تلك الفجوات والمعروفة بميكانيكية الضيف/المضيف والتي تعد من أبرز خصائصه (70,83,161) . في تلك الأحوال تكون كل مجموعات الهيدروكسيل الثانوية التي في الموضعين C-2, C-3 لوحداث الجلوكوز على جانب واحد للحلقات (الطارات) وكل مجموعات الهيدروكسيل الأولية التي في الموضع C-6 لوحداث الجلوكوز تكون على الجانب الآخر من الحلقة (162) ويوضح الشكل (1-9) التركيب والشكل البنائي للأنواع الثلاثة سالفة الذكر من الدكستران الحلقي .

من التحويلات الكيميائية التي تمت على الدكستران الحلقي إجراء أسترة للدكستران الحلقي من النوع بيتا ( $\beta$ -cyclodextrin) مع حمض الستريك لتكوين مشتق أستر حمض الستريك من الكيتوزان سواء في وجود أو غياب هيبوفوسفات الصوديوم كعامل حفز و في وسط شبه جاف . بعد ذلك أمكن إجراء تطعيم  $\beta$ -cyclodextrin على الكيتوزان حيث يتفاعل الكيتوزان مع مجموعات الكربوكسيل التي توجد في  $\beta$ -cyclodextrin citrate من خلال تفاعل تكثيف . وقد أظهرت المواد الناتجة كفاءة عند استخدامها كمضادات لأنواع من البكتيريا مثل باسيليس ميجاتيريوم (*Bacillus Megaterium*) وإشريشيا كولا (*Escherichia coli, E. coli*) وغيرها (163). كما أن تطعيم الدكستران الحلقي (CD) على الكيتوزان يكون مشتقات ذات خصائص وتأثيرات مختلفة بالإضافة لقدرته على الإفراز المحكوم في البوليمرات المتكونة .



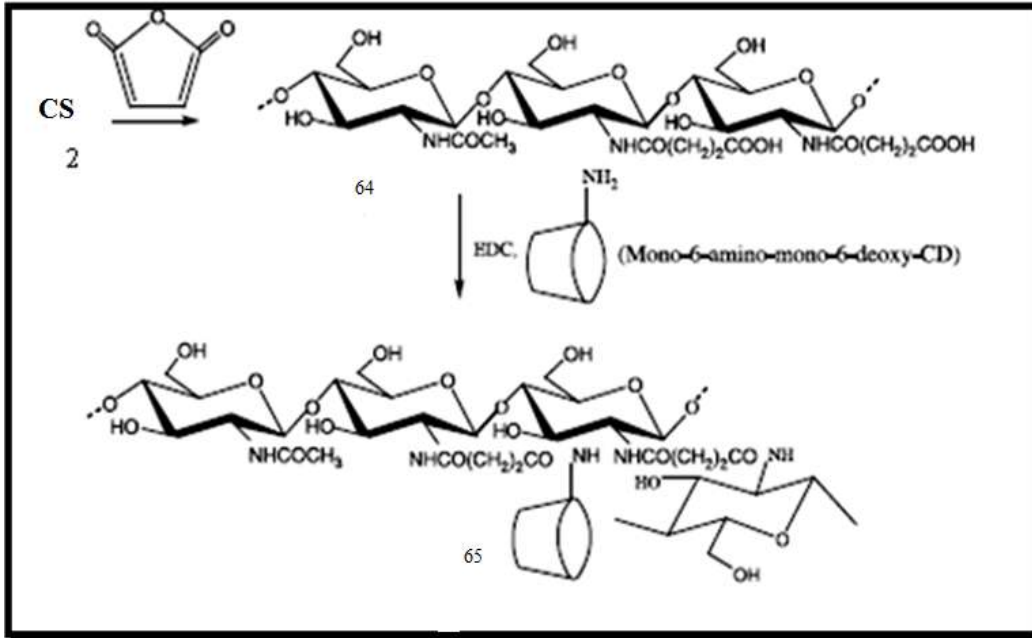
شكل (1.9): التركيب الكيميائي لأنواع الدكستران الحلقي (CD)

لقد وجد أن تحضير مشتقات من الدكستران الحلقي تختلف عن بعضها في درجة حبها للماء يمكن أن تؤدي إلى تركيبات مفيدة في التطبيقات المختلفة لاسيما ما يتصل منها بالتطبيقات الدوائية لإفراز الدواء

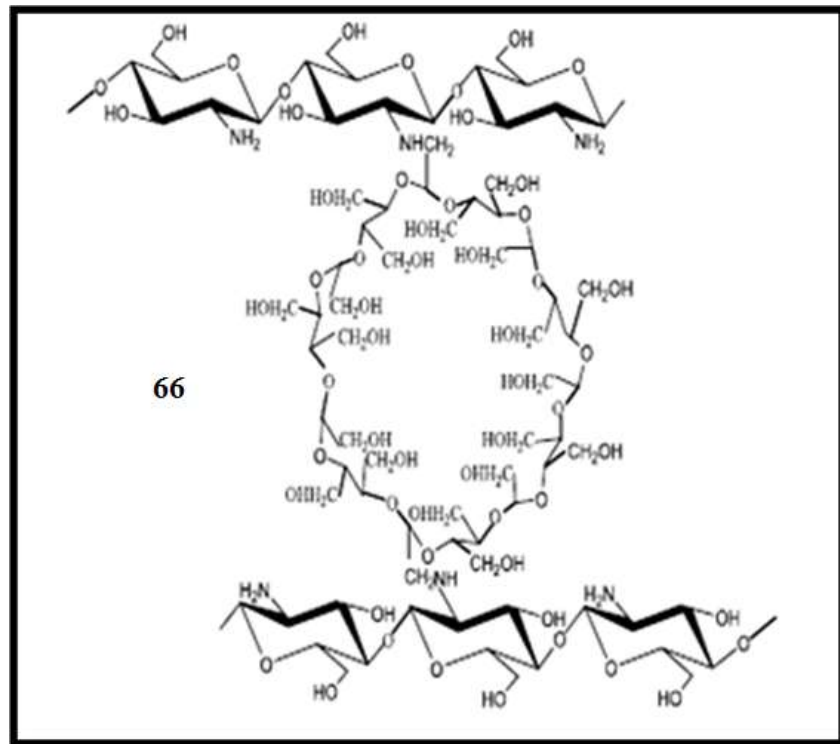
حيث وجد أن المشتق المحب للماء من الدكستران الحلقي مثل 2-hydroxypropyl-( $\beta$ -CD) يفيد في الإفراز الفوري للأدوية الشحيحة الذوبان في الماء مثل nifedipine بينما يفيد المشتق الكاره للماء من الدكستران الحلقي مثل ethylated- $\beta$ -CD و acetylated- $\beta$ -CD في الإفراز المطول للأدوية الغذائية في الماء مثل carboxymethylethyl- $\beta$ -CD كما يستخدم buserlin acetate و diltiazem hydrochloride و molsidomine و (CME- $\beta$ -CD) كناقل يتصف بإفرازه البطيء للأدوية وكذلك كمتببت لأنزيمي الكارموفور (carmofur) و البروستاجلاندين (Prostaglandin E) والتي يمكن استبدالها تحت الظروف القاعدية (164) .

يمكن أن نحصل كذلك على نسب إفراز مختلفة بدمج نوعي الدكستران الحلقي المحب والكاره للماء كليهما بنسب خلط ملائمة مثلما يحدث عند استخدام أقراص ثنائية الطبقة تشمل 2,6-di-O-ethyl- $\beta$ -CD و (DE- $\beta$ -CD)/CME- $\beta$ -CD والتي تفرز الدواء بسرعة في المرحلة الأولية ثم يليها إفراز بطيء وبالتالي يصبح للدكستران الحلقي ومشتقاته إضافات صيدلانية مفيدة للتحكم في نسب إفراز جزيئات الدواء المختلفة (164) .

وأيضاً تم تحضير الكيتوزان المطعم مع  $\beta$ -CD (65) من مشتق حمض السكسينك للكيتوزان (N-Succinylatedchitosan) و mono-6-aminomono-6-deoxy- $\beta$ -CD في وجود 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC) الذائب في الماء تحت ظروف متجانسة للحصول على كيتوزان مطعم ببيتا-دكستران الحلقي CS-g- $\beta$ -CD (70) كما هو موضح في المعادلة (1-12) . كذلك أمكن تحضير الكيتوزان الهلامي (hydrogel) باستخدام دكستران حلقي متعدد المجموعات الوظيفية (Polyfunctionalized- $\beta$ -CD) كعامل ترابط عرضي حيث يتم ربط الكيتوزان بالدكستران الحلقي المؤكسد من خلال مجموعات الأمين كما هو الحال مع المركب 66 (70) الموضح بالشكل (1.10) .

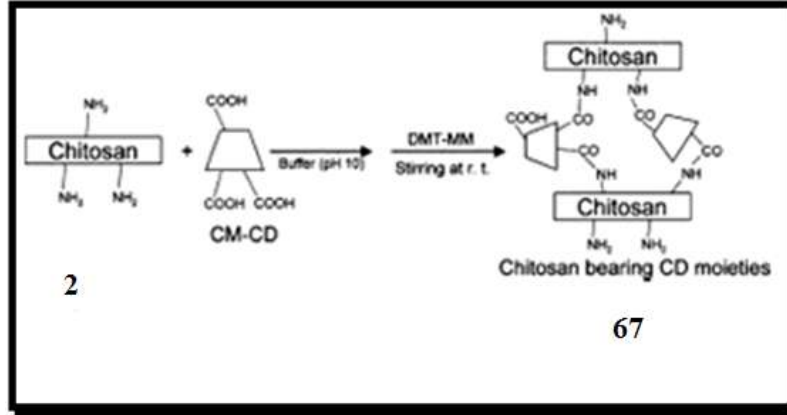


(1.12) معادلة



### شكل (1.10): تركيب الروابط العرضية للكيروزان بأكسدة بيتا دكستران حلقي

أيضاً فإن  $\beta$ -CD المحب للماء يمنع امتزاز الإنسولين على الأسطح الكارهة للماء ويمنع التجمع الذاتي الطبيعي للإنسولين عند pH المتعادلة (114,165) حيث يحتوي  $\beta$ -CD على سطح خارجي كاره للماء . يمكن أيضاً الحصول على حبيبات الكيروزان المطعم مع  $\beta$ -CD (CDCS) (67) بسهولة بتكثيف polycarboxymethyl- $\beta$ -CD (CM-CD) مع حبيبات الكيروزان غير المحور كما في المعادلة (1-13) والتي يمكن أن تمتز المشتقات الفينولية الكارهة للماء مثل 4-nonylphenol (4-NP) و bisphenol-A (BPA) من محاليلها المتعادلة . جدير بالذكر هنا أن الروابط العرضية ليست بالضرورة أن تكون قبل أو بعد تثبيت  $\beta$ -CD على الكيروزان لأن CM-CD يعمل بنفسه كمكان لامتزاز وكذلك كروابط عرضية (166) .



### معادلة (1.13)

تم تطعيم حمض الأوليك على CS oligosaccharide بدرجات استبدال مختلفة من مجموعات الأمين للحصول على مشتقات ذات نشاط بيولوجي وتم تحضير coupling reagent يحتوي على 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide, (EDC) وذلك من خلال تكوين روابط أميدية بين مجموعات

الأمين في CS oligosaccharide ومجموعات COOH في حمض الأوليك . وقد أظهر الناتج تأثيراً مضاداً تجاه البكتيريا مثل *Escherichia coli* وستافيلوكوكس أوريوس (*Staphylococcus aureus*) (167) .

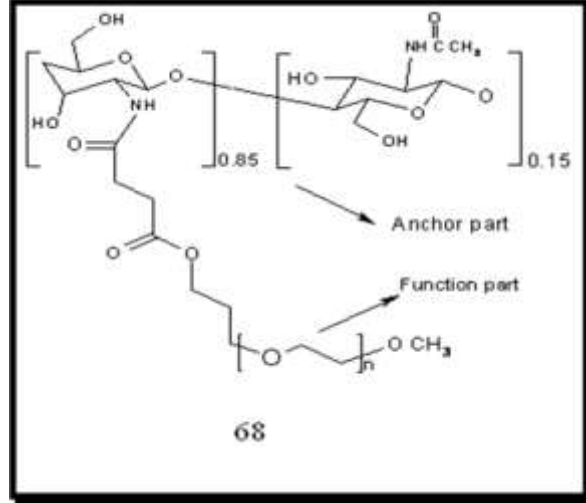
## 1.9. تطعيم الكيتوزان المحور

### 1.9.1. باستخدام المونمرات الفينيلية

لم يسبق أن تم تحضير بوليمر ذو إمتصاصية عالية إلا بعد استخدام بلمرة التطعيم لأكريلات الصوديوم و vinyl-2-pyrrolidone على N,O-carboxymethyl Chitosan كما وجد أن إمتصاص الماء للبوليمر المحضر عالية ويعتمد انتفاخ البوليمر على pH (47) .

### 1.9.2. باستخدام مشتق عديد الإيثيلين جلايكول

مما هو معروف عن الرقائق المجهرية من polydimethylsiloxane (PDMS) أنه غير فعال ومنخفض في امتصاص الجزيئات الحيوية وقد تم تحويله بطريقة بسيطة وخضراء لتحميل الجزيئات الحيوية على الرقائق المجهرية للرقائق المجهرية PDMS . وقد تم اكتشاف أن O-[(N- succinimidyl)succinyl]-O-methyl-poly(ethylene glycol) يكون سطحاً محباً للماء عن طريق تطعيم البوليمر السابق على الكيتوزان من المحلول المائي في قنوات ميكروئية من PDMS (168) كما في الشكل (1-11).



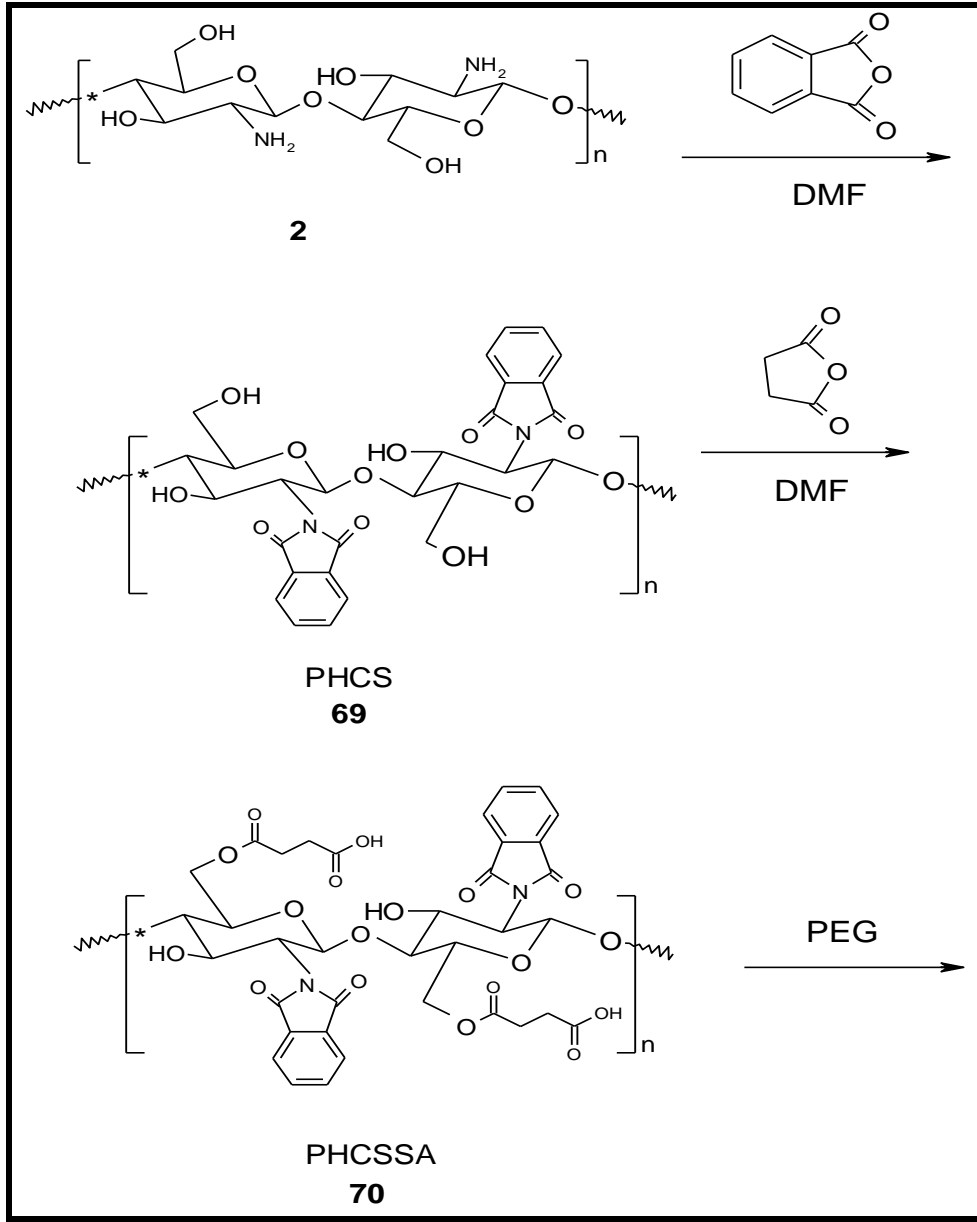
شكل (1.11): التركيب الكيميائي للكيتوزان المطعم بميثيل عديد إيثيلين جلايكول

كما تم تطوير طريقة إتصال (PEG) عديد إيثيلين جلايكول بالكيتوزان عند مجموعة الكربوكسيل

لمشتقات الكيتوزان نتيجة تفاعل الأسترة (Esterification) بين PEG و 6-O-Succinate-N- (PHCSSA)

Phthaloyl-Chitosan<sup>(169)</sup> كما في المخطط (1.12) (1.11).





مخطط (1.11): تفاعل الأسترة بين عديد إيثيلين جلايكول و PH