

## **الباب الثالث**

### **مواد وأنظمة النانو**



## الباب الثالث

### مواد وأنظمة النانو

تهتم تكنولوجيا النانو بدراسة وتصنيع وتداول المواد التي يتراوح أقطار حبيباتها من ١-١٠٠ نانومتر أو بمعنى آخر أن حجم حبيبات المادة هو العامل المحدد لاعتبارها ضمن المواد النانو وذلك لكونها تخضع في هذا المدى من الأحجام الي قوانين تختلف عن تلك التي تحكم سلوك الأحجام الأكبر لحبيبات نفس المادة. وعلي ذلك فان تركيب المادة أو الصورة التي توجد عليها (صلبة/نصف صلبة/سائلة) لا يؤثر في تبعيتها لمواد النانو أم لا وإنما الفاصل في ذلك هو حجم حبيبات/قطرات المادة نفسها ففي هذا الحيز من الحجم فان سلوك المادة يتبع القوانين الكمية Quantum mechanics بينما الأحجام الأكبر من نفس المادة تتبع في سلوكها قوانين نيوتن Newtonian mechanics كما سبق أن ذكرنا.

وتمثل الأنظمة النانو الناقله للمواد للمركبات الحيوية أهمية كبيرة في مجال تداولها والاستفادة منها للأغراض المختلفة فمن النادر استخدام المكونات الوظيفية في صورتها النقية بل غالبا ما يتم تداولها محملة أو مرتبطة بأحد الأنظمة الناقله والموصلة لها delivery system والذي يجب أن تتحقق فيه الاشتراطات التالية:

- ١- أن يعمل كوعاء لنقل المكون الوظيفي الي المكان المستهدف لعمل المكون.
- ٢- حماية المكون الوظيفي من التحلل الكيماوي أو الحيوي أثناء التصنيع أو التخزين أو الاستعمال بما يحافظ علي المكون الوظيفي في صورته الفعالة.

٣- أن يكون قادرا علي التحكم في إنفراد المكون الفعال.

٤- أن يكون متوافقا مع باقي مكونات الغذاء أو المنتج الذي يتم تدعيمه بالمكون الوظيفي بحيث لا يؤثر في خواص الناتج الحسية والطبيعية المميزة له مثل المظهر والقوام والطعم ومدة الصلاحية.

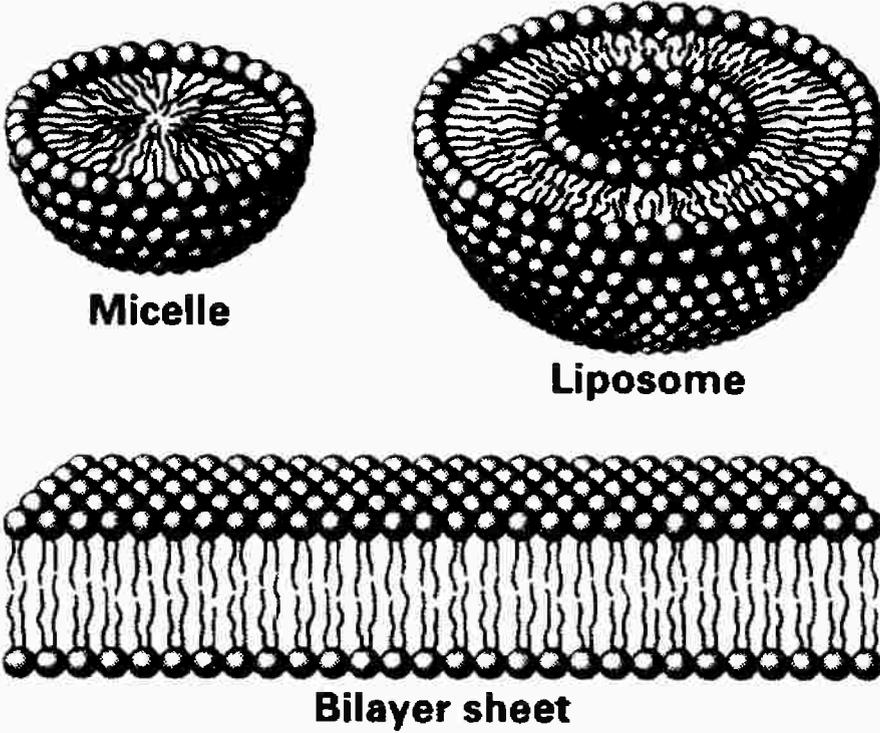
وعلي ذلك فخواص النظام الناقل/الموصل من أهم العوامل المحددة لفعالية المكونات الوظيفية في العديد من المنتجات المصنعة. وهناك العديد من الأنظمة الناقلة/الموصلة ولكل منها مزاياه ومحدداته في كبسلة وحماية وتوصيل المكون الوظيفي والتي تؤثر في إختيار أي منها بالإضافة الي تكاليف إستخدامة والتشريعات المنظمة للمضافات الغذائية وسهولة إستخدامه ومدي تحلله البيولوجي وتوافقه مع مكونات الغذاء الأخرى. وسوف نستعرض فيما يلي أنظمة النانو المستخدمة لتداول المركبات الحيوية للأغراض الغذائية.

وتجب الإشارة هنا إلى أن الأنظمة الناقلة والمستخدمة لتداول المواد الحيوية غالبا ما تكون ذات أحجام في نفس مدي أحجام النانو وتسلك نفس سلوكها لكن ذلك لا يمنع من وجود البعض في أحجام أكبر من ذلك كثيرا.

### ١- أنظمة النانو لتداول وتوصيل المركبات الحيوية

عندما تخلط جزيئات من مادة ثنائية القطبية amphiphilic مثل المواد المستحلبة وبعض الليبيدات القطبية والبوليمرات المشاركة co-polymers في مذيب قطبي مثل الماء تتجمع جزيئات هذه المواد في أشكال هندسية مختلفة ترتبط من خلال القوي غير المحبة للماء بأحجام قطرات/حببيبات النانو في معظم الحالات، من أمثلة هذه الأنظمة الميسلات micelles والليبوزومات liposomes والأشكال السداسية hexagonal والمكعبة cubosomes والطبقية lamellar. وقد

إستخدمت هذه الأشكال كأنظمة ناقلة لتوصيل المركبات الحيوية في صورة حبيبات النانو في كثير من المجالات (شكل ٣-١).

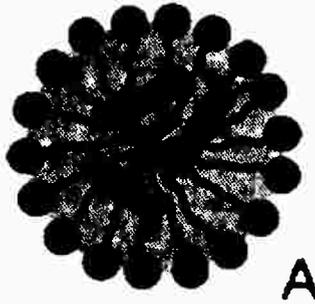


شكل (٣-١) الشكل البنائي للميسلا والليبوزوم وثنائية الطبقات (الأشكال المستديرة والخيطة تمثل المناطق القطبية وغير القطبية علي التوالي في الجزيئات المتجمعة)

#### ١-١ الميسلات Micelles

هي حبيبات/قطرات مستديرة الشكل ذات حجم يتراوح ما بين ٥-١٠٠ نانومتر تتكون من تجمع ذاتي من جزيئات أحد المواد ذات النشاط السطحي (المواد المستحلبة emulsifier) في وسط مائي (شكل ٣-٢)

فعند إذابة أحد المواد المستحلبة في الماء بتركيز يتجاوز تركيزا معيناً يطلق عليه أسم التركيز الحرج للميسلات critical micelle concentration تتكون الميسلات تلقائياً من تجمع الجزيئات بصورة تجعل المناطق غير القطبية منها داخل التجمع في حين تترتب المناطق القطبية من الجزيئات على سطح الميسلا الملامس للوسط المائي. وتلعب قوي الديناميكية الحرارية thermodynamics الدور الأساسي في تكوين الميسلات.



شكل ( ٢-٣ ) الشكل البنائي لأحد الميسلات. الأجزاء المستديرة تمثل المنطقة القطبية من الجزيئ والخيطية المنطقة غير القطبية من الجزيئ والأشكال المستطيلة المواد المحتجرة في الميسلات.

وبالرغم من أن الميسلات غالباً ما تكون مستديرة الشكل إلا أنها قد تكون على صورة بيضاوية أو اسطوانية أو حتى على صورة طبقية. ويتحدد شكل وحجم الميسلات بالشكل الهندسي لجزيئات المادة المستحلبة والظروف التي تتكون فيها الميسلا مثل التركيز و ال pH والتركيز الأيوني.

وفي حالة الميسلات المحضرة من مواد ذات نشاط سطحي أيونية تحاط الميسلات المتكونة بغلالة cloud من الأيونات المخالفة في الشحنة التي يحملها سطح الميسلات. وبالرغم من معادلة الأيونات المخالفة لمعظم الشحنة التي تحملها الميسلا (حوالي ٩٠% من الشحنة) إلا أن المتبقي من الشحنة على سطح الميسلا يؤثر في طبقة المذيب الملاصقة له كما أن الميسلات الأيونية تؤثر في خواص الوسط وخاصة قدرته على التوصيل الكهربائي.

وفي حالة إذابة المواد ذات النشاط السطحي في مذيب غير قطبي (مثل الزيت) تتكون الميسلات بصورة عكسية بحيث تتجمع المناطق القطبية من الجزيئات داخل الميسلا في حين يحيط بسطح الميسلا المناطق غير القطبية من المادة المستحلبة المستخدمة. ويطلق على الميسلات في هذه الحالة الميسلات المعكوسة reversed micelles.

ومن الخواص المميزة للميسلات قدرتها على إذابة واحتجاز المواد غير القطبية مثل الليبيدات والمواد المكسبة للنكهة والمواد المضادة للميكروبات ومضادات الأكسدة والفيتامينات. وعلى ذلك فإن المواد غير الذائبة في الماء أو شحيحة الذوبان فيه يمكن تحويلها إلى صورة ذائبة في الماء عن طريق ذوبانها واحتجازها داخل الميسلات. ويطلق على الميسلات المحملة بالمواد غير الذائبة في الماء أسم المستحلبات الدقيقة micro-emulsions أو المستحلبات المنتفخة swollen emulsions (شكل ٢-٣).

وبالرغم من استخدام الميسلات في تداول المواد الدوائية منذ زمن بعيد إلا أن استخدامها في مجال الأغذية وخاصة الأغذية الوظيفية لم يبدأ إلا حديثاً وإقتصر في كثير من الحالات على الدراسات المعملية أو نصف الصناعية. ومن ضمن استخدامات الميسلات في الغذاء ما يلي:

- كبسلة الليمونين limonene (المادة الفعالة في الليمون) والليكوبين licopene (الكاروتين الأساسي في الطماطم وله تأثيرات صحية مفيدة) والليوتين leutein (أحد الكاروتينات الأساسية في بعض الخضراوات الورقية مثل السبانخ وله تأثيرات صحية مفيدة) والحمض الدهني أوميغا-3 باستخدام مواد مستحلبة من الدرجة الغذائية.
- استخدام الميسلات المحملة بالزيوت العطرية لأكساب المشروبات المركبة النكهة المميزة للزيت العطري.
- استخدام الميسلات المحملة بألفا-توكوفيرول  $\alpha$ -tocopherol في تقليل أكسدة زيوت الأسماك.

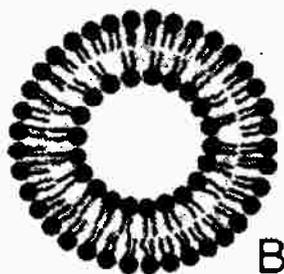
ومن أهم مزايا الميسلات تكونها تلقائياً وظهورها كمحاليل شفافة ومن ناحية أخرى فإن أهم أوجه القصور في هذه الأنظمة الكميات الكبيرة من المادة ذات النشاط السطحي المستخدمة في تحضيرها والتي قد تؤثر في خواص المنتج بالإضافة الي تكلفتها وتوافقها مع التشريعات في هذا المجال. ونظراً لأن تكون الميسلات يتأثر بالتركيز فإن تخفيف محاليلها يؤدي الي هدمها تلقائياً. وعلي ذلك فاختيار المادة أو المواد ذات النشاط السطحي لتحضير الميسلات هام لضمان فعاليتها علي مدى واسع من الظروف المحيطة.

#### ٢-١ الليبوزومات Liposomes

تحضر الليبوزومات غالباً من الفوسفوليبيدات المستخرجة من الصويا أو البيض بأحدى طرق الاستحلاب مثل التجنيس أو الاسالة الدقيقة microfluidization أو الاستحلاب الغشائي علي النحو الذي سوف نتناوله بالتفصيل فيما بعد. وتشابه الليبوزومات الميسلات في قدرتها علي إذابة

وإحتجاز مدي واسع من المكونات الوظيفية غير أنها تختلف عن الميسلات في قدرتها علي إحتجاز كل من المواد المحبة والكارهة للماء.

وتتميز الليبوزومات غالبا بالشكل المستدير المكون من تجمع جزيئات الفسفوليبيدات علي هيئة غشاء مكون من طبقتين علي الأقل من الفسفوليبيدات ويحيط الغشاء بمحلول مائي محتجز داخل الليبوزوم (شكل ٣-٣).



شكل (٣-٣) التركيب البنائي لليبوزوم بغشاء من طبقتين من جزيئات الفوسفوليبيدات (الأشكال المستديرة والخيوطية تمثل المناطق المحبة والكارهة للماء في جزيئ الفوسفوليبيد علي التوالي) يحيط بالوسط المائي الداخلي.

ويتكون الغلاف ثنائي الطبقة من طبقتين معكوستين من جزيئات الفوسفوليبيد بحيث تتجه المناطق القطبية في كلا الطبقتين الي الخارج بينما تنحصر المناطق غير المحبة للطبقتين في الداخل وترتبط ببعضها البعض من خلال القوي غير المحبة للماء.

وتبعاً لطريقة تحضير الليبوزومات فان غلاف الليبوزوم قد يتكون من طبقة ثنائية واحدة أو عدة طبقات ثنائية (متعدد الطبقات) أو من عدد من الليبوزومات ذات الطبقة الثنائية الواحدة داخل غلاف واحد من طبقة ثنائية خارجية. ويختلف حجم الليبوزومات من ٢٠ نانومتر الي عدة مئات من الميكرونات بمعنى أن تكون في حدود حجوم مواد النانو أو تزيد عن ذلك كثيرا.

ولا يختلف تركيب المحلول المائي المحتجز داخل الليبوزومات عن الوسط المائي المحضر فيه الليبوزوم. ويمكن احتجاز المواد الذائبة في الماء داخل الليبوزوم من خلال ذوبانها في الوسط المائي المحتجز. ونظرا للشحنة التي تحملها الليبيدات القطبية المستخدمة في تحضير الليبوزومات فإنها تساعد في احتجاز المواد الذائبة في الماء والتي تحمل شحنة وهذا يؤدي الي إختلاف pH الوسط المائي الداخلي وتركيزه الأيوني عن الـ pH والتركيز الأيوني للوسط المستمر المحضر فيه الليبوزوم.

وحدثا (Laye et al., 2008) تحضير لليبوزومات محاطة بغلاف من الشيتوزان وذلك بتحضير الليبوزومات أولا بتجنيس ١% من لثين الصويا في محلول الخلّات المنظم pH ٣ ثم خلطه بمحلول الشيتوزان. وقد وجد أن الليبوزومات المحضرة (١٠٠-٢٠٠ نانومتر) أكثر ثباتا من غير المغطاه عند تخزينها علي درجة حرارة الغرفة لمدة ٤٥ يوما.

وقد إستخدمت الليبوزومات بنجاح في إحتجاز البروتينات والأنزيمات وتوفير الظروف البيئية المناسبة لاستمرار فعاليتها دون التأثر بالظروف الخارجية للوسط.

ومن ناحية أخرى فإن الطبقة الثنائية المحيطة بالليبوزوم تسلك سلوك المذيبات العضوية ومن ثم يمكن إحتجاز المواد غير القطبية داخل هذه الطبقة ويعرف ذلك بأسم الادمصاص بالاذابة adsolubilization.

تتحصّر معظم تطبيقات الليبوزومات في مجال الغذاء حاليا علي منتجات الألبان غير أن هناك تطبيقات حديثة في مجال الأغذية الأخرى. وقد لخص Taylor et al (2003) إستخدامات الليبوزومات في مجال الأغذية المصنعة علي النحو التالي:

١- استخدمت الليبوزومات في إحتجاز الأنزيمات المحللة للبروتينات وإضافتها الي خثرة الجبن مما يقلل من تحلل بيتا-كازين أثناء صناعة الجبن والحصول علي جبن ذي قوام أصلب بهذه الطريقة دون التأثير علي نكهة الجبن الناتج وسرعة تسويته.

٢- إحتجاز الأنزيمات المحللة للدهون وإستخدامها في إسراع تسوية الجبن. وقد وجد أن تأثير الليبوز المحتجز في الليبوزومات علي خواص الجبن الناتج يعتمد علي النسبة المضافة منه. فإضافة كميات مناسبة من الليبوز المحتجز في الليبوزومات (٥ و ١٠ وحدة لليبوز/جم دهن لبن) زاد من تكون الأحماض الدهنية الحرة وأسرع من تكون النكهة المرغوبة في الجبن التثدر في حين أن مضاعفة هذه النسبة أدت الي ظهور عيوب في الطعم. كما أدت إضافة الأنزيم في جميع الحالات الي تقليل صلابة الجبن الناتج وزيادة مطابيته.

٣- إضافة فيتامين D المحتجز في الليبوزومات الي اللبن يزيد المحتجز منه في الجبن الناتج (حوالي ٦٢%) مقارنة بإضافته علي صورة حرة الي اللبن (حوالي ٤٣%) أو الي القشدة (حوالي ٤٠%) مما يدل علي حماية الليبوزوم للفيتامين من التحلل أثناء تسوية الجبن.

٤- إضافة أنزيم البيتا-جلاكتوسيداز المحتجز في الليبوزومات (المحضرة من الفوسفولبيدات/كولستيرول ٣/١) الي منتجات الألبان المعدة للأفراد الذين يعانون من عدم تحمل اللاكتوز lactose intolerance. وقد وجد أن الأنزيم المحتجز في الليبوزومات يحتفظ بقوته لمدة شهر من التخزين المبرد (٥°م في وجود النيتروجين) غير أن بعض الدراسات تشير الي عدم تحمل الأنزيم المحتجز لظروف ال pH المنخفض.

٥- وجد أن اللاكتوفرين (أحد بروتينات اللبن الصغري ذات الخواص المضادة للميكروبات المرضية) المحتجز في الليبوزومات يقلل من تأكسد الدهون وعزي ذلك الي قدرته علي الارتباط بالحديد.

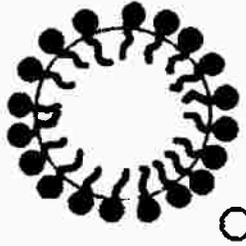
٦- أن إحتجاز الأنزيمات (مثل الفا-أميليز، جلوكوز أوكسيديز) والبروتينات (مثل الجلوبيولين المناعي IgY) في الليبوزومات يكسبها قدرة أعلى علي مقاومة التحلل بالانزيمات المحللة للبروتين والثبات الحراري والتغير الشديد في ال pH.

٧- تحمي الليبوزومات الفيتامينات المحتجزة من تدهور خواصها أثناء التخزين فقد وجد أن حمض الأسكوربيك (فيتامين C) المحتجز في الليبوزومات يحتفظ بأكثر من ٥٠% من قدرته المضادة للأكسدة لمدة ٥٠ يوما من التخزين المبرد في حين يفقد حمض الأسكوربيك الموجود علي صورة حرة في محاليله قدرته المضادة للأكسدة تماما بعد ١٩ يوما من التخزين. كذلك وجد أن إحتجاز فيتامين A في الليبوزومات يزيد من ثباته لتأثير الضوء والحرارة.

٨- أن إضافة النيسين nisin z (أحد صور النيسين المحتوي علي الأسبرجين، النيسين مضاد للميكروبات المتجرثمة) المحتجز في الليبوزومات المهدرجة الي اللبن المعد لصناعة الجبن يقلل من عدد بكتريا اللستريا *Listeria innocua* بمقدار ١٥-٣ وحدة لوغارتمية خلال ٦ أشهر مع إحتفاظ النيسين بحوالي ٩٠% من نشاطه وعدم وجود أي إختلاف في تركيب وخواص الجبن الناتج عن الجبن المضاف اليه المضاد الميكروبي علي صورة حرة.

## ٣-١ مستحلبات النانو Nano-emulsions

تعرف المستحلبات بصفة عامة بأنها الخليط المتجانس من مزج سائلين لا يمتزجان تماما أو يمتزجان جزئيا وبصعوبة مثل الزيت والماء بحيث يكون أحد السائلين منتشرا على صورة قطرات في السائل الثاني ويطلق على السائل الأول أسم الوسط المنتشر dispersed phase بينما يطلق على السائل الثاني أسم الوسط المستمر continuous phase (شكل ٣-٤) ومن الأمثلة التطبيقية للمستحلبات الغذائية اللبن والمايونيز وتتبيلة السلطات.



شكل (٣-٤) التركيب البنائي لقطرة الوسط المنتشر في مستحلب (الجزئيات الموزعة على السطح تمثل مادة الاستحلاب بحيث تتجه المناطق القطبية منها (المستديرة) الي السطح الملامس للوسط المستمر)

يطلق أسم مستحلبات النانو على المستحلبات التي يتوزع فيها الوسط المنتشر على صورة قطرات يتراوح قطرها بين ٥٠-٢٠٠ نانومتر. ومقارنة بالمستحلبات التقليدية ذات المظهر المعتم فإن مستحلبات النانو شفافة نظرا لصغر حجم القطرات المنتشرة (أقل من طول موجة الضوء المرئي) ومن ثم عدم قدرتها على تفرقة انعكاس وتفرقة الأشعة المرئية الساقطة عليها. وبالإضافة الي ذلك تتميز مستحلبات النانو بثباتها العالي وعدم انفصال مكوناتها

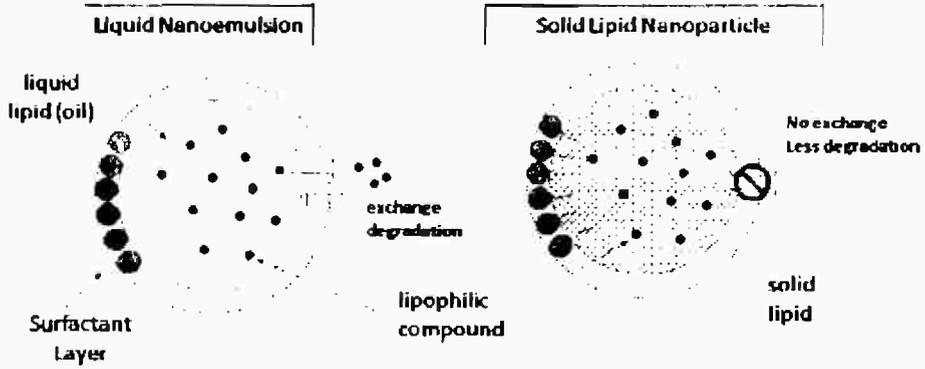
الي طبقتين أثناء التخزين كما يحدث في المستحلبات العادية وهي العملية التي يطلق عليها أسم تكوين القشدة creaming ففي المستحلبات التقليدية يحدث تجمع لقطرات السائل المنتشر بعد فترة من الوقت (تختلف علي حسب عدة عوامل منها قطر القطرات، درجة الحرارة، اللزوجة، نسبة المادة المستحلبة..الخ) لتكون قطرات أكبر حجما ويستمر حجم القطرات المتجمعة في الزيادة وتصبح لها سرعة طفو عالية لاختلاف كثافتها عن كثافة الوسط المستمر حتي يتم انفصال الوسطين. وتزداد سرعة طفو القطرات المنتشرة كلما زادت سرعة تجمعها. وتلعب عوامل كثيرة أدوارا مختلفة في سرعة تجمع القطرات ومن ثم طفوها الا أن أهم هذه العوامل هو حجم القطرات.

ونظرا للطبيعة غير القطبية للوسط المنتشر فان له القدرة علي إذابة وإحتجاز المواد غير القطبية. ولصغر حجم قطرات المستحلبات النانو أهمية كبيرة في قدرتها العالية علي التخلل penetration ولذلك تعتبر وسيلة فعالة لتوصيل المركبات الحيوية بتركيزات عالية الي الخلايا. وعلي ذلك فان الإتاحة الحيوية للمركبات الفعالة غير المحبة للماء تتحسن بصورة ملحوظة عند إستخدام المستحلبات النانو كوسيلة لتوصيلها.

ومن الاستخدامات واسعة الانتشار لمستحلبات النانو إستخدامها في التغذية الوريدية Parenteral nutrition منذ فترة طويلة.

ومن أهم الخواص الطبيعية المميزة لمستحلبات النانو لزوجتها العالية حتي ولو كانت نسبة الوسط المنتشر فيها محدودة ولهذه الخاصية أهمية كبيرة في تحضير الأغذية منخفضة الدهون مع المحافظة علي الخواص الريولوجية المميزة للمنتج التقليدي عالي نسبة الدهن.

## ١-٤ حبيبات نانو الليبيدات الصلبة Solid-lipid nanoparticles



شكل حبيبات نانو الليبيدات الصلبة مقارنة بمستحلبات النانو الليبيدات السائلة

تلعب الخواص الطبيعية للوسط الزيتي المستخدم في تحضير مستحلبات النانو دورا كبيرا في تحديد خواص المستحلب الناتج وسلوكه أثناء التصنيع والتداول. وتبعاً للحالة التي يوجد عليها الوسط الزيتي يمكن تمييز نوعين من المستحلبات:

- ١- مستحلبات ذات وسط دهني سائل وهو الشائع في مستحلبات النانو.
- ٢- مستحلبات ذات وسط ليبيدي صلب وهو ما تم تطويره حديثاً ويطلق عليه حبيبات نانو الليبيدات الصلبة solid lipid nanoparticles. فبالرغم من أنها تحضر بطرق مشابهة للمستخدم في تحضير مستحلبات النانو إلا أن الناتج يتميز بقوام صلب علي درجة حرارة الغرفة ومن ثم فإنه يشبه حبيبات النانو من حيث الصورة الطبيعية التي يظهر عليها. وتعتبر حبيبات نانو الليبيدات الصلبة أحدث النظم المستخدمة لكبسلة المواد الحيوية الفعالة ذات

الخواص غير المحبة للماء حيث تجمع ما بين مزايا مستحلبات النانو من حيث سرعة ذوبان المواد المحملة عليها ونفاذيتها العالية من جدران الأمعاء ومن ناحية أخرى التغلب علي القصور في مستحلبات النانو من حيث ثباتها الطبيعي والكيمائي وسهولة تداولها.

وتتكون حبيبات نانو الليبيدات الصلبة من جزء داخلي (الليبيدات الصلبة) محتوي علي المواد الفعالة كجزء من مصفوفة matrix الليبيدات وجزء خارجي من المواد النشطة سطحيا يعمل علي ثبات الحبيبة المحضرة. ويمكن إستخدام نوع واحد من المواد النشطة سطحيا لتغطية سطح الحبيبة أو يستخدم خليط من هذه المواد وهو الأكثر شيوعا. وتتميز حبيبات نانو الليبيدات الصلبة بالتركيب البنائي البلوري بدلا من الدهن السائل في مستحلبات النانو وهو ما يعمل علي التحكم في انفراد وثبات المواد الحيوية المحملة (شكل ٥-٣). وهناك عدة عوامل تحكم كفاءة تحضير حبيبات نانو الليبيدات الصلبة علي النحو التالي:

- الوسط الليبدي يمثل إختيار الوسط الليبدي عاملا أساسيا في تحديد طرق تحضير وخواص الحبيبات الناتجة نظرا لأن الليبيدات وما تحمله من مواد حيوية يتم تجنيسها وهي علي صورة سائلة ثم يتم تحويلها الي الصورة الصلبة بالتبريد. ومن ناحية أخرى فان نوع الليبيد المستخدم يحدد الحد الأقصى للمادة الحيوية التي يمكن تحميله عليها. فاذا ما تجاوزت كمية المادة الحيوية المحملة ذلك الحد فان جزء منها يتم إستبعاده من البلورات المتكونة مما يؤدي الي تفكك النظام. ومن ناحية أخرى فان توافق درجة حرارة بلورة المادة المحملة مع درجة حرارة بلورة الوسط الليبدي يؤثر في التركيب البنائي للحبيبة. فعلي سبيل المثال اذا ما كانت درجة حرارة بلورة المادة الفعالة أقل من حرارة بلورة الوسط الحامل فان المادة الفعالة تظل علي الصورة السائلة باستمرار وهو ما قد يؤدي

الي اندماج الحبيبات مع بعضها البعض وبالعكس اذا كانت درجة حرارة بلورة المادة الحيوية الفعالة أعلى من حرارة بلورة الوسط الحامل تتكون منظومة من خليط من البلورات.

ويؤثر تركيب الوسط اللبيدي في نوع البلورات التي تتكون أثناء التبريد وبالتالي يؤثر في ثبات الحبيبة أو خواص وانفراد المواد الفعالة المحملة. وعادة ما تستخدم الجلسريدات الثلاثية في تحضير حبيبات نانو اللبيدات الصلبة. تتميز الجلسريدات الثلاثية بتعدد المشابهات polymorphism المتكونة عند التبريد حيث يمكن تمييز ثلاثة أنواع من البلورات وهي ألفا، بيتا، بيتا' ذات أشكال سداسية، مربعة، وشبه منحرف علي التوالي. وتختلف هذه البلورات في أبعاد الأوجة البلورية حيث تتراوح بين ١٥ و٤٠ أنجستروم في أقل البلورات ثباتا (ألفا) الي ٦ و٤٠ أنجستروم في بلورات بيتا الأكثر ثباتا والأعلي في درجة الانصهار. وفي حالة الجلسريدات الثلاثية المتماثلة مثل tripalmetin فانها تتجة الي تكوين بلورات بيتا الأكثر ثباتا والتي تزيد من المساحة السطحية وبالتالي تقلل من ثبات الحبيبة. وبالعكس فان إستخدام الجلسريدات الثلاثية الخليطة يشجع على تكون حبيبات نانو كروية نظرا لوجود نسبة عالية من الشكل البلوري السداسي ألفا.

٢- المواد النشطة سطحيا: من الأمور الهامة إختيار المسادة (أو المواد) النشطة سطحيا المناسبة لتحضير حبيبات نانو اللبيدات الصلبة من حيث النوع والتركيز حيث تلعب المواد النشطة سطحيا- بالاضافة الي دورها في المحافظة علي ثبات الحبيبة- دورا هاما في بلورة الوسط اللبيدي من خلال التداخل بين الجزء غير المحب للماء للمادة النشطة سطحيا وجزينات الوسط اللبيدي. لذلك عادة ما يستخدم خليط من مواد نشطة سطحيا غير أيونية وأيونية في تحضير حبيبات نانو اللبيدات الصلبة. ويحدد تركيز المادة النشطة سطحيا حجم الحبيبات

الذي يمكن الوصول إليه أثناء التجنيس، فوجود تركيز عالي من المادة النشطة سطحياً يشجع علي تكوين حبيبات أصغر وأكثر ثباتاً.

- **حجم قطرات المستحلب أثناء التجنيس:** يؤثر حجم كريات المستحلب في مرحلة التجنيس في الأشكال البلورية المتكونة في مرحلة التبريد فكلما صغر حجم الكريات كلما زاد تحذب الأسطح والذي يؤثر بدوره علي شكل البلورات المتكونة وبصفة عامة فان صغر أحجام الكريات يشجع على تكون بلورات ألفا وبيتا في حين أن الأحجام الكبيرة تشجع على تكون البلورات بيتا غير المرغوبة.

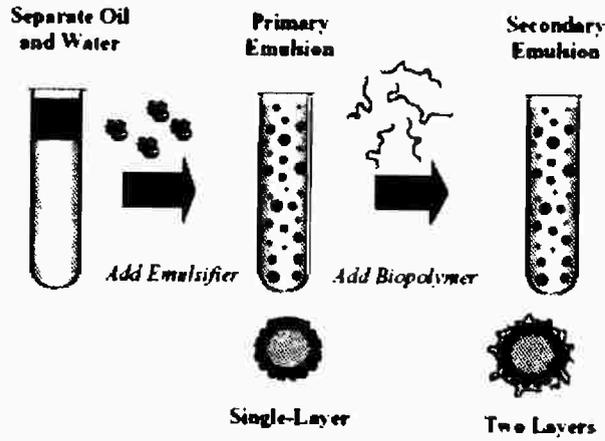
- **ظروف التبريد:** تؤثر سرعة التبريد في نوع البلورات المتكونة فزيادة سرعة التبريد تزيد من نسبة بلورات ألفا المتكونة.

- **ثبات حبيبات نانو اللبيدات الصلبة:** يحكم ثبات الحبيبات عاملين وهما ثبات تجانس الوسط اللبيدي ومقاومة النظام البلوري المتكون لاعادة البلورة.

## ١-٥ مستحلبات النانو متعددة الطبقات Nano Structured Multilayer Emulsions

تناولت الدراسات الحديثة تحضير وإستخدام مستحلبات النانو متعددة الطبقات كأنظمة ناقلة جديدة ذات خواص مميزة. تتكون هذه المستحلبات من قطرات، الجزء الداخلي منها غير محب للماء (زيت) محاط بطبقات من اليكترولبيات عديدة مختلفة كل منها في حدود سمك النانو (غلاف القطرة) وتتم إحاطة قطرات المستحلب بهذه الطبقات.. طبقة.. طبقة باستغلال الخواص الكهروستاتيكية لها electrostatic deposition والتي تبني علي أساس الادمصاص التتابعي للاليكترولبيات العديدة علي سطح حبيبة غروية ذات شحنة مخالفة. ويوضح شكل ٣-٥ مثالا لطريقة تكوين الطبقات بالتتابع علي قطرة زيت في مستحلب زيت/ماء. ففي الخطوة الأولى فان إضافة مادة ذات نشاط

سطحي أيونية الي الوسط فان جزيئاتها تدمص علي سطح قطرة الزيت أثناء التجنيس ليتكون مستحلب مبدئي ليكون طبقة ذات سمك نانو حول قطرة الزيت. وفي المرحلة الثانية تتم إضافة اليكتروليت عديد يحمل شحنة مخالفة لشحنة الطبقة الأولي والمكونة من المادة ذات النشاط السطحي وبذلك نحصل علي مستحلب يغطي قطراته غشاء مكون من طبقتين ويمكن تكرار إضافة طبقات أخرى بنفس الطريقة للحصول علي مستحلب تحاط قطراته بغشاء مكون من ٣ طبقات أو أكثر.



شكل (٦-٣) كيفية تحضير مستحلب نانو متعدد الطبقات (Weiss et al, 2006)

وقد وجد أن المستحلب متعدد الطبقات أكثر ثباتا للظروف المحيطة من المستحلب العادي (الذي تحاط قطراته بغشاء من طبقة واحدة) في كثير من الأحيان. وبالإضافة الي ذلك فمن الممكن هندسة أنظمة ناقلة ذكية بالتحكم في الطبقات المحيطة بقطرات المستحلب. وفي هذا المجال يمكن استخدام مكونات من الدرجة الغذائية (مثل البروتينات والسكريات العديدة والفوسفوليبيدات) في هندسة المستحلبات المتعددة واستخدام العمليات التصنيعية (المزج والتجنيس) في

تحضيرها. وعلى ذلك فهذه التكنولوجيا ذات بعد إقتصادي ويمكن تطبيقها بسهولة في التصنيع الغذائي.

ويمكن التحكم في إنطلاق المكونات المحتجزة داخل قطرة المستحلب متعدد الطبقات إستجابة لعوامل محيطية محددة علي النحو التالي:

١- التفكك الكامل لمكونات غشاء القطرات. تتفكك مكونات الغشاء كله باضعاف القوي الكهروستاتيكية بينها من خلال التحكم في الظروف المحيطة (pH والتركيز الأيوني) فعلي سبيل المثال فان معادلة الشحنات علي واحد أو أكثر من الاليكترولينات العديدة المكونة للغشاء أو زيادة التركيز الأيوني تضعف التجاذب الكهروستاتيكي بين أحد طبقات الغشاء والطبقة التي تليها مما يدفع الطبقة الخارجية من الغشاء الي التفكك والانفرد.

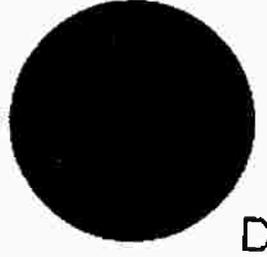
٢- التحكم في مسامية الغشاء modulation of shell porosity. يمكن تغير سمك الغشاء ومساميته بالتغيير في ال pH والتركيز الأيوني للوسط وهذا بدوره يحدد نفاذية المواد المحتجزة من داخل القطرة الي الوسط المحيط.

وعلي ذلك فباختيار الاليكترولينات العديدة المناسبة وظروف تحضير المستحلب يمكن التحكم في تصميم الأنظمة الناقلة وإنفراد المكونات منها تحت ظروف محددة.

### ٦-١ حبيبات النانو للبوليمرات الحيوية Biopolymeric nanoparticles

تتكون حبيبات النانو للبوليمرات الحيوية من تركيب شبكي matrix من جزيئات تلك البوليمرات مرتبطة من خلال قوي الجذب بين جزيئاتها أو من خلال روابط كيميائية تعاونية تعمل علي تكوين حبيبات صلبة وقد تكون هذه الحبيبات محضرة من بوليمر حيوي واحد أو قد تتكون من نوعين مختلفين من

البوليمرات الحيوية أحدهما يشكل الجزء الداخلي من الحبيبة والآخر يشكل الغلاف الخارجي لها (شكل ٦-٣).



شكل (٧-٣) التركيب الهندسي لحبيبة النانوثائية البوليمرات الحيوية

وتمثل حبيبات النانو المنتجة بهذه الطريقة وعاء مبتكرا للمركبات التي يمكن كبسلتها فيها وبالدرجة التي يمكن بها هندسة سطح هذه الحبيبات لتلائم الاستخدامات المختلفة ومن ثم فقد أصبحت من أكثر الأنظمة إستخداما في نقل وتداول العقاقير وفي صناعة مواد التجميل.

ويمثل حمض اللاكتيك العديد (polylactide) أحد البوليمرات الحيوية المستخدمة في تحضير حبيبات النانو القابلة للتحلل الحيوي biodegradable وقد حضر حمض اللاكتيك العديد عام ١٩٣٢ الا أنه اعتبر في ذلك الوقت غير ملائم للاستخدامات الطبية والزراعية نظرا لقابليته للتحلل المائي وتكاليف تحضيره العالية. ثم إعيد إكتشافه كمادة مثالية رابطة sutures عام ١٩٧٠ وطورت طريقة ميكروبيولوجية لتحضيره ساهمت في خفض تكاليف إنتاجه بشكل كبير وأصبح من المنتجات التجارية شائعة الاستعمال.

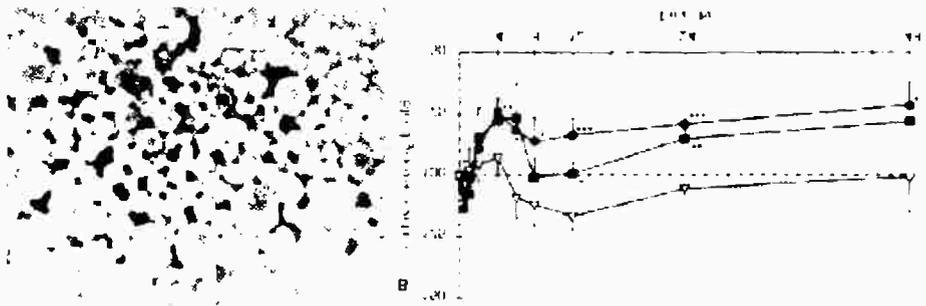
وحاليا يوجد العديد من البوليمرات الطبيعية والمشيدة والتي إستخدمت لكبسلة وتوصيل العديد من العقاقير ومواد التجميل، من هذه المواد ما يلي:

١- الشيتوزان chitosan وهو أحد السكريات العديدة الطبيعية الأكثر شيوعا بعد السليلوز. يتكون الشيتوزان من وحدات متكررة من الجلوكوز أمين ويحضر بالتحليل المائي لمادة الشيتين chitin المكونة لقشور القشريات البحرية. وللشيتوزان خواص مضادة للميكروبات ومضادة للأكسدة. وقد حضرت مشتقات من الشيتوزان ووجد أن لها القدرة علي تكوين ميسلات عند إذابتها في الماء. ووجد أن المشتقين N-octyl-N-dimethyl, N-octyl-N-trimethyl للشيتوزان يكونا ميسلات بأقطار ٣٦، ٥٢ و٥ نانومتر علي التوالي وأن حجم الميسلات يرتبط بنسبة إضافة المجموعة الفعالة في المشتق غير أنه لم يتم تقييم هذه المشتقات كمواد حاملة للمكونات الغذائية الحيوية.

٢- البروتينات كأساس لوسط حامل للمغذيات الحيوية. إستخدمت البروتينات كأساس لتحضير جيل يصلح كوسط حامل للمغذيات الحيوية إما بمفردها أو علي صورة معقداتها مع السكريات العديدة. ولهذا الاتجاه مزايا عديدة بالاضافة الي الهدف الأساسي في نقل وتوصيل المغذيات الحيوية. فالبروتينات في صورتها الجيلية تعمل علي تحسين التركيب البنائي للغذاء ومن ناحية أخرى فان انفراد ما تحمله من مغذيات يعتمد علي التغير في pH القناة الهضمية. وهناك ثلاث مستويات لحجوم الجيل المتكون وهي الجيل علي صورة كتل كبيرة الحجم hydrogels أو علي صورة حبيبات ميكرونية microparticles أو علي صورة حبيبات نانو nanoparticles والمستوي الأخير هو الذي يهتما حاليا والذي يمكن الوصول اليه من خلال اتجاها التصنيع لحبيبات نانو إما بدء من الجيل المتكون علي صورة كتل كبيرة بتصغير الحبيبات أو من خلال التحكم في تجمع

جزيئات البروتين المحتجزة بينها الجزيئات ذات النشاط الحيوي (شكل ٣-٨)

٣- البوليمرات المحضرة من حمض اللاكتيك اليميني واليساري والمتعادل ومن حمض الجلوكوليك ومن حمض الكابرولاكتيك. والبوليمرات المشتركة المحضرة من حمض اللاكتيك والجلوكوليك، حمض اللاكتيك والكابرولاكتيك. وحاليا تستخدم هذه البوليمرات بصورة متزايدة كبسلة ونقل المواد الفعالة لتوصيلها الي الجسم عن طريق الاستنشاق. فعلي سبيل المثال تمت كبسلة الأنسولين في بوليمر مشترك من حمضي اللاكتيك والجلوكوليك وقد وجد أن تناول الانسولين بهذه الطريقة يؤدي الي خفض مستوي السكر في الدم لمدة ٤٨ ساعة مقارنة بمدة ٦ ساعات في إستخدامة علي صورة محلول (Cryan, 2005).



شكل (٣-٨) A صورة بالميكروسكوب الاليكتروني الماسح لحبيبات النانو للبوليمر المشترك لحمض اللاكتيك والجلوكوليك والمحتجزة للانسولين B منحنى السكر في الدم بعد تناول الانسولين في الصورة الحرة ■ وفي صورته المكبسلة ● مقارنة بالكنترول Δ

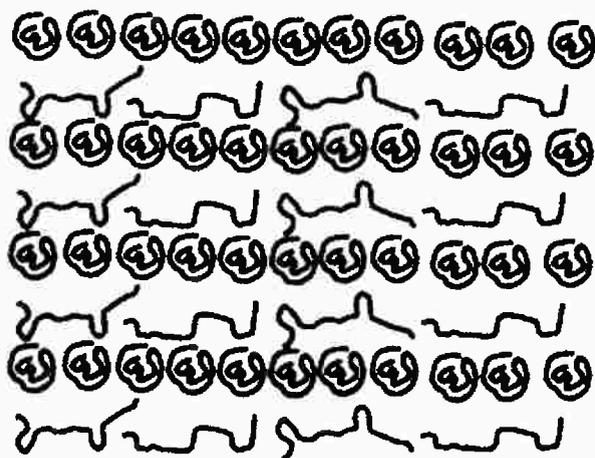
ويعتبر حمض اللاكتيك المتبلر أحد مكونات البناء الرئيسية لعدد من حبيبات النانو القابلة للتحلل إلا أن له بعض أوجه القصور. فحمض اللاكتيك المتبلر يزال سريعاً من الدم ويحتجز في الكبد والكلية. وبالرغم من أنه يعتبر مثالياً للقضاء على الميكروبات المرضية المعزولة من هذه المناطق إلا أنه أقل قبولاً كنظام موصل للمواد الفعالة في مناطق أخرى من الجسم. ويتحلل حمض اللاكتيك المتبلر في سوائل القناة الهضمية مما يحد من استخدامه كنظام موصل للمواد الفعالة عن طريق الفم. ويمكن التغلب على هذه المشاكل باستخدامه بالمشاركة مع أحد البوليمرات المحبة للماء مثل البولي أثيلين جليكول. وعلى ذلك فإن حبيبات النانو المحضرة من البوليمر المشارك (بولي أثيلين جليكول/حمض اللاكتيك المتبلر) تكون نظاماً مشابهاً للميسلات يمكنه إنجاز المركبات المراد توصيلها.

ويلعب الوزن الجزيئي لحمض اللاكتيك المتبلر ونسبة البولي أثيلين جليكول في البوليمر المشارك دوراً أساسياً في تحضير حبيبات تقاوم التجمع والتحلل في سوائل القناة الهضمية. وبالمقارنة بحبيبات النانو المحضرة من حمض اللاكتيك المتبلر فقط فإن الحبيبات المحضرة من بوليمر مشارك ذات أقطار أقل مما يدل على التأثير القوي للبولي أثيلين جليكول على تكوين الحبيبات فوجود وحدات البولي أثيلين جليكول في البوليمر المشارك تمنع سلاسل حمض اللاكتيك المتبلر من التجمع مما يحد من زيادة حجم الحبيبة. وباستخدام البوليمر المشارك يمكن الحصول على حبيبات ذات أقطار أقل من ٢٠٠ نانومتر. كذلك فإن وجود البولي أثيلين جليكول يؤثر في جهد زيتا للحبيبات مما يقلل من الشحنة السالبة التي تحملها الحبيبات (-٦ ملي فولت للحبيبات ذات التركيب ٣٠:٥ حمض لكتيك/بولي أثيلين جليكول مقارنة بجهد -٥٠ ملي فولت

للمحضرة من حمض لاكتيك متبلر فقط) ويفسر ذلك علي أن وحدات البولي أثيلين جليكول تغطي مجموعة الكربوكسيل الطرفية في حمض اللاكتيك المتبلر أو بتغير مجال القص للطبقة المحيطة بالحبيبة الي مسافة أبعد. وترجع أهمية التغيرات في جهد زينا الي أنها تؤثر في التداخل بين الحبيبات والمكونات الأخرى في النظام الغذائي. وللشحنة السطحية للحبيبات أهمية اذا ما استخدمت هذه الحبيبات كوحدات بنائية لتركيبات أكثر تعقيدا مثل رقائق النانو المركبة متعددة الطبقات.

## ٢- رقائق النانو المركبة Nanolaminates

توفر النانو تكنولوجيا لعلماء الأغذية عدة طرق لتطوير رقائق نانو مركبة تناسب الاستخدامات الغذائية. تتكون رقائق النانو المركبة من طبقتين أو أكثر من مواد ذات أبعاد نانومترية وترتبط هذه الطبقات ببعضها البعض كيموياً أو طبيعياً (شكل ٩-٣)



شكل (٩-٣) تتابع طبقات الاليكترونيات العديدة في رقائق النانو المركبة. سمك كل طبقة من

(١٠٠-١ نانومتر Weiss et al, 2006)

وأكثر الطرق إستخداما لتحضير هذه الرقائق طريقة إضافتها طبقة طبقة layer by layer method وفي هذه الطريقة يتم تغطية الأسطح المراد تغطيتها والتي تحمل شحنات بطبقة بسمك النانو من مادة مخالفة في الشحنة ثم تليها طبقة من مادة أخرى بشحنة مخالفة لشحنة الطبقة الأولى وهكذا بنفس الطريقة المستخدمة في تحضير المستحلبات متعددة الطبقات حيث تعمل قوي الجذب الكهروستاتيكي علي ترسيب طبقة الأليكتروليت العديد علي السطح المخالف له في الشحنة مع تتابع ترسيب الطبقات المخالفة في الشحنات عن الطبقة التي تحتها.

وتتيح طريقة إضافة الطبقات بالتتابع التحكم الدقيق في سمك وخواص الطبقات المضافة وبالتالي يمكن تحضير رقائق بسمك 1-100 نانومتر للطبقة الواحدة.

ولرقائق النانو المركبة ميزة إمكانية تحضير مواد تغطية غذائية تفضل عن التكنولوجيات التقليدية المستخدمة في تغليف المنتجات الغذائية ولها تطبيقات عملية كثيرة في مجال التصنيع الغذائي. وحاليا تستخدم التغطية برقائق النانو المركبة في تغليف العديد من المواد الغذائية مثل الفواكه والخضر واللحوم والشيكولاته والحلوي ومنتجات المخازن وأصابع البطاطس المقلية. وتستخدم هذه الرقائق للتحكم في نفاذية الرطوبة أو الدهون أو الغازات. ومن ناحية أخرى فقد تعمل هذه المواد علي تحسين صفات القوام للأغذية وأيضا كمادة حاملة لبعض المواد الفعالة مثل الملونات ومواد النكهة ومضادات الأكسدة ومضادات الميكروبات.

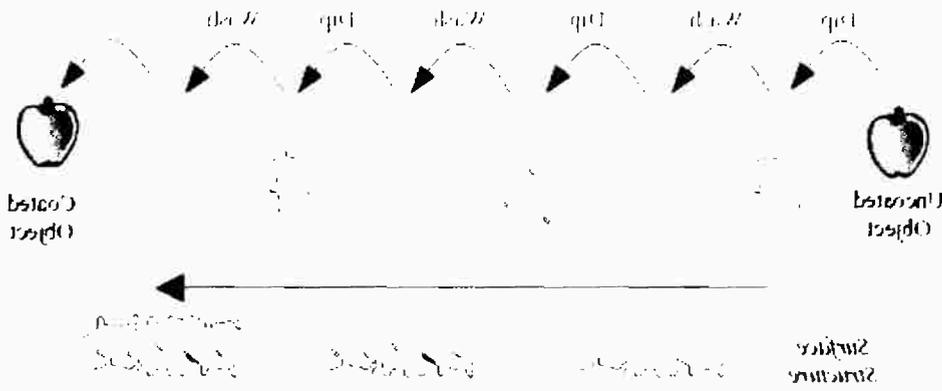
وتتوقف الخواص الوظيفية الأساسية لمواد التغطية والرقائق علي خواص المواد المشكلة لها. وحاليا فان المواد التي تستخدم بصفة أساسية في تصنيع

مواد التغطية الذاتية هي السكريات العديدة والبروتينات والليبيدات. وتوفر مواد التغطية ذات الأساس الليبيدي حاجز جيد لنفاذية الرطوبة الا أنها ذات مقاومة محدودة لنفاذية الغازات بالاضافة الي خواصها الميكانيكية الضعيفة. لذلك اتجهت الدراسات الي إيجاد بعض الإضافات (مثل الكحولات العديدة، المستحلبات، الميسلات، الألياف والمواد المحببة particulates) التي يمكن أن تحسن من الخواص الوظيفية للرقائق ومواد التغطية الغذائية.

ومن المنتظر تزايد استخدام رقائق النانو المركبة لتغطية الأغذية نظرا لالتصاقها بسطح الغذاء وكبديل لمواد التغليف الرقيقة المنفصلة سهلة التمزق.

ويوضح شكل (١٠-٣) كيفية تحضير وتغطية أسطح الأغذية برقائق النانو المركبة حيث يغمر الغذاء المراد تغطيته في محاليل متتالية تحتوي علي المواد التي سوف تدمص علي سطح المادة الغذائية (وكطريقة بديلة يمكن رش سطح المادة الغذائية بمحلول المادة المراد إدمصاصها علي سطح الغذاء. ويمكن التحكم في تركيب وسمك والشكل الهندسي وخواص رقائق النانو المركبة المحضرة علي سطح المادة الغذائية بعدة طرق علي النحو التالي:

- ١- تغيير المادة المدمصة في محلول الغمر.
- ٢- تغيير عدد مرات وخطوات الغمر.
- ٣- تغيير تتابع غمر المادة الغذائية في محاليل الغمر المختلفة.
- ٤- تغيير محلول الغمر والظروف المحيطه ( pH، التركيز الأيوني ودرجة الحرارة الخ).

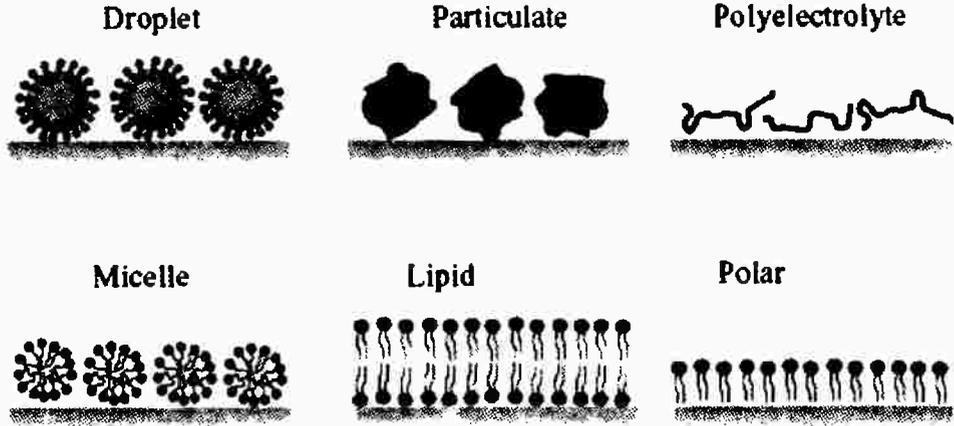


شكل (١٠-٣) كيفية تحضير وتغطية المواد الغذائية برقائق النانو المركبة وتركيب الرقائق المتكونة (Weiss et al, 2006)

وتتوقف القوي الدافعة لادمصاص المواد علي سطح الأغذية الي طبيعة هذه الأسطح وخواص المادة المدمصة فقد تكون قوي الجذب الكهروستاتيكية أو الروابط الهيدروجينية أو القوي غير المحبة للماء وعدم التوافق الديناميكي الحراري thermodynamic incompatibility غير أن قوي الجذب الكهروستاتيكية عادة ما تمثل الأساس في الادمصاص بين المواد ذات الشحنات المختلفة. ولم يدرس حتي الآن تأثير خشونة سطح المادة الغذائية علي تركيب رقائق النانو المركبة التي تشكل علي الأسطح المختلفة فمن المحتمل أن يؤدي شكل سطح المادة الغذائية الي تكوين رقائق نانو مركبة غير منتظمة تتخللها مسام مختلفة الأحجام تمثل نقاط ضعف في فعالية الرقائق. ويتطلب ذلك تحضير طبقة قاعدية من البوليمرات الحيوية علي سطح المنتج الغذائي أو لاكسابه سطحاً منتظماً يتم تغطيته فيما بعد برقائق النانو المركبة.

ويمكن استخدام العديد من مواد الادمصاص لتكوين رقائق مختلفة (شكل ١١-٣) وعلي ذلك يمكن استخدام الاليكترولينات العديدة الطبيعية (البروتينات،

السكريات العديدة، الليبيدات ذات الشحنة (الفوسفوليبيدات / الجلسريدات الاحادية)،  
الحيبيات الغروية (الميسلات، الجسيمات، القطرات)).



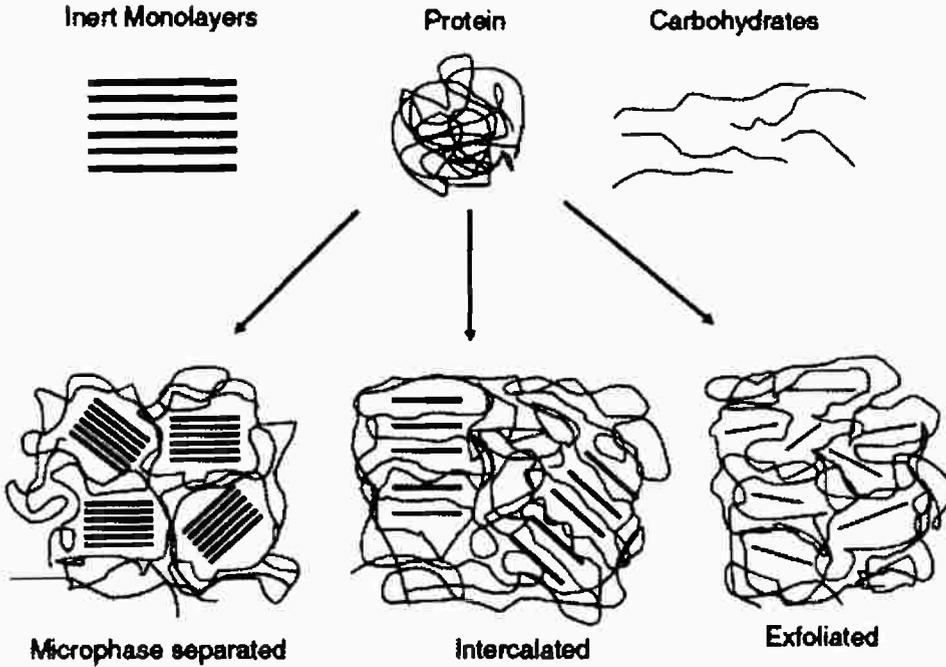
شكل (١١-٣) مواد الادمصاص المختلفة لتشكل رقائق النانو المركبة علي سطح الأغذية  
( *et al.2006* )

ويلعب إختيار نوع مادة الادمصاص المستخدمة لتحضير كل طبقة من طبقات الرقائق وعدد الطبقات وتتابعها وظروف تحضيرها دورا هاما في تحديد خواص الرقائق الناتجة من حيث نفاذيتها للغازات والمواد العضوية والمعادن والماء ولخواص الميكانيكية وخواص الانتفاخ والابتلال للرقائق ومدى تأثيرها بالpH والتركيز الأيوني والحرارة.

وبالإضافة الي ما سبق فمن الممكن إدماج مكونات وظيفية عديدة ذات خواص متباينة في الرقائق عن طريق إحتجازها داخل قطرات المستحلب أو الميسلات مثل المضادات الميكروبية أو مضادات التلون anti-browning ومضادات الأكسدة والانزيمات ومكسبات الطعم والرائحة والملونات حيث تزيد هذه المواد المضافة من مدد صلاحية الأغذية وتحسين صفات المنتج.

### ٣- مواد النانو المركبة Nanocomposites

في نهاية الثمانينات من القرن الماضي وجد أحد الباحثين أن إضافة ٥% بالوزن من الطمي بأحجام النانو يزيد من الخواص الميكانيكية والحرارة للنايلون. وقد فتحت هذه الدراسة المجال لتصنيع مواد نانو مركبة من بوليمرات/حبيبات طمي نانو علي نطاق واسع. علي أن أكثر مواد النانو المركبة هي التي تعتمد علي التزاوج بين شبكة عضوية من البوليمر ومادة مالئة غير عضوية محبة للمواد العضوية organophilic هي طمي المونتمورلينييت .montmorillonite



شكل (٣-١٢) الصور المختلفة لمواد النانو المركبة من بوليمر حيوي و طمي المونتمورلينييت.

يتكون المنتمورلينيت من طمي الألومينا-السليكا ويتكون من ٢ صفيحة رباعية من السليكا silica tetrahedral sheet تلتحم من أحد حوافها بصفيحة ثمانية من أيدروكسيد الألومنيوم. ولهذا النوع من الطمي مزايا متعددة فله سطح كبير ومكون من طبقات سمك المسافة بينها ١٠ أنجستروم وبذلك فمن الممكن دفع بعض المكونات بين طبقاته. غير أنه يصعب توزيع حبيبات الطمي توزيعا متجانسا في البوليمر العضوي. لذلك يجب تحسين خواص الطمي المحبة للمواد العضوية لتسهيل توزيعه في البوليمر. وتؤدي إضافة كمية محدودة من الطمي في شبكة البوليمر إلى زيادة الثبات الحراري ومقاومة نفاذ الرطوبة والاشتعال والظروف الجوية للمواد الناتجة. وتتم إضافة الطمي في شبكة البوليمر بأحد صورتين (شكل ١٢-٣):

١- التشكيل المخليبي intercalation وهي الصورة التي يتم فيها توزيع سلاسل البوليمر بين طبقات الطمي مما ينشأ عنه شكل متعدد الطبقات تتبادل فيه طبقات البوليمر والطمي وتفصل بينهما مسافات لا تتعدى عدة نانومترات.

٢- التوريق الخارجي exfoliation وهي الصورة التي يتم فيها فصل طبقات الطمي تماما وتوزيعها في شبكة البوليمر

ويمكن التحكم في الشكل البنائي وخواص مواد النانو المركبة بالتحكم في التداخل بين البوليمر والطمي.

وحيثما تم تحضير رقائق من الكربوهيدرات محتوية على حبيبات طمي نانو للاستخدام في مواد التعبئة والتغليف للمواد الغذائية. ويتم تحضير هذه الرقائق بدفع الكربوهيدرات في خلية ذات قص عالي high shear cell للحصول على رقائق محتوية على طبقات منفصلة من الطمي exfoliated ونظرا لأن هذه

الرقائق غير منفذة للماء فإن الماء يمكنه فقط السريان خلال شبكة السكريات العديدة بمسار متعرج بطيء وعلي ذلك فإن الرقائق من بوليمر النانو المركب (كربوهيدرات/طمي) تقلل من نفاذية بخار الماء بدرجة ملحوظة مما يحل أكثر العقبات نحو تصنيع مواد تعبئة قابلة للتحلل. وبالإضافة الي ذلك فقد وجد أن ادماج طبقات الطمي في شبكة البوليمر الحيوي يزيد من المقاومة الميكانيكية للغشاء الناتج ويصبح الاستخدام الصناعي له عمليا من الناحية التطبيقية.

ومن السكريات العديدة ذات الأهمية في هذا المجال الشيتوزان والذي يتكون من وحدات من الجلوكوز أمين وله خواص كاتيونية بعكس السكريات العديدة الطبيعية الأخرى والتي تحمل اما شحنة سالبة أو متعادلة. وفي الوسط الحامضي تكتسب مجموعة الأمين شحنة موجبة وتتحول الي  $NH_3^+$  وبذلك يكتسب الشيتوزان خواص مضادة للبكتريا والفطريات نظرا لقدرته علي الارتباط بالمجموعات الأنيونية علي سطح غشاء خلايا الفطر والبكتريا. ونظرا لأن الشيتوزان آمن ومتوافق مع الخلايا الحية فإنه يستخدم علي نطاق واسع في التأم الجروح وتحضير الجلد الصناعي وحفظ الأغذية ومواد التجميل ومعالجة مياه الصرف.

ومن ناحية أخرى فإن رقائق الشيتوزان ذات خواص ميكانيكية ضعيفة في وجود الماء والرطوبة مما يحد من استخدامها. وبعكس ذلك فإن رقائق الشيتوزان المحتوية علي طبقات منفصلة من الهيدروكسي أبتيت *exfoliated hydroxyapatite* تحتفظ بخواصها في جو مشبع بالرطوبة وذات مقاومة ميكانيكية جيدة ومقاومة لنفاذية الغازات والرطوبة والدهون مع احتفاظها بخواصها المضادة للميكروبات.

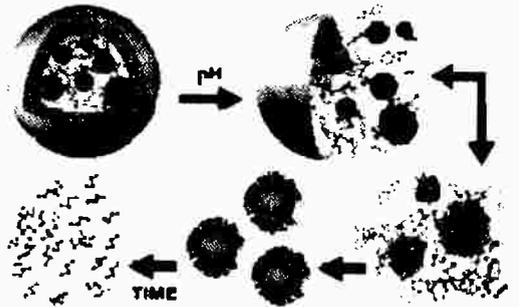
## ٤- ألياف النانو Nano fibers

أمكن إنتاج ألياف نانو بأقطار تقل عن ١٠٠ نانومتر باستخدام طريقة الغزل الكهربائي المستحدثة electrospinning . وبالرغم أن استخدام ألياف النانو يقتصر علي الأغراض غير الغذائية حتي الآن إلا أنه يمكن استخدامها في الصناعات الغذائية في عدة مجالات علي النحو التالي:

- ١- استخدامها في تحضير مواد التعبئة (صديقة البيئة) للمواد الغذائية.
- ٢- كوحدة بنائية للأغذية الصناعية/المقلدة artificial/imitation food
- ٣- كبناء هندسي لتحميل المزارع البكتيرية.

## ٥- مواد التحميل والتوصيل المتحكم في انفراد المواد المحملة

طورت إحدى الشركات العاملة Salvona Technologies في مجال مواد التحميل والتوصيل المعتمدة علي تكنولوجيا النانو نظام توصيل متعدد المكونات أطلقت عليه أسم MultiSal™ له القدرة علي تحميل وتوصيل المكونات الحيوية غير الممتزجة بطبيعتها مثل المواد الذائبة في الماء والمواد الذائبة في الدهون (علي سبيل المثال فيتامين C، فيتامين E معا). يتكون النظام (شكل ١٣-٣)



شكل ١٣-٣ كيفية إنفراد المواد الحيوية المحملة علي نظام MultiSal™

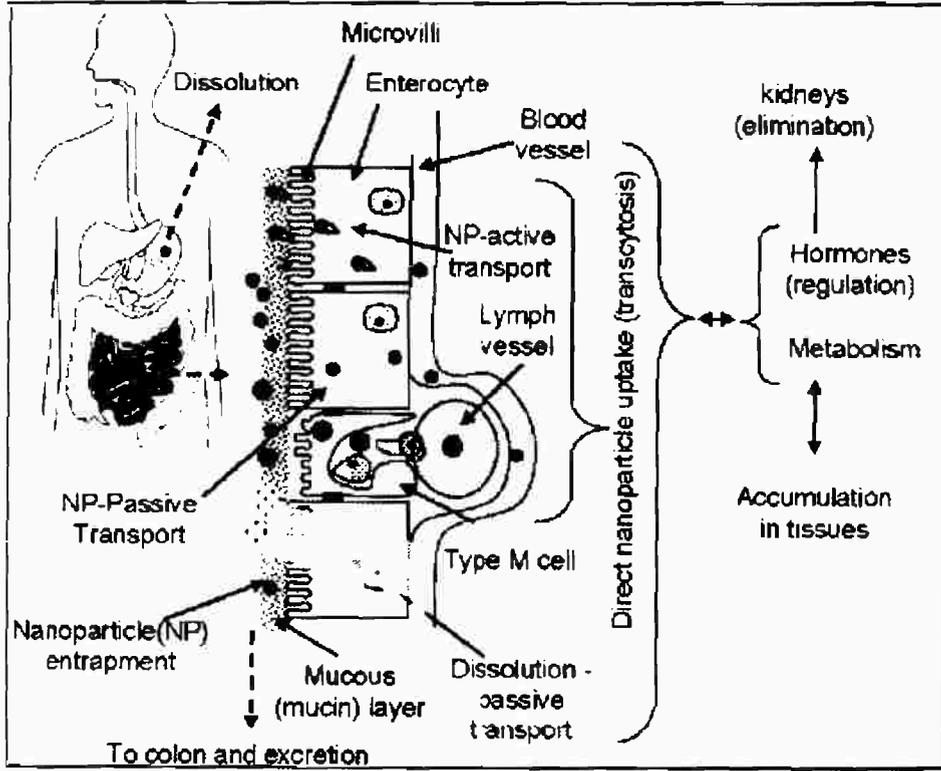
يتركب النظام من حبيبات نانو غير قطبية صلبة محضرة من خليط من مواد غذائية غير قطبية ذات أقطار ٠.١ و ٠.٥-٠ ميكرون تحتوي المواد الحيوية غير القطبية المراد تحميلها ويتم كبسلة هذه الحبيبات بصورة متجانسة داخل كريات ميكرو من مواد غذائية لاصقة (مثل مشتقات النشا والصبوغ والبوليمرات الطبيعية) حساسة للرطوبة أو ال pH ويمكن ادماج مواد حيوية أخرى فيها. ويصل قطر حبيبات النظام ككل الي ٢٠٥٠ ميكرون. عند تعرض الكريات الميكرو الي الماء كما في حالة تناولها بالفم حيث تختلط باللعاب فانها تذوب مطلقة حبيبات النانو ومكونات أخرى. وقد ذكر أن هذا النظام له القدرة علي الالتصاق بالخلايا الطلائية مثل الموجودة في الفم. وقد ذكرت الشركة المنتجة المزايا التالية لهذا النظام:

- سهولة التداول، فهذا النظام يمكن تحويل السوائل الطيارة مثل مواد النكهة الي صورة مسحوق سهل التداول.
- تحسين الثبات، يضمن النظام عزل المواد الحيوية الفعالة المحملة عن بعضها البعض وهو ما يساعد علي إطالة مدة الحفظ.
- الحماية من الأكسدة.
- احتجاز المواد الطيارة حيث تعمل الطبقة الخارجية للنظام (الحساسة للماء) علي احتجاز المواد الطيارة لمدة طويلة مقللةً بذلك من فقد مكونات النكهة أثناء التداول.
- إخفاء الطعوم غير المطلوبة مثل المكونات الحيوية المرة المحملة علي حبيبات النانو للنظام من التفاعل المباشر مع مستقبلات الطعوم في الفم.

- التحكم في انفراد المواد الحيوية المحملة علي النظام بالرطوبة أو الpH أو الحرارة.
  - استمرار الشعور بالطعم لمدة طويلة نظرا لخواص الالتصاق للغلاف الخارجي للنظام الذي يعمل علي بقاء حبيبات النانو المحملة بالطعوم مدة أطول في الفم.
  - تحسين الاتاحة الحيوية والاستفادة من المواد الحيوية المحملة.
- ولهذا النظام استخدامات متوقعة في كثير من الصناعات الغذائية مثل منتجات المخابر واللحوم والأغذية الخاصة والوظيفية الخ.

## ٦- الاتاحة الحيوية لحبيبات النانو

- يمثل سلوك حبيبات النانو في القناة الهضمية أهمية بالغة من ناحيتين:
- زيادة الاتاحة الحيوية لحبيبات النانو وما تحمله من مكونات غذائية فعالة
  - المخاطر المحتملة من دخول هذه الحبيبات الي الجسم عن طريق القناة الهضمية.
- وسوف نتناول في هذا الجزء الاتاحة الحيوية لحبيبات النانو سواء كانت لمواد غذائية حيوية مشكلة علي صورة حبيبات نانو أو محملة علي أحد أنظمة النانو الموصلة لها وهو الأكثر شيوعا، أما بالنسبة للمخاطر المحتملة فسوف نتناولها في أجزاء اخري من الكتاب.



شكل ١٤-٣: سلوك حبيبات النانو أثناء مرورها بالقناة الهضمية

تعرف الإتاحة الحيوية Bioavailability بصفة عامة بأنها الجزء من الجرعة التي يتم تناولها وتصل الي أماكن عملها في الجسم. وبالنسبة للأغذية والتي يقتصر تناولها عن طريق الفم فإن الإتاحة الحيوية يعبر عنها بأنها الجزء من المكون الغذائي المتناول والذي يصل الي الدم. وهناك تعبير آخر لمقدار الاستفادة من مكونات الغذاء وهو الجزء المأخوذ uptake (أو الامتصاص المعوي Intestinal absorption) ويشير الي الجزء من المكون الغذائي الذي يتم مروره من جدر القناة الهضمية. وبالرغم من أن التعبيرين (Bioavailability/uptake) لهما نفس المدلول من الناحية العملية الا أنه من المحتمل الا تكون كل الكمية المارة من جدر الأمعاء متاحة نتيجة لعوامل متعددة

مسئولة عن إمتصاص المغذيات. عموما فان تصميم أي من حبيبات النانو كنظام موصل للمكونات الغذائية الفعالة يعتمد علي فهم واضح للعمليات البيولوجية المنظمة للامتصاص المعوي والاتاحة الحيوية.

يوضح شكل ١٤-٣ العمليات الأساسية المسؤولة عن امتصاص المغذيات والمكونات الفعالة. فبعد الهضم المبدئي للغذاء (بواسطة المضغ في الفم) يمر الغذاء الي مرحلة الاذابة في المعدة تحت ظروف حامضية (pH ١-٢) لمدة تتراوح بين ١-٣ ساعات تفرز خلالها المعدة بعض الانزيمات المحللة للبروتين (الببسين) والكاربوهيدرات محدثة بعض التحلل في هذه المكونات. وبالنسبة لحبيبات النانو فان الاذابة في المعدة قد تكون مقبولة أو غير مرغوبة تبعا لمدي ثبات المواد الفعالة المحملة في الوسط الحامضي. وفي حالة الحاجة الي حماية حبيبات النانو من التأثير الحامضي للمعدة يمكن كبسلتها في أغلفة مناسبة. يمر الغذاء من المعدة الي الأثني عشر علي صورة معلق ليختلط بالعصارة المرارية التي تحتوي علي أملاح الصفراء والثنيتين والتي تعمل علي إستحلاب الدهون والمواد الأخرى غير المحبة للماء الموجودة في المعلق. يتراوح قطر تجمعات أملاح الصفراء بين ٤ نانومتر (للميسلات) الي ٦٠ نانومتر (للحاويات vesicles) ومن ثم ينظر الي تلك التجمعات علي أنها أنظمة نانو طبيعية موصلة للمواد الغذائية وذلك عادة ما يطرح التساؤل حول جدوي تصنيع أنظمة توصيل نانو في بعض الحالات. فعلي سبيل المثال فان إحدى الدراسات أظهرت أن معدل ذوبان معظم الكاروتينات في الجلسريدات الثلاثية يتراوح بين ١٠٠-٢٠٠ ملجم/جم وأن ٧٠ ملجم من الكاروتينات غير القطبية و ٤٤ ملجم من الكاروتينات القطبية يمكن إمتصاصها من وجبة واحدة (في حالة تواجدها طبيعيا ضمن مكونات الغذاء) دون الحاجة الي تحميلها علي أنظمة نانو فسي حين أن تناول مستخلص الكاروتينات بمفرده لا يتم الامتصاص منه وهو ما يشير الي أن

قدرة أملاح الصفراء علي إستحلاب الكاروتينات يقتصر علي الذائبة في الجلسريدات الثلاثية. وبالإضافة الي العصارة الصفراوية يفرز في الأثني عشر محلول من البيكربونات يحتوي علي خليط من الأنزيمات (الترسين والكيموترسين ...) مما يرفع ال pH الي 6-7 ثم ينتقل المعلق الغذائي الي الجزء الأكبر من الأمعاء الدقيقة ليملكث فيها 3-5 ساعات قبل وصول المتبقي من الغذاء الي الأمعاء الغليظة. وتمثل مدة بقاء المعلق الغذائي في الأمعاء الدقيقة المرحلة الأساسية في هضم وامتصاص المواد الغذائية. تبطن الجدر الداخلية للأمعاء الدقيقة بزوائد إصبعية يطلق عليها villi وكل خلية من الخلايا الطلائية المشكلة لهذه الزوائد تخرج منها زوائد إصبعية أصغر يطلق عليها أسم microvilli مما يزيد من المسطح الداخلي للأمعاء الدقيقة (حوالي 300م<sup>2</sup>) كما تغطي أسطح الزوائد الأصبعية بطبقة مخاطية من بروتين كربوهيدراتي أنيوني يطلق عليه الميوسين Mucin تمثل أحد النقاط الحاكمة في الامتصاص الحيوي لحبيبات النانو. يتوقف الامتصاص المعوي لحبيبات النانو علي نفاذيتها من خلال الطبقة المخاطية والوصول المبني الي الخلايا الطلائية لجدر الأمعاء. وتختلف نظم الامتصاص والانتقال الحاكمة خلال جدر الأمعاء الا أنه بصفة عامة كلما صغر حجم الحبيبات كلما زادت قدرتها علي النفاذية بسرعة خلال طبقة المخاط، من ناحية أخرى فقد وجد أن معدل النفاذية يتوقف علي الشحنة التي تحملها الحبيبات. فقد وجد أن الحبيبات الأنيونية تصل الي سطح الخلايا الطلائية بسرعة في حين تحتجز الحبيبات الكاتيونية في المخاط وهو ما يعني أن طبقة المخاط هي أول حاجز لمرور حبيبات النانو داخل الجسم.

يتم إمتصاص المغذيات من الأمعاء الدقيقة بنظامين أساسيين وهما الانتقال النشط Active transport والانتقال السلبي passive transport. يعتمد إمتصاص المغذيات بنظام الانتقال النشط علي مرورها من خلال مسارات محددة علي

سطح الخلايا الطلائية وتستخدم الخلايا طاقتها الذاتية في إقتناص وإمتصاص المغذيات حتي لو كان تركيز هذه المغذيات داخل الخلية أعلي من خارجها. ويمثل الانتقال النشط الميكانيكية الأساسية لامتصاص المعادن عالية الذوبان مثل الكالسيوم والحديد. ويتحكم في الامتصاص النشط الهرمونات المنظمة لتركيز المغذيات في الجسم والتي تعمل علي المحافظة علي مستوي ثابت للمكونات في الجسم homeostatic level بمعنى أنه اذا كان تركيز المكون الغذائي عالي في الدم فلا يتم إمتصاص زيادة منه من الأمعاء كما أن الزيادة الموجودة منه في الدم اما أن يتم إحتجازها في الأنسجة المختلفة أو يتم إفرازها من الجسم عن طريق الكلي بصفة أساسية. وعلي ذلك فعند تقييم الاتاحة الحيوية لأنظمة النانو الحاملة للمواد الغذائية يجب الأخذ في الاعتبار مستوي المادة في حيوان التجارب/الانسان المستخدم في التقييم.

يحدث الانتقال السلبي بواسطة الانتشار البسيط خلال الأنسجة الطلائية. وفي هذه الحالة فان معدل ومدى الامتصاص يرتبط بنشاط المكون الغذائي عبر الأنسجة الطلائية حيث يتم حساب نشاط أي مكون كحاصل ضرب تركيزه في معامل نشاطه activity coefficient ويعكس معامل نشاط المواد ذوبانها في المذيب وعلي ذلك فان المواد شحيحة الذوبان (مثل المواد غير المحبة للماء عند ذوبانها في الماء) لها معامل نشاط مرتفع وهو ما يعمل علي زيادة نفاذيتها.

وهناك إتفاق بين الدراسات المختلفة علي أن الأنظمة الموصلة النانو تزيد من الامتصاص المعوي للمغذيات المحملة عليها غير أن الميكانيكيات المسؤولة عن ذلك غير معروفة علي وجه التحديد. وقد أقترح أن تأثير هذه الميكانيكيات يتم من خلال:

١- زيادة ذوبان المواد الفعالة.

٢- زيادة معدل انتقال الكتلة.

٣- زيادة معدل إحتجاز المواد في القناة الهضمية.

٤- زيادة الامتصاص المباشر لنظام التحميل النانو.

وقد أشارت دراسات متعددة أن تصغير حجم الحبيبات الي أقل من ٥٠٠ نانومتر يزيد من إمتصاص المادة الفعالة المحملة كما يزيد من إمتصاص نظام التحميل نفسه. ولم تشر أي من الدراسات الي تأثير تصغير حجم الحبيبات الي أقل من ٥٠ نانومتر علي الاتاحة الحيوية للمواد الفعالة المحملة.

ومن التطبيقات المبنية علي فهم سلوك حبيبات النانو في القناة الهضمية تحويل التركيب السطحي لها. فعلي سبيل المثال فقد غطيت أسطح حبيبات النانو بطبقة من الشيتوزان لزيادة إحتجاز حبيبات النانو في المخاط. فالشيتوزان كسكر عديد كاتيوني يكسب سطح الحبيبات مجموعات محبة للماء بالاضافة الي تفاعل ضعيف مع المجموعات الأنيونية للبروتين الكربوهيدراتي المكون للمخاط. وقد وجد أن زيادة المجموعات المحبة للماء علي سطح الحبيبات النانوية يزيد من إنتقال الحبيبات عبر سيتوبلازم الخلية. كذلك إستخدم البولي أثيلين جليكول لادخال مجموعات محبة للماء علي سطح حبيبات النانو المستخدمة في نقل وتوصيل العقاقير وهناك بعض التحضيرات الصناعية الكاتيونية مثل Endgrit® وهو بوليمر صناعي إستخدم بنجاح لنفس الغرض. من ناحية أخرى تؤثر قوة الارتباط بين المجموعات الكاتيونية المدخلة علي سطح حبيبات النانو والمجموعات الأنيونية لبروتين المخاط علي عملية الامتصاص فاذا كان الارتباط قويا فان الحبيبات تظل عالقة في طبقة المخاط ولا يتم انتقالها الي طبقة الخلايا الطلائية.