



همه امتیازات این پایان نامه به دانشگاه لرستان تعلق دارد. در صورت استفاده
از تمام یا بخشی از مطالب در مجلات، سمینارها یا سخنرانی‌ها، باید نام دانشگاه
لرستان (استاد یا اساتید راهنمای پایان نامه) و نام دانشجو با ذکر مأخذ و ضمن
کسب مجوز از دفتر تحصیلات تکمیلی دانشگاه ثبت شود. در غیر این صورت
مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.



دانشگاه لرستان

دانشکده علوم پایه

گروه شیمی

عنوان پایان نامه

کیتوسان دندروزی، سنتز، مشخصات و کاربردهای دارویی

نگارش

سید محسن هاشمی فر

استاد راهنما

دکتر فرحمن حکیم پور

پایان نامه جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد رشته شیمی آلی

اسفند ۱۳۹۱

الهی

دروادی آگاهی، دست نیرومند تو هدایت کرد شد، هم آمدنم را، هم ماندنم را،
هم رفتنم را، تو در لحظه لحظه هایم جای گرفته که نه، من در لحظه لحظه هایت جای
دارم. گامم را صلابت بخشیدی و چه خوب می دانم هر کجا نتیجه ای امید بخش به
بار نشسته، رویای مهر تو بر جاست و من دنباله رویی بیش نیستم و مگر می شود بی مدد
تو. سپاسم را چگونه در آشغوشت رها کنم که ذره بودم در برابر دریا بودنت، هویدا
نشود. مگر نه اینکه رسالتم جز این بوده که ذره ذره ما را بسجوا کنم تا بنمایم ذره ای، ستم در
برابرتو، از تو مدد می گیرم و تو را سپاس می گویم.

تقدیم به

پدر و مادر عزیزم

دریای مهر و عطف و انگیزه تلاش در زندگیم
به پاس کوشه‌ای از الطاف بی‌کرانشان

و

همسر مهربانم

که وجودش آرامش بخش زندگیم و سعادتش آرزوی قلبیم

تقدیر و تشکر

حمد و سپاس بیکران این دوستان که عقل، این ارزنده ترین گوهر خلقت را به انسان بخشید تا قادر باشد با تفکر و اندیشه و جهد، رازی از اسرار طبیعت را دریابا کنون که به لطف و حکم او موفق به گذراندن این دوره از تحصیلاتم شده ام، به رسم ادب و سنت حسنه سپاس از زحمات بی دریغ پدر و مادر عزیزم و همسر مهربانم شکر می کنم به واقع گذر عمر به من نشان داد که چقدر دلسوزی، زحمات و مشاوره فکری ایشان را هکشتای لحظه های سخت زندگی من بود. امیدوارم بتوانم اندک پاسخی نه به عنوان جبران که فقط به نادقدر شناسی، بعنوان آگاهی به زحمت و مرامت آن ها، به گوشه ای از گذشته شان بدهم.

از استاد فرزانه و بزرگوارم جناب دکتر فرحمن حکیم پور به واسطه تلاش ایشان در به ثمر نشستن سایه پژوهش حاضر کمال تشکر را دارم. امیدوارم که با علل به درس های آموخته در این دوره پاسخگویی زحمات ایشان بوده و بتوانم در دستیابی به اهداف ایشان همراشان باشم.

و هم چنین از جناب آقای دکتر فرهادی و استاد اخلاق دکتر مهدی پور عزیز که زحمت مطالعه و داوری پایان نامه را قبول نمودند، سپاسگزارم.

بر خود لازم می‌دانم که از اساتید بزرگوار دکتر محسن عادل و پروفسور علی کا کاثراد فرید پاس تلاش‌های بیکران
شان شکر کنم و می‌دانم آنچه به من آموختند جبران کردنی نیست.

همچنین از همراهان و دوستان بلند نظرم خانم‌ها: مهین ملکی، فاطمه عاصبی، بهشته خداوای، زهرا سیرانوند،
سودابه موحدی، پروانه بهرامی و... و آقایان مهدی خانی و محمد حسین باباعباس و پسر عمویم سید مجید هاشمی
فر... که در حین تحصیل و اجرای پروژه یاریم نمودند سپاسگزارم و برای ایشان آرزوی موفقیت و کامیابی
می‌نمایم.

سید محسن هاشمی فر

زمستان ۹۱

صفحه	عنوان
۲	فصل اول: مقدمه
۳	۱-۱ جنبه های عمومی ساختار و خصوصیات عاملی کیتوسان
۳	۱-۱-۱ ساختار، منبع و خصوصیات فیزیکی - شیمیایی کیتوسان
۵	۱-۱-۲ ارتباط ویژگی با ساختار
۹	۱-۱-۳ زیست تخریب پذیری کیتوسان
۱۰	۱-۱-۴ زیست تخریب پذیری کیتوسان در محیط زنده
۱۰	۱-۱-۵ خصوصیات زیستی کیتوسان
۱۱	۱-۱-۶ سمیت کیتوسان
۱۱	۱-۲ اصلاح شیمیایی کیتوسان
۱۴	۱-۳ سیستم های بر مبنای کیتوسان برای کاربرد های بیو پزشکی
۱۴	۱-۳-۱ نانو/میکرو ذره های کیتوسان
۱۵	۱-۳-۲ ایجاد اتصال عرضی امولسیون
۱۵	۱-۳-۳ لخته شدن/ته نشینی
۱۶	۱-۳-۴ افشاندن-خشک کردن
۱۷	۱-۳-۵ روش به هم پیوست قطران کوچک ذرات امولسیون
۱۸	۱-۳-۶ ژل شدن یونی
۱۹	۱-۳-۷ بار گذاری و رهاسازی دارو در نانو/میکرو ذره های کیتوسان
۲۰	۱-۴ هیدروژل های کیتوسان
۲۰	۱-۴-۱ تجمع فیزیکی شبکه ها
۲۲	۱-۴-۱-۱ کمپلکس های یونی
۲۲	۱-۴-۱-۲ کمپلکس های پلی الکترولیت (PEC)
۲۳	۱-۴-۱-۳ اختلال های فیزیکی و اتصال ثانویه
۲۳	۱-۴-۱-۲ شبکه های دارای اتصال عرضی
۲۳	۱-۴-۱-۱ ایجاد اتصال عرضی شیمیایی
۲۴	۱-۴-۱-۲ شبکه های در هم نفوذ کننده (۱)
۲۴	۱-۴-۱-۳ بار گذاری و رهاسازی دارو در هیدروژل های کیتوسان
۲۵	۱-۵ آمفیفیل های بر مبنای کیتوسان
۲۵	۱-۵-۱ ساختار و خواص خود گردهمایی
۲۸	۱-۵-۲ تشکیل نانو ذره های خود تجمع یافته بر مبنای کیتوسان
۳۱	۱-۶ دندریمرها
۳۱	۱-۶-۱ مروری بر دسته بندی پلیمرهای دندریمری
۳۳	۱-۶-۲ پلیمرهای پرشاخه

۳۷	فصل دوم: بخش تجربی
۳۸	۱-۲ مواد و دستگاه ها
۳۸	۱-۱-۲ مواد
۳۸	۲-۱-۲ دستگاه ها
۳۸	۲-۲ استیل زدایی کیتوسان
۳۸	۱-۲-۲ استیل زدایی کیتوسان با استفاده از محلول غلیظ هیدروکسید سدیم
۳۹	۲-۲-۲ N-فتالوئیل افزایشی کیتوسان (N-phch)
۳۹	۳-۲-۲ سنتز N-فتالوئیل کیتوسان در حلال DMF
۳۹	۴-۲-۲ سنتز N-فتالوئیل کیتوسان در محیط آبی
۳۹	۵-۲-۲ تهیه پلیمرهای پرشاخه پلی گلیسرول با هسته کیتوسان (ch-g-pG)
۴۰	۶-۲-۲ تهیه سیستم های دارو رسانی از سوپرا مولکول تولید شده (ch-g-pG)
۴۲	فصل سوم: بخش بحث و نتیجه گیری
۴۳	۱-۳ تهیه نانو/میکرو ذره های خود تجمع یافته ترکیب کیتوسان اصلاح شده با پلی گلیسرول پر شاخه
۴۳	۲-۳ مقایسه مسیرهای سنتزی مختلف برای تهیه کیتوسان اصلاح شده با پلیمر پلی گلیسرول پر شاخه
۴۵	۳-۳ حلالیت N-فتالوئیل کیتوسان و کیتوسان اصلاح شده با پلی گلیسرول پر شاخه (Ch-g-PG)
۴۵	۴-۳ خصوصیات خود گردهمایی ch-g-pG
۴۶	۵-۳ بررسی ساختار کیتوسان و کیتوسان استیل زدایی شده با استفاده از طیف IR
۴۸	۶-۳ بررسی ساختار N-فتالوئیل کیتوسان N-ph ch با استفاده از طیف IR
۴۸	۷-۳ بررسی ساختار ch-g-pG با استفاده از طیف IR
۵۰	۸-۳ بررسی ساختار ch-g-pG با استفاده از روش $^1\text{H NMR}$
	۹-۳ بررسی توپوگرافی و اندازه ذرات هسته- پوسته تشکیل شده از سوپرا مولکول ch-g-pG با
۵۱	استفاده از تکنیک AFM
	۱۰-۳ بررسی قابلیت بارگذاری داروی ضد سرطانی دکسوروبیسین توسط ساختار هسته- پوسته تشکیل شده
۵۳	از سوپرا مولکول ch-g-pG با استفاده از طیف UV-vis
۵۵	نتیجه گیری

فهرست مطالب

۵۵

پیشنهادات

۵۷

منابع

صفحه	عنوان
	فصل اول: مقدمه
۳	شکل (۱-۱) ساختار کیتین و کیتوسان
۵	شکل (۲-۱) تهیه کیتوسان از کیتین
۶	شکل (۳-۱) پروتونه شدن گروه آمین و تایید شدن رفتار پلی کاتیونی کیتوسان در pH پایین (کمتر از حدود ۶) و پروتون زدایی و واکنش پذیری گروه آمین در pH بالا (بالا تر از حدود ۶)
۷	شکل (۴-۱) آلفا کیتین
۸	شکل (۵-۱) بتا کیتین
۱۱	شکل (۶-۱) تصویر مکان های واکنشی ممکن کیتین و کیتوسان
۱۲	شکل (۷-۱) کیتوسان کربوکسی متیل شده
۱۳	شکل (۸-۱) کیتوسان تری متیلنی
۱۴	شکل (۹-۱) راه های مختلف PEG افزایی کیتوسان
۱۵	شکل (۱۰-۱) نمایش شماتیک تهیه ذرات ریز کیتوسان با روش ایجاد اتصال عرضی امولسیون
۱۶	شکل (۱۱-۱) نمایش شماتیک تهیه ذرات ریز کیتوسان با روش لخته شدن / ته نشینی
۱۷	شکل (۱۲-۱) نمایش شماتیک تهیه ذرات ریز کیتوسان با روش افشاندن / خشک کردن
۱۸	شکل (۱۳-۱) نمایش شماتیک تهیه ذرات ریز کیتوسان با روش به هم پیوست قطران کوچک ذرات امولسیون
۱۹	شکل (۱۴-۱) نمایش شماتیک تهیه ذرات ریز کیتوسان با روش ژل شدن یونی
۲۱	شکل (۱۵-۱)
۲۶	شکل (۱۶-۱) مسیر سنتزی کوپلیمر CS-g-PCLQPEG
27	شکل (۱۷-۱) تصاویر TEM از خود تجمع های کوپلیمر CS- g- PCLQPEG
۲۸	شکل (۱۸-۱): (a) واکنش آسپیل افزایی کربوکسی متیل کیتوسان، (b) تصویر شماتیک خودتجمعی ACC
۳۱	شکل (۱۹-۱): (a) مسیر سنتزی O-CHCS، (b) تصاویر TEM نانوذره های خودتجمع یافته O-CHCS، (c) مکانیسم فرضی به دام انداختن دارو آبگریز درون نانو ذره های خودتجمع یافته با استفاده از روش دیالیز
۳۲	شکل (۲۰-۱) طبقه بندی پلیمرهای دندریمری
۳۲	شکل (۲۱-۱) طبقه بندی پلیمرها با توجه به ساختار آنها
۳۳	شکل (۲۲-۱) چندساختار هیبریدی دندریتیکی
۳۵	شکل (۲۳-۱) مراحل سنتز پلی گلیسرول دندریمری از دندرون تا مگامر
	فصل سوم: بحث و نتیجه گیری

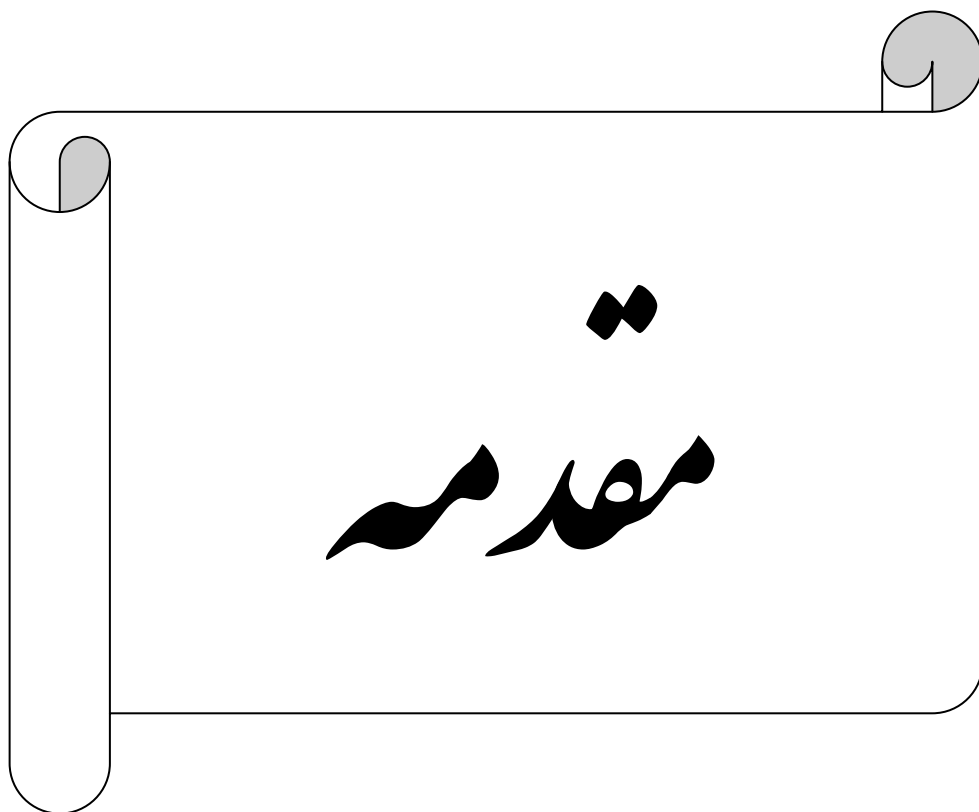
۴۴	شکل (۱-۳) مسیر های سنتزی مختلف تهیه ch-g-PG
۴۶	شکل (۲-۳) طرح پیشنهادی خود تجمعی کوپلیمر ch-g-PG
۴۷	شکل (۳-۳) طیف کیتوسان و کیتوسان استیل زدایی
۴۸	شکل (۴-۳) طیف N- فتالوئیل کیتوسان
۴۹	شکل (۵-۳) طیف های IR ch-phch-g-pG با دوروش سنتزی a و b گزارش شده در بخش (۲-۲-۵)
۵۰	شکل (۶-۳) طیف HNMR ترکیب ch-g-PG
۵۳	شکل (۷-۳) طیف uv-vis
۵۴	شکل (۸-۳) مکانیسم پیشنهادی بلوگذاری دارو توسط ساختار هسته- پوسته
۵۶	شکل (۹-۳) طرح نهایی

صفحه	عنوان
۹	فصل اول: مقدمه جدول (۱-۱)
۴۲	فصل سوم: بحث و نتیجه گیری جدول (۱-۳)

PG	Polyglycerol
N-phch	N-phthaloyl chitosan
g-pG	chitosan graft polyglycerol
TEM	Transmission Electronic Microscopy
AFM	Atomic Force Microscopy

نام خانوادگی: هاشمی فر	نام: سید محسن
عنوان پایان نامه: کیتوسان دندرونی: سنتز، شناسایی و کاربردهای دارویی	
اساتذع راهنما: فرحمن حکیم پور	
درجه تحصیلی: دکترای تخصصی	رشته: شیمی
محل تحصیل (دانشگاه): دانشگاه لرستان	گرایش: شیمی آلی
محل تحصیل (دانشگاه): دانشگاه لرستان	دانشکده: علوم پایه
تاریخ فارغ التحصیلی: ۱۳۹۱/ ۱۱/۳۰	تعداد صفحه: 80
کلید واژه‌ها:	
فارسی: کیتوسان، نانو/میکرو ذره، پلی گلیسرول؛	
انگلیسی: Chitosan, Nano/Micro particle, Polyglycerol.	
چکیده:	
<p>کیتوسان پلی ساکاریدی طبیعی است که به طور عمده از دو واحد، D گلوکز آمین و -N-استیل - بتا-D گلوکز آمین پیوند یافته با پیوندهای بتا ۱و۴ گلوکوزیدی تشکیل شده است. کیتوسان زیست تخریب پذیر، زیست سازگار و سمیت کمی دارد که باعث شده به عنوان حامل در دارورسانی استفاده شود. یکی از مشکلات استفاده از کیتوسان حلالیت ناچیز آن است که واکنش پذیری و کاربرد آن را محدود می کند. برای رفع این مشکل باید کیتوسان را اصلاح کرد. اصلاح کیتوسان با یک بخش آبدوست منجر به تولید آمفیفیل های ب ر مبنای کیتوسانی می شود که توانایی تشکیل نانو /میکرو ذره های خود تجمع یافته در محیط آبی را دارد که این نانو / میکرو ذره ها توانایی بارگذاری داروهای آبرگیز را دارند. در این کار تحقیقاتی اصلاح کیتوسان به وسیله در بخش آبدوست پلی گلیسرول و بخش آبرگیز فتالوئیل انجام می شود که توانایی تشکیل نانو / میکرو ذره ی خود تجمع یافته رادر محیط آبی دارد. سپس توانایی این نانو /میکرو ذره ها در بارگذاری داروی DOX بررسی می شود.</p>	

بخش اول



مقدمه

کیتوسان^۱ خصوصیات متعددی مانند زیست سازگاری، زیست تخریب پذیری، سمیت کم، می ل ترکیبی کم قابل توجه با پروتئین ها نشان می دهد، که توجه زیادی در زمینه های غذا، نساجی، وسایل آرایشی، بیوپزشکی^۲، دارویی و صنایع دیگر جلب کرد. با وجود این مزیت های آشکار قابلیت حل ناچیز کیتوسان در آب یا حلال های آلی معمولی به علت ساختار کریستالی صلب آن، گستردگی استفاده آن را محدود می کند.

برای غلبه بر این مشکل لازم است که کیتوسان به مشتق های قابل حل در آب یا حلال های آلی برای کاربردهای بیوپزشکی تبدیل شود. اخیراً توجه زیادی در تهیه آمفیفیل^۳ های پلیمری غیر سمی و زیست تخریب پذیر بر مبنای یو مواد طبیعی مانند کیتوسان شده است .

اصلاح کیتوسان با هر دو بخش آبدوست و آبگریز معمولاً تشکیل ساختارهای مایسلی یا خود گردهمایی^۴ های شبیه به مایسل^۵ با هسته داخلی آبگریز و پوسته خارجی آبدوست با تجمع درون و بین مولکولی بخش های آبگریز در محیط آبی می دهند [۱-۴].

^۱ - Chitosan

^۲ -Biomedical

^۳ -Amphiphil

^۴ -Self assambly

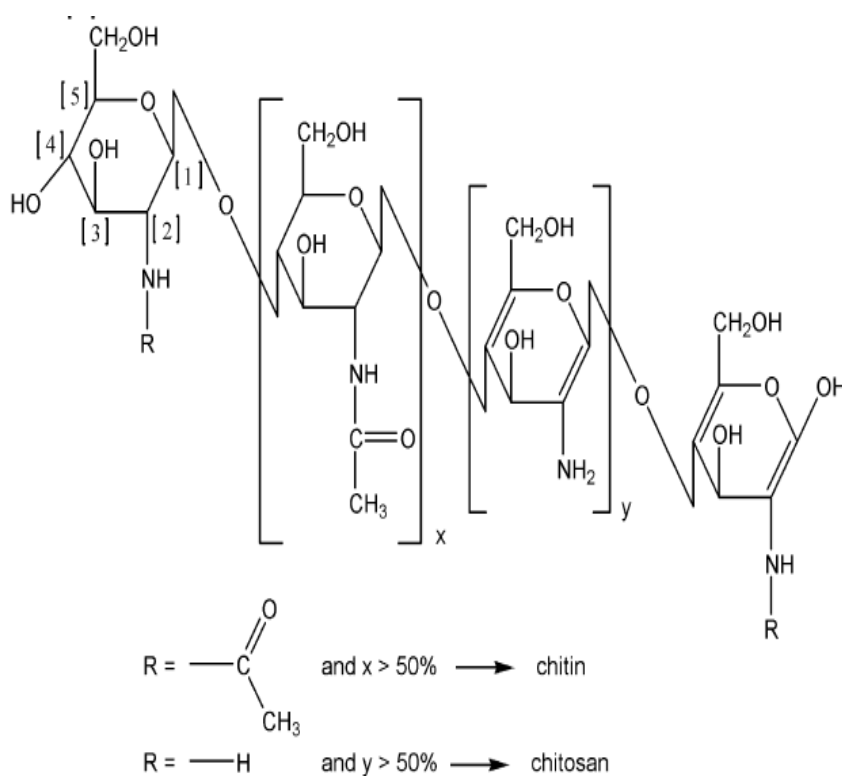
^۵ -Micle

آمفیفیلیک های بر مبنای کیتوسان می توانند نانو ذره^۱ های خود تجمع یافته در محیط آبی تشکیل دهند و یک ساختار نانو ذره پایدار در شرایط فیزیولوژی نشان دهند. این نانو ذره ها می توانند به عنوان حامل هایی برای دارو های آبگریز و ژن ها استفاده شوند [۵].

۱-۱- جنبه های عمومی ساختار و خصوصیات عاملی کیتوسان

۱-۱-۱ ساختار، منبع و خصوصیات فیزیکی-شیمیایی کیتوسان

مولکول کیتوسان یک کوپلیمر مرکب از واحدهای N-استیل-D-گلوکز آمین و D-گلوکز آمین با درجه های متفاوت استیل زدایی است [۶]. شکل (۱-۱)



شکل (۱-۱): ساختار کیتین و کیتوسان

^۱-nano particle

کیتوسان یک پلیمر پلی کاتیونی شامل یک گروه آمین و دو گروه هیدروکسیل در واحد های تکراری گلوکزیدی می باشد [۷]. پیکره کربوهیدرات آن شبیه به سلولز که شامل D-گلوکز آمین بتا-۱ و ۴ پیوندی با درجه متغیر N-۲ استیل است. بنابراین کیتوسان یک کوپلیمر شامل N-استیل-۲-آمینو-۲-داکسی-D-گلوکز پیرانوز و ۲-آمینو-۲-داکسی-D-گلوکز پیرانوز است، در حالی که دو نوع واحد تکراری بوسیله پیوندهای ۱،۴-بتا-گلیکوزیدیبه هم متصل شده اند [۸].

کیتوسان یک ساختار کریستالی صلب به واسطه پیوند های هیدروژنی بین و درون مولکولی دارد. منبع کیتوسان پلیمر بطور طبیعی کیتین^۱ هست که دومین پلی ساکارید فراوان پس از سلولز است. کیتین یک زیست پلیمر است، که نقش مشابه کلاژن^۲ در بیشتر حیوانات و سلولز در گیاهان را دارد [۹-۱۱]. گیاهان سلولز را در دیواره سلولی شان و حشره ها و سخت پوستان کیتین را در پوسته شان تولید می کنند [۱۲]. کیتین در استخوان بندی بیرونی سخت پوستان، حشره ها و بعضی قارچ ها وجود دارد. منبع تجاری عمده پوست زائد میگو، خرچنگ و... است. در جهان چندین میلیون تن کیتین سالیانه حاصل می شود و بنابراین این زیست پلیمر از یک منبع به آسانی در دسترس و ارزان به وجود می آید [۱۳-۱۵]. کیتوسان بوسیله استیل زدایی ترمو شیمیایی^۳ کیتین در حضور قلیا بدست می آید که بطور طبیعی تنها در قارچ های معین رخ می دهد [۱۶]. چندین روش استیل زدایی پیشنهاد شده، که بیش از همه شامل هیدرولیز بخش استات با استفاده از محلول های سدیم یا پتاسیم هیدروکسید و همچنین هیدرازین بی آب و هیدرازین سولفات است [۱۷]. عمل آوری کیتین با محلول ۴۰-۴۵ درصد (وزنی/حجمی) محلول NaOH در ۹۰-۱۲۰ درجه سانتیگراد برای ۴-۵ ساعت به N-استیل زدایی کیتین منجر می شود. شکل (۱-۲)

^۱ -chitin

^۲ -collagen

^۳ -thermo shemi cal