

## تقنية النانو واتجاهات في أنظمة توصيل الدواء مع حاملات ذاتية التركيب

### Nanotechnology and Trends in Drug Delivery System With Self-Assembled Carriers

#### أولاً: مقدمة Introduction

يصف هذا الفصل تطبيقات التقنية متناهية الصغر في أنظمة توصيل الدواء مع حاملات الدواء ذاتية التركيب. تم عرض تطور هذه التقنية منذ الثمانينات من القرن الماضي وكذلك تم شرح تطبيقات مختلفة من التقنيات تعتبر هذه الأنواع من أنظمة التوصيل واعدة من أجل تطبيقات علاج مرض السرطان. ومن المعروف أن أنظمة العلاج الكيميائية الحالية تسبب تأثيرات جانبية حادة، وعليه من الممكن أن تساعد أنظمة توصيل الدواء الموجهة في التقليل من التأثيرات الجانبية؛ لأنها توصل الدواء إلى الخلايا المصابة بالسرطان وذلك بدلاً من نشره عبر نظام الدوران. أصبحت الأنظمة المتناهية الصغر في توصيل الدواء كبيرة جداً، وذات مجال سريع التطور. لهذا السبب، يركز هذا الفصل على شرح عناصر محددة بشكل مفصل بدلاً من محاولة تغطية كل نواحي هذا الموضوع بشكل مختصر.

## ثانياً: أنظمة توصيل الدواء منذ الثمانينات من القرن الماضي

## Drug Delivery Systems Since the 1980s

من الممكن تصنيف التقنية المستخدمة في أنظمة توصيل الدواء إلى ثلاثة مجالات: تقنية التحرير (releasing technology)، تقنية التوجيه (targeting technology)، ونقل أغشية متحكم به (controlled membrane transport). يعتمد طول زمن احتباس (holding) التركيز الفعال للدواء على نصف عمر الدواء داخل الجسم، وهو حقيقي أيضاً من أجل الجزيئات النووية. ويعتمد زمن الاحتباس على سرعة توقف فاعلية الدواء داخل الجسم أو على سرعة تحرير الدواء لخارج الجسم. من أجل إبقاء التركيز الفعال للدواء داخل الجسم لزمن أطول فإنه يجب وصف جرعة أعلى.

سيكون للدواء المثالي الذي نتجنب بواسطته التأثيرات الجانبية القابلة لأن يرفع تركيزه حتى المستوى الفعال مباشرة بعد إعطاء الجرعة، حسب المستوى لفترة محددة للسماح للدواء بأن يقوم بالعمل، والعودة إلى المستوى الأصلي مباشرة بعد زمن العلاج بالتالي لا يتدخل مع الجرعة التالية. ستكون تقنية التحرير المناسبة التي تنجز هذه الأهداف مرغوباً بها. تقنيات التحرير الثلاث المضبوطة المتوفرة في الوقت الحاضر هي: (١) التحرير النبضي - حيث تحرر في هذه التقنية كمية ثابتة من الدواء في فترات زمنية ثابتة. (٢) تحرير التغذية الراجعة - يتحرر الدواء بناءً على أمر من إشارة فيزيائية. (٣) تحرير ثابت - حيث يتحرر الدواء في هذه التقنية بمعدل ثابت. هناك نوعين من تقنية التوجيه متوفرين الأول هو النوع الفعال الذي يستخدم إشارة بيتيديدية، تفاعل ضد- مستضد، ومستقبل - جزيء ملتحم. النوع الثاني هو سلبي ويستخدم تأثير تعزيز التغلغل والاحتباس (EPR Enhanced Permeation and Retention) بالقرب من العضو المصاب بالورم الخبيث<sup>(١)</sup>.

من أجل نقل الأغشية المتحكم بها، من الممكن الجمع بين تحريض فيزيائي محدد وتقنية مؤيدة للدواء وذلك لزيادة الكفاءة. حيث توصف التقنية المؤيدة للدواء بشكل مختصر كما يلي: يعدل كيميائياً دواء ذو كفاءة أقل عند نقطة نقل الأغشية ليتم نقله بسهولة أكثر عبر الغشاء. بعد النقل، يعود الدواء المعدل إلى حالته الأولية أو يتبدل إلى مشتقاته التي تعطي النشاط المطلوب داخل الورم.

يعتبر تأثير التغلغل والاحتباس أحد التقنيات الرئيسة التي تم اكتشافها من قبل مجموعة ماذا عام ١٩٨٦. تنفذ الجزيئات الضخمة داخل العضو السرطاني بسهولة عبر أوعية الدم المصنعة حديثاً. وبنفس الوقت فإنه من الصعب تحرر الجزيئات الكبيرة من العضو من خلال الأوعية اللمفية. تُحتجز الجزيئات الضخمة داخل العضو السرطاني نتيجة لذلك. سمح هذا الاكتشاف خلال السنوات القليلة السابقة في التقدم الرئيسي في تقنية التوجيه لمواجهة الأورام الصلبة.

مثال آخر هو تقنية نيوكارزنيوستاتين (poly(styrene-co-maleyl-half-n-butylate) neocarzinostatin والتي تكتب بالاختصار التالي: (SMANCS). الوزن الجزيئي ال SMANCS هو ١٥٠٠٠ وهو جزيء مفرط يحتوي على نيوكارزنيوستاتين (neocarzinostatin) (الوزن الجزيئي له ١١٠٠) مغطى بمادة ستايرين- حمض المالميك بوليمر مشترك (styrene-maleic acid co-polymer) والذي اكتشف عام ١٩٧٨<sup>(٢٢)</sup>. في عام ١٩٨٢ تم حقن ال SMANCS المغطى بزيت بزر الخشخاش الميودن في الشريان الكبدي للإنسان، وذلك لتحريض الانسداد الضروري للمحافظة على الدواء لفترة من الزمن<sup>(٢٣)</sup>. يحتوي كبد الإنسان على أربعة أوعية، اثنين منها لنقل الدم إلى الكبد، واثنين لإزالته من الكبد، الوعاءان الداخليان للكبد هما الوريد البابي والشريان الكبدي يحتوي الوريد البابي على تركيز عالي من المواد المغذية وتركيز قليل من الأكسجين. بينما يحتوي الشريان الكبدي على تركيز ضئيل من المواد المغذية، وتركيز عالٍ من

الأكسجين. تدعم الخلية الكبدية الطبيعية بشكل رئيس بواسطة الدم القادم من الوريد البابي. بينما تدعم الخلية الكبدية المسرطنة بواسطة الشريان الكبدي. تتطلب الخلية الكبدية المسرطنة تنفس هوائي نشط ولا يمكن أن تعيش تحت ضغط جزئي منخفض للأكسجين. في الحياة العملية تتوقف الخلية المسرطنة عن النمو من خلال انسداد الوعاء الكبدي المتوضع عكس تيار الورم، وتموت عن طريق تحرير الدواء المضاد للسرطان ذو التركيز العالي من جزيئات SMANCS المحتجزة في الورم.

تتضمن تقنية أخرى ابتدعها دونكان لتوصيل الدواء بواسطة تقنية النانو نظاماً يعتمد على غليكول بولي إيثيلين ميثاكريلات موسوم بدواء مضاد للسرطان من خلال رابط بيتيدي<sup>(٤)</sup>. يعتمد نظام توصيل آخر تم طرحه من قبل مجموعة فريشيت على جزيئات ضخمة مع بوليمرات متغصنة مقترنة بسيبلاطين ميثوتريكسات (دواء مضاد للأورام) من أجل علاج السرطان. أنتجت مجموعة بيكر<sup>(٥)</sup>. نظام توصيل الدواء يعتمد على حمض الساليك من أجل الوقاية من نزلة الالتهاب الرئوي<sup>(٦)</sup>. وقد طرح يوي نظام توصيل دواء آخر يعتمد على تقنية مؤيدة للدواء فوق الجزيئي، والذي يستخدم بوليروتاكسان حراري قابل للتحويل<sup>(٧)</sup>.

تطبيق آخر لنظام توصيل الدواء هو حامل المعالجة الجينية. طريقة مرسخة للمعالجة الجينية تستخدم فيروس لتوصيل الجينات الضرورية لمعالجة المريض إلى الخلايا الهدف. حديثاً، دونت مجموعة كافازانا كالفو بأن الغرز غير المناسب لشعاع الفيروس القهقري بالقرب من برتونكوجن المعزز يقود إلى تكاثر نسيلي غير متحكم به للخلايا الناضجة T في وجود شعاع فيروس قهقري<sup>(٨)</sup>. لتجنب مثل هذا الخطر الحاصل بسبب شعاع الفيروس، فإنه من الممكن إيجاد نظام توصيل جيني مع حامل نانوي (متناهي الصغر) للعلاج. وقد وجدنا عدة مراجع لمثل هذه الأنظمة ذات التوصيل الجيني المتناهي الصغر، وهي كما يلي: جهاز نقل جين غير فيروسي طوره كاتاوكا<sup>(٩)</sup> يعتمد على كتلة

من البوليمر، وقام فلورنس وآخرون بابتداع بوليمرات تغصنية ذاتية التركيب مقترنة مع الحمض النووي منزوع الأكسجين<sup>(١١)</sup> (DNA)، وقد اقترح أيغوشي وآخرون نظام يتضمن اندماج غشاء جسيم شحمي لبروتين فيروس سندي<sup>(١٢)</sup>.

### أ) التمويل الحكومي لأنظمة توصيل الدواء النانوي

#### Government Funding for Nanodrug Delivery Systems

حتى الوقت الحاضر تتابع الأبحاث والتطورات في تقنية النانو من قبل المعامل والبرامج الوطنية للحكومات للعديد من الدول بما فيها الولايات المتحدة الأمريكية، ودول الاتحاد الأوروبي واليابان. لقد استثمرت الميزانيات الوطنية في البحوث والتطورات المتعلقة بأنظمة توصيل الدواء. المبادرات الوطنية لتقنية النانو في الولايات المتحدة الأمريكية، البرنامج السادس للبحث وتقنيات التطوير للاتحاد الأوروبي، وخطة مجلس العلوم والتقنية لمجلس الوزراء في اليابان هما أمثلة على الجهود الوطنية باتجاه أنظمة توصيل الدواء المتضمنة تقنية النانو.

التركيب الذاتي هو أحد الطرق الشائعة في عمليات تقنية النانو لإنتاج جزيئات فعالة وذات أحجام متناهية في الصغر. يركز هذا العرض على تطور تقنية النانو للتطبيقات في أنظمة توصيل الدواء، وخاصة الجزيئات الحارقة (super molecules) ذاتية التركيب.

### ثالثاً: هندسة النظام الكيميائي و تقنية النانو

#### CHEMICAL SYSTEM ENGINEERING AND NANOTECHNOLOGY

يجب أن تعرف بعض المصطلحات التي ستستخدم في هذا الفصل بشكل واضح يعرف النظام الكيميائي بمجموعة من العناصر الكيميائية التي لها علاقات معقدة مع بعضها، وتؤدي جميعها وظائف شاملة مؤكدة. وتعرف هندسة النظام الكيميائي بأنها مجموعة من الأفكار والنظريات والطرق لاستخدام الأنظمة الكيميائية لفائدة الإنسان. إن تعريفنا للنظام الكيميائي غير محصور فقط للمواد الكيميائية مثل المركبات

و الجزيئات المركبة بل يشمل أيضاً الكائنات الحية بما فيها الفيروسات والخلايا والأجسام، كل هذه تحتوي على عناصر كيميائية. ينجز أيضاً الكائن الحي الكامل وظائف محددة كعضو حي.

باستخدام التعريف الواسع، فإن الظاهرة المشاهدة في الأنظمة الموصوفة في الأسفل يمكن أن تمثل الأنظمة بمعادلات أساسية للجزيئات يمكن أن تغطي هذه المعادلات مجالات واسعة الاختلاف كوظيفة تفاعل الانتشار، وأنظمة الربط بين الأجسام الحية، وحتى تحاليل العلاقة الاجتماعية.

تم تحليل طراز تشكل مستعمرات البكتريا مثل العصيات (الإشريكية) الكولونية وعصيات باني المتشعبة بمعادلات تفاضلية لاخطية<sup>(١١)</sup>. في العصيات الرقيقة، تم تحريض طور انتقال المورفولوجي بواسطة التراكيز المغذية<sup>(١٢)</sup> وتم تحليلها باستخدام طريقة النظام الكيميائي. تم حل أحد طرازات المستعمرات بمعادلات تفاضلية لاخطية: حيث تم اعتبار الخلية كجزيء ذاتي النمو مركب من عناصر كيميائية في الوسط<sup>(١٤)،(١٥)</sup>.

لا نستطيع القول بأنه يمكننا أن نحلل طراز مستعمرة المكروبات بمشروع الجينات أو بمشروع ما بعد الجينات الجاري في الوقت الحاضر. تركز هذه البرامج على المعلومات التتابعية، وليس على تشكل الطراز الكيميائي مثل طراز تورينغ لتفاعل ييلوسوف زاботينسكي. من الممكن أن تعتبر وجهة النظر الموصوفة أعلاه طريقة مهمة ومفيدة ليس فقط من أجل هندسة النظام الكيميائي ولكن أيضاً لفهم الحياة.

لقد عرفنا الجزيء الخارق بأنه جسيم يتألف من مجموعة من العناصر الكيميائية التي فيها أي عنصر له بعض العلاقات المعقدة مع العناصر الأخرى. من الممكن للجزيئات الخارقة كلها أن تشكل بعض الوظائف الشاملة. مثال على ذلك، خلية الدم الحمراء الحاملة للأكسجين يمكن أن نفكر بها كجسيم يحتوي على كمية كبيرة من خضاب الدم (الهيموغلوبين). تتألف القشرة الخارجية (غشاء الخلية) من طبقتين من

الشحم. إن وظائف الجزيء الخارق ليست محصورة في تلك الجزيئات الفردية المركبة، فمن الممكن أن تقوم الجزيئات الخارقة بالوظيفة كلها.

عرفنا تقنية النانو بأنها نظام الأفكار والنظريات والطرق التي تسمح لنا بتصميم الجزيء الخارق، وذلك لإدراكه في الإنتاج، واستخدامه من أجل الإنتاج الصناعي وفي الحياة اليومية. إن أحد مواضيع تقنية النانو هو تصميم وإنتاج الجزيئات الخارقة بغض النظر عن حجمها.

أخيراً، تشبه التقنية الحيوية متناهية الصغر كثيراً التقنية متناهية الصغر عدا أن الجزيء الخارق في التقنية الحيوية متناهية الصغر يتضمن ليس فقط الوظيفة لكن أيضاً المعلومات عن الجسم كله. مثال على ذلك، بالأخذ بعين الاعتبار حسوة الجسم من أجل عرض السائل البلوري فإن حسوة الجسم متناهي الصغر يجب أن تصمم بحيث تكون صغيرة كفاية لتتحرك بشكل فعال من خلال المسلك. بعد أن يصل الجزيء إلى هدفه ويحمر المعلومات التي تشير بأنه تم الوصول إلى المكان، فإن الأذرع السطحية صممت لتمدد ولتلتصق كميات كبيرة من أجزاء بلورات السائل بشكل محكم. في التقنية الحيوية متناهية الصغر كما عرفت أعلاه، فإننا نظور الجسم الذي سوف يحتوي على وظائف محملة مثل الاستشعار بالحالات، وتبادل المعلومات، وأخذ القرار الدقيق العائد للإجراءات الوظيفية بنفس الطريقة التي يتفاعل فيها العضو الحي في الطبيعة.

رابعاً: باتجاه تطوير أنظمة توصيل الدواء مع التقنية الحيوية متناهية الصغر

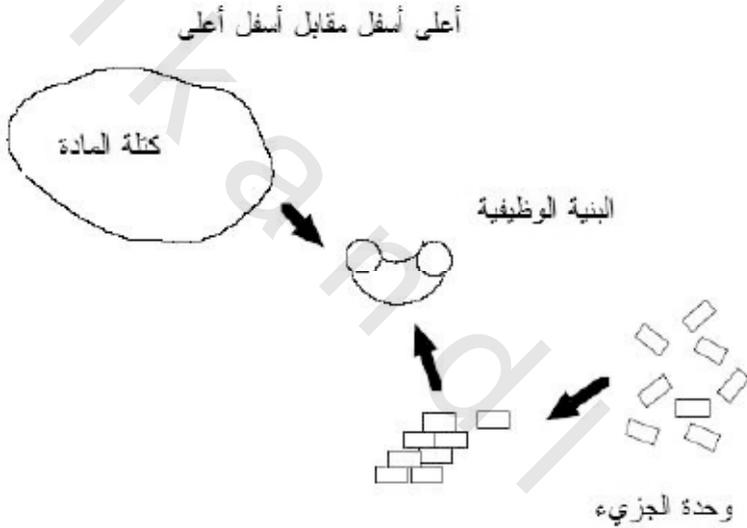
**Toward Development of Drug Delivery Systems with Bionanotechnology**

أ) ذاتية التركيب وذاتية التنظيم **Self-Assembly and Self-Organization**

توجد طريقتان لمعالجة المواد كما هو مبين في الشكل رقم (٢.١). طريقة أعلى -

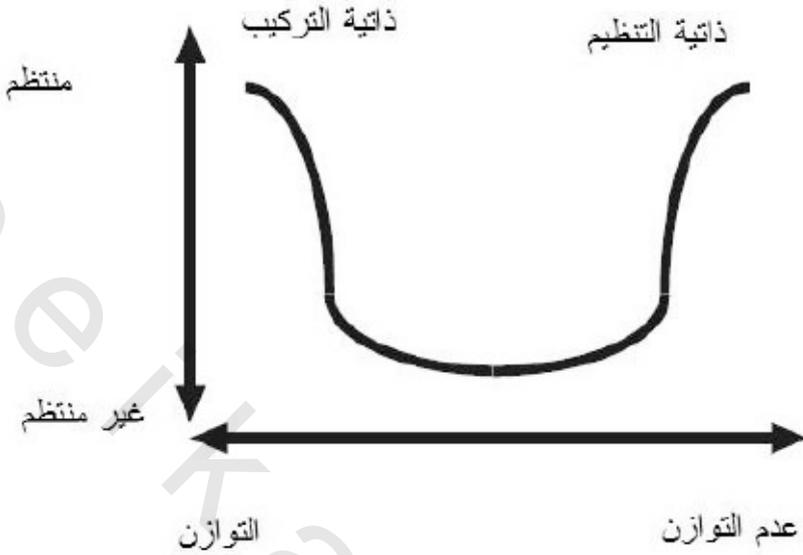
أسفل، وهي تصنيع المنتج الوظيفي النهائي من كتلة المادة. تتضمن الطريقة الثانية

تصميم وتصنيع الوحدة الأساسية التي بعدها يتجمع المنتج الوظيفي من مجموعة من الوحدات، وتعرف هذه بطريقة أسفل - أعلى<sup>(١٦)</sup>. تستخدم الخلية هذا النوع من تقنية التركيب الذاتي، وذلك لتصنع مواد محددة لكي تبقى حية. أحد الأمثلة على ذلك الخيط البدئي السوطي الجرثومي<sup>(١٧)</sup>. تصمم الوحدة لتتجمع بشكل ذاتي وذلك؛ لتسهيل عملية إنتاج البنى المتناهية الصغر (أنابيب نانوية وحوصلات نانوية)<sup>(١٨-٢٠)</sup>.



الشكل رقم (٢،١) طرق أعلى-أسفل و أسفل-أعلى.

إن فكرة ذاتية التنظيم مشابهة لذاتية التركيب. حيث من خلال طريقة ذاتية التركيب ينمو المنتج طبقة تلو الطبقة بدرجة عالية من التوازن (الشكل رقم ٢،٢).



الشكل رقم (٢,٢). ذاتية التركيب و ذاتية التنظيم.

على العكس، المنتج الناتج من خلال طريقة التنظيم الذاتي يصنع بدرجة عالية من عدم التوازن. في هذه الطريقة، يصنع المنتج كله دفعة واحدة من البداية بدلاً من كونه يتركب من طبقة واحدة في كل مرة. لا يملك المنتج النهائي المصنوع بالبنية الوظيفية المرغوب بها بهذه الطريقة الحد الأدنى من الطاقة الحرة لكنه يملك فقدان أصغر من الأنثروبي. تملك طريقة أسفل - أعلى خاصية متميزة أخرى. كما أن المنتج النهائي مصنوع من الوحدات الأساسية بواسطة التركيب الذاتي، فإن تغير ضئيل للوحدات الأساسية يمكن أن يقود إلى تغيير هام في خصائص وأداء المنتج النهائي المركب<sup>(٢١)</sup>.

السؤال المعكوس الذي يطرح نفسه هو: كيف يمكننا أن نصمم وحدة مادة بدء أساسية لصنع المنتج النهائي الذي له خصائص مختلفة عن المنتج الأصلي؟ مثال على ذلك، إن الكولاجين هو مادة حيوية مصنوعة من الحيوانات والنباتات التي لها بنية

شبكة، ويستخدم بطرق متعددة للتطبيقات الحيوية والطبية. يمكننا أن نصمم قليل الببتيد من أجل عمليات الإنتاج من خلال طريقة التركيب الذاتي، وذلك كبديل للكولاجين. إن عنصري قليل الببتيد المشروحين أدناه هما من الأمثلة لمثل هذا الاستخدام.

تتألف البنية المشتركة لعنصري الببتيد RADA و EAKA من الحموض الأمينية موجبة الشحنة وسالبة الشحنة المتوضعة على التعاقب ضمن الحموض الأمينية الكارهة للماء. تمتلك وحدة الجزئيات بُنى بيتا وتركب ذاتياً بعضها البعض بواسطة التفاعل بيتا-بيتا بين الجزئيات. من المعروف أن المنتجات المركبة تنمو إلى بُنى ليفية<sup>(٢٢)</sup> والتي من المعلوم أنها تمتلك خاصية البنية ثلاثية الأبعاد، والتي من الممكن أن تستخدم كبديل للكولاجين على خلية طبق الزرع<sup>(٢٣)</sup>.

أحد الدوافع التي تشجع على تطوير بديل للكولاجين هو أن الكولاجين يستخلص من الحيوانات التي تحمل خطر نقل الأمراض المعدية. تطبيق آخر للكولاجين المتعلق بالسقالة (scaffold) المتضمن السيتوكين (cytokine) و ببتيد إشعاري داخلي والذي يمكن أن يكون مفيداً في مجالات تجديد المداواة والمعالجة المناعية. للكولاجين إمكانية لهذا الاستخدام، لكن له قيود بسبب مرونة وحجم الشبكة. بتغيير طفيف في تسلسل قليل الببتيد كما في الوحدة الأساسية، فإنه من الممكن تقدير المواد الحيوية بأدائها المختلف عن المادة الأصلية على الأقل في المبدأ.

(ب) جسيمات (نانوية) وفراغات بحجم النانو:

#### Nanoparticles and Nano-Sized Spaces

كما تم تعريف التقنية المتناهية الصغر آنفاً، فإن هذه التقنية يمكن أن تزود المواد والمفاهيم ووحدات العمليات لمجالات أخرى، مثل تقنية المعلومات والإلكترونيات والهندسة الطبية الحيوية. يمكن لهذه المجالات أن تزود أيضاً المواد والمفاهيم وتقنيات

العمليات لمجتمع التقنية متناهية الصغر مثال، إذا فكرنا بطريقة لوضع جسيمات نانوية على سطح من أجل صناعة جهاز ذاكرة وحساس من نقاط كوانتية فإن عدة أشكال من الأجوبة يمكن أن تُطرح. أحد الأجوبة يمكن أن تكون باستخدام بروتين معروف باسم شابراونين والذي يملك فراغ بحجم النانو داخل الجزيء. في هذه الحالة، يمكن أن تقدر وحدة العمليات من أجل وضع جسيمات نانوية على السطح من قبل المواد الحيوية التي تمتلك فراغاً داخلها.

تم تطوير عدة تطبيقات لإمكانية امتلاك جسيم نانوي لفراغ داخله. أحد هذه التطبيقات هو مفاعل نانوي من أجل تسريع التفاعل الكيميائي بشكل فعال. تطبيقات أخرى هي جسيم شحمي من أجل التزويد بالأدوية كما تم شرحه آنفاً، بالرغم من أن هناك استخدامات أخرى ممكنة، مثال على ذلك، جزيء يمسك الدواء في الفراغ الداخلي بعدها يوصله للعضو الهدف ويحرره هناك. تتضمن تقنية ال SMANCS تثبيط (إصمام) العضو الذي يحتوي على خلية كبدية مسرطنة، وذلك عبر إدخال مسبار عكس تيار الشريان الكبدي، وتحرير الجزيء. نظام آخر يوصل الدواء لداخل الكبد، وذلك عبر جزيئات النانو بفراغات داخله.

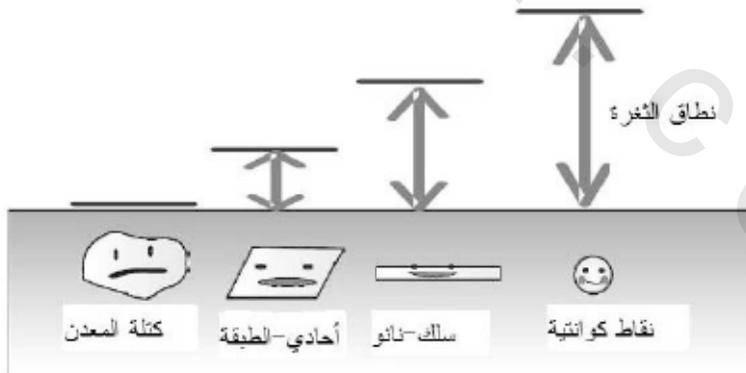
يتضمن فيروس التهاب الكبد البائي بروتين سطحي والذي له تجاوب مع الخلايا الكبدية<sup>(٢٤)</sup>. سيتوضع البروتين المعبر عنه بخلية خمائية على غشاء الخلية. وبالتالي تصبح المنطقة التي يتوضع عليها البروتين على غشاء الخلية غير مستقرة، ومن ثم النتيجة هي أن الجزيء الكروي ذا حجم النانو ينفصل عن الغشاء. لأن سطح الجزيء يحتوي على غشاء الخلية الأصلية وعلى سطح البروتين لفيروس التهاب الكبد البائي، فإن الجزيء الذي تم إدخاله لايسبب التهاب كبدي للحيوانات أو الإنسان. لا يتم تزويد هذا الجزيء للأعضاء الحية سوى لتلك العائدة

للكبد، من الممكن التحقق من ذلك باستخدام الجزيء بصيغة متألقة. ستصنع عمليات تطوير أنظمة توصيل الدواء بالاعتماد على فكرة استخدام الجزيء الحامل للبروتين أو الببتيد الذي يظهر تجاوباً مع عضو محدد أو خلية خاصة داخل العضو.

### ج) نقاط كوانتية (جسيمات نانوية من أنصاف النواقل)

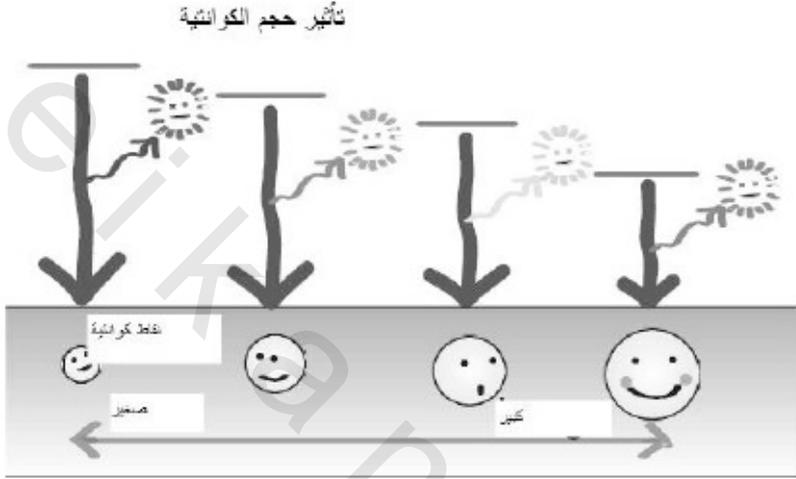
#### Quantum Dot (Semiconductor Nanoparticle)

النقاط الكوانتية هي حزمة معدن و/أو سليكون بحجم النانومتر تمتلك خاصية متميزة لتوليد الضوء المتألق. وقد اكتشف كويو<sup>(٢٥)</sup> عام ١٩٦٢ تأثير نقاط كوانتية بحزمة معدن بحجم النانو من خلال الحسابات النظرية للمعادلات الميكانيكية الكوانتية (لمعادلات الكم الميكانيكية). لقد كان من المعروف بأن كتلة المعدن لها نطاق من الثغرات صغيرة الحجم في المدار الإلكتروني. وقد قام كويو بحساب المدار الإلكتروني لمعدن مسطح (بقيود في بعد واحد)، وحصل على نطاق من الثغرات أعلى من تلك العائدة لكتلة المعدن (بدون تقييد في الأبعاد). المزيد من الحسابات للمدار الإلكتروني لسلك من المعدن (بقيود في بعدين) قاده للحصول على نطاق من الثغرات أكبر بكثير. وأخيراً حصل كويو على أكبر نطاق من الثغرات بحساب حزمة المعدن كوانتية الحجم (نقاط كوانتية) المبين في الشكل رقم (٢،٣). تم عرض تأثير نقاط كوانتية تجريبياً في عام ١٩٩٣ بإيجاد طريقة لصنع جزيئات حزمة المعدن بحجم النانومتر بتنظيم ذاتي<sup>(٢٦)</sup>.



الشكل رقم (٢،٣). نطاق من الثغرات لحزمة المعدن.

تولد النقاط الكوانتية ضوء متألق، حيث يعتمد طول موجة الضوء على حجم الجزيء بواسطة تأثير حجم الكوانتية الموصوف أنفاً (انظر للشكل رقم ٢.٤).



الشكل رقم (٢،٤). تأثير حجم الكوانتية و تألق الجزيئات النانوية.

الضوء القادم بطول موجة أصغر من تلك العائد للضوء المتألق يمكن أن يسبب إلى إطلاق إلكترون من الجزيء. تسمح هذه الطريقة في الإطلاق باستخدام حزمة ضوء أعرض بكثير من تلك التي تستخدم في المركبات العضوية التقليدية. إطلاق فوتونين هو فعال أيضاً من أجل توليد الضوء المتألق. تظهر أيضاً نقاط كوانتية هذه الخاصية الوظيفية مثل تأثير ذاكرة الضوء، تصبح كمية الضوء المتألق أكبر بعد الإطلاق ويمكن للذاكرة أن تسمح ببريق ضوء آخر عليه.

في حالة نقاط كوانتية للكاديوم - السلينيوم، فإن الجزيئات النانوية من أنصاف النواقل للكاديوم والسلينيوم تتركب بمفاعل أحادي بحجم النانومتر مصنوع من

أكسيد ثلاثي أوسيليل الفوسفين عند درجة حرارة مرتفعة ٦٢٠ كلفن. تُطلى أنصاف نواقل الكادميوم- سيليوم بطبقة مثل كبريت الزنك، وذلك للمحافظة على استقرارها، والذي ينتج عنه توليد جسيمات نانوية من أنصاف النواقل من نوع القشرة اللب بقطر حوالي ٤ نانومتر.

تحل جزيئات النانو هذه في محاليل كارهة للماء وليس في الماء. وللاستخدام في الأبحاث الطبية الحيوية والهندسية، فإنه يجب معالجة السطح بمحاليل محبة للماء وذلك للسماح للجزيء بالانحلال بالماء. بعد أو خلال هذه العملية يمكن لنقاط كوانتية أن تقترن مع جزيئات البوليمر الحيوية مثل البروتينات و الحموض النووية<sup>(٢٧)،(٢٨)</sup>. وقد تم توثيق بعض التطبيقات لهذه الجزيئات الحارقة النوعية في المجالات الحيوية والطبية، مثال على ذلك: من أجل التحري عن جزيئات أحادية، التصوير، ومقاييسات حيوية<sup>(٢٧)، (٢٩) - (٣١)</sup>.

وقد بدء حديثاً بتحليل حركة الخلايا والأدوية داخل الجسم باستخدام نقاط كوانتية. بعد وسم الخلية بنقاط كوانتية خارج الجسم، في المختبر، يتم بعدها إدخال هذه الخلية إلى الجسم. من السهل تحليل الخلايا الموسومة بنقاط كوانتية وخاصة داخل الأوعية الدموية بواسطة نظام ضوء متألق فعال فارز للخلية<sup>(٣٢)</sup> ( fluorescent activated cell sorter FACS).

وقد دون روسلاهي وآخرون عن نقاط كوانتية متصلة بيتيد أحادي مقدمة للثة<sup>(٣٣)</sup>. بينت هذه الدراسة إمكانية تطبيق نقاط كوانتية المترابطة مع الدواء للوصول إلى العضو الهدف.

سمية الخلايا هي إحدى الاعتبارات المهمة من أجل تطبيق نقاط كوانتية داخل الجسم البشري. تم تطوير نقاط كوانتية أو جزيئات النانو الأكثر مناسبة للجسم بالاعتماد

على مواد مثل سليكون، بلاتينيوم، تيتانيوم، والحديد. حجم الجزيء مهم أيضاً وذلك للسماح له بالوصول إلى الجهاز البولي. بعض جزيئات النانو لنقاط الكوانتية تحقق هذه المتطلبات. معظم حوامل أنظمة توصيل الدواء بما فيها الجسيمات الشحمية وكتل البوليمر لها قطر أكبر من ١٠ نانومتر ولا يمكن طرحها من الجسم إذا لم يتم تفكيكها.

قدم هذا الفصل لمحة عامة عن الحوامل ذاتية التركيب لأنظمة توصيل الدواء. على الرغم من أنه يتم حالياً استخدام عناصر حمل مختلفة عن تلك التي كانت تستخدم في الثمانينات من القرن الماضي، فإن حجم عناصر حمل الدواء المنخفض بشكل ملحوظ - بعضها ذات حجم نانومتر واحد فقط. يقدر حجم الدواء بنانومتر واحد. بينما حجم الدواء المرتبط مع نقاط كوانتية لا يزيد عن ١٠ نانومتر. سيسمح لنا استخدام الدواء المرتبط مع نقاط كوانتية بتتبع حركة الدواء داخل الجسم وأعضائه وحتى داخل الخلايا في الزمن الحقيقي. يمكننا أيضاً التحكم بتوصيل الدواء إلى الهدف، وهذا سيؤمن تطور جديد من أجل الاستخدام الأكثر أماناً للدواء.

#### خامساً: سلامة جسم الإنسان والبيئة

##### SAFETY OF THE HUMAN BODY AND THE ENVIRONMENT

إن سلامة جسم الإنسان وتأثير البيئة على عملية التصنيع هي مواضيع مهمة لكل من معالجة الأمراض وتطوير حاملات دواء جديدة مفردة بحجم النانومتر. نُشر القليل من الدراسات حول سمية الخلايا من أجل جزيئات النانو الوظيفية المطورة حديثاً مثل فلورينات (fullerenes) منحلة بالماء<sup>(٣٤-٣٨)</sup> ونقاط كوانتية<sup>(٣٩)</sup>. بينت الدراسات على الحيوانات أنه باستخدام الفلورينات تم ملاحظة سمية أصغرية فموية وجلدية<sup>(٤٠)</sup> وأنجزت دراسة سمية حادة بعد إعطاء الدواء داخل الوريد<sup>(٤١)</sup>. أما بالنسبة لنقاط كوانتية، فقد بين شيوهارا وآخرون<sup>(٣٩)</sup> حدوث عطب في الخلية بسبب نقاط

كوانتية للكادميوم - السلينيوم مع مقايسة MTT ومقايسة جريان عد الخلايا باستخدام تلوين يود بروبيديوم. وقد بينوا أيضاً وجود قيمة عتبة لسمية الخلايا. من المعروف أنه ليس لوسائط هرمون الاضطراب تركيز عتبة من أجل سمية الخلية، هذا يعني أنه ليس هناك طريقة لاستخدامهم بأمان في معايير الصناعة. يسمح لنا وجود قيمة للعتبة بضبط التركيز الأعلى لأنظمة توصيل الدواء المستخدمة داخل الجسم البشري ولتحريره إلى البيئة.

### سادساً: الخاتمة CONCLUSION

استعرض هذا الفصل التطورات التقنية في أنظمة توصيل الدواء المعتمدة على حاملات الدواء ذاتية التركيب المستخدمة منذ الثمانينات من القرن الماضي. يعتمد هذا التحليل على مفهوم هندسة الأنظمة الكيميائية التي تنخفض فيها العمليات في الكائن الحي والأعضاء والخلايا إلى التفاعلات الكيميائية. بعد ذلك في هذا الكتاب، شُرحت التطورات التقنية هذه في سياق الأبحاث الاجتماعية الاقتصادية، وتقنية النانو في كل من الفصل السادس الذي ألفته أنيكيه مالش، والفصل السابع الذي ألفه إيمانويل شولر.

### المراجع

1. Matsumura Y and Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 1986; 46: 6387-6392.
2. Oda T and H Maeda. Binding to and internalization by cultured cells of neocarzinostatin and enhancement of its actions by conjugation with lipophilic styrene-maleic acid copolymer. *Cancer Res.* 1987; 47: 3206-3211.
3. Konno T, Maeda H, Iwai K, Maki S, Tashiro S, Uchida M, and Miyauchi Y. Selective targeting of anti-cancer drug and simultaneous image enhancement in solid tumors by arterially administered lipid contrast medium. *Cancer.* 1984; 54: 2367-2374.
4. Ferruti P, Richardson S, and Duncan R. Poly (amidoamine)s as tailor-made soluble polymer carriers, in *Targeting of Drugs: Stealth Therapeutic Systems*, Gregoriadis G and McCormack B., Eds., Plenum Press, New York, 1988, pp. 207-224.

5. Liu M, Kono K, and Frechet MJ. Water-soluble dendrimer-poly(ethylene glycol) star-like conjugates as potential drug carriers. *J. Polym. Sci. Polym. Chem.* 1999; 37: 3492-3507.
6. Landers JJ, Cao Z, Lee I, Piehler LT, Myc PP, Myc A, Hamouda T, and Baker JR, Jr. Prevention of influenza pneumonitis by sialic acid-conjugated dendritic polymers. *J. Infect. Dis.* 2002; 186: 1222-1230.
7. Fujita H, Ooya T, Kurisawa M, Mori H, Terano M, and Yui N. Thermally switchable polyrotaxane as a model of stimuli-responsive supramolecules for nanoscale devices. *Macromol. Rapid Commun.* 1996; 17: 509-515.
8. Haccin-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, McCormac MP, Wulffraat N, Leubouch P, Lim A, Osborne CS, Pawliuk R, Morillon E, Sorensen R, Forster A, Fraser P, Cohen JI, de Saint Basile G, Alexander I, Wintergerst U, Frebourg T, Aurias A, Stoppa-Lyonnet D, Romana S, Radford-Weiss I, Valensi F, Delabesse E, Macintyre E, Sigaux F, Soulier J, Leiva LE, Wissler M, Prinz C, Rabbitts TH, Le Deist F, Fischer A, and Cavazzana-Calvo M. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science.* 2003; 302: 415-419.
9. Kataoka K, Development of artificial viral vector for gene therapy: approach from polymer nanotechnology. *Biotherapy.* 2001; 15: 425-431.
10. Shah S, Sakthivel T, Toth I, Florence AT, and Wilderspin AF. DNA transfection and transfected cell viability using amphipathic asymmetric dendrimers. *Int. J. Pharm.* 2000; 208: 41-48.
11. Eguchi A, Kondoh T, Kosaka H, Suzuki T, Momota H, Masago A, Yoshida T, Aira H, Ishii-Watanabe AH, Okabe J, Hu J, Miura N, Ueda S, Suzuki Y, Taki T, Hayakawa T, and Nakanishi M. Identification and characterization of cell lines with a defect in a post-adsorption stage of Sendai virus-mediated membrane fusion. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 17549-17555.
12. Ben-Jacob E, Schochet O, Tenenbaum A, Cohen I, Czirók A, and Vicsek T. Generic modelling of cooperative growth patterns in bacterial colonies. *Nature.* 1994; 368: 46-49.
13. Eiha N, Hanaki K, Naenosono S, Yamamoto K, and Yamaguchi Y. Quantitative analysis of the growth of *Bacillus circulans* on a slant agar medium. *Bioimages.* 2000; 8: 129-133.
14. Komoto A, Hanaki K, Maeno S, Wakano JY, Yamaguchi Y, and Yamamoto K. Growth dynamics of *Bacillus circulans* colony. *J. Theor. Biol.* 2003; 25: 91-97.
15. Eiha N, Omoto A, Saenosono S, Wkano JY, Yamamoto K, and Yamaguchi Y. The mode transition of the bacterial colony. *Physica A.* 2002; 313: 609-624.
16. Zhang S. Building from the bottom up. *Mater Today.* 2003; 6: 20-27.
17. Samatey FA, Imada K, Nagashima S, Vonderviszt F, Kumasaka T, Yamamoto M, and Namba K. Structure of the bacterial flagellar protofilament and implications for a switch for supercoiling. *Nature.* 2001; 410: 321-322.

18. Vauthey S, Santoso S, Gong H, Watson N, and Zhang S. Molecular self-assembly of surfactant-like peptides to form nanotubes and nanovesicles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99: 5355–5360.
19. von Maltzahn G, Vauthey S, Santoso S, and Zhang S. Positively charged surfactantlike peptides self-assemble into nanostructures. *Langmuir.* 2003; 19, 4332–4337.
20. Santoso S, Hwang W, Hartman H, and Zhang S. Self-assembly of surfactant-like peptides with variable glycine tails to form nanotubes and nanovesicles. *NanoLetters.* 2002; 2: 687–691.
21. Zhang S, Marini D, Hwang W, and Santoso S. Designing nanobiological materials through self-assembly of peptides and proteins. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2002; 6: 865–871.
22. Hwang W, Marini D, Kamm R, and Zhang S. Supramolecular structure of helical ribbons self-assembled from a beta-sheet peptide. *J. Chem. Phys.* 2003; 118: 389–397.
23. Semino CE, Merok JR, Crane G, Panagiotakos G, and Zhang S. A three-dimensional peptide scaffold culture system for enhanced hepatic stem cell differentiation. *Differentiation.* 2003; 71: 262–270.
24. Yamada T, Iwasaki Y, Tada H, Iwabuki H, Chuah MKL, VandenDriessche T, Fukuda H, Kondo A, Ueda M, Seno K, Fukuda H, Kondo A, Ueda M, Seno M, Tanizawa S, and Kuroda S. Nanoparticles for the delivery of genes and drugs to human hepatocytes. *Nat. Biotechnol.* 2003; 21: 885–890.
25. Kubo R. Electronic Properties of Metallic Fine Particles. *J. Phys. Soc. Jpn.* 1962; 17: 975.
26. Murray CB, Norris DJ, and Bawendi MG. Synthesis and characterization of nearly monodisperse CdE (E = S, Se, Te) semiconductor nanocrystallites. *J. Am. Chem Soc.* 1993; 115: 8706–8715.
27. Chan WCW and Nie S. Quantum dot bioconjugates for ultrasensitive nonisotopic detection. *Science.* 1998; 281: 2016–2018.
28. Hanaki K, Momo A, Oku T, Aomoto A, Nacosono S, Yamaguchi Y, and Yamamoto K. Semiconductor quantum dot/albumin complex is a long-life, highly photostable endosome marker. *B.B.R.C.* 2003; 302: 496–501.
29. Han MY, Gao X, Su JZ, and Nie S. Quantum dot-tagged microbeads for multiplexed optical coding of biomolecules. *Nat. Biotechnol.* 2001; 19: 631–635.
30. Nie S and Emory SR. Probing single molecules and single nanoparticles by surface-enhanced Raman scattering. *Science.* 1997; 275: 1102–1106.
31. Nie S, Chiu DT, and Zare RN. Probing individual molecules with confocal fluorescence microscopy. *Science.* 1994; 266: 1018–1021.
32. Hoshino K, Hanaki A, Suzuki K, and Yamamoto K. Applications of T lymphoma labeled with fluorescent quantum dots to cell tracing markers in mouse body. *B.B.R.C.* 2004; 314: 46–53.

33. Akerman ME, Chan WCW, Laakkonen P, Bhatia SN, and Ruoslahti E. Nanocrystal targeting in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99: 12617–12621.
34. Nakajima N, Nisshi C, Li FM, and Ikada Y. Photo-induced cytotoxicity of water-soluble fullerene, *Fullerene Sci. Technol.* 1996; 4: 1–19.
35. Sakai A, Yamakoshi Y, and Miyata N. Visible light irradiation of 60 fullerene causes killing and initiation of transformation in BALB/3T3 cells. *Fullerene Sci. Technol.* 1996; 7: 743–756.
36. Yang XL, Fan CH, and Zhu HS. Photo-induced cytotoxicity of malonic acid C-60 fullerene derivatives and its mechanism. *Toxicol. In Vitro.* 2002; 16: 41–46.
37. Chen HH, Yu C, Ueng, TH, Liang, CT, Chen B, Hong CC, Chiang, LY. Renal effects of water-soluble polyarylsulfonated C-60 in rats in an acute toxicity study. *Fullerene Sci. Technol.* 1996; 5: 1387–1396.
38. Chen HH, Yu C, Ueng, TH, Chen S, Chen BJ, Huang, KJ, Chaing, LY. Acute and subacute toxicity study of water-soluble polyarylsulfonated C60 in rats. *Toxicol. Pathol.* 1998; 26:1 143–151.
39. Shiohara A, Hoshino A, Hanaki K, Suzuki K, and Yamamoto K. On the cytotoxicity caused by quantum dots. *Microbiol. Immunol.* 2004; 48: 669–675.
40. Moriguchi T, Yano K, Hokari S, and Sonoda M. Effect of repeated application of C-60 combined with UVA radiation onto hairless mouse back skin. *Fullerene Sci. Technol.* 1999; 7: 195–209.
41. Rajagoparan P, Wudl F, Schinazi RF, and Boudinot FD. Pharmacokinetics of a water-soluble fullerene in rats. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996; 40: 2262–2265.