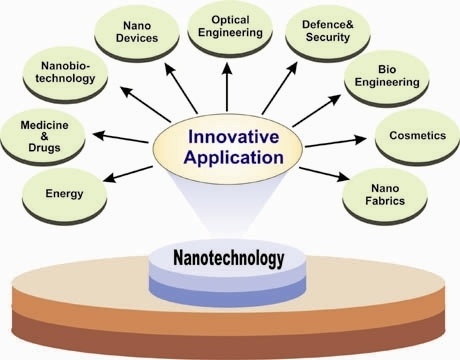
**NANOPARTICLES – PREPARATION AND APPLICATIONS**

**الجسيمات النانومترية – تحضير و تطبيقات**

**Nanotechnology أو تقنية النانو:**

****وهو العلم الذي يهتم بدراسة العمليات على مستوى الأجزاء والجزيئات والذرات ضمن مجال القياس النانومتري، ويعد هذا العلم من أهم التقنيات الحديثة والتي دخلت حديثاً في جميع المجالات، سواء في المجالات الطبية أو الالكترونية أو العسكرية وغيرها.. وماتزال الأبحاث مستمرة لتحقيق التطور في هذا العلم.. كما أن تطبيقاته الحديثة نالت العديد من الجوائز العالمية.

وفي مجالنا الطبي الصيدلاني استخدمت هذه التقنية على شكل واسع في الأشكال الصيدلانية الحديثة، فكما مر معنا سابقاً كانت أبعاد الأجزاء والمساحيق المستعملة في صناعة الأشكال الصيدلانية شائعة الاستعمال (معلقات – مستحلبات ... ) تتراوح بين غالباً، في حين نهتم بدراستنا في علم النانوتكنولوجي Nanotechnology بأبعاد الأجزاء في من رتبة النانومتر.

وتجري العديد من الأبحاث لاستخدام الـ Nanoparticles في تطوير العديد من الأشكال الصيدلانية وخاصة أدوية السرطان وعوامل التباين Contrast Agent.

**ملاحظة:**

يجب أن ننتبه إلى الفرق بين (Particles & Molecules) فكما نعلم الأجزاء أو الجسيمات Particles هي عبارة عن تجمع فوق جزيئي supramolecular أي أنها تتكون مع عدد كبير من الجزيئات Molecules.

***DEFINITION OF NANOPARTICLES***

**تعريف الجسيمات النانومترية**

**Nanoparticles are solid polymeric particles of a size between 10 and 1000 nm into which drugs or biologically active materials are incorporated, surface adsorbed or chemically bound.**

**الجسيمات النانومترية عبارة عن جسيمات قد تكون بلمرية أي من بلمرات (وقد تكون من مصدر آخر غير البلمرات كالجسيمات الشحمية ...)، ذات حجم يتراوح بين 10 – 1000 نانومتر، قادرة على أن تشمل أو تضم في بنائها على الأدوية أو المواد الفعالة حيوياً، وذلك من خلال الإدمصاص على سطحها أو بتشكيل روابط كيميائية.**

في بعض المراجع تم تعريف الجسيمات النانومترية على أن أبعادها أقل من 200 نانومتر، وهذا لايتناقض مع التعريف السابق...

***توجيه الدواء Drug Targeting***

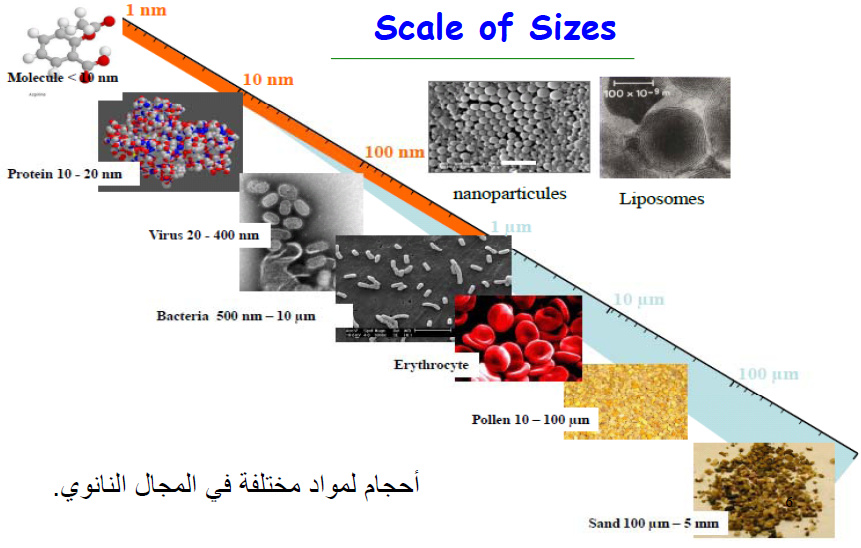
أول من قام بتوجيه الدواء لمعالجة مرض نوعي هو العالم الألماني PAUL EHRLICH عام 1910 والذي طور دواء عن طريق الاصطناع الكيميائي لعلاج مرض الزهري أو السفلس syphilis

(وهو أحد الأمراض الجنسية الجرثومية).



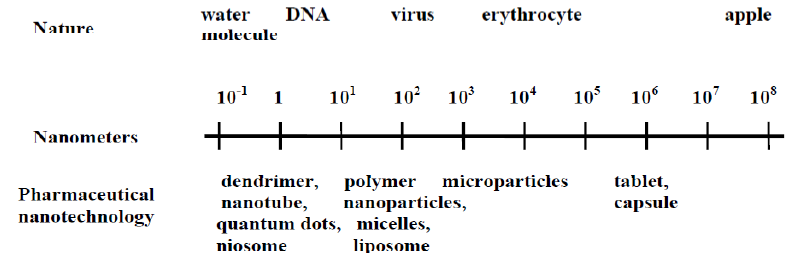
أما أول من حضر الجسيمات النانومترية Nanoparticles هو العالم الألماني PETER SPEISER عام 1973.

**تدرج الأحجام المختلفة للمواد:**



**حبات الطلع**

**الكريات الحمراء 7 ميكرون**



**Why do we need a pharmaceutical Nano metric carrier?**

**لماذا نحتاج النواقل النانومترية الصيدلانية ؟**

1. Protect a drug from the body (التخرب بالأنزيمات والحموضة...)
2. Protect the body from the drug (للتخلص من الآثار الجانبية)
3. Adjust pharmacokinetics, i.e. distribution and clearance

ضبط حركية الأدوية، كالتوزع والتصفية (أي استقلاب الدواء) أوالحصول على أدوية ذات تحرر مديد، أو تحرر فائق السرعة لايمكننا الحصول عليه بالطرق التقليدية، أو الحصول على أدوية تعبر الحاجز الدموي الدماغي BBB وبالتالي تؤثر على الـ CNS.

**من أهم ميزات الحجم النانوي Nano Sizing**

* **زيادة مساحة السطح النوعي Specific Surface Area:**

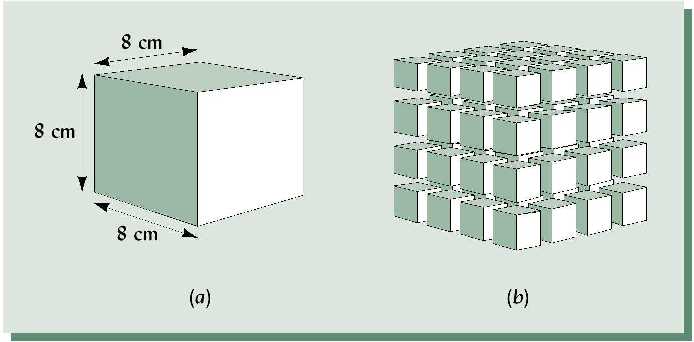
أي سطح واحدة الوزن من المادة، ويعبر عنها بالقانون التالي **(مهم)**:

قد يأتي سؤال في الامتحان لحساب مساحة السطح النوعي لمادة إذا علمت أن شكلها كروي، وأبعادها أي نصف القطر r (...) وكثافة المادة (...)

وكما نعلم الكثافة هي كتلة المادة في واحدة الحجم

ومنه نحسب الكتلة M بالاعتماد على الكثافة D وحجم الكرة:

أما مساحة سطح الكرة: ...... ونكمل الحل

وكلما كانت أبعاد المادة كبيرة كانت مساحة سطحها النوعي أقل. بينما إذا تم تنعيم المادة (أي تصغير أبعادها) فإن سطوحا جديدة ستتولد.

فيمكن أن يصل السطح النوعي لمادة بوزن 1 غ "إذا قمنا بتنعيمها أو كانت ذات مسامية Porosity عالية جداً" إلى 6000 m2.

ولهذه الميزة تطبيقات عديدة، فبزيادة السطح يزداد الادمصاص Adsorption على سطوح المواد، وبالتالي يمكننا نقل الغازات التي تدمص على سطوح المواد الصلبة للفضاء الخارجي مثلا، أو ادمصاص الزيوت العطرية وبعثرتها على مادة صلبة (كالتالك في عملي الصيدلانيات)

وكما مر معنا فالادمصاص هو عبارة عن ارتباط فيزيائي بقوى فاندرفالس أو بسبب التوتر السطحي وبالتحديد Hydrophobic Interaction الذي يتعلق بطبيعة الوسط (المحب للماء) التي تختلف عن طبيعة المادة (الكارهة للماء) كما في حال تشكل المذيلات، حيث تتجمع المواد الكارهة للماء (زيوت عطرية مثلا) وتدمص على السطوح الكارهة للماء (تالك) بحيث تخفف تماسها مع الوسط المائي.

وقد تحصل عملية Chemisorption أو الامتزاز الكيميائي والتي تتضمن حدوث ارتباط كيميائي بين المادة الممتزة والمادة الصلبة.

* **زيادة الذوبانية Solubility**

وكما نعلم فالذوبانية ثابتة لأجل مادة بشكل بلوري محدد في وسط معين ...، ولكن من الممكن زيادتها عن طريق ربط المادة قليلة الانحلال مع مادة سريعة الانحلال ضمن محفظة أو حامل Nanoparticle Carrier بحيث يتشكل لدينا جزيء جديد ذو شكل بلوري أكثر ذوبانية.

* **زيادة معدل الذوبان Dissolution Rate**
* **زيادة التوافر البيولوجي الفموي Oral Bioa**v**ailability**
* **بداية أسرع للفعل العلاجي:**فبعض الأدوية تكون سريعة الذوبان، ولكن سيئة أو بطيئة الامتصاص، وباستخدام Nanoparticles يمكننا التخلص من هذه المشكلة.  
  **ملاحظة:** نستفيد الأدوية غير الممتصة في إعطاء تأثير موضعي في القناة الهضمية، مثل المضاد الحيوي (**Streptomycin**) أو المضاد الفطري (Nystatin)
* **استخدام كمية أقل من الجرعة المطلوبة:**وذلك لتخفيف الآثار الجانبية للأدوية، وخاصة ذات التأثير العام. فلأدوية السرطان مثلا آثار جانبية عديدة ومزعجة، ولكن باستخدام الـ Nanoparticles نستطيع القيام باستهداف Targeting الخلايا السرطانية الورمية بشكل مباشر بدل إعطاء جرعات عالية من الدواء تؤثر على كامل الجسم.
* **إنقاص الفروقات العلاجية في حال أخذ الدواء قبل الطعام (حالة الصيام) / بعد الطعام:**فالدواء يبقى في المعدة حوالي ساعة إذا كانت فارغة، في حين يبقى 2-3 ساعات بعد الطعام، وبعض الأدوية يفضل أخذها قبل الطعام حتى تمتص بسرعة، وبعضها الآخر مخرش يجب تناوله مع أو بعد الطعام ... وغيرها من الأمور
* **إنقاص الفروقات الجرعية من مريض لآخر**

**ملخص لما سبق:**

**علم النانو:**

يعرف على أنه دراسة ظواهر المواد على المستوى الذري والجزيئي و فوق الجزيئي والتعامل معها.

**التكنولوجيا النانوية:**

وهي التكنولوجيا المتعلقة بتحديد المواصفات البُنى والأجهزة والنظم و إنتاجها وتطبيقاتها من خلال التحكم في الشكل والحجم ضمن أبعاد النانومتر.

**التكنولوجيا النانوية الصيدلانية:**

تتضمن تطبيقات علم النانو في الصيدلة المواد النانوية والأجهزة النانوية مثل نظم إيتاء الدواء، أجهزة التشخيص، التصوير، والحاسات البيولوجية biosensor.

**الدواء النانوي:**

يعرف على أنه واحدات بأبعاد أقل من واحد ميكرومتر، ويستخدم لعلاج النظم البيولوجية Therapy، وتشخيص إصاباتها Diagnosis، و مراقبتها، والتحكم بها.

مثال على ذلك:  
أدوية السرطان، وعوامل التباين Contrast Agents والتي تستخدم في التشخيص في صور أشعة X والتصوير بالرنين النووي المغناطيسي أو بالأمواج فوق الصوتية Ultrasound.

**توفر التكنولوجيا النانوية الصيدلانية نوعين أساسين من الأدوات النانوية:**

1. **المواد النانوية Nanomaterials**
2. **الأجهزة النانوية Nanodevieces**

إن الأجهزة النانوية هي أجهزة صغيرة جداً ذات أبعاد نانومترية وتتضمن النظم الكهروميكانيكية الدقيقةNano- and micro-electromechanical systems (NEMS/MEMS)

الخلايا التنفسية (الكريات الحمراء الصنعية)، والمنظومات الميكروية Microarrays (التي تقوم بأشكال مختلفة من المعايرات البيولوجية مثل معايرة الدنا والبروتينات والخلايا والأضداد)

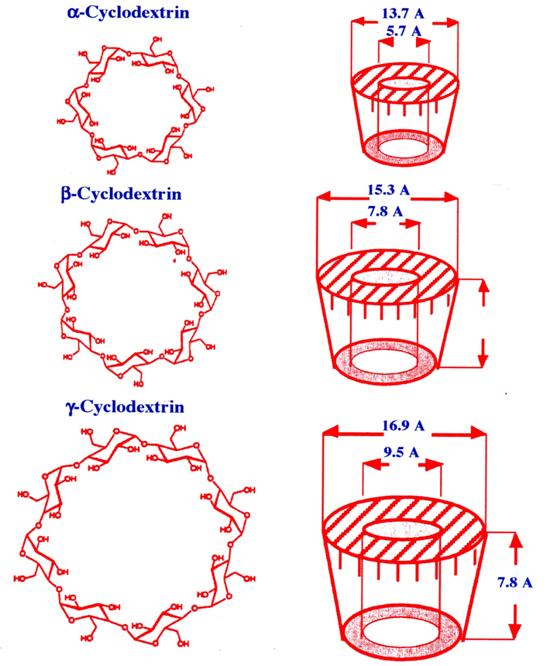
**PHARMACEUTICAL NANOCARRIERS النواقل النانومترية**

* **البوليميرات المنحلة Soluble Polymers:**

مثل الجيلاتين وهو عبارة عن عديد ببتيد (بروتين) Polypeptide والتي نحصل عليه من عظام وجلود الحيوانات كالأبقار وغيرها .... وتكون منحلة مع أنها تمتلك وزن جزيئي عالي وأبعادها تصل إلى 10 نانومتر، من الأمثلة الأخرى على البوليميرات:

Poly Ethylene Glycol (PEG) أو الديسكتران أو الصمغ العربي Acacia وغيرها...

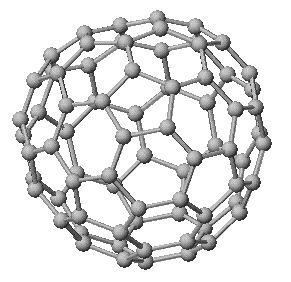
* **السيكلودكسترين Cyclodextrines: (مهم)**

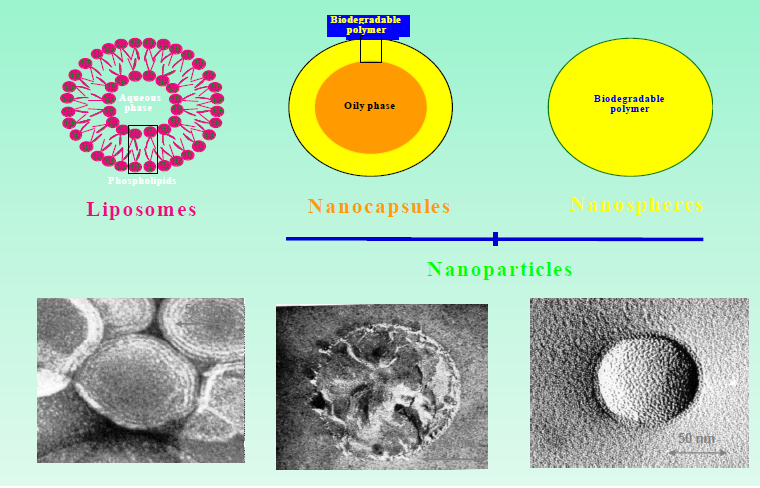
وهي محفظة لها شكل نصف مخروطي تتألف من poly oligosaccharides عديد سكر يتكون من عدة وحدات غالباً ماتكون (6-7-8) وقد تصل إلى 12، يكون القسم الخارجي منه محب للماء والقسم الداخلي كاره للماء ممكن أن يحتوي على مادة دوائية كارهة للماء ضمن هذه المحفظة...

**6 وحدات سكر**

**7 وحدات سكر**

**8 وحدات سكر**

* **المحافظ الميكرونية Microcapsules:** كبسولات تحتوي على مادة دوائية.
* **البلمرات المتغصنة Dendrimers** (سيأتي شرحها لاحقا)
* **الجسيمات الميكرونية Micro particles (1-200 ميكرومتر)**
* **الأنابيب النانومترية الكربونية Carbon Nanotubes ...**
* **الفوليرن Fullerene** (وتكون بشكل كرة مجوفة من ذرات الكربون يمكن تحميلها بمواد دوائية) كمافي الشكل...
* **Cells الخلايا:** كالكريات الحمراء وغيرها ... وتستخدم كناقل للمادة الدوائية
* **خلايا شبحية Ghost Cells:** وهي الخلايا التي تغير شكلها كالكريات البيضاء والبلاعم
* **البلورات النانومترية للدواء Nano crystal Drug**
* **الليبوزومات أو الجسيمات الشحمية Liposomes:** ولها تركيب الفوسفوليبيدات المشابهة لتركيب أغشية الخلايا الحية. (مهم)
* **جسيمات الذهب النانومترية Gold Nanoparticles**: يفيد في عملية التشخيص، وألذهب كما نعلم عنصر خامل لايتفاعل مع المواد الحية.
* **Ca Phosphate:** فوسفات الكالسيوم وهي حامل وناقل للمواد الدوائية، فله القدرة على ادمصاص الفيتامينات غير المنحلة في الماء كفيتامين A ، D
* **المذيلات Micelles:** من البنى فوق الجزيئية ومن العوامل الفعالة سطحيا ثنائية الميل amphiphilic يجمع بين طورين مائي وزيتي.
* **جسيمات السيليكا (السيليكون) النانومترية Silica Nanoparticles:** مفيدة في عملية ادمصاص المواد الدوائية ضمنها أو على سطحها، كما مر معنا في الكيمياء التحليلية عند استعمال السيليكا في الـ Chromatography.
* **النيوزوم Niosomes:** (مهمة) سنأتي على شرحها بالتفصيل
* **الجسيمات الشحمية الصلبة Solid Lipid Particles**
* **الليبوبروتينات Lipoproteins:** الموجودة في العضوية الحية، كالكولسترول بنوعيه: LDL(Low Density Lipoprotein)، HDL(High Density Lipoprotein) والتي تساعد في نقل المواد الدسمة ضمن العضوية الحية، وبالتالي تم استخدامها كحامل للمواد الدوائية ذات الطبيعة الدسمة.
* **الفيروسات Viruses:** وتعد من أهم النواقل النانومترية على الإطلاق، مع أن استخدامها يجب أن يكون بحذر لأنها عرضة للتغيرات الوراثية...
* **Nano capsules:** وهي محافظ تحتوي في داخلها غالبا على مواد زيتية ويكون سطحها الخارجي محب للماء.
* **Nanospheres:** تكون على شكل كرات تحمل المادة الدوائية وتتكون من بوليميرات متدركة من قبل العضوية الحية، مثل Poly Lactic acid الذي يرتبط بروابط أسترية يمكن فصلها بسهولة في الجسم.



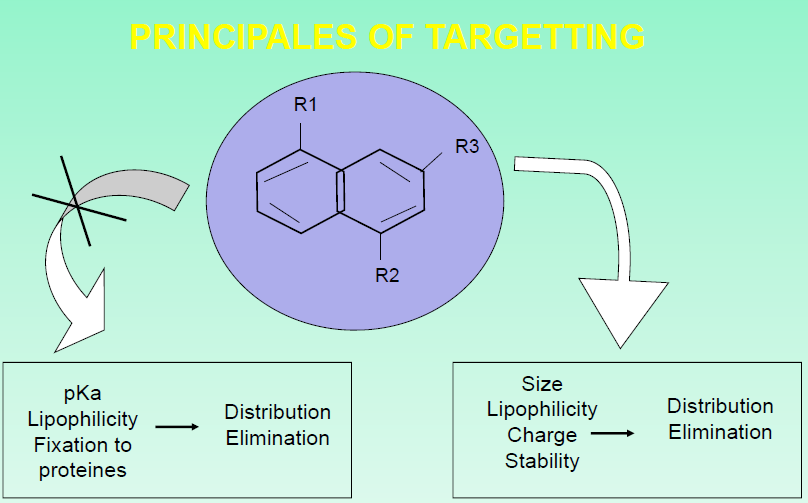
***وخلاصة الكلام:***

إن عمليات تطوير الدواء التقليدية معقدة وطويلة ومكلفة بشكل كبير، فإجراء تغيير على المادة الفعالة والتعديل عليها كيميائياً كإضافة الجذور ... سيضطرنا إلى إعادة إجراء الاختبارات بداية على الحيوانات ثم تأثيرها على جسم الإنسان ثم مرحلة التجارب السريرية على المتطوعين ... وغيرها من الدراسات قبل طرح الدواء في الأسواق، وقد يتم رفض الدواء إذا كانت النتائج سلبية.

ولكن تقنية النانو ساهمت بشكل كبير في تحسين خواص المواد الدوائية الموجودة، فلسنا مضطرين إلى تطوير صيغ جديدة، فعن طريق الجسيمات النانومترية الحاملة للمواد الدوائية نستطيع تعديل الانحلالية والامتصاص والاستهداف والحماية من الاستقلاب والتآثرات وغيرها من الخصائص التي ذكرناها سابقا.

فإذا كانت لدينا مادة دوائية ما، فإن أضافة أو تعديل الجذور المرتبطة بها R كان يغير من pKa للدواء، كما يغير من ألفتها للدسم وارتباطها ببروتينات البلاسما.

أما باستخدام الجسيمات النانومترية استطعنا الإبقاء على نفس المادة الكيميائية، مع إمكانية التعديل على حجم الجسيمات وألفتها للدسم و(شحنة) أو كمية الدواء التي تحملها وثباتها ...



**ملاحظة:**

الجسيمات الغرويدية وهي جسيمات تتحرك بحركة براونية (عشوائية) تكون أبعادها أقل من 1 ميكرون غالباً ومن رتبة النانومتر، وهي تتألف من طورين طور مبعثر أو منتشر في طور مستمر أو وسط الانتشار. قد يكون جسيمات الغرويدية صلبة أو سائلة في أوساط صلبة أو سائلة أو غازية.

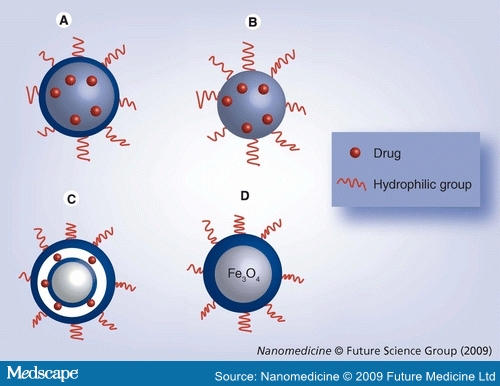
من الأمثلة عليها: الدخان فهو عبارة عن مادة صلبة معلقة في الهواء. والمستحلبات والمعلقات ...

تتوافق الحركة الغرويدية أو البراونية مع مبدأ الانتشار Diffusion أي تنتشر بكل الاتجاهات في حركة عشوائية، وجد العلماء حديثاً أن حتى هذه الحركة العشوائية تتم وفق انتظام معين.

**INDIVIDUAL PROPERTIES OF PHARMACEUTICAL NANOCARRIERS THAT CAN BE COMBINED IF REQUIRED**

**الخصائص الفردية للجسيمات النانومترية والتي يمكننا التحكم بها وفق الحاجة**

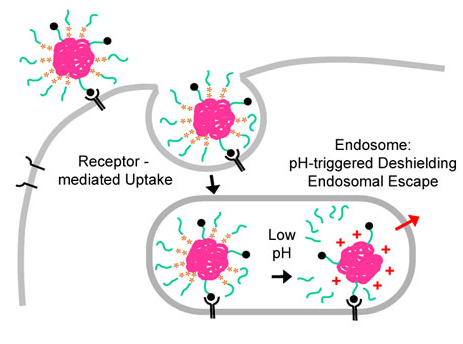
* **الحجم وتوزع الحجم Size & Size distribution:** فيختلف حجم الجسيمات النانومترية حسب استعمالها وحسب المادة الدوائية التي تحملها.
* **الشحنة Charge:** كمية المادة الدوائية التي يمكن أن تحملها الجسيمات. **الثباتية في شروط التخزين وفي العضوية الحية Stability at storage conditions & in vivo.**
* **طول زمن الدوران في الدوران الدموي Longevity in the circulation: (مهم)**لزيادة التوافر الحيوي للدواء وتجنب استقلاب المواد الدوائية أو حدوث تفاعل مناعي مع الجسيمات النانومترية (باعتبارها دخيلة)، ويجب الانتباه إلى أن الدوران الدموي يختلف عن الدوران اللمفاوي الذي تنتقل به المواد الدسمة.

يقوم جهاز المناعة وخاصة البالعات الكبيرة باكتشاف أي جسم غريب كاره للماء موجود في مجرى الدم وتقوم ببلعمته، وبالتي إذا أضفنا البولي إيثلين غليكول Poly Ethylene Glycol (PEG) وهو محب للماء، فإنه سيقوم بتشكيل طبقة محبة للماء حول الجسيمات النانومترية ولن تتمكن البالعات من التعرف على هذه الجسيمات. وبالتالي تزيد فترة بقاء الدواء في الدم وتزيد من تأثيراته. تدعى هذه الجسيمات Stealth Nanoparticles.

**ملاحظة مهمة:**

كما نعلم السرطان هو نمو وتكاثر غير منتظم للخلايا وهذ التكاثر يحتاج إلى كميات كبيرة من المواد الغذائية، ففي مستوى الكتلة السرطانية تحدث اضطرابات في بنية الأوعية الدموية خاصة في الغشاء البطاني، تزيد من نفوذية هذه الأغشية للمواد الغذائية والأوكسجين، فنستطيع الاستفادة من العملية السابقة (إضافة PEG أو أي Hydrophilic group) في استهداف الكتلة السرطانية مباشرة بما أن الجسيمات النانومترية أصبحت ذات طبيعة محبة للماء وتنفذ عبر الغشاء البطاني في منطقة الكتلة السرطانية. ولكن الاستهداف في هذه الحالة غير نوعي Nonspecific.

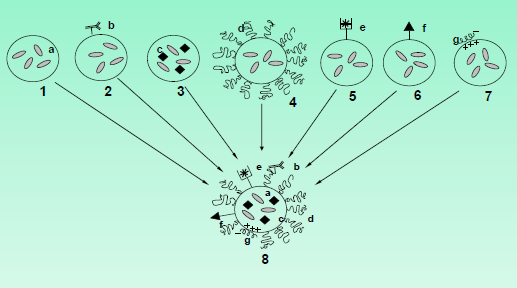
* **التدرك الحيوي Biodegradability:** فيجب أن تكون المواد المستخدمة داخل الجسم قابلة للتدرك الحيوي.
* **قابلية الاستهداف Targetability:**فهناك استهداف غير نوعي، كالذي ذكرناه، وهناك استهداف نوعي Specific كما في بعض حالات السرطان. فبعض الخلايا السرطانية تمتلك مستقبلات خاصة على سطحها فنحاول جعل الجسيمات النانومترية ذات ألفة للخلايا السرطانية تمكنها من القضاء عليها.
* **القدرة على حمل شحنة كافية (من الدواء) Ability to carry a sufficient cargo. والقدرة على تحرير الحمولة Ability to release a cargo.**
* **القدرة على حمل جزء كاشف كعوامل التباين Ability to carry a reporter (Contrast) moiety لاستخدامها في التصوير ...**
* **حساسية تجاه الحقل المغناطيسي Sensitivity towards magnetic field:** فيمكننا إعطاء جسيمات تحتوي على أوكسيد الحديد المغناطيسي والذي يتراكم بشكل نوعي ضمن الخلايا السرطانية نتيجة تأثير هذا الحقل... تستخدم هذه الطريقة في التشخيص أو كعامل تباين في التصوير بالرنين النووي المغناطيسي.  
  وتستخدم الجسيمات الحاوية على أوكسيد الحديد المغناطيسي أيضاً كحوامل للمواد الدوائية، أو في قتل الخلايا السرطانية عن طريق رفع حرارة النسيج السرطاني المترراكمة فيه نتيجة تحريضها كهراطيسياً.
* **قدرة على صنع معقد مع الـ DNA Ability to complex:** فشحنة الـ DNA والـ RNA تكون سالبة، فحتى نعدل الشحنة نضيف مادة شحنة موجبة، غالباً ماتكون Poly Ethylene Amine الذي يدمص على الـ DNA ويعدل شحنته ويسهل التعامل معها.

**القدرة على الإفلات من الجسيمات الداخلية Ability to escape from endosomes:**فعندما تدخل الجسيمات النانومترية إلى داخل الخلايا عبر عملية البلعمة من قبل البالعات Phagocytosis أو بعملية الالتقام الخلوي Endocytosis فإنها تشكل مايسمى الجسيم الداخلي Endosome والذي يندمج مع الجسيمات الحالة Lysosomes التي تقوم بتفكيكه ضمن الخلية (سنناقش التفاصيل في محاضرة قادمة) فحتى نحافظ على فعالية الأدوية يجب عدم تعريضها للبالعات الكبيرة إلا في حال فيروس الإيدز AIDS أو السيدا والذي يتكاثر ضمن البالعات، فعندها نقوم بتعريض الجسيمات النانومترية للبالعات (استهداف البالعات Targeting) مباشرة حتى نقوم بإيصال المضاد الفيروسي إلى داخل الجهاز المناعي.

* **القدرة على النفاذية إلى داخل الخلايا Ability to penetrate inside cells:** والذي يفيدنا في عملية الاستهداف ...

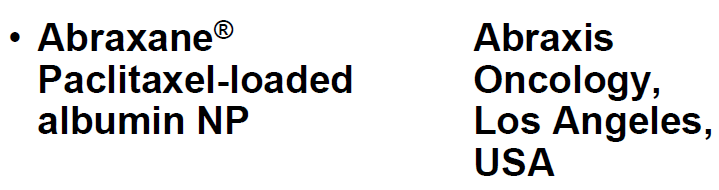
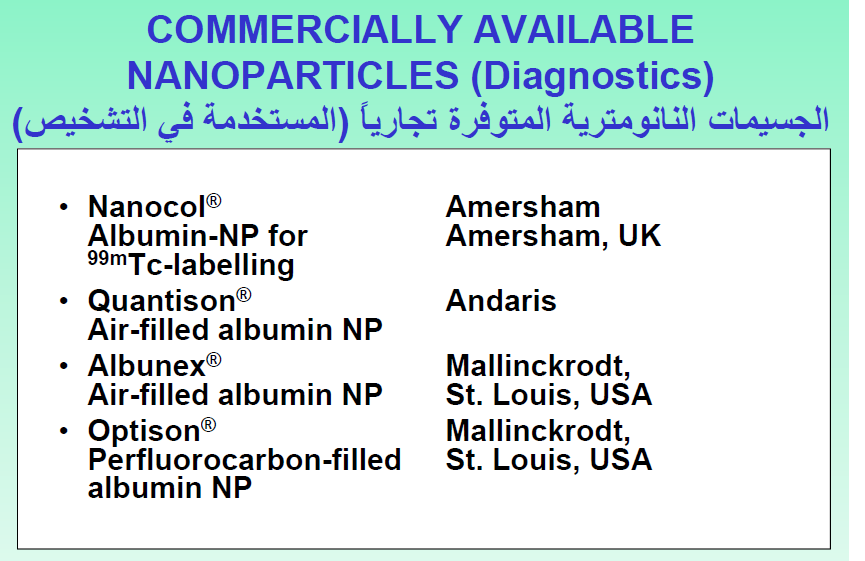
**يلخص المخطط التالي النقاط السابقة:**

1. جسيم نانومتري
2. وضع Antibody ضد معين يستهدف خلية معنية عن طريق المستقبلات.
3. وضع أكثر من مادة دوائية معاً، أو وضع عامل تباين Contrast Agent.
4. التلبيس بالـ PEG لتعطي زمن دوران دموي أطول..
5. وسم الجسيمات بمادة مشعة وبالتالي نستطيع معرفة اتجاهها في الجسم
6. وضع وظيفة ما ترتبط بالمستقبلات.. وبالتالي نستطيع القيام بالاستهداف Targeting.
7. حالة الـ DNA سالب الشحنة مع المواد موجبة الشحنة التي تدمص عليه..
8. يمكننا الجمع بين جميع ماسبق ضمن جسيم نانومتري واحد.



**ملاحظة:**

يتم امتصاص المواد الدسمة (ومن ضمنها الأدوية المحبة للدسم) عبر الـ Chylomicron إلى اللمف والجهاز اللمفاوي وليس عبر الدم إلى الدوران البابي.

في الأشكال المتوفرة تجارياً تم الاستفادة من أبسط المواد الموجودة في الدم (كبروتين الألبومين) وهو أهم بروتينات الدم فالادمصاص وارتباط الأدوية يتم على الألبومين. فاستخدمناه كحامل لدواء Paclitaxel ضمن جسيم نانومتري دون الحاجة إلى تغيير بنية هذا الدواء.

(يعد الـ Paclitaxel من أهم الأدوية المستعملة في العلاج الكيميائي للسرطان، تكلفة إنتاجه عالية جداً، إلا أنه ذو ربح عالي جداً للدول المصنعة يفوق أرباح الدول النفطية !!! )

**PHARMACEUTICAL NANOCARRIERS**

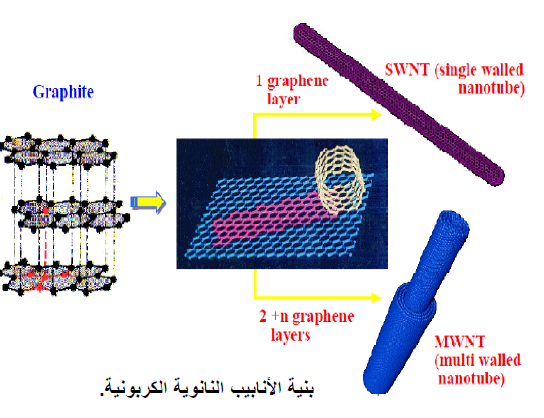
**النواقل النانومترية**

**1- الأنابيب النانوية الكربونية Carbon Nanotubes (CNT)**

وهي شبكات سداسية مؤلفة من ذرات كربون، يمكن اعتبارها كطبقة رقيقة من الغرافيت مطوية على شكل اسطوانة قطرها 1 نانومتر وطولها يتراوح بين 1-100 نانومتر، يتم الحصول عليها عبر تعريض الغرافيت لتيارات كهربائية عالية تسبب إعادة انتظام للذرات على شكل سداسي ... وقد تعطي نموذج كروي كما هو الحال في الفوليرن Fullerene.

هناك نوعان من الأنابيب النانوية:

أنابيب نانوية أحادية الجدار (SWNTs) وأنابيب نانوية متعددة الجدار (MWNTs)

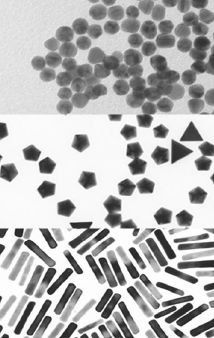
تعتبر هذه الأنابيب جزيئات كبروية صغيرة Small Macromolecules تتمتع بخصائص فريدة من حيث الحجم والشكل، فضلا عن امتلاكها لخواص فيزيائية مميزة. كما أنها تتميز عن نظم إيتاء الدواء والنظم التشخيصية الأخرى لامتلاكها خصائص فيزكيميائية مثيرة للاهتمام كالبنية المنتظمة، الوزن الخفيف جداً، القوة الميكانيكية العالية، والناقلية العالية للكهرباء وللحرارة، والسلوك المعدني أو نصف المعدني، إضافة للمساحة السطحية الكبيرة.

يمكن ربط الأنابيب النانوية الكربونية أو تحميلها ببتيدات فعالة بيولوجياً، أو بروتينات، أو حموض

نووية أو أدوية واستعمالها كحملة لنقل هذه المواد إلى الخلايا و الأعضاء، و تتميز هذه النظم

بسمية قليلة و بعدم تحريضها لاستجابة المناعية، مما يجعلها مرشحة بقوة للاستعمال في مجال

التكنولوجيا النانوية البيولولجية Nano biotechnology والطب النانوي Nano medicine.

**2- الجسيمات النانوية المعدنية Metallic Nanoparticles:**

تعتبر الجسيمات المعدنية النانوية حوامل جيدة لإيصال الأدوية والحساسات البيولوجية Biosensors، ورغم ورغم تصنيع جسيمات نانوية للعديد من المعادن، تبقى الجسيمات النانوية للذهب والفضة حتى الآن الأكثر أهمية في الاستعمال الطبي البيولوجي.

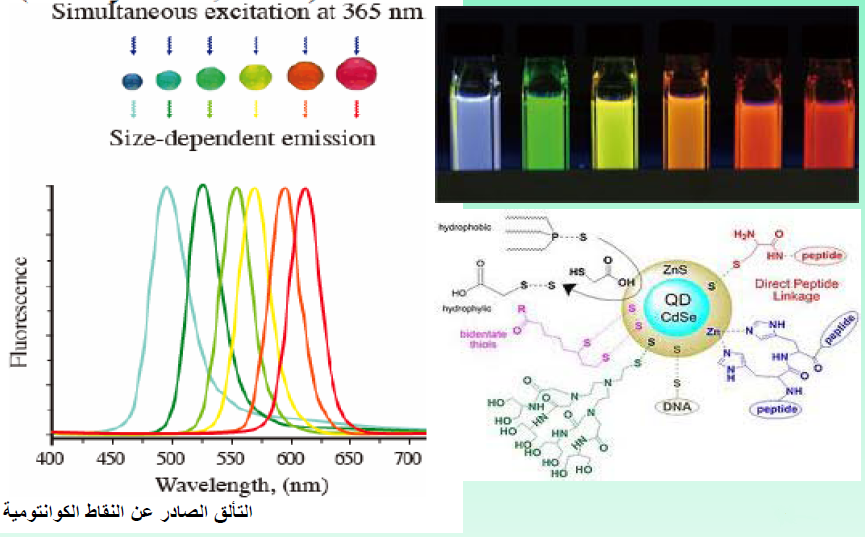
يمكن تصنيع هذه المواد وتعديلها بإضافة مجموعات كيميائية وظيفية متنوعة بما يسمح بربطها مع أضداد، والجزيئات Ligands وغيرها من الأدوية. وهذا ما يفتح مجالاً واسعاً للتطبيقات المحتملة لهذه الجسيمات في ميادين التكنولوجيا البيولوجية والإيتاء المهدف للدواء targeted drug delivery وتوفير حملة لإيتاء الأدوية والجينات. والأكثر أهمية من هذا كله هو تطبيقاتها في التصوير التشخيصي السرطان و معالجته.

**3- النقط الكوانتومية Quantum Dots:**

أي المتناهية في الصغر، وهي جسيمات غرويدية صغيرة (قطرها عادة بين 1-12 نانومتر) من مواد نصف ناقلة Semi-conducting: تتألف من نواة من الكادميوم Cd والتيلوريوم Te مغلفة بقشرة من الزنك Zn والسيلينيوم Se، لتحسين الخواص البصرية، ويمكن إضافة غطاء على السطح لتحسين الذوبانية في الوقائات المائية.

ذات تألق عالي جداً عند تهييجها بأطوال موجات معينة، وتستخدم في التصوير البيولوجي وخاصة الجسيمات ذات التألق الأحمر لأنه الأقل امتصاصاً ضمن العضوية الحية. كما أنها قادرة على حمل مواد دوائية معينة أو الببتيدات Peptides أو عوامل التباين Contrast Agent وحتى الحموض النووية DNA ... كماهو واضح في الشكل.

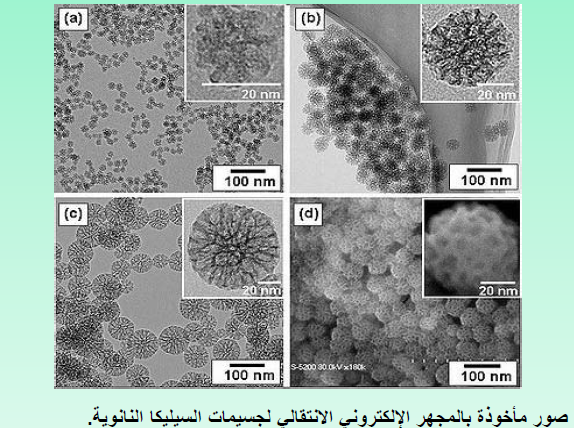
تتعلق خصائص النقط الكوانتومية بحجمها الفيزيائي ولها تطبيقات أخرى متنوعة في عدة مجالات.



**4- جسيمات السيليكا النانوية Silica Nanoparticles (SN)**

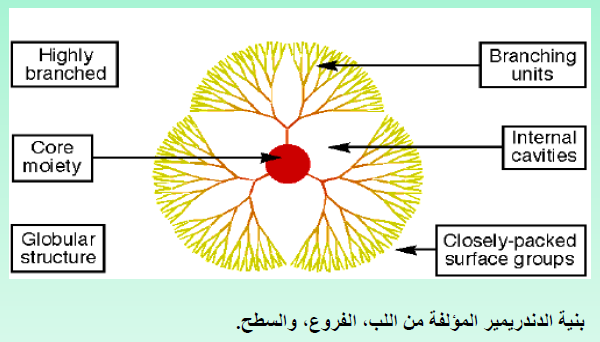
تمتلك جسيمات السيليكا النانوية تطبيقات بيولوجية طبية في إيتاء الدواء والتصوير، وتسمح بنية هذه الجسيمات بأن يتم تعبئة الدواء أو الأصبغة المتألقة ضمنها والتي لايمكن لها أن تمر من خلال الجدر الخلوية في الحالة العادية.

كما أن لها أهمية في الكروماتوغرافي Chromatography كما مر معنا ...



**5- الدندريميرات Dendrimers:**

الدندريميرات (مشتقة من الكلمتين اليونانيتين Dendron وتعني الشجرة وMaros وتعني جزء) وهي جزيئات ضخمة ذات بنى شجرية الشكل، عالية التنظيم، متفرعة (متغصنة)، أحادية التوزع Monodisperse (متسقة من حيث الوزن الجزيئي والأبعاد)، تحتوي الدندريميرات على ثلاث مناطق متمايزة: لب، وفروع، وسطح. لها أهمية كبيرة كحامل لعوامل التباين في التصوير بالرنين المغناطيسي MRI.



إن الدندريميرات هي حملة مثالية لنقل الأدوية نظراً لميزاتها كالحجم الصغير (1-5) نانومتر، وإمكانية تطويرها بوزن جزيئي محدد، والكفاءة الجيدة في حبس الدواء داخلها، و إمكانية تعديل السطح

وتزويده بمجموعات وظيفية. يمكن تعديل الدندريميرات بحيث تستخدم في توجيه الدواء نحو أهداف

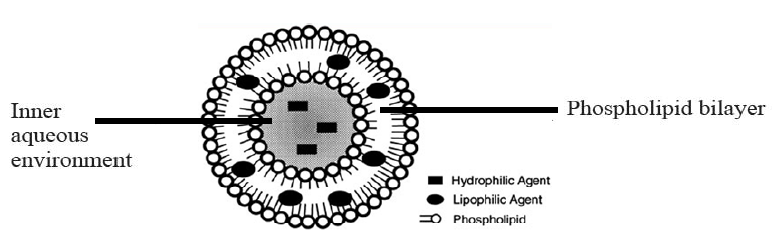
نوعية داخل الجسم.

**6- الجسيمات الشحمية Liposomes:**

تم دراسة الجسيمات الشحمية على نحو واسع واستخدامها في تطوير حوامل نانوية Nano carriers للإيتاء المهدف Targeting للأدوية.

وتتشكل هذه الحويصلات المغلقة عندما يتم وضع الفوسفوليبيدات الجافة في وسط مائي.

فهي قد تتكون من الفوسفوليبيدات ذات الشحنة السالبة كماهو الحال في بينة الأغشية الخلوية، أو من الفوسفاتيديل كولين الذي يكون ثنائي الميل أو الشحنة Amphoteric.



يمكن أن تكون جزيئات الدواء محتجزة في الأحياز المائية أو مقحمة داخل الطبقة الليبيدية المزدوجة

للجسيمات الشحمية، و ذلك اعتماداً على الخصائص الفيزكيميائية للدواء.

أنواعها من حيث الحجم وعدد الطبقات الشحمية المزدوجة:

1. حويصلات شحمية متعددة الأغشية Multilammellar Vesicles (MLVs) تكون أبعادها من عدة مئات إلى عدة آلاف من النانومترات.
2. حويصلات شحمية صغيرة وحيدة الغشاء Small Unilamellar Vesicles (SVUs) أبعادها أقل من 100 نانومتر.
3. حويصلات شحمية كبيرة وحيدة الغشاء Large Unilamellar Vesicles (LVUs) أبعادها أكبر من 100 نانومتر.

تتميز الجسيمات الشحمية بإمكانية تحضيرها بتنوع واسع من حيث بنيتها، و تركيبها، وحجمها،

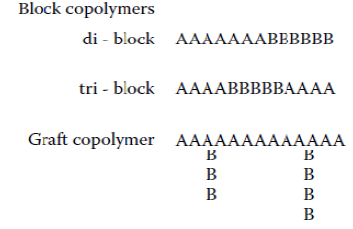
ومرونتها، والطرق المتعددة في تعديل سطوحها مما يسمح بالحصول على نظم حاملة للدواء ذكية يمكن استخدامها في مجال الإيتاء الفعال و المنفعل للمواد الفعالة بيولوجياً. وقد تم اسثمار الجسيمات الشحمية في مجال علاج السرطان ونقل المستضدات Antigens وعلاج الليشمانيات والإيتاء الرئوي Pulmonary Delivery والإيتاء العيني. وأصبحت الأشكال الحاوية على الليبوزومات ذات انتشار واسع ومتوفرة في الأسواق.

**7- النيوزومات Niosomes أو الحويصلات Vesicle الفعالة على السطح غير المتأينة:**

من الناحية البنيوية فإن النيوزومات مشابهة للجسيمات الشحمية من حيث أن جدارها مكون من طبقة مضاعفة أيضاً. إلا أن الطبقة المضاعفة في النيوزومات تتكون من عوامل فعالة على السطح غير متأينة بدلاً من الفوسفوليبيدات المستخدمة في تحضير الجسيمات الشحمية. تعطي معظم العوامل الفعالة على السطح عندما تغمر في الماء بنى مذيلية. في حين أن بعض العوامل السطحية يمكن أن تشكل حويصلات ذات طبقة مضاعفة، وهي ما يعرف بالنيوزومات .

**8- المذيلات البلمرية Polymeric Micelles:**

تتجمع البوليميرات المشتركة الكتلية المذبذبة (ثنائية الميل) Amphiphilic block copolymers، لتعطي بنى نانوية فوق جزيئية (مؤلفة من العديد من الجزيئات) مؤلفة من قشرة ولب، تسمى بالمذيلات البلمرية. يكون قطر المذيلات البلمرية عادة أقل من 100 نانومتر، كما أن سطحها المحب للماء يحميها من القبط غير النوعي من قبل الجملة الشبكية البطانية.

يمثل الشكل التالي بنى المكاثير (البوليميرات) المشتركة المشكلة للمذيلات:

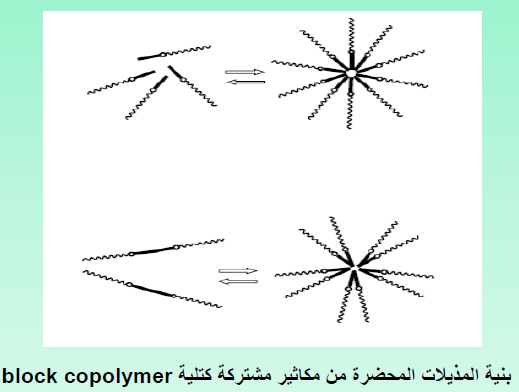
A: وحدة محبة للماء

B: وحدة كارهة للماء

**من الأمثلة مزيج الـ:**

البولي إيثلين غليكول Poly Ethylene Glycol (PEG) المحب للماء.

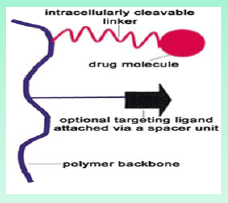
البولي بروبلين غليكول Poly Propylene Glycol (PPG) الكاره للماء.



من الأمثلة الأخرى البولي لاكتيك أسيد Poly Lactic Acid (PLA).

**9- مقترن بلمر- دواء Polymer-Drug Conjugate:**

إن اقتران الأدوية منخفضة الوزن الجزيئي مع البلمرات يسبب تبدلاً جذرياً في كامل الجسم وعلى المستوى الخلوي. وتشكل مايسمى Pre-Drug بحيث تتحرر المادة الدوائية ضمن الأنسجة أو الخلايا نتيجة تأثير الأنزيمات (الخمائر) الموجودة فيها.

ومن هنا صممت مقترنات بلمر- دواء لكي تزيد الوزن الجزيئي الكلي والذي يسمح باحتباسها في الخلايا السرطانية ويؤخر طرحها عبر الكلية وبالتالي تدوم فترة أطول ضمن العضوية الحية.

**10- الجسيمات النانوية البلمرية Polymeric Nanoparticles:**

تشكل الجسيمات النانوية البلمرية أنظمة نانوية واعدة نظراً لبعض الصفات المتأصلة فيها مثل التوافق البيولوجي، عدم إحداثها للاستمناع non immunogenicity، عدم السمية، وقابلية التدرك الفيزيولوجي.من أهم المواد المستخدمة في تصنيعها: البولي لاكتيك أسيد Poly Lactic Acid (PLA).

إن هذه الجسيمات هي عبارة عن جمل غرويدية تتميز بحجومها التي تتراوح بين 10-100 نانومتر مكونة من بلمرات صنعية أو طبيعية. وتشكل الجسيمات النانوية البلمرية مجموعة واسعة تشمل كلاً من المحافظ النانوية Nanocapsules والكريات النانوية Nanospheres.

يمكن تحميل الكريات والمحافظ النانوية بالأدوية، فإما أن تحتبس هذه الأدوية داخل الجسيمات النانوية أو أن تمتز على سطوحها.



**البوليميرات المستخدمة لتحضير الجسيمات النانوية المستخدمة في إيتاء الدواء في الأحياء In Vivo:**

ينبغي على البوليميرات المستخدمة أن تحقق المتطلبات التالية:

* أن تكون قابلة للتدرك البيولوجي أو على الأقل قابلة للطرح بشكل كامل خارج الجسم خلال فترة زمنية قصيرة، مما يسمح بإعادة الاستعمال دون خطورة التراكم غير المنظم للدواء.
* أن تكون غير سامة وغير محفزة للمناعة، وأن تكون نواتج تدركها –إن وجدت- غير سامة وغير محفزة للمناعة.
* أن تعطي جسيمات نانوية بلمرية ذات خواص مناسبة فيما يتعلق بالهدف الذي صصمت لأجله هذه الجسيمات.

**سنتابع طرق تحضير الجسيمات النانومترية في المحاضرة القادمة ... وسيتم أيضاً استعراض بعض الملاحظات حول محاضرات الدكتور محمد أمين ...**

**بالتوفيق في امتحانات العملي ...**

**لمن لديه أي استفسار أو ملاحظة حول المحاضرة يرجى إرسال رسالة إلى البريد الإلكتروني:** [**Toppharma.team@gmail.com**](mailto:Toppharma.team@gmail.com)

**ولمتابعة آخر أخبار المحاضرات يمكنكم متابعة صفحتنا على الفيسبوك** [**http://www.facebook.com/TopPharmaTeam**](http://www.google.com/url?sa=D&q=http://www.facebook.com/TopPharmaTeam)

*** Done By: Eyad***