الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
الجامعة السورية الخاصة
كلية الصيدلة

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

بعنوان:

تقنيات النانو في الصيدلة: تصميم أنظمة توصيل دوائي مبتكرة

بإشراف:

أ. د. محمود الغفري

إعداد الطالبتان:

جولييت الجلاد مينيرفا سليمان

٢٠٢٤-٢٠٢٥

الفهرس

المقدمة ١
ناقلات النانو وتطبيقاتها ٣
بلورات النانو ٥
تصنيف الجسيمات النانوية ٧
أنواع الجسيمات النانوية ٩
الجسيمات النانوية العضوية ٩
الجسيمات النانوية غير العضوية ١٧
جزيئات النانو المركبة المتكاملة ٢٠
تحضير الجسيمات النانوية ٢١
توصيف الجسيمات النانوية ٢٤
تطبيقات الجسيمات النانوية ٢٨
الأدوية النانوية المعتمدة من قبل إدارة الغذاء والدواء FDA..... ٤٠
مزايا الجسيمات النانوية ٤٢
التحديات التي تواجه الصيغ النانوية ٤٣
إمكانات زيتا ٤٨
منظور مستقبلي ٥١
الخلاصة ٥٣
الحالة السريرية ٥٤
References ٦٢

.....

فهرس الجداول والأشكال

الشكل (١) تمثيل تخطيطي لبنية الجسيمات الشحمية.....١٠

الشكل (٢) هيكل الشجرة لجزيئات dendriners.....١٢

الشكل (٣) هيكل PNPs ١٤

الشكل (٤) هيكل SLNs ١٥

الشكل (٥) هيكل VNPs ١٥

الشكل (٦) الميكروبات البوليمرية ١٦

الشكل (٧) هيكل SWCNTs ١٨

الشكل (٨) هيكل MSNs ١٩

الجدول (١) أمثلة على الأدوية النانوية المعتمدة من قبل الغذاء والدواءFDA.....٤٠

المقدمة

- تتضمن تقنية النانو هندسة النظم الوظيفية على المستوى الجزيئي، تتميز هذه الأنظمة بميزات فيزيائية وبصرية وإلكترونية فريدة جذابة للتخصصات التي تتراوح من علم المواد إلى الطب الحيوي.
- يعد طب النانو أحد أكثر مجالات البحث نشاطاً في مجال تكنولوجيا النانو، حيث يستخدم تقنية النانو في التدخلات الطبية المحددة للغاية للوقاية من الأمراض وتشخيصها وعلاجها.
- إن الزيادة الكبيرة في أبحاث طب النانو خلال العقود القليلة الماضية تترجم الآن إلى جهود تسويق كبيرة في جميع أنحاء العالم، مع وجود العديد من المنتجات في السوق وعدد متزايد في التجارب والتطويرات، وحالياً تهيمن أنظمة توصيل الأدوية على الطب النانوي.
- كما يُعرَّف التعليق النانوي بأنه جزيئات دوائية صلبة للغاية، ثنائية الطور، متفرقة، صلبة للغاية في وسيلة مائية، حجمها أقل من ١ ميكرومتر، بدون أي مادة مصفوفة، مثبتة بواسطة المواد الخافضة للتوتر السطحي والبوليمرات، معدة بطرق مناسبة لتطبيقات توصيل الأدوية، من خلال طرق مختلفة للإعطاء مثل الطريق الفموي والموضعي وعن طريق الحقن والطريق العيني والرئوي.
- تتمثل مزايا معلقات النانو في تحسين ثُبات الدواء وإذابة الدواء وزيادة الفعالية العلاجية وتقليل السمية، حيث يتراوح متوسط حجم الجسيمات بين ٢٠٠ و ٦٠٠ نانومتر.
- تقع المواد النانوية في نطاق حجم مشابه للبروتينات والبنى الجزيئية الأخرى الموجودة داخل الخلايا الحية، وعلى هذا النحو تستعد المواد النانوية للاستفادة من الآليات الخلوية الموجودة لتسهيل توصيل الأدوية.

- تحتوي الجسيمات النانوية (NPs) التي تحتوي على أدوية مغلفة أو مشتتة أو ممتصة أو مقترنة على خصائص فريدة يمكن أن تؤدي إلى تحسين الأداء في مجموعة متنوعة من أشكال الجرعات وعند صياغتها بشكل صحيح، تكون جزيئات الدواء مقاومة للترسيب ويمكن أن يكون لها قابلية ذوبان عالية في التشبع، ففي تكنولوجيا النانو يتم الحفاظ على الدواء في الحالة البلورية المطلوبة مع تقليل حجم الجسيمات، مما يؤدي إلى زيادة معدل الذوبان وانحلال سريع، وتعزيز الالتصاق بالأسطح البيولوجية، وبالتالي توفير بداية سريعة للعمل العلاجي وتحسين التوافر البيولوجي.
- بالإضافة إلى ذلك فإن الغالبية العظمى من الجزيئات في البنية النانوية تتواجد على سطح الجسيم، مما يزيد من تحميل وتسليم الشحنات إلى الخلايا والأنسجة المستهدفة مثل الأدوية العلاجية والبروتينات وعديد النيوكليوتيدات.
- أثارت صياغة النانو اهتماماً شديداً على مدى العقود الماضية في مجال الطب، فمبدأ تطبيق الأدوية النانوية هو تغيير مركبات الدواء إلى جزيئات نانوية أي جسيمات متناهية الصغر مع الطبقة المحيطة وحجمها أقل من ١٠٠ نانومتر حيث تم وضع الأساس على الخصائص الفيزيوكيميائية واللون وما إلى ذلك.

إن متوسط حجم الجسيمات لتعليق النانو من ٢٠٠ إلى ٦٠٠ نانومتر:

وهي جزيئات نانوية تزيد من سرعة المحلول وذوبان التشبع بسبب تأثير ضغط البخار ويقلل أيضاً من مسافة الانتشار على سطح الدواء وبالتالي تؤدي الجسيمات النانوية إلى زيادة التركيز كما أدى التدرج إلى زيادة أكثر وضوحاً في سرعة الذوبان بالمقارنة مع منتج ميكروني.

ناقلات النانو وتطبيقاتها

- تمت تجربة العديد من الأشكال النانوية كنظم لتوصيل الأدوية، وتتنوع من المواد البيولوجية مثل الألبومين والجيلاتين والفوسفوليبيد للجسيمات الشحمية، إلى المواد الكيميائية مثل البوليمرات المختلفة ونقاط الطاقة النووية المحتوية على معادن صلبة.
- لا تعتبر اتحادات البوليمر والأدوية والتي لها تباين كبير في الحجم عادة على أنها NPs ومع ذلك نظراً لأنه لا يزال من الممكن التحكم في حجمها في حدود ١٠٠ نانومتر يتم تضمينها أيضاً في أنظمة التوصيل النانوي هذه.
- يمكن تصميم أنظمة التوصيل النانوية هذه بحيث يتم امتصاص الأدوية أو اقترانها على سطح الجسيمات أو تغليفها داخل البوليمر أو الدهون أو إذابتها داخل مصفوفة الجسيمات.
- نتيجة لذلك يمكن حماية الأدوية من بيئة حرجة أو يمكن إخفاء خصائصها الصيدلانية الحيوية غير المواتية واستبدالها بخصائص المواد النانوية.
- فضلاً عن ذلك يمكن أن تتراكم ناقلات النانو بشكل تفضيلي في مواقع الورم والالتهابات بفضل تأثير النفاذية والاحتفاظ المعزز (EPR).
- يتضمن تأثير EPR خصائص خاصة بالموقع ولا ترتبط بالأنسجة أو الأعضاء الطبيعية مما يؤدي إلى زيادة الاستهداف الانتقائي.

- وبناءً على هذه الخصائص توفر أنظمة توصيل العقاقير النانوية العديد من المزايا بما في ذلك:
  - بعض منصات توصيل الأدوية القائمة على تقنية النانو بما في ذلك البلورات النانوية، والجسيم الشحمي، والميسيل البوليمري، والجسيمات النانوية القائمة على البروتين، والمتشعب، والأنابيب النانوية الكربونية، ومقارن البوليمر والعقاقير.
  - تحسين استقرار الأدوية الكارهة للماء وجعلها مناسبة للإعطاء.
  - تحسين التوزيع الحيوي والحركية الدوائية مما يؤدي إلى تحسين الفعالية.
  - تقليل الآثار السلبية نتيجة التراكم في المواقع المستهدفة.
  - تقليل السمية باستخدام المواد النانوية الملائمة حيوياً.
- من خلال اعتماد تقنية النانو من المتوقع أن تؤثر التغييرات الأساسية في إنتاج الأدوية وتسليمها على ما يقرب من نصف إنتاج الأدوية في جميع أنحاء العالم في العقد المقبل وبإجمالي عائدات تصل إلى ٣٨٠ مليار دولار أمريكي تقريباً.

بلورات النانو

- واحدة من أكثر أدوات تكنولوجيا النانو وضوحاً وأهمية لتطوير المنتجات وهي فرصة تحويل الأدوية الحالية ذات القابلية المنخفضة للذوبان في الماء ومعدل الذوبان إلى مشتتات قابلة للذوبان في الماء بسهولة عن طريق تحويلها إلى أدوية نانوية وبعبارة أخرى يمكن صياغة الدواء نفسه على مقياس نانوي بحيث يمكنه أن يعمل "كحامل" خاص به.
- تمت دراسة العديد من الأساليب ولكن الاستراتيجية الأكثر عملية تتضمن تقليل حجم جسيم الدواء إلى نطاق نانومتر وتثبيت سطح الجسيم النانوي بطبقة من المواد غير الأيونية أو الجزيئات البوليمرية الكبيرة.
- فعن طريق تقليل حجم الجسيمات للمكون الصيدلاني النشط تزداد مساحة سطح الدواء بشكل كبير وبالتالي تحسين قابليته للذوبان والانحلال وبالتالي زيادة كل من تركيز البلازما الأقصى والمساحة، وبمجرد أن يتم تحجيم الدواء يمكن صياغته في أشكال جرعات مختلفة مثل الفموية والأنفية والحقنية
- قد يكون لهذه الأدوية البلورية النانوية مزايا تفوق الغرويات الرابطة (محاليل الميسيل) لأن مستوى الفاعل بالسطح لكل كمية من الدواء يمكن تصغيره إلى حد كبير، باستخدام الكمية الضرورية فقط لتثبيت السطح البيني السائل والصلب.
- علاوة على ذلك أظهرت الدراسات الحديثة أنه يمكن التخلص من العوامل الخارجية مثل المواد الخافضة للتوتر السطحي لتوصيل الأدوية النانوية.

- وتم تطوير طريقة مؤخراً لإيصال دواء مضاد للسرطان ومقاوم للماء ومضاد للسرطان في شكله النقي باستخدام البلورات النانوية، كما تم توليفها بطريقة إعادة الترسيب، وكانت البلورات النانوية الناتجة عن الدواء مستقرة في الشُتات المائي دون الحاجة إلى أي عامل استقرار إضافي.
- هذه البلورات النانوية موحدة في توزيع الحجم بمتوسط قطر يبلغ ١١٠ نانومتر وتم تناول هذه البلورات النانوية بكفاءة بواسطة الخلايا السرطانية في المختبر، وأدى تشعيع هذه الخلايا بالضوء المرئي (٦٦٥ نانومتر) إلى موت الخلايا بشكل كبير.
- أظهرت دراسة عقار البلورات النانوية أيضاً فعالية كبيرة مقارنة بنظام التوصيل التقليدي القائم على الفاعل بالسطح.
- فتوضح هذه النتائج إمكانات البلورات النانوية الدوائية النقية في العلاج الضوئي الديناميكي وتم بالفعل تسويق عدد من الأدوية المعروفة باستخدام نهج البلورات النانوية.

تصنيف الجسيمات النانوية

هناك طرق مختلفة لتصنيف المواد النانوية يتم تصنيف الجسيمات النانوية على أساس أحادي وثنائي وثلاثي الأبعاد.

الجسيمات النانوية ذات البعد الواحد:

- ✓ تم استخدام نظام أحادي الأبعاد مثل الأغشية الرقيقة أو الأسطح المصنعة لعقود في الإلكترونيات والكيمياء والهندسة.
- ✓ أصبح إنتاج الأغشية الرقيقة (أحجام ١-١٠٠ نانومتر) أو أحادية الطبقة الآن مكاناً شائعاً في مجال الخلايا أو التحفيز.
- ✓ تستخدم هذه الأغشية الرقيقة في تطبيقات تكنولوجية مختلفة بما في ذلك أنظمة تخزين المعلومات وأجهزة الاستشعار الكيميائية والبيولوجية وأنظمة الألياف الضوئية والجهاز البصري الممغنط.

الجسيمات النانوية ثنائية الأبعاد:

الأنابيب النانوية الكربونية (CNTs):

- ✓ الأنابيب النانوية الكربونية عبارة عن شبكة سداسية من ذرات الكربون، يبلغ قطرها ١ نانومتر وطولها ١٠٠ نانومتر، كطبقة من الجرافيت ملفوفة في أسطوانة.

تتألف الأنابيب النانوية الكربونية من نوعين، الأنابيب النانوية الكربونية أحادية الجدار (SWCNTs) والأنابيب النانوية الكربونية متعددة الجدران (MWCNTs)، والأبعاد الصغيرة للأنابيب النانوية الكربونية جنباً إلى جنب مع خواصها الفيزيائية والميكانيكية والكهربائية الرائعة تجعلها مواد فريدة، كما إنها تعرض خصائص معدنية أو شبه توصيلية.

إن الكثافة الحالية التي يمكن أن تحملها الأنابيب النانوية عالية للغاية ويمكن أن تصل إلى مليار أمبير لكل متر مربع مما يجعلها موصلاً فائقاً. فالقوة الميكانيكية لأنابيب الكربون النانوية أكبر بستين مرة من أفضل أنواع الفولاذ.

تتمتع الأنابيب النانوية الكربونية بقدرة كبيرة على الامتصاص الجزيئي وتوفر تكويناً ثلاثي الأبعاد علاوة على ذلك فهي مستقرة جدا كيميائياً.

جسيمات نانوية ثلاثية الأبعاد:

الفوليرينات (الكربون ٦٠):

- ✓ الفوليرين عبارة عن أقفاص كروية تحتوي على ٢٨ إلى أكثر من ١٠٠ ذرة كربون، تحتوي على C60، هذه كرة مجوفة مكونة من خماسيات كربونية وسداسية مترابطة تشبه كرة القدم.
- ✓ الفوليرين هي فئة من المواد تعرض خصائص فيزيائية فريدة، يمكن أن تتعرض لضغط شديد وتستعيد شكلها الأصلي عند تحرير الضغط، لا تتحد هذه الجزيئات مع بعضها البعض مما يمنحها إمكانية كبيرة للتطبيق كمواد تشحيم.
- ✓ لها خصائص كهربائية مثيرة للاهتمام وقد اقترح استخدامها في المجال الإلكتروني بدءاً من تخزين البيانات إلى إنتاج الخلايا.
- ✓ تقدم الفوليرين تطبيقات محتملة في المنطقة الغنية بالإلكترونيات النانوية. نظراً لأن الفوليرينات عبارة عن هياكل فارغة ذات أبعاد مشابهة للعديد من الجزيئات الناشطة البيولوجية فيمكن ملؤها بمواد مختلفة وإيجاد تطبيقات طبية محتملة.

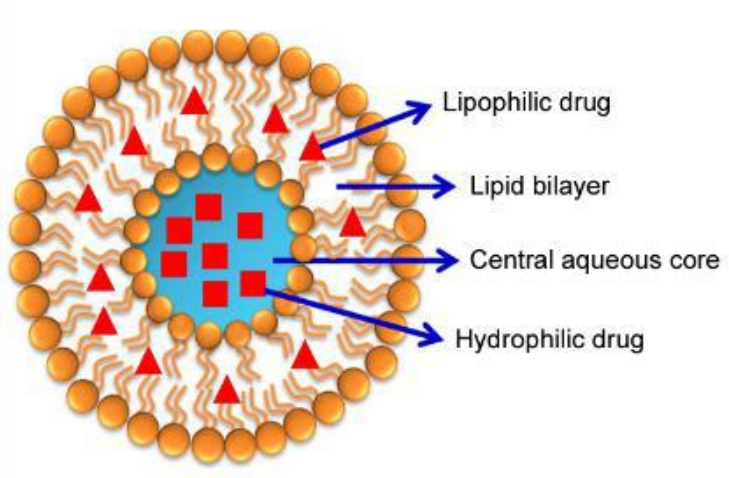
أنواع الجسيمات النانوية

A. الجسيمات النانوية العضوية

a) **الجسيمات الشحمية :**

- ✓ أظهرت الجسيمات الشحمية في توصيل الدواء خصائص حركية دوائية متغيرة بشكل ملحوظ مقارنة بالدواء الحر في المحلول.
- ✓ الجسيمات الشحمية عبارة عن حويصلة كروية تتكون من الدهون الفوسفورية أو المنشطات التي لها نواة مائية محاط بطبقة ثنائية من الدهون ويمكن أن يختلف حجمها من ٥٠ نانومتر إلى عدة ميكرومتر ولها مجموعة غشائية أحادية أو متعددة تتكون من دهون طبيعية أو صناعية.
- ✓ تسمى تلك التي تحتوي على طبقة واحدة على أنها صغيرة أحادية الطبقة أو أحادية الطبقة كبيرة بناءً على حجمها، وفي حالة وجود أكثر من طبقة ثنائية واحدة فإنها تسمى حويصلات متعددة الطبقات.
- ✓ تتميز الجسيمات الشحمية بخصائص بيولوجية جذابة، بما في ذلك التوافق الحيوي العام، وقابلية التحلل البيولوجي وعزل الأدوية عن البيئة المحيطة والقدرة على الإيقاع بكل من الأدوية المحبة للماء والكارهة للماء من خلال إضافة عوامل إلى الغشاء الدهني، أو تغيير كيمياء السطح، ويمكن ضبط خصائص الجسيمات الشحمية مثل الحجم وشحنة السطح والوظيفة بسهولة.

- ✓ يمكن تحقيق تفاعل الجسيمات الشحمية مع الخلايا عن طريق الامتصاص والانصهار ونقل الدهون.
- ✓ الأدوية المستخدمة في تركيبات الليبوزومات كالأدوية المضادة للسرطان كالدوكسوروبيسين وهو يستخدم على نطاق واسع لعلاج أنواع مختلفة من الأورام، فهو مركب شديد السمية لا يؤثر على أنسجة الورم فحسب بل يؤثر أيضاً على القلب والكلى وهي حقيقة تحد من تطبيقاته العلاجية.
- ✓ ومع ذلك فإن تطوير دوكسوروبيسين المغلق في الجسيمات الشحمية بلغ ذروته في نظام توصيل الأدوية الطبية النانوية المعتمدة، وأدت هذه التركيبة الجديدة من الليبوزومات إلى تقليل توصيل دوكسوروبيسين إلى القلب والجهاز الكلوي مع زيادة التراكم في أنسجة الورم من خلال تأثير EPR.
- ✓ علاوة على ذلك يجري حالياً التحقيق في عدد من الأدوية الدهنية بما في ذلك العوامل المضادة للسرطان مثل كامبتوثيسين وباكليتاكسيل (PTX)، والناقلات العصبية، والمضادات الحيوية مثل فانكومايسين وأميكاسين، ومضادات الالتهاب والروماتيزم.

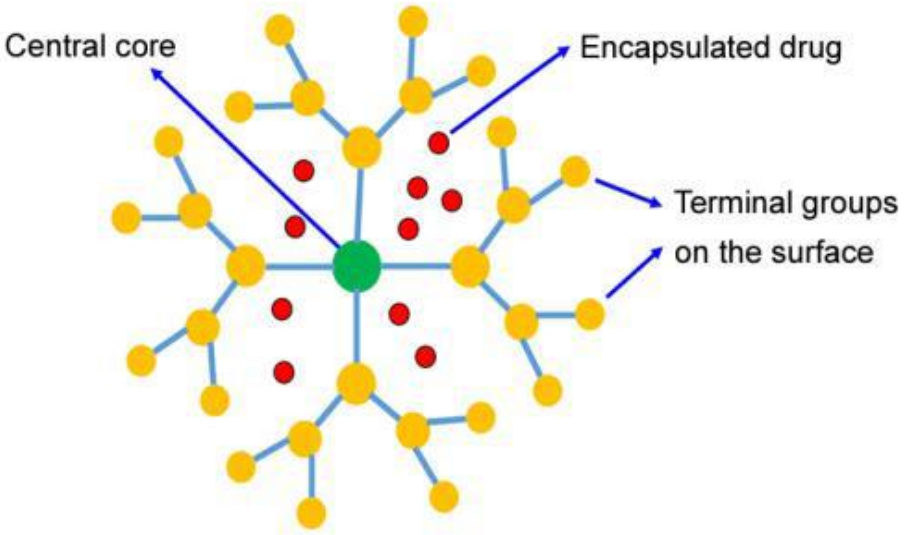


الشكل ١: تمثيل تخطيطي لبنية الجسيمات الشحمية.

b) Dendrimers :

- ✓ عبارة عن جزيئات كبيرة اصطناعية متفرعة تشكل بنية شبيهة بالأشجار، على عكس معظم البوليمرات الخطية يمكن التحكم بدقة في التركيب الكيميائي والوزن الجزيئي للتشعبات؛ ومن ثم فمن السهل نسبياً التنبؤ بتوافقها الحيوي وحرائكها الدوائية.
- ✓ كما أن المتشعبات متجانسة للغاية مع شُتاتات متعددة منخفضة للغاية وعادة ما يتم إنشاؤها بأبعاد نمت بشكل متزايد في خطوات نانومترية تقريبية من ١ إلى أكثر من ١٠ نانومتر.
- ✓ تسمح هياكلها الكروية ووجود تجاويف داخلية بتغليف الأدوية داخل الجزيء الضخم وتستخدم لتوفير إطلاق متحكم به من اللب الداخلي.
- ✓ على الرغم من أن الحجم الصغير (حتى ١٠ نانومتر) للتشعبات يحد من دمج الأدوية على نطاق واسع، فإن طبيعتها المتفرعة تسمح بتحميل الدواء على السطح الخارجي للهيكل عبر الارتباط التساهمي أو التفاعلات الكهروستاتيكية، ويمكن تصنيع المتشعبات من خلال مقاربات متباينة أو متقاربة.
- ✓ وفي النهج المتشعب يتم تصنيع المتغصنات من اللب وبُنيت بشكل أكبر إلى طبقات أخرى. ومع ذلك توفر هذه الطريقة عائداً منخفضاً لأن التفاعلات التي تحدث يجب إجراؤها على جزيء واحد يعالج عدداً كبيراً من مواقع التفاعل المكافئة.
- ✓ بالإضافة إلى ذلك هناك حاجة إلى كمية كبيرة من الكواشف للمراحل الأخيرة من التوليف مما يؤدي إلى تعقيد التنقية، وبالنسبة للطريقة المتقاربة يبدأ التوليف عند محيط جزيئات dendrimer ويتوقف عند اللب.
- ✓ يمكن استخدام جزيئات الأدوية المرتبطة بالمتغصنات في علاج السرطان، وتعزيز قابلية الذوبان والنفاذية للأدوية والتوصيل داخل الخلايا.
- ✓ يمكن تغليف بعض الأدوية مادياً داخل شبكة متغصنة أو تكوين روابط (إما تساهمياً أو غير تساهمي) على سطح الغشاء.

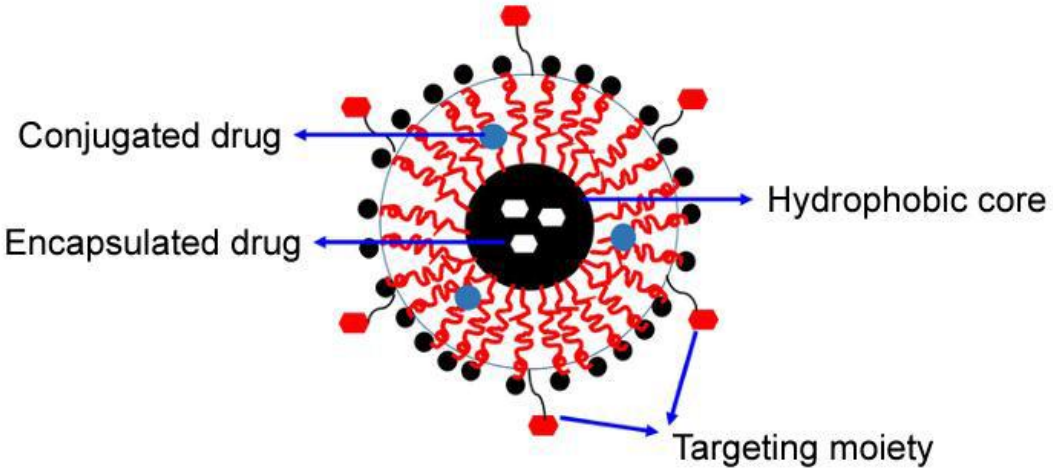
- ✓ علاوة على ذلك يمكن أن يؤدي تفعيل السطح المتشقق باستخدام روابط محددة إلى تعزيز الاستهداف المحتمل، على سبيل المثال أبلغت Myc عن اتحاد متقارن متعدد الأميدامين يحتوي على FA كعامل استهداف والميثوتروكسات كعامل علاجي، تم اختبار السمية الخلوية والنوعية مع كل من الخلايا التي تعبر عن مستقبلات FA وخلايا غير معبرة.
- ✓ أظهرت كل من النتائج للدراسات في المختبر وعلى الخلايا الحية أن اقتران المتشقق كان ساماً للخلايا وبشكل تفضيلي للخلايا المستهدفة. ومع ذلك فإن سمية dendrimer والمناعة هي الشواغل الرئيسية عند تطبيقها لتوصيل الدواء نظراً لأن التجربة السريرية مع المتغصنات كانت محدودة حتى الآن فمن الصعب معرفة ما إذا كانت المتغصنات "آمنة" أو "سامة" في جوهرها.



الشكل ٢: هيكل الشجرة لجزيئات dendriner.

c) **الجسيمات النانوية البوليمرية PNPs:**

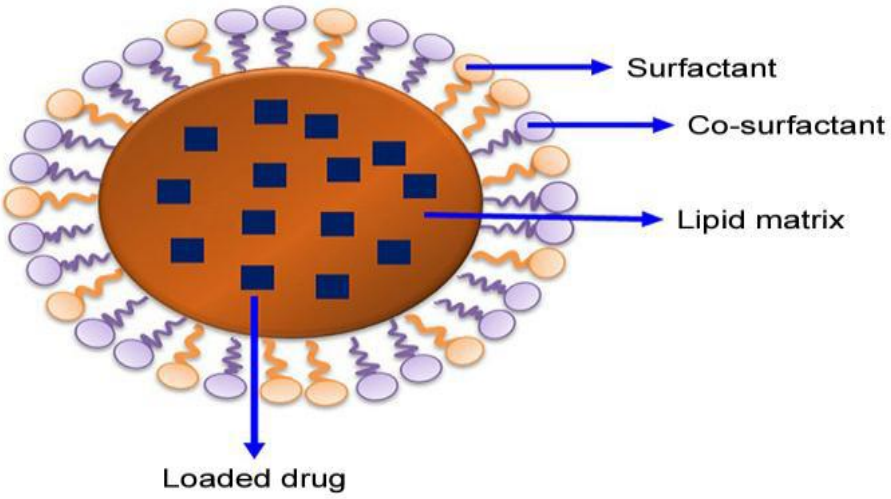
- ✓ هي جزيئات غروانية صلبة تتكون من بوليمرات قابلة للتحلل، يمكن تصنيف ناقلات النانو البوليمرية بناءً على ثلاث آليات لتضمين الأدوية،
  - الأول يشمل الحاملات البوليمرية التي تستخدم الكيمياء التساهمية لاقتران الأدوية المباشر (البوليمرات الخطية).
  - تتضمن المجموعة الثانية التفاعلات الكارهة للماء بين الأدوية وحاملات النانو (المذيلات البوليمرية من البوليمرات المشتركة للكتل البرمائية).
  - تشتمل ناقلات النانو البوليمرية في المجموعة الثالثة على الهلاميات المائية والتي توفر مستودعاً مملوءاً بالماء لتغليف الأدوية المحبة للماء.
- ✓ تم تطوير عدد من الطرق لإعداد PNPs اعتماداً على التركيب والخصائص المرغوبة لـ PNPs، يمكن تصنيف الطريقة بسهولة إلى فئتين وهما شُتات البوليمرات المنفذة والبلمرة المباشرة للمونومرات.
- ✓ تتضمن الطريقة التي تتضمن شُتات البوليمرات التي تم إجراؤها تبخير المذيب، والتمليح، والغسيل بالترسيب النانوي وتقنية السوائل فوق الحرجة.
- ✓ يجب أن تكون هذه البوليمرات القابلة للتحلل الحيوي مستقرة في الدم وغير سامة وغير مولدة للتخثر كالدواء الذي يتم إطلاقه عن طريق الامتصاص أو الانتشار أو تآكل الجسيمات النانوية في الأنسجة المستهدفة كالكاربوبلاستين.



الشكل ٣: هيكل PNPs.

d) **جزيئات النانو الصلبة للدهون :**

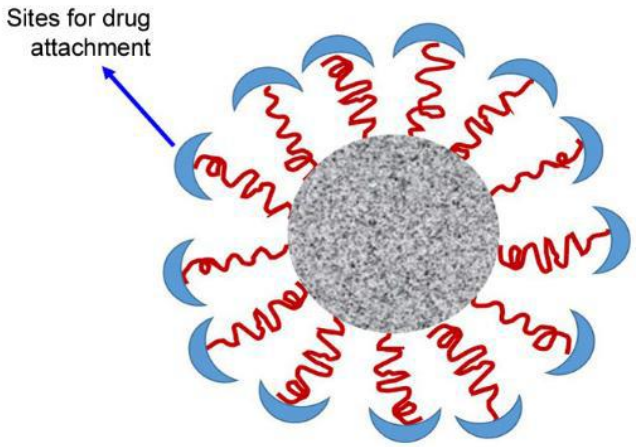
- ✓ مادة حاملة للعقاقير الغروية يتم تحضيرها عن طريق تشتيت الدهون الصلبة الذائبة في الماء حيث تستخدم المستحلبات لتثبيت الشُتات.
- ✓ الطرق المستخدمة لتحضيره هي التجانس عالي الضغط والاستحلاب المجهري SLNs فبها مصفوفة دهنية عالية للدهون للأدوية التي سيتم تفريقها أو إذابتها فهو مشابه لمستحلب النانو ولكن الاختلاف الوحيد هو أن الدهون الصلبة في درجة حرارة الغرفة تستخدم في SLNs حيث تكون الدهون السائلة في مستحلبات النانو.
- ✓ تسجل SLNs أفضل في توصيل الأدوية الخاضعة للرقابة ونقص السمية الحيوية والتوافر البيولوجي المحسن للأدوية ضعيفة الذوبان في الماء.
- ✓ يمكن أن يكون الدواء إما مشتتاً بشكل متجانس في مصفوفة دهنية من SLNs مدمجاً في غلاف اللب الدهني المحيط أو مدمجة في القلب محاطة بقشرة دهنية، فال SLNs هي منصة طبيعية للأدوية المضادة للسرطان وهي docetaxei و doxorubicin و paclitaxel و methotrixate و 5-flurouracil.



الشكل ٤: هيكل SLNs.

e) **الجسيمات النانوية القائمة على الفيروسات:**

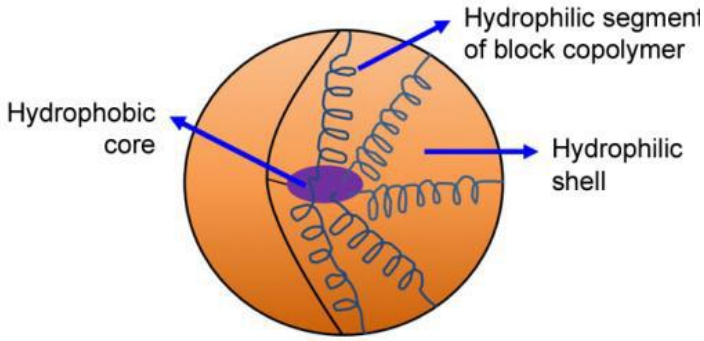
- ✓ هي فيروسات مثل الجسيمات النانوية، أقفاص بروتينية قوية مجمعة ذاتياً لها بنية نانوية موحدة، يتم تضمين VNPs في العلاج الجيني لتوصيل الأدوية والتلقيح والتصوير والاستهداف فهو يوفر ميزات جذابة مثل التوحيد المورفولوجي، والتوافق الحيوي، وسهولة تكوين السطح وتوافره.
- ✓ يتم الحصول على VNPs من فيروس النبات، وفيروس البقع، وفيروس فسيفساء اللوبيا، وفيروس موزاييك التبغ، وفيروسات الحشرات وما إلى ذلك من أجل إيصال الدواء، يمكن إما أن يكون محاصراً جسدياً أو مرتبطاً كيميائياً بـ VNPs.



الشكل ٥: هيكل VNPs.

f) **الخلايا البوليمرية :**

- ✓ الجسيمات النانوية عبارة عن جسيمات نانوية غروية تتكون من تجميع بوليمرات مشتركة ثنائية أو ثلاثية الكتلة في وسط مائي.
- ✓ تشكل المادة المحبة للماء القشرة وتشكل المواد الكارهة للماء جوهر PM وتسمح نواة PM بحبس الأدوية الكارهة للماء والتحكم في إطلاق الدواء بينما تعمل القشرة المحبة للماء على استقرار اللب وتعزيز القابلية للذوبان.
- ✓ يمكن تحميل الدواء عن طريق محتوى مادي أو مرفق كيميائي، وطرق التحضير هي بالغسيل وطريقة تبخير المذيبات.



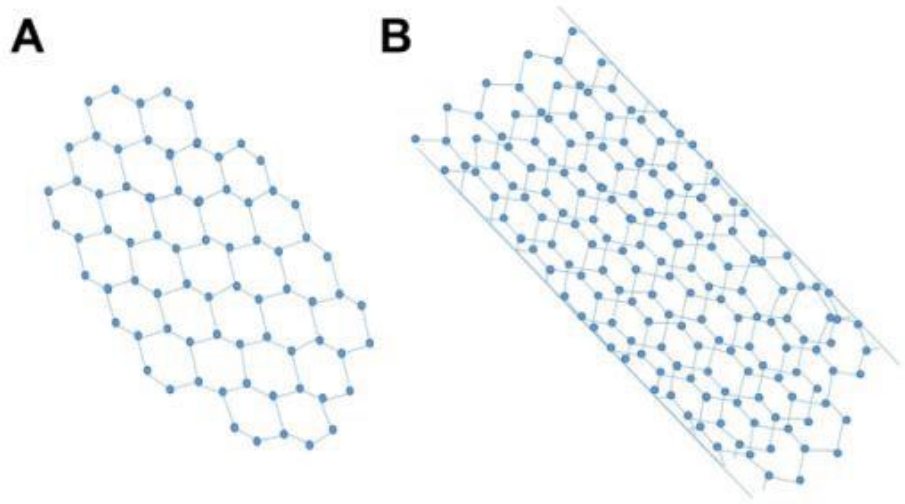
الشكل ٦: الميكروبات البوليمرية.

B. الجسيمات النانوية غير العضوية

a) الأنابيب النانوية الكربونية:

- ✓ الأنابيب النانوية الكربونية عبارة عن أنبوب نانوي مجوف مثل تجميعات ذرة الكربون جذبت المواد النانوية القائمة على الكربون اهتماماً خاصاً لأنها يمكن أن تكون وظيفية على السطح لتطعيم الأحماض النووية والببتيدات والبروتينات.
- ✓ تمت دراسة الأنابيب النانوية الكربونية (CNTs) والفوليرين والألماس النانوي على نطاق واسع لتطبيقات توصيل الدواء.
- ✓ الحجم والهندسة وخصائص السطح للأنابيب النانوية أحادية الجدار (SWNTs) والأنابيب النانوية متعددة الجدران والفوليرين C60 تجعلها جذابة للاستخدام من قبل شركات الأدوية، فعلى سبيل المثال أظهرت SWNTs المقترنة بـ PTX نتائج واعدة في الجسم الحي لمعالجة السرطان.
- ✓ يوفر تسليم SWNT لـ PTX فعالية علاجية محسنة بشكل ملحوظ على التجارب السريرية التابعة لشركة (Myers Squibb–Bristol)، كما يتضح من قدرته على إبطاء نمو الورم بجرعة منخفضة من PTX.
- ✓ ومع ذلك يبدو أن العيب الأساسي للمواد النانوية القائمة على الكربون هو سميتها، حيث أظهرت التجارب أن الأنابيب النانوية الكربونية يمكن أن تؤدي إلى تثبيط تكاثر الخلايا والتموت، على الرغم من أنها أقل سمية من ألياف الكربون و NPs، إلا أن سمية الأنابيب النانوية الكربونية تزداد بشكل كبير عند وجود مجموعات الكربونيل و / أو الكربوكسيل و / أو الهيدروكسيل الوظيفية على سطحها.
- ✓ بسبب السمية المبلغ عنها لأنابيب الكربون النانوية، لا تزال الدراسات التي تتضمن تطبيقها لتوصيل الدواء جارية.
- ✓ فمن أجل تعزيز استخدام الأنابيب النانوية الكربونية لتوصيل الدواء، قام الباحثون بتعديل وظيفة سطحها، مما يجعلها حميدة، لكن لسوء الحظ فإن المخاوف من أن الأنابيب النانوية الكربونية الوظيفية قد تعود إلى الحالة السامة إذا كانت انفصال المجموعة الوظيفية قد حدت من السعي لاستخدام هذه الأنابيب النانوية الكربونية المعدلة للتطبيقات الطبية الحيوية.

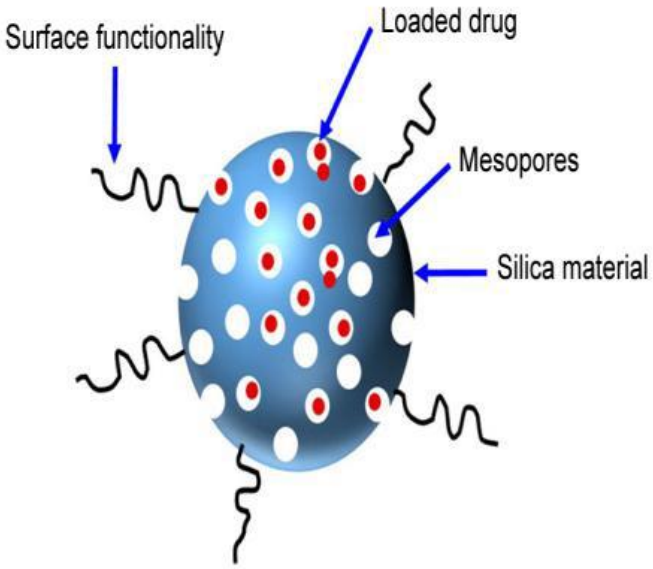
- ✓ وكما تم الإبلاغ عن سمية أشكال أخرى من مركبات الكربون النانوية.
- ✓ فأظهرت إحدى الدراسات التي أجريت على الخلايا السرطانية في الرئة البشرية أن NPs الكربونية أكثر سمية من الأنابيب النانوية متعددة الجدران والألياف النانوية الكربونية، نظراً للأدلة المتزايدة التي تثبت سمية الكربون النيتروجين، فقد انخفض الحماس لتطوير كربونات الكربون الصافية لتوصيل الأدوية بشكل ملحوظ في السنوات الأخيرة.



الشكل ٧: هيكل SWCNTs.

b) جزيئات السيليكا النانوية :

- ✓ إن النيوكلوتايد (SNPs) متوافقة حيوياً مع مجموعة متنوعة من التشخيصات والتطبيقات العلاجية وتصنف هذه على أنها xerogel و mesoporous.
- ✓ السيليكا ميسوبوروس قادرة على استضافة كمية كبيرة من الأدوية بفضل تركيبتها الشبيهة بمشط العسل مع مئات الجراثيم، كما أنها توفر سهولة التشغيل السطحي لتسليم الأدوية الخاضعة للرقابة والموجهة.
- ✓ SNPs قابلة للتطبيق في مجال الطب الحيوي بالعمل كحامل فعال للأدوية بما في ذلك كامبتوثيسين، باكليتاكسيل، ميثوتريكسات.



الشكل ٨: هيكل MSNs.

جزيئات النانو المركبة المتكاملة

- ✓ تم تطوير مجموعة متنوعة من الجسيمات النانوية لمجموعة واسعة من التطبيقات، ولكل من هذه التطبيقات مزايا وقيود فريدة فمن خلال الجمع بين الوظيفة المحددة لكل مادة يمكن تصنيع مواد مركبة نانوية هجينة جديدة.
- ✓ على سبيل المثال الجسيمات الشحمية و NPs البوليمرية هما أكثر منصات توصيل الأدوية التي تمت دراستها على نطاق واسع، وقد بذلت محاولات للجمع بين مزايا كلا النظامين.
- ✓ أبلغت دراسة حديثة عن استخدام الخلايا النانوية المكونة من NPs النووي (اللاكتيك– حمض الجليكوليك المشترك) داخل غلاف فوسفوليبيد خارج النواة من أجل الاستهداف الزمني للخلايا السرطانية والأوعية الدموية الجديدة.
- ✓ علاوة على ذلك يتم تغليف الجسيمات الشحمية بشكل روتيني ببوليمر محب للماء، مثل PEG أو بولي (أكسيد الإيثيلين) لتحسين وقت الدورة الدموية في الجسم الحي، وهو مثال آخر على مركب بوليميري وبالمثل، فإن التشعبات الشحمية المحبوسة، وهي مزيج من الجسيمات الشحمية والتشعبات في تركيبة واحدة، أدى إلى زيادة تحميل الدواء وإطلاق أبطأ للدواء من المركب، مقارنة مع الجسيمات الشحمية النقية.
- ✓ صيغة أخرى من LipoMag، والتي تتكون من قلب بلوري مغناطيسي مغلف بحمض الأوليك وقشرة دهنية كاتيونية، تم توجيهها مغناطيسياً لتوصيل الجينات وإسكاتها في الخلايا والأورام في الفئران.

تحضير الجسيمات النانوية

يعتمد اختيار الطريقة المناسبة لتحضير الجسيمات النانوية على الخصائص الفيزيائية والكيميائية للبوليمر والدواء المراد تحميله، تتضمن طرق التصنيع الأولية للجسيمات النانوية من البوليمر المُشكل مسبقاً ما يلي:

طريقة تبخير المستحلب والمذيبات:

- هذه واحدة من أكثر الطرق استخداماً لتحضير الجسيمات النانوية حيث يتضمن تبخر المذيبات والاستحلاب خطوتين.
- تتطلب الخطوة الأولى استحلاب محلول البوليمر إلى طور مائي.
- أثناء الخطوة الثانية، يتم تبخير مذيب البوليمر، مما يؤدي إلى ترسيب البوليمر على هيئة أغلفة نانوية، يتم جمع جزيئات النانو عن طريق التنبيذ الفائق وغسلها بالماء المقطر لإزالة بقايا المثبت أو أي جزيئات حرة وتجفيفها للتخزين ويُعرف تعديل هذه الطريقة باسم الاستحلاب عالي الضغط وطريقة تبخير المذيبات.
- تتضمن هذه الطريقة تحضير مستحلب يخضع بعد ذلك للتجانس تحت ضغط عالٍ متبوعاً عن طريق التقليب الكلي لإزالة المذيب العضوي، ويمكن التحكم في الحجم عن طريق ضبط معدل التحريك ونوع ومقدار عامل التشتيت ولزوجة المراحل العضوية والمائية ودرجة الحرارة.
- ومع ذلك يمكن تطبيق هذه الطريقة على الأدوية القابلة للذوبان في الدهون ويتم فرض قيود من خلال قضية زيادة الحجم، البوليمرات المستخدمة في هذه الطريقة هي PLA، PLGA، EC، أسيتات السليلوز الفثالات، Poly (δ–كابرولاكتون) /PCL، بولي (β– هيدروكسي بوتيرات) PHB.

طريقة الاستحلاب المزدوج والتبخر:

- طريقة المستحلب والتبخر تعاني من الانحصار المحدود والضعيف للأدوية المحبة للماء، لذلك يتم استخدام تقنية المستحلب المزدوج لتغليف الدواء المحب للماء، والتي تتضمن إضافة محاليل دوائية مائية إلى محلول بوليمر عضوي تحت التحريك القوي لتكوين مستحلبات بدون زيت/ماء(w/o). يضاف هذا المستحلب w / o إلى الطور المائي الثاني مع التقليب المستمر لتشكيل مستحلب w / o / w.
- يتعرض المستحلب بعد ذلك لإزالة المذيبات عن طريق التبخر ويمكن عزل جزيئات النانو بواسطة الطرد المركزي بالسرعة العالية ويجب غسل الجسيمات النانوية المتكونة جيداً قبل التجفيف بالتجميد.

- في هذه الطريقة تكون كمية الدواء المحب للماء المراد دمجها وتركيز المثبت المستخدم، وتركيز البوليمر، وحجم الطور المائي هي المتغيرات التي تؤثر على توصيف الجسيمات النانوية.

طريقة التمليح:

- تعتمد طريقة التمليح على أساس فصل مذيب قابل للامتزاج بالماء عن محلول مائي عبر تأثير التمليح.
- يتم إذابة البوليمر والدواء مبدئياً في مذيب يتم استحلابه لاحقاً في هلام مائي يحتوي على عامل التمليح (إلكتروليتات، مثل كلوريد المغنيسيوم وكلوريد الكالسيوم، أو إلكتروليتات مثل السكروز) ومثبت غرواني مثل بولي فينيل بيروليدون أو هيدروكسي إيثيل سلولوز.
- يتم تخفيف مستحلب الزيت / الماء هذا بكمية كافية من الماء أو محلول مائي لتعزيز انتشار المذيب في الطور المائي وبالتالي تحفيز تكوين الأغلفة النانوية.
- يمكن أن تتنوع العديد من معاملات التصنيع بما في ذلك معدل التحريك، ونسبة الطور الداخلي / الخارجي، وتركيز البوليمرات في الطور العضوي، ونوع تركيز الإلكتروليت، ونوع المثبت في الطور المائي.
- يؤدي تحضير أحماض PLA و Poly acrylic meth و Ethyl cellulose nanospheres إلى كفاءة عالية ويمكن توسيع نطاقها بسهولة.
- لا يتطلب التمليح زيادة في درجة الحرارة، وبالتالي قد يكون مفيداً عند الحاجة إلى معالجة المواد الحساسة للحرارة، وأكبر عيوبه هي التطبيق الحصري للعقار المحب للدهون وخطوات غسل الجسيمات النانوية الشاملة.

المستحلبات – طريقة الانتشار:

- هذه طريقة أخرى مستخدمة على نطاق واسع للتحضير الجسيمات النانوية، حيث يذوب البوليمر المغلف جزئياً بـمذيب قابل للامتزاج بالماء (مثل كربونات البروبيلين والبنزيل الكحول)، والمشبعة بالماء للضمان الأولي للتوازن الديناميكي الحراري للسوائل.
- وفي وقت لاحق يتم استحلاب طور المذيب المشبع بالماء البوليمر في محلول مائي يحتوي على عامل استقرار، مما يؤدي إلى انتشار المذيب إلى الطبقة الخارجية وتشكيل الأغلفة النانوية أو الكبسولات النانوية، حسب نسبة الزيت إلى البوليمر.
- أخيراً يتم التخلص من المذيب بالتبخير أو الترشيح حسب درجة غليانه.

- تقدم هذه التقنية العديد من المزايا مثل كفاءات التغليف العالية (بشكل عام ٧٠٪)، لا حاجة للتجانس، قابلية استنساخ عالية من الدُفعة إلى الدُفعة، سهولة التوسع، البساطة، وتوزيع الحجم الضيق.
- العيوب هي كميات كبيرة من الماء للتخلص من المعلق و تسرب الدواء القابل للذوبان في الماء إلى المشبع المائي بالطبقة الخارجية أثناء الاستحلاب، وتقليل كفاءة التغليف.
- تم إنتاج العديد من الجسيمات النانوية المحملة بالأدوية بواسطة هذه التقنية، بما في ذلك الميزوتيترا. (هيدروكسي فينيل) بورفيرين محمل بجزيئات نانو PLGA(p-THPP) جسيمات نانوية PLGA محملة بالدوكسوروبيسين، والسيكلوسبورين (cy-A)؛ غليكونات الصوديوم المحملة بالجسيمات النانوية.

طريقة إزاحة المذيبات / الترسيب:

- تتضمن إزاحة المذيب بترسيب بوليمر مُشكل مسبقاً من محلول عضوي وانتشار المذيب العضوي في الوسط المائي في وجود أو عدم وجود الفاعل بالسطح.
- يتم إذابة البوليمرات والعقاقير و / أو الفاعل بالسطح المحبة للدهون في مذيب قابل للامتزاج بالماء شبه قطبي مثل الأسيتون أو الإيثانول، ثم يُسكب المحلول أو يُحقن في محلول مائي يحتوي على مثبت تحت التقليب المغناطيسي، تتشكل الجسيمات النانوية على الفور عن طريق الانتشار السريع للمذيب، ثم يتم إزالة المذيب من المعلقات تحت ضغط منخفض.
- تؤثر معدلات إضافة الطور العضوي إلى الطور المائي على حجم الجسيمات وقد لوحظ أن انخفاض حجم كل من الجسيمات وانحباس الدواء يحدث مع زيادة معدل خلط المرحلتين، فطريقة الترسيب بالنانو مناسبة تماماً لمعظم الأدوية ضعيفة الذوبان.
- يتم التحكم في الغلاف النانوي وإطلاق الدواء والمحصول بشكل فعال عن طريق ضبط معاملات التحضير، ووجد أن ضبط تركيز البوليمر في الطور العضوي مفيد في إنتاج أغلفة نانوية أصغر حجماً من خلال نطاق محدود من نسبة البوليمر إلى الدواء.

توصيف الجسيمات النانوية

- تتميز الجسيمات النانوية عموماً بحجمها وشكلها وشحنتها السطحية، تقاس باستخدام تقنيات مجهرية متقدمة مثل الفحص المجهري الإلكتروني (SEM)، والمجهر الإلكتروني للإرسال (TEM) ومجهر القوة الذرية (AFM).
- يؤثر متوسط قطر الجسيمات وتوزيع حجمها وشحنتها على الاستقرار المادي والتوزيع في الجسم الحي للجسيمات النانوية.
- كما تعد تقنيات المجهر الإلكتروني مفيدة جداً في التحقق من الشكل العام للجسيمات النانوية البوليمرية، والتي قد تحدد سميتها، تؤثر الشحنة السطحية للجسيمات النانوية على الاستقرار المادي وتشتت البوليمر بالإضافة إلى أدائها في الجسم الحي.

حجم الجسيمات:

- يعد توزع حجم الجسيمات وتشكلها من أهم عوامل توصيف الجسيمات النانوية.
- يتم قياس الشكل والحجم بالمجهر الإلكتروني، فالتطبيق الرئيسي للجسيمات النانوية هو في إطلاق الأدوية واستهداف الأدوية، فقد وجد أن حجم الجسيمات يؤثر على إطلاق الدواء.
- توفر الجسيمات الأصغر مساحة سطح أكبرو نتيجة لذلك سيتعرض معظم الدواء الذي تم تحميله عليها لسطح الجسيمات مما يؤدي إلى إطلاق الدواء بسرعة.
- على العكس من ذلك تنتشر الأدوية ببطء داخل جزيئات أكبر ويظهر ذلك كعيب يجعل الجسيمات الأصغر تميل إلى التجمع أثناء تخزين ونقل شُتات الجسيمات النانوية، وكحل وسط بين الحجم الصغير والثبات الأقصى للجسيمات النانوية.
- يمكن أن يتأثر تحلل البوليمر أيضاً بحجم الجسيمات، فعلى سبيل المثال وجد أن معدل تحلل بولي (حمض اللاكتيك–كليكوليك) يزداد مع زيادة حجم الجسيمات في المختبر.

***هناك العديد من الأدوات لتحديد حجم الجسيمات النانوية كما هو موضح أدناه**

a) شُتات الضوء الديناميكيDLS:

- حالياً الطريقة الأسرع والأكثر شيوعاً لتحديد حجم الجسيمات هي التحليل الطيفي للارتباط الفوتوني (PCS) أو شُتات الضوء الديناميكي (DLS).
- يستخدم DLS على نطاق واسع لتحديد حجم الجسيمات النانوية البراونية في المعلقات الغروانية في نطاقات النانو وما دون الميكرون، يؤدي تسليط الضوء أحادي اللون (الليزر) على محلول من الجسيمات الكروية في الحركة البراونية إلى حدوث تحول دوبلر عندما يصطدم الضوء بالجسيم المتحرك، مما يؤدي إلى تغيير الطول الموجي للضوء الوارد.
- يرتبط هذا التغيير بحجم الجسيم، فمن الممكن استخلاص توزيع الحجم وإعطاء وصف لحركة الجسيم في الوسط وقياس معامل انتشار الجسيم واستخدام وظيفة الارتباط التلقائي.
- يمثل التحليل الطيفي لارتباط الفوتون (PCS) التقنية الأكثر استخداماً لتقدير دقيق لحجم الجسيمات وتوزيع الحجم بناءً على DLS.

b) المسح المجهري الإلكترونيSEM:

- الفحص المجهري الإلكتروني (SEM) يعطي الفحص المورفولوجي مع التصور المباشر.
- تقدم التقنيات القائمة على المجهر الإلكتروني مزايا عديدة في التحليل الصرفي والتحجيم ومع ذلك فإنها توفر معلومات محدودة حول توزيع الحجم.
- لتوصيف SEM يجب أولاً تحويل محلول الجسيمات النانوية إلى مسحوق جاف، ثم يتم تثبيته على حامل عينة متبوعاً بطلاء بمعدن موصل مثل الذهب، باستخدام طلاء بالرش، ثم يتم مسح العينة ضوئياً باستخدام حزمة دقيقة مركزة من الإلكترونات.
- ويتم الحصول على خصائص سطح العينة من الإلكترونات الثانوية المنبعثة من سطح العينة.
- يجب أن تكون الجسيمات النانوية قادرة على تحمل الفراغ ويمكن لشعاع الإلكترون أن يتلف البوليمر.
- كما يمكن مقارنة متوسط الحجم الذي تم الحصول عليه بواسطة SEM مع النتائج التي تم الحصول عليها عن طريق شُتات الضوء الديناميكي.
- علاوة على ذلك فإن هذه التقنيات تستغرق وقتاً طويلاً ومكلفة وكثيراً ما تحتاج إلى معلومات تكميلية حول توزيع الحجم.

c) انتقال المجهر الإلكتروني TEM:

- يعمل TEM على مبدأ مختلف عن SEM، ومع ذلك فإنه غالباً ما يجلب نفس النوع من البيانات.
- يعد تحضير العينة لـ TEM معقداً ويستغرق وقتاً طويلاً نظراً لمتطلباته الرقيقة جداً لنفاذية الإلكترون ويتم ترسيب شُتات الجسيمات النانوية على شبكات الدعم أو الأفلام، لجعل الجسيمات النانوية تتحمل فراغ الأداة وتسهيل التعامل معها، يتم إصلاحها باستخدام مادة تلطيخ سلبية مثل حمض الفوسفوتونجستيك أو مشتقاته، أو أسيتات اليورانيل أو عن طريق التضمين البلاستيكي.
- الطريقة البديلة تتمثل في تعريض العينة لدرجات حرارة النيتروجين السائل بعد التضمين في الجليد الزجاجي.
- ويتم الحصول على خصائص سطح العينة عندما تنتقل حزمة من الإلكترونات من خلال عينة رفيعة جداً، وتتفاعل مع العينة أثناء مرورها.

d) مجهر القوة الذرية AFM:

- يوفر مجهر القوة الذرية (AFM) دقة عالية جداً في قياس حجم الجسيمات ويستند إلى المسح المادي للعينات على المستوى دون الميكرون باستخدام طرف مسبار من المقياس الذري.
- توفر الأداة خريطة طبوغرافية للعينة بناءً على القوى بين الطرف وسطح العينة، عادةً ما يتم فحص العينات في وضع الاتصال أو عدم الاتصال اعتماداً على خصائصها.
- في وضع التلامس يتم إنشاء الخريطة الطبوغرافية عن طريق النقر على المسبار على السطح عبر العينة وتحليق المسبار فوق سطح التوصيل في وضع عدم الاتصال.
- الميزة الرئيسية لـ AFM هي قدرتها على تصوير العينات غير الموصلة دون أي معالجة محددة، مما يسمح بتصوير عينات بيولوجية والنانو البوليمرية والبنى الدقيقة.
- يوفر AFM الوصف الأكثر دقة لتوزيع الحجم ولا يتطلب أي معالجة رياضية.
- علاوة على ذلك، يوفر حجم الجسيمات التي تم الحصول عليها بواسطة تقنية AFM صورة حقيقية تساعد على فهم تأثير الظروف البيولوجية المختلفة.

شحنة السطح:

- تعتبر طبيعة وشدة الشحنة السطحية للجسيمات النانوية مهمة جداً لأنها تحدد تفاعلها مع البيئة البيولوجية وكذلك تفاعلها الكهروستاتيكي مع المركبات النشطة بيولوجياً، ويتم تحليل الاستقرار الغرواني من خلال إمكانات زيتا للجسيمات النانوية.
- هذا الجهد هو مقياس غير مباشر لشحنة السطح، يتوافق مع فرق الجهد بين مستوى هيلمهولتز الخارجي وسطح القطع.
- ويسمح قياس إمكانات زيتا بالتنبؤات حول استقرار تخزين الشُتات الغروي، ويجب تحقيق قيم عالية من زيتا، سواء كانت موجبة أو سلبية، من أجل ضمان الاستقرار وتجنب تراكم الجزيئات.
- يمكن بعد ذلك التنبؤ بمدى كره الماء السطحي من قيم جهد زيتا.
- يمكن أن توفر إمكانات زيتا أيضاً معلومات تتعلق بطبيعة المادة المغلفة داخل الكبسولات النانوية أو المغلفة على السطح.

مقاومة الماء السطحي:

- يمكن تحديد مقاومة الماء السطحي من خلال عدة تقنيات مثل كروماتوغرافيا التفاعل الكارهة للماء، والتقسيم ثنائي الطور، وامتصاص المجسات، وقياسات زاوية التلامس وما إلى ذلك.
- يسمح التحليل الطيفي لارتباط الفوتون بالأشعة السينية بتحديد مجموعات كيميائية معينة على سطح الجسيمات النانوية.

تحرير الأدوية:

- يتمثل أحد الأسباب الرئيسية لمتابعة تقنية النانو في توصيل الأدوية، ومن ثم فإن فهم الطريقة والمدى الذي يتم به إطلاق جزيئات الدواء أمر مهم.
- من أجل الحصول على مثل هذه المعلومات تتطلب معظم طرق تحرير وفصل الدواء وسيلة لتوصيله.
- يُعرَّف تحميل الدواء للجسيمات النانوية عموماً على أنه مقدار الدواء المرتبط لكل كتلة من البوليمر (عادةً مولات الدواء لكل ملغ بوليمر أو ملغ عقار لكل ملغ بوليمر)؛ يمكن أيضاً أن تعطى كنسبة مئوية بالنسبة للبوليمر.
- التقنية المستخدمة في هذا التحليل هي طرق تحليلية كلاسيكية مثل التحليل الطيفي للأشعة فوق البنفسجية أو تحليل كروماتوجرافي سائل عالي الأداء (HPLC) بعد الطرد الفائق أو الترشيح الفائق أو الترشيح الهلامي أو الترشيح الفائق بالطرد المركزي.
- يتم إجراء القياس الكمي باستخدام التحليل الطيفي للأشعة فوق البنفسجية أو HPLC.
- تتشابه فحوصات إطلاق الدواء أيضاً مع مقايسة تحميل الدواء التي يتم تقييمها لفترة زمنية لتحليل آلية إطلاق الدواء.

تطبيقات الجسيمات النانوية

- تعود فوائد استخدام الجسيمات النانوية كمركبات للأدوية إلى خاصيتين رئيسيتين: حجمها الصغير واستخدام المواد القابلة للتحلل في معظم الحالات، ووجد أن فعالية معظم طرق توصيل الدواء تعتمد إلى حد كبير على حجم الجسيمات.
- تُظهر الجسيمات النانوية الدوائية قابلية ذوبان متزايدة وتوافراً حيوياً فائقاً نتيجة لصغر حجم الجسيمات ومساحة السطح الكبيرة.
- بالإضافة إلى ذلك فإن قدرتها على عبور الحاجز الدموي الدماغي، ودخول الجهاز الرئوي، وبطانة الأورام والامتصاص من خلال تقاطعات ضيقة من الخلايا البطانية للجلد تمنحها قيمة زائدة.
- بشكل عام يسمح حجم النطاق النانوي لهذه الجسيمات بامتصاص فعال لأنواع مختلفة من الخلايا بالإضافة إلى تراكم الأدوية الانتقائي في المواقع المستهدفة.
- وتتمتع الجسيمات النانوية أيضاً بميزة كونها أكثر ملاءمة للإعطاء عن طريق الوريد من الجسيمات الدقيقة التقليدية، حيث يبلغ قطر الشعيرات الدموية الأصغر في الجسم من ٥ إلى ٦ أمتار، للتأكد من أن الجسيمات لا تسبب الانسداد، فيجب أن يكون حجم الجسيمات المشتتة في الدورة الدموية أقل بكثير من ٥ أمتار.
- كما أن استخدام البوليمرات الطبيعية والاصطناعية القابلة للتحلل في تحضير الجسيمات النانوية يمنحهم مزايا توصيل الدواء المستهدف وتحسين التوافر البيولوجي وتحقيق سلوك إطلاق مستمر للأدوية من جرعة واحدة في الموقع المستهدف على مدى فترة طويلة من الزمن؛ ومن خلال تكييف النظام يمكن منع الإنزيمات الداخلية من تدمير الدواء.

علاوة على ذلك فإن الأدوية النموذجية التي يتم تناولها عن طريق الفم أو الحقن التي يمكن استخدامها الآن لا يتم توفيرها بالضرورة في الصيغة الأنسب، نتيجة لذلك سوف تتطلب السلع التي تحتوي على بروتينات أو أحماض نووية بأنظمة حاملة أكثر إبداعاً (جزيئات نانوية) لتحسين فعاليتها وتجنب أي عدم استقرار.

توصيل الأدوية عن طريق الفم:

- الطريق الفموي هو الطريق المفضل لإيصال الدواء بسبب مزاياه العديدة المعروفة.
- المضادات الحيوية التي يتم تناولها عن طريق الفم مثل الأتوفاكون والبوبرافكون تعكس هذه المشكلة بشكل جيد للغاية.
- فيمكن أن يؤدي الاستخدام النانوي لهذه الأدوية إلى زيادة كبيرة في امتصاصها عن طريق الفم وبالتالي زيادة التوافر البيولوجي.
- كما يؤدي تناول الجسيمات النانوية بالنابروكسين عن طريق الفم إلى منطقة تحت المنحنى AUC (٠-٢٤ ساعة) تبلغ ٩٧.٥ ملغ-ساعة / لتر مقارنة بـ ٤٤.٧ ملغ-ساعة / لتر فقط لمعلقات نابروسين و ٣٢.٧ملغ-ساعة / لتر لأقراص أنابروكس.
- ويؤدي الإعطاء الفموي لمثبط الغدد التناسلية Danazol كتعليق نانوي إلى توافر حيوي مطلق يبلغ ٨٢.٣ والشُتات التقليدي (Danocrine) فقط إلى ٥.٢ ٪.
- كما تم تطوير تعليق نانوي للأمفوتريسين B عن طريق تحسن كبير في امتصاصه عن طريق الفم مقارنة بالصيغة التجارية التقليدية.

توصيل الأدوية بطريق الحقن:

- المعلق النانوي من خلال طرق الحقن المختلفة مثل داخل المفصل، داخل الصفاق، في الوريد، إلخ. بالإضافة إلى ذلك، تزيد المعلقات النانوية من فعالية الأدوية التي يتم إعطاؤها بالحقن.
- تم الإبلاغ عن باكليتاكسيل كمعلقتن نانوية بتفوقها في تقليل عبء الورم المتوسط.
- أظهر التعليق النانوي لكلوفازيمين تحسناً في الاستقرار وكذلك الفعالية فوق الكلوفازيمين الشحمي في إناث الفئران المصابة بالمتفطرة الطيرية.

توصيل الأدوية بالطريق العيني:

- بعض الأدوية لديها قابلية ذوبان ضعيفة في السائل الدمعي فإذا تمت صياغته كجسيمات نانوية فسوف تزداد قابلية ذوبان التشبع والتوافر البيولوجي تطبق بشكل رئيسي على الأدوية الكارهة للماء، حيث يزيد من وقت الإقامة في الطريق المسدود.
- أفضل مثال على تعليق نانوي هو ايبوبروفين، نشاط الإيبوبروفين المضاد للالتهابات مقارنة بالمستحضر المائي.

تعزيز التوافر البيولوجي:

- تعتمد تقنية التعليق النانوي على حل مشكلة التوافر البيولوجي الضعيف عن طريق حل المشاكل المزدوجة لضعف الذوبان والنفاذية عبر الغشاء.
- فقد تم تحسين التوافر البيولوجي لحمض الأوليانوليك الضعيف الذوبان، وهو عامل وقائي للكبد، باستخدام تركيبة تعليق نانوي.
- كما تم تعزيز التأثير العلاجي بشكل كبير، مما يشير إلى توافر حيوي أعلى.

توصيل الأدوية بالطريق الرئوي:

- تعد المعلقات النانوية طريقة مثالية لتوصيل الأدوية التي تظهر ضعف قابلية الذوبان في الإفرازات الرئوية.
- يمكن استنشاق معلقات النانو المائية باستخدام البخاخات اليدوية أو الآلية لتوصيل الرئة.
- نظراً لصغر حجمها فمن المحتمل أن تحتوي كل قطرة من رذاذ الدواء على جسيم دواء واحد على الأقل، مما يؤدي إلى توزيع أكثر انتظاماً للدواء في الرئتين، فتسمح طبيعة الجسيمات النانوية للدواء بالانتشار السريع وانحلال الدواء في الموقع المستهدف.

توصيل الأدوية الموضعية:

- يمكن دمج الجسيمات النانوية الدوائية في الكريمات والمراهم الخالية من الماء.
- وتؤدي الأشكال البلورية النانوية إلى زيادة قابلية ذوبان الدواء بالتشبع في شكل الجرعات الموضعية، وبالتالي تعزيز انتشار الدواء في الجلد.

الالتصاق المخاطي للجسيمات النانوية:

- إن اعطاء المعلق النانوي الذي يحتوي على جزيئات الدواء النانوية عن طريق الفم في الوسط السائل يواجه سطح الغشاء المخاطي بسرعة ويزيد من الامتصاص الدوائي.
- يتم تجميد الجسيمات على سطح الأمعاء بواسطة آلية التصاق يشار إليها باسم " الالتصاق الحيوي "، حيث يعمل التعليق المركز كخزان للجسيمات وتتم عملية الامتصاص بسرعة كبيرة.
- يعتبر الاتصال المباشر للجزيئات بخلايا الأمعاء من خلال مرحلة الالتصاق الحيوي هو الخطوة الأولى قبل امتصاص الجسيمات، فلا يساعد التصاق المعلقات النانوية على تحسين التوافر البيولوجي فحسب، بل يحسن أيضاً استهداف الطفيليات الموجودة في الجهاز الهضمي.

الجسيمات النانوية في علاج أمراض الكلى:

- في طب المسالك البولية وأمراض الكلى تستخدم الجسيمات النانوية لعلاج اضطرابات الكلى.
- تم تضمين فيريوموكسيتول في الجسيمات النانوية لعلاج المرضى الذين يعانون من مرض الكلى المزمن أو مرض الكلى في المرحلة النهاية الذين لا ينتجون ما يكفي من الإرثروبويتين.
- بسبب ظهور العديد من الأمراض من هذه المنطقة يمكن لجسيمات الذهب النانوية الموصلة أن تستهدف أيضاً الميزانجيوم – وهي خلايا تشكل الهيكل المركزي لكبيبات الكلى.
- مشتق الراين أحد مشتقات الأنثراكينون المستخدمة لعلاج اعتلال الكلية السكري، زاد توزيعه وتأثيره العلاجي بفضل تقنية الجسيمات النانوية، تم استخدام ثلاثي بلوك amphiphilic لصنع جزيئات راين النانوية.
- تم تصنيع جسيمات راين النانوية باستخدام triblock amphiphilic polymers، وهي polyethylene glycol–co–polycaprolactone–co–polyethylenimine.
- كان حجم الجسيمات النانوية المحضرة حوالي ٧٥ نانومتر وهو الأمثل لتوصيل الأدوية الموجهة للكلى وأظهرت النتائج أن التوزيع في الكلى وكذلك الآثار العلاجية للدواء قد تحسنت.

الجزيئات النانوية لعلاج السل عن طريق العلاج الكيميائي:

- كانت الفعالية المحسّنة للأدوية المضادة للسل بالجسيمات النانوية المحملة بسبب تغير سلوك إطلاقها بعد تناولها عن طريق الفم.
- تم دمج ثلاثة أدوية رئيسية في جزيئات PLG النانوية (ريفامبين، أيزونيازيد، وبيرازيناميد) وتم الاحتفاظ بالتركيز العلاجي لهذه الأدوية في الأنسجة لمدة ١٠ أيام، لكن الأدوية الحرة استمرت يوماً واحداً في البلازما بعد الحقن.

الجسيمات النانوية لتوصيل الأدوية الموضعية للأمراض الجلدية:

- PNPs هي الجسيمات النانوية الأكثر استخداماً في إعطاء الأدوية الجلدية، تُستخدم PNPs المصنوعة من الشيتوزان والألجينات لعلاج حب الشباب، وبالمقارنة مع البنزويل بيروكساید وحده فقد أظهرت فعالية مضادة للجراثيم محسّنة ضد حب الشباب Propionibacterium.
- بالإضافة إلى الجسيمات النانوية البوليمرية، تتميز حصائر الألياف المغزولة بالكهرباء بنسبة مساحة سطح عالية بالنسبة إلى الحجم، مما يساعد على الشُتات الفعال لكل من الأدوية المضادة للماء وجعلها مثالية لإدارة الأدوية الموضعية.
- وترتبط الجسيمات الشحمية والجسيمات النانوية الدهنية الصلبة (SLN) وناقلات الدهون ذات البنية النانوية (NLC) بسطح الجلد، مما يسمح بتبادل الدهون بين الطبقات الخارجية للطبقة القرنية والناقلة من أجل اختراق أفضل للأدوية.
- تم علاج الأمراض الجلدية الالتهابية بما في ذلك الصدفية والأكزيما التأتبية بأنظمة حاملة قائمة على الدهون تحتوي على الجلوكوكورتيكويدات والأدوية المثبطة للخلايا التائية مثل السيكلوسبورين والتاكروليموس.

- كما حسنت SLNs المعدلة السطحية التي تحتوي على بالميتات الريتينيل الشُتات الجلدي للعقار عند مقارنته بـ SLNs المحايدة.
- كشفت الأبحاث الحديثة أن دمج الريتينول في SLN المستندة إلى Compritol يؤدي إلى اطلاق الدواء بسرعة أكبر مقارنة بالناقل التقليدي.

استهداف الأدوية للأمراض المعدية بواسطة الجسيمات النانوية:

- تُستخدم الخصائص الفيزيائية والكيميائية للجسيمات النانوية كأداة لعلاج مجموعة متنوعة من الاضطرابات المعدية، وعزز استخدام دواء علاجي محمّل على ناقل نانوي من فعالية الدواء ضد الاضطرابات المعدية.
- الأنابيب النانوية الكربونية المعدلة بالبولي إيثيلين غليكول هي النوع الأكثر شيوعاً من أنظمة التوصيل غير الفيروسية نظراً لخصائصها الحركية الدوائية والسامة وفي النواقل الفعالة للجزيئات النشطة بيولوجياً في توصيل أدوية معينة لعلاج الأمراض المعدية.

تطبيقات الجسيمات النانوية في علاج مرض الزهايمر:

- يعد توصيل الأدوية بوساطة الجسيمات النانوية أحد أحدث الأساليب لزيادة تغلغل الجهاز العصبي المركزي لتشخيص وعلاج الأمراض التنكسية العصبية مثل مرض الزهايمر.
- تعد PNPs مرشحة واعدة من بين مختلف ناقلات النانو المستخدمة فبالإضافة إلى قدرتها على فتح الوصلات الضيقة لحاجز الدم في الدماغ فإنها تخفي بشكل فعال حاجز الغشاء الذي يحصر خصائص جزيء الدواء ويطيل إطلاق الدواء ويحمي الأدوية من التحلل المائي الأنزيمي.

الجزيئات النانوية التي تحتوي على عوامل مختلفة مضادة للسرطان:

- علم الأورام النانوي هو تخصص جديد يستخدم الجسيمات النانوية لعلاج السرطان، يؤدي استخدام الجسيمات النانوية كدواء فعال إلى تحسين استهداف الخلايا السرطانية والتغلب على مقاومة الأنسجة السرطانية للأدوية المتعددة.
- PLGA عبارة عن بوليمر يستخدم على نطاق واسع في صناعة الجسيمات النانوية، وقد تم استخدامه لصنع جزيئات نانوية محملة بالعقاقير لعلاج السرطان نظراً لتوافقه الحيوي وإطلاق الدواء على المدى الطويل.
- تم استخدام PLGA لتصنيع الأدوية المضادة للسرطان بنجاح مثل دوكسوروبيسين، 5- فلورويوراسيل، باكليتاكسيل، وديكساميثازون.
- أجازت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية Nutropin Depot، وهو نسخة مجهرية من الجسيمات النانوية Somatropin–PLGA في عام ١٩٩٩ كعلاج لمرة واحدة وكبديل مرة واحدة شهرياً لحقن هرمون النمو اليومي.
- Doxorubicin هو دواء مضاد للسرطان يستخدم في المقام الأول لعلاج مجموعة متنوعة من السرطانات.
- تحد هذه الميزة من إمكاناتها العلاجية لأنها مادة شديدة السمية تؤثر ليس فقط على أنسجة الورم ولكن أيضاً على القلب والكلى.
- من ناحية أخرى أدى إنشاء دوكسوروبيسين في الجسيمات الشحمية إلى نظام توصيل الأدوية الطبية النانوية المعتمد من إدارة الغذاء والدواء.
- قللت هذه الصيغة الدهنية الجديدة من انتقال دوكسوروبيسين إلى القلب والكلى مع زيادة تراكم دوكسوروبيسين.

الجسيمات النانوية في التطعيم ضد COVID-19:

- خلال عام ٢٠٢٠ والآن يركز جميع العلماء والباحثين جهودهم على إيجاد علاجات لمكافحة الوباء العالمي لفيروس COVID-19.
- في عام ٢٠٢١ تم تسليط الضوء على أهمية تقنية الجسيمات النانوية في تطوير التركيبات العلاجية لتشخيص وعلاج وتعزيز مناعة الإنسان على المدى الطويل ضد COVID-19.
- كان الاعتماد في التعاقب والتسريع للوقت اللازم لإنشاء لقاحات COVID-19 القائمة على الجسيمات النانوية (CNPBV) هو بنية الجينوم المسجلة من فيروسات كورونا والمعرفة المسبقة لتسلسل البروتين الذي يصنع سطح الفيروس.
- تم استخدام وجود بروتينات تاجية على السطح الخارجي لفيروس COVID-19، والتي لديها ميل كبير للتوصيل نحو تركيبات النانو وميل ارتباط مرتفع نحو مستقبلات الخلايا المضيفة كسمة رئيسية في تطوير CNPBV.
- تمت الموافقة على لقاح واعد يعتمد على تقنية النانو من قبل إدارة الغذاء والدواء (FDA) وأثبت قيمته الكبيرة في الوقاية من فيروس COVID-19 بنسبة عالية تبلغ ٩٠ ٪ على السكان الملقحين من بين اللقاحات المختلفة المنتجة بفعالية متوسطة للمكافحة و الحد من انتشار وباء COVID-19 حول العالم، وPfizer-BioNTech (لقاح BNT162b2) ولقاح موديرنا (لقاح mRNA-1273) هما اثنان من هذه اللقاحات.

- Pfizer–BioNTech (لقاح BNT162b2) ولقاح Moderna (لقاح mRNA–1273) هما لقاحان يعتمدان على mRNA لتشفير البروتين السكري (S) المرتفع لفيروس COVID–19 ثم دمج الرنا المرسال المعدل (الذي يشفر البروتين السكري للفيروس) في الدهون – الجسيمات النانوية.
- يساعد الرنا المرسال المعدل المغلف في نقل مستضد البروتين (البروتين التاجي) إلى الخلايا المناعية، ويحفز نشاط الخلايا التائية ويحفز الاستجابات المناعية للأجسام المضادة داخل جسم الإنسان.

المعلق النانوي لحمض أورسوليك:

- حمض Ursolic هو حمض الكربوكسيل الخماسي الحلقي الموجود في الأعشاب الطبية بكثرة، هناك أدلة علمية على فوائد مهمة لحمض أورسوليك في استقلاب الدهون والجلوكوز، وكذلك على وزن الجسم ومعايير التمثيل الغذائي، ومع ذلك فإن كره الماء من حمض أورسوليك يزيد من صعوبة تطبيقه السريري المحتمل.
- فقد تم تطوير الجسيمات النانوية لحمض أورسوليك لتعزيز توافره الحيوي وخضوعه كذلك لتقييم النشاط المضاد لمرض السكري.
- تم تحضير الجسيمات النانوية لحمض Ursolic بطريقة الترسيب النانوي وتم تحسينها عن طريق متغيرات الصياغة المختلفة بما في ذلك PVA متغيرات التركيز والمعالجة وسرعة التحريك، وتم قياس متوسط حجم الجسيمات ومؤشر الشُتات المتعدد وإمكانات زيتا للجسيمات النانوية المحسنة.
- كما تم تحفيز داء السكري غير المعتمد على الأنسولين داخل الصفاق في فئران ويستار البيضاء عند ٦٠ مجم / كجم من الستربتوزوتوسين، وتم إعطاء حمض Ursolic (١٠٠ مجم / كجم) والجسيمات النانوية (UNP ٢٥ مجم / كجم و ٥٠ مجم / كجم) عن طريق الفم لمدة ٤ أسابيع.

- تم تقدير التأثير المضاد لمرض السكر في الجسم الحي عن طريق قياس مستوى السكر في الدم، الكوليسترول في الدم، الدهون الثلاثية، SGPT،SGOT ، الألبومين، البروتين الكلي وتم تحديد معاملات مضادات الأكسدة باستخدام مجموعات التشخيص.
- أظهر التعليق النانوي لحمض Ursolic المحسن حجم الجسيمات ومؤشر الشُتات المتعدد ٢٤٦.٤ نانومتر و ٠.٢٠٦ على التوالي وكانت إمكانات زيتا للجسيمات النانوية المحضرة −٣١.٢ ± ٥.١٧ مللي فولت.
- أظهرت الجسيمات النانوية لحمض اليورسوليك انخفاضاً معنوياً (P <٠.٠٠٠١) في ارتفاع مستوى السكر في الدم بطريقة تعتمد على الجرعة مع خفض الدهون وتأثير مضادات الأكسدة بشكل بارز، وكشفت النتائج الواعدة من الدراسة أن تحضير النانو هو الأكثر فعالية للنشاط المضاد لمرض السكري بسبب تغيراته في المؤشرات الحيوية المؤكسدة.

A. تحضير الجسيمات النانوية لحمض الاورسوليك

✓ تم استخدام تقنية الترسيب النانوي لتحضير جزيئات حمض Ursolic النانوية (UANs) مع تغيير طفيف لطريقة تم الإبلاغ عنها مسبقاً من Mishra

B. التوصيف والتحليل المورفولوجي للجسيمات النانوية

✓ وجد أن متوسط حجم الجسيمات ودليل الشُتات المتعدد للجسيمات النانوية المحضرة هو ٢٤٦.٤ ± ٤.٢١ نانومتر و ٠.٢٠٦ على التوالي.

✓ تم تأكيد حجم وشكل الجسيمات الصغير بواسطة HR−TEM، والذي يُظهر امتصاصاً أكبر للدواء ويزيد من التوافر البيولوجي للجسيمات النانوية المحضرة.

- ✓ كانت إمكانات زيتا للجسيمات النانوية المحضرة −٣١.٢ ± ٥.١٧ مللي فولت، وتم عرض أطياف فوريه للأشعة تحت الحمراء لحمض أورسوليك وكحول بولي فينيل وحمض أورسوليك النانوي.
- ✓ أنشأت التقارير العلمية تقنيات لتحسين قابلية ذوبان المركبات النشطة بيولوجياً المشتقة من الأغذية، وتثبت تقنية الترسيب النانوي لتحضير التركيب النانوي لحمض أورسوليك النهج العلمي نحو تعزيز التوافر البيولوجي باستخدام الإيثانول كمذيب و PVA كمثبت مناسب في ٣٢ تركيبة، تؤثر المتغيرات الحرجة مثل تركيز PVA ونسبة المذيبات وسرعة التحريك بشكل كبير على الخواص الفيزيائية والكيميائية.
- ✓ كما وجد أن جرعة فموية من UNP ٥٠ مجم / كجم تظهر تأثيراً علاجياً ضد مرض السكري وبالتالي فإننا نقترح أنه يمكن تطبيق نظام الجسيمات النانوية للتغلب على المكونات الطبيعية الأخرى ضعيفة الذوبان في الماء وتقليل جرعة العلاج.
- ✓ يمكن أن تكون هذه الدراسة بمثابة مرجع مناسب للسماح بالاستخدام المستقبلي لنظام الجسيمات النانوية كإجراء وقائي وعلاجي جديد لعلاج مرض السكري ومضاعفاته الأيضية ذات الصلة.

تقنية النانو الذكية لتوصيل الأنسولين بشكل أكثر دقة:

- يمكن أن يكون تطوير الأنسولين بالجسيمات النانوية الأكثر كفاءة والأطول أمداً الذي يستجيب للجلوكوز والذي يلغي الحاجة للأشخاص المصابين بداء السكري من النوع الأول لقياس مستويات الجلوكوز خطوة أقرب بفضل مشروع تقوده جامعة موناش.
- نشرت في المجلة الرائدة عالمياً Advanced Materials، الدراسة قبل السريرية حيث صممت نظام بنكرياس صناعي فائق لإطلاق الأنسولين بدقة وذكاء فقط عندما يحتاجه الجسم بالفعل، مما يجعل التحكم في نسبة الجلوكوز في الدم أكثر موثوقية.

- حيث طور الباحثون من جامعة موناش وجامعة RMIT وجامعة ملبورن ومعهد بيكر نظاماً يستجيب للجلوكوز، والذي لا يستجيب له الأنسولين الحالي.
- إن علاج الأنسولين الحالي يتطلب من الأشخاص مراقبة نسبة السكر في الدم على مدار اليوم وتناول جرعات متعددة ومحسوبة بعناية بناءً على تناول الطعام وممارسة الرياضة والتوتر والمرض وعوامل أخرى بينما يجب على البعض حقن أنفسهم حتى خمس مرات في اليوم.
- كما تعمل أجهزة مراقبة الجلوكوز المستمرة على إزالة أو على الأقل تقليل الحاجة إلى وخز الإصبع، ويمكن لمضخات الأنسولين توصيل الأنسولين تلقائياً، لكنها باهظة الثمن ولا تزال غير قادرة دائماً على حساب الكمية الصحيحة من الأنسولين التي يجب إعطاؤها.
- طور الفريق متعدد التخصصات نظاماً جديداً للبنكرياس الاصطناعي باستخدام الجسيمات النانوية النباتية، وهي سلاسل على جزيئات الجلوكوز التي يطلق عليها اسم " منصة السكر النانوي " لأنها مصنوعة من الجلوكوز، لتوصيل الأنسولين وإطلاقه استجابةً لمستويات الجلوكوز في الدم.
- منظم السكر النانوي المصمم هندسياً من توصيل الأنسولين سريع الاستجابة ومستدام للجلوكوز، والذي كان يدوم لفترة أطول وأكثر ذكاءً من الأنظمة الأخرى لا يتطلب سوى حقنة واحدة كل ١٢ ساعة ويتم تنظيمه ذاتياً.
- قد يعني هذا النظام عدداً أقل من الحقن وربما لا حاجة لقياس الجلوكوز، هناك حاجة لمزيد من البحث لكن النتائج كانت واعدة.
- كما إن منصة السكريات النانوية قابلة للتحلل البيولوجي، مما أتاح التحكم السريع والممتد في الجلوكوز في نموذجين مختلفين من النوع الأول من داء السكري بحقنة واحدة.
- هذه الطريقة الجديدة ليست فعالة فحسب، بل إنها قابلة للتحلل البيولوجي وتستخدم طرقاً طبيعية، مما يقلل بشكل كبير من فرص التأثيرات السلبية أو ردود الفعل المناعية.

الأدوية النانوية المعتمدة من قبل إدارة الغذاء والدواءFDA

- في العقود القليلة الماضية، تمت الموافقة على الأدوية النانوية المختلفة للاستخدام السريري من إدارة الغذاء والدواء (FDA).
- من بين الأدوية النانوية المعتمدة، تم تمثيل وإعطاء الجسيمات الشحمية والبوليمرية و المذيبات بطرق الإعطاء عن طريق الفم والحقن الوريدي وعبر الجلد.
- يوضح الجدول (١) أمثلة تمثيلية للأدوية النانوية المعتمدة من إدارة الغذاء والدواء.

الجدول ١ أمثلة على الأدوية النانوية المعتمدة من قبل إدارة الغذاء والدواء

الاسم التجاري	وصف المادة	المزايا	دواعي الإستعمال	سنة الإعتماد
Estrasorb	ميسيلار استراديول	مراقبة توصيل الدواء	علاج سن اليأس	٢٠٠٣
Marqibo	فينكريستين شحمي	زيادة التوصيل للأنسجة الورمية. انخفاض السمية الجهازية الناتجة عن الآثار الجانبية.	سرطان الدم الليمفاوي الحاد	٢٠١٢
Onivyda	شحم إرينوتيكان	زيادة التوصيل للأنسجة الورمية. انخفاض السمية الجهازية الناتجة عن الآثار الجانبية.	سرطان البنكرياس	٢٠١٥

BNT162b2 vaccine (developed by BioNTech and Pfizer)	النكليوزيد المعدل لل mRNA الذي يشفر البروتين السكري الشوكي الفيروسي لـ SARS-COV-2، المغلف في الجسيمات النانوية الدهنية	حماية الحمض النووي الريبي غير المتكاثر من التدهور والسماح بتوصيله للخلايا المضيفة بعد الحقن العضلي	الوقاية من مرض فيروس كورونا	٢٠٢٠
mRNA-1273 vaccine (developed by Moderna)	لقاح مبني على جزيئات تارنا المرسال الدهنية المغلفة بالجسيمات النانوية، والذي يشفر بروتين سبايك لـ (S بروتين) SARS-COV-2	تلعب الجسيمات النانوية الدهنية دوراً رئيسياً في حماية ونقل الرنا المرسال بفعالية إلى المكان المناسب في الخلايا	الوقايا من مرض فيروس كورونا	٢٠٢٠

مزايا الجسيمات النانوية

١) تعزز الذوبان والتوافر البيولوجي للمركبات

٢) مناسب للمركبات المحبة للماء

٣) ارتفاع امكانية توصيل الأدوية

٤) تخفيض حجم الجرعة وسميتها

٥) تعزيز الاستقرار الفيزيائي والكيميائي للأدوية

٦) يمكن أن تعطى بأي طريق ويؤمن امتصاص وتوافر حيوي أكبر

٧) تقليل تهيج الأنسجة في حالة الإعطاء تحت الجلد / العضلي.

٨) يمكن تحقيق الذوبان السريع واستهداف الأنسجة عن طريق الحقن الوريدي

٩) زيادة الجزء غير المتبلور في الجزيئات مما يؤدي إلى تغيير محتمل في التركيب البلوري وزيادة قابلية الذوبان.

١٠) الإنتاج على نطاق واسع.

التحديات التي تواجه الصيغ النانوية

الإستقرار:

- المشكلات المتعلقة بعملية التصلب للتعليق النانوي عندما يتعذر الوصول إلى التعليق النانوي المستقر، فيكون شكل الجرعة الصلبة هو الحل النهائي.
- فأكثر عمليات التصلب شيوعاً هي التجفيف بالتجميد والتجفيف بالرش.

Θ الاستقرار الكيميائي

البلورات النانوية الدوائية تتشُتت عادةً في معلقات نانوية ذات قابلية محدودة للذوبان، فإن احتمال حدوث تفاعلات كيميائية ليس جوهرياً مثل هذا الانعزال بقيمة ٨ درجة مئوية. فلم يلاحظ أي منتج تدهور مرئي مغطى بالموراإيثان ٩٩٪ ومن ناحية أخرى أظهر محلول باكليتاكسيل مع الميثانول كمذيب مشترك تحللاً واضحاً فقط بعد ٤٨ ساعة من درجة حرارة الغرفة.

Θ قضايا الاستقرار العامة

في قضايا الاستقرار المرتبطة بالتعليق النانوي ويمكن تصنيفها على أنها استقرار فيزيائي وكيميائي، تشمل قضايا الاستقرار المادي الشائعة الترسيب / الدهن، والتكتل، ونمو البلورات وتغيير حالة التبلور.

الترسيب أو الدهن:

- يمكن أن تترسب جزيئات الدواء أو تتراكم في وسط التركيبة اعتماداً على كثافتها بالنسبة إلى الوسط.
- فقد تم وصف معدل الترسيب بواسطة قانون ستوكس الذي يشير إلى الدور المهم لحجم الجسيمات واللزوجة المتوسطة وفرق الكثافة بين المرحلة المتوسطة والمرحلة المشتتة في تحديد معدل الترسيب.

نمو البلورات:

- يُعرف النمو البلوري في المعلقات الغروانية عموماً باسم نضج أوستوالد وهو مسؤول عن التغييرات في حجم الجسيمات وتوزيع الحجم.
- ينشأ نضج أوستوالد من اعتماد قابلية ذوبان الجزيئات على حجمها، فجسيم صغير ذو قابلية ذوبان تشبع أعلى من الجسيم الأكبر وفقاً لمعادلة أوستوالد فروندليش مما يخلق تدرجاً في تركيز الدواء بين الجسيمات الصغيرة والكبيرة.

تغيير الحالة البلورية:

- تعتبر الحالة البلورية واحدة من أهم العوامل التي تؤثر على استقرار الدواء وقابلية الذوبان والفعالية فالمشكلة الرئيسية في تغيير الحالة البلورية هي التحول بين الحالة غير المتبلورة والحالة البلورية.
- تميل تقنيات التصنيع ذات الطاقة العالية من أعلى إلى أسفل إلى إنشاء معلقات نانوية غير متبلورة جزئياً ويمكن أن تخلق بعض التقنيات من أسفل إلى أعلى جسيمات غير متبلورة تماماً.

التغلب على استقرار الصياغة النانوية:

- من بين التحديات التي تواجه الصناعات الدوائية، يتمثل التحدي الرئيسي في ضعف قابلية الدواء للذوبان في الوسط المائي كمعقدات الدكسترين الحلقي، الشُتات الصلب، التحجيم الدقيق، المستحلب، الجسيمات الشحمية، تكوين الملح، مركب التضمين.
- يتم استخدام أي تأثيرات سامة لاقتران المواد النانوية إلى المتشعبات للنظام ضعيف الذوبان في الماء.

التفاهم البيولوجي:

- من أجل التقدم التكنولوجي الحيوي نحو التطبيقات البشرية، هناك حاجة إلى فهم أفضل للآليات الكامنة وراء امتصاص الخلايا والاستقلاب ومصير المواد النانوية في الشبكات البيولوجية المعقدة.
- تعاني أنظمة التوصيل الحالية من بعض العوائق الرئيسية (على سبيل المثال، الإزالة السريعة من قبل الجهاز المناعي، وانخفاض كفاءة الاستهداف وصعوبة عبور الحواجز البيولوجية).
- في ضوء هذه العقبات سيؤدي الفهم الكامل للعلوم الأساسية لنقل NP إلى تحقيق القدرة على التحكم في توصيل الدواء والتلاعب به.

مخاوف تتعلق بالسلامة:

- بالتوازي مع تطور الطب النانوي ظهر أيضاً مجال يعرف باسم علم السموم النانوية، يشير علم السموم النانوية إلى دراسة التأثير السلبي المحتمل للتفاعلات بين المواد النانوية والأنظمة البيولوجية.
- أدت بعض التحقيقات الأولية في السمية النانوية إلى التكهنات بأن المواد النانوية قد تساهم في تكوين الجذور الحرة، تلف خلايا الدماغ والاختراق غير المرغوب فيه من خلال البشرة أو غيرها من الحواجز الفيزيولوجية في مناطق الجسم التي هي أكثر عرضة للتأثيرات السامة.
- تم اقتراح العديد من الآليات للتأثير على سمية المواد النانوية اعتماداً على عوامل متعددة مشتقة من الخصائص الفيزيائية والكيميائية والظروف البيئية، على سبيل المثال تُظهر النقاط الكمومية العارية السمية الخلوية عن طريق تحريض أنواع الأكسجين التفاعلية مما يؤدي إلى تلف النواة والميتوكوندريا وأغشية البلازما.
- أيضاً تم الإبلاغ عن السمية التي تحتوي على الكادميوم (Cd) من خلال إطلاق أيونات الكادميوم ٢+ الحرة ومع ذلك فقد انخفضت سميتها بعد تعديل السطح مثل إرفاق N –acetylcystein.
- لم يتم اعتبار محلول Au على أنه يمثل خطراً، وقد تم تناول Au NPs بواسطة الخلايا بدون تأثيرات سامة للخلايا.
- على النقيض من ذلك يمكن أن تعزى السمية الخلوية Au nanorod إلى وجود عامل استقرار سيتيل ترايميثيل أمونيوم بروميد.
- بالنسبة للسيليكا NPs تم العثور على تركيزات أعلى من ٠.١ مجم / مل فقط لتكون سامة، كما هو موضح في الحد من توافر الخلايا وانتشارها.

- تتسبب الأنابيب النانوية الكربونية أيضاً في توليد أنواع أكسجين تفاعلية، واختلال وظيفي للميتوكوندريا، وبيروكسيد الدهون، وتغيرات في شكل الخلية، بينما لا ينتج عن الجرافيت والفوليرين أي آثار ضارة كبيرة.
- بالإضافة إلى ذلك تم الإبلاغ عن أن معظم NPs الموجبة يمكن أن تسبب انحلال الدم وتجلط الدم، في حين أن NPs المحايدة والأنيونية غير سامة تماماً.
- يمكن استنشاق NPs أو ابتلاعها أو امتصاصها من خلال الجلد، ويمكنها اختراق الخلايا، حتى في نواة الخلية، حيث يمكن إذا كانت صغيرة بما فيه الكفاية أن تتلامس عن كثب مع المادة الوراثية.
- وبالتالي ينبغي النظر في سمية المواد النانوية بالنسبة لعدد المرضى، وكذلك عمليات التصنيع والتخلص بأكملها.
- بناءً على مخاوف السلامة، هناك حاجة إلى إنشاء معايير أو مواد مرجعية وبروتوكولات اختبار إجماعي يمكن أن توفر معايير لتطوير فئات جديدة من المواد.

قضية التصنيع:

- التحدي الآخر الذي يواجه تسليم العقاقير النانوية هو الإنتاج الواسع النطاق للمواد النانوية من حيث توسيع نطاق التقنيات المختبرية أو التجريبية من أجل إنتاج وتسويق متسق وقابل للتكرار.
- قد لا يتوافق عدد من تقنيات توصيل العقاقير النانوية مع الإنتاج على نطاق واسع نظراً لطبيعة طريقة التحضير والتكلفة العالية للمواد المستخدمة.
- تشمل تحديات التوسع التركيز المنخفض للمواد النانوية والتكتل والعملية الكيميائية، ومن الأسهل بكثير تعديل أو الحفاظ على حجم أو تكوين المواد النانوية على نطاق المختبر لتحسين الأداء مقارنةً بالمقياس الكبير.
- يجب على المجتمع الطبي الحيوي إعادة التفكير في مستوى التحكم المطلوب عند العمل مع المواد النانوية.

- بدلاً من طلب التحكم الكامل في الأبعاد المادية للمواد النانوية، يمكن اعتماد نهج إحصائي من أجل إنشاء مقياس لتصنيف المواد النانوية حسب نوع المادة ومتوسط الحجم ونسبة العرض إلى الارتفاع والانحراف المعياري.
- يتناسب هذا بشكل جيد مع تكوين قاعدة بيانات علم السموم، لأنه من غير الواقعي تحديد علم السموم لكل حجم أو نسبة عرض إلى ارتفاع للمادة النانوية.

المعوقات الاقتصادية والمالية:

- يمكن أن تقف الحواجز الاقتصادية والمالية أيضاً في طريق تطبيق الطب النانوي فقد برز التوافر المحدود لسداد تكاليف الاختبارات التشخيصية الجديدة الباهظة الثمن من قبل شركات التأمين الصحي العامة والخاصة كعائق رئيسي أمام نشر الطب الشخصي بشكل عام، ومن المرجح أن تواجه المنتجات النانوية عقبات أكبر بسبب تكاليفها وتعقيدها.
- على الرغم من عدد براءات الاختراع لتقنيات توصيل الأدوية النانوية فلا يزال التسويق التجاري في مرحلته الأولى.
- نظراً لارتفاع تكاليف تطوير الأدوية النانوية والأجهزة الطبية، فإن الشركات الناشئة لديها فرصة ضئيلة لجلب المنتجات إلى السوق دون دعم من شركة Big Pharma، القادرة على توفير الموارد المالية والخبرة اللازمة لتحقيق النجاح التنظيمي والتجاري.

إمكانات زيتا

- تؤثر إمكانات زيتا للنظام الغرواني والأدوية النانوية بالإضافة إلى حجمها تأثيراً مختلفاً على الخصائص المختلفة لأنظمة توصيل الأدوية النانوية فتعمل إمكانات زيتا على تحسين ملف إطلاق الدواء في موقع معين والحفاظ على الاستقرار في أشكال الجرعات.

أ) تأثير إمكانات زيتا على نظام توصيل الجينات:

تعتمد كفاءة معاملات ناقل الجينات على حجم الجسيمات وإمكانات زيتا فيعتمد الانتقال داخل الخلايا للجسيمات وكفاءة تعداء اللاحقة على حجم الجسيمات وإمكانات زيتا لجزيئات الناقل / الحمض النووي الريبي.

ب) تأثير جهد زيتا على امتصاص البلاعم:

- في الجسيمات النانوية ذات المساحة السطحية الكبيرة من حيث نسبة الحجم تميل الجسيمات النانوية إلى التكتل وامتصاص البروتينات.
- عندما يرتبطون بالبروتين يتم تطهيرهم بواسطة الضامة قبل الوصول إلى الخلية المستهدفة، لزيادة وقت دوران الجسيمات النانوية في الدم إما عن طريق تعديل سطح الجسيمات وتقليل امتصاص البروتين.
- يُعزى امتصاص البروتين إلى التفاعل الكهروستاتيكي للجسيمات النانوية التي يمكن التحكم فيها عن طريق التباين في الشحنات السطحية ويمكن تحديد اختلافات شحنة السطح عن طريق قياس جهد زيتا.
- تُظهر الجسيمات النانوية ذات إمكانات زيتا الإيجابية امتصاصاً ممتازاً للبروتين ويتم بلعمة الجسيمات النانوية ذات الشحنة السطحية العالية وحجم الجسيمات الكبير بشكل أكثر كفاءة بواسطة البلاعم.
- يظهر الاختلاف الطفيف في حجم الجسيمات وشحنة السطح تأثيراً في الامتصاص الخلوي للجسيمات النانوية والآلية المختلفة المشاركة في عملية الامتصاص.

ج) تأثير إمكانات زيتا على توصيل الدواء :

- إمكانات زيتا الإيجابية ضرورية لتوصيل الدواء للعين حيث يسهل الالتصاق الفعال بسطح القرنية الظهاري، ويطيل من إطلاق الدواء والتوافر البيولوجي في أنسجة العين بسبب التفاعل الكهروستاتيكي بين الشحنة الموجبة والسالبة الموجودة على سطح القرنية.
- يمكن أن تسهل الشحنة الموجبة الالتصاق الفعال بسطح القرنية وتؤدي إلى تفاعل قوي مع الغشاء المخاطي سالب الشحنة في الملتحمة.

د) تأثير جهد زيتا على امتصاص الجسيمات النانوية من القناة الهضمية:

- يعتمد امتصاص الجسيمات النانوية من القناة الهضمية على حجم الجسيمات وشحنة السطح والخصائص الفيزيوكيميائية للجسيمات.
- الجسيمات المشحونة كاتيونياً المحملة بالمستضد مفيدة لامتصاص الجزيئات من القناة الهضمية.
- الجسيمات المحملة بالدواء إيجابية الشحنة من المتوقع أن تتفاعل مع حمض الساليسيليك سالب الشحنة وبقايا الفوكوز من الميوسين في الأمعاء عن طريق التفاعل الكهروستاتيكي.

هـ) تأثير إمكانات زيتا على توصيل الأدوية التنفسية بالنانو:

- تُعزى هذه النقطة إلى الاختلاف في جهد زيتا وكراهية السطح للماء، والتي بدورها غيّرت نمط امتصاص بروتينات الفاعل بالسطح المشحونة إيجاباً إلى الجسيمات النانوية.
- السيتوكروم C قادر على التغلب على قوى الكولومبيك المعاكسة والامتصاص على الأسطح المشحونة المماثلة.
- لذلك من الواضح أن التوازن بين التفاعل الكهروستاتيكي والتفاعلات الكارهة للماء يتحكم في امتصاص السيتوكروم C للجسيمات النانوية.
- تسبب الشحنة السطحية الموجبة للجسيمات النانوية من ستريلامين– PLA–PEG زيادة في الآثار الجانبية الرئوية مع سمية جهازية عابرة بشكل رئيسي على WBC.

و) تأثير إمكانات زيتا على الحرائك الدوائية:

- يحافظ حجم الجسيمات والشحنة السطحية للجسيمات النانوية على التوزيع الحيوي وخصائص الحرائك الدوائية في الجسم، فتغيير الحجم والتشكيل والشحنة على السلوك البيولوجي للجسيمات النانوية يقوم بإزالة مستحلبات النانو سالبة الشحنة بسرعة من الجسم.

ز) التأثير على الخصائص الصيدلانية

- يمكن التحكم في إطلاق الدواء من خلال تنظيم قابلية الذوبان وإمكانية زيتا، على سبيل المثال أظهر الشيتوزان أنه يمكن أن يتفاعل مع الأدوية السالبة الشحنة (الحمضية) التي يتم دمجها وهذا قد يؤثر على الخصائص الفيزيائية والكيميائية وإطلاق الدواء.
- لم يتم اعتماد كفاءة تحميل الأدوية واستقرار زيتا المحتمل للجسيمات النانوية والدهون المشحونة إيجابياً من قبل إدارة الغذاء والدواء للاستخدام السريري لأن إمكانات زيتا للجسيمات النانوية عامل أساسي لسميتها الخلوية، بتفاعل غشاء الشحنة الموجبة والسالبة تمتلك الشحنة الموجبة غشاء مزعزع للاستقرار وتأثير مدمر.
- العوامل التي تعتمد على السمية الخلوية للجسيمات النانوية موجبة الشحنة هي كثافة الشحنة ونوع الوظيفة الموجبة والبنية والتسلسل والوزن الجزيئي والمرونة التوافقية.

منظور مستقبلي

- نتج عن الجمع بين تكنولوجيا النانو والطب نتائج من المقرر أن تحقق تقدماً هائلاً في مكافحة مجموعة من الأمراض.
- الطب النانوي هو في الواقع طفل تجاوز طفولته مع عائلتين من ناقلات النانو العلاجية – الليبوزومات والألبومين NPs – في الممارسة السريرية في جميع أنحاء العالم ولا يزال أكثر في المراحل قبل السريرية من التطور.
- من أجل تحويل التقنيات النانوية من البحث الأساسي إلى المنتجات السريرية من المهم فهم كيف يؤثر التوزيع الحيوي لـ NPs الذي تحكمه بشكل أساسي قدرته على تجاوز الحواجز البيولوجية على الشبكة البيولوجية المعقدة للجسم، وكذلك النقل الكمي عبر الحدود الجزئية داخل الجسم.
- علاوة على ذلك يعتمد النمو الصحي لهذا المجال على إنشاء قاعدة بيانات للسموم لدعم قرارات السلامة وتقييمات المخاطر.
- يجب أن تتضمن قاعدة البيانات السمية دالة للمادة، والحجم، والشكل، ونوع الخلية أو الحيوان، ومدة التعرض والطرق المستخدمة لفحص السمية.
- بالإضافة إلى ذلك فإن القدرة على زيادة إنتاج جزيئات الدواء مطلوبة، وقد يكون تعقيد تصنيع وتسليم الأدوية النانوية عقبة أمام شركات الأدوية.

- وأخيراً يجب مراعاة بروتوكولات التخزين والمعالجة مع قاعدة البيانات هذه، وسيتم تسريع ترجمة التكنولوجيا النانوية الطبية الحيوية من المختبر إلى عامة الناس بشكل كبير.
- يتطلب تحقيق هذا الهدف تنسيق الجهود بين العلماء في مختلف التخصصات، بما في ذلك الطب وعلوم المواد والهندسة والفيزياء والتكنولوجيا الحيوية.
- من شأن التدريب المتقاطع الأفضل أن ينتج مقترحات أفضل مع احتمالية أكبر للنجاح، ويحتاج الخبراء من مختلف التخصصات إلى العمل معاً لترجمة الابتكارات المخبرية الجديدة إلى منتجات طبية قابلة للتطبيق تجارياً.
- الهدف النهائي لأنظمة توصيل الأدوية النانوية هو تطوير تركيبات مفيدة سريرياً لعلاج الأمراض.
- نظراً لأن التطبيقات الطبية النانوية للطب الشخصي أصبحت أكثر تقدماً ومتعددة الوظائف، فقد تتحدى بشكل متزايد، وربما تلغي في النهاية الفئات والمعايير التنظيمية التقليدية.
- لذلك سيكون من الأهمية بمكان أن توفر الأنظمة التنظيمية الإشراف ومسارات التقييم المحددة جيداً لمنتجات الطب النانوي، مع الاستمرار في التكيف مع التقنيات والمنتجات الطبية النانوية الناشئة بسرعة.

الخلاصة

- تعد تقنية النانو مجالاً ناشئاً يتمتع بإمكانية إحداث ثورة في توصيل الأدوية حيث سمحت التطورات في هذا المجال لبعض الأدوية النانوية في السوق بتحقيق خصائص حركية دوائية مرغوبة، وتقليل السمية وتحسين امتثال المريض، فضلاً عن النتائج السريرية.
- لا يؤدي تكامل تقنيات توصيل الأدوية النانوية في أعمال التشكيل المسبق إلى تسريع تطوير مواد علاجية جديدة فحسب، بل يساعد أيضاً في تقليل استنزاف الكيانات الجزيئية الجديدة الناتجة عن الخصائص الصيدلانية الحيوية والحركية الدوائية غير المرغوب فيها.
- سيتطلب تحسين دمج المواد النانوية في أنظمة توصيل الأدوية مقاييس موحدة لتصنيفها، بالإضافة إلى بروتوكولات للتعامل معها، سيؤدي هذا بدوره إلى فهم أفضل لتفاعلات المواد النانوية مع الأنظمة البيولوجية، مما سيسهل هندسة أفضل لخصائصها الخاصة بالتطبيقات الطبية الحيوية.
- سيتطلب تطوير ناقلات الأدوية هذه فهماً أكبر لكل من كيمياء سطح المواد النانوية وكيمياء التفاعل بين هذه المواد النانوية والأنظمة البيولوجية ولا يمكن تحقيق ذلك إلا من خلال الجهود التعاونية بين العلماء في مختلف التخصصات.
- أولئك الذين يعملون في هذا المجال الناشئ يجب أن يكون لديهم معلومات محدثة حول قضايا السموم ذات الصلة، ومخاطر الصحة والسلامة المحتملة والبيئة التنظيمية التي ستؤثر على استخدام المريض.
- سيكون فهم فوائد ومخاطر تطبيقات تكنولوجيا النانو الجديدة هذه ضرورياً لاتخاذ قرارات جيدة لمطوري الأدوية والمنظمين وفي النهاية المستهلكين والمرضى الذين سيكونون المستفيدين من تقنيات توصيل الأدوية الجديدة.

الحالة السريرية

راجع مريض المشفى وهو يعاني من الأعراض التالية:

قدم مريض إلى قسم الطوارئ وهو يشكو من:

- ألم صدري شديد وحاد بدأ فجأة منذ ساعتين
- صعوبة في التنفس
- تعرق بارد وغثيان
- دوخة وإحساس باقتراب الموت

بيانات المريض الأساسية:

- العمر ٦٢ :سنة
- الجنس :ذكر
- المهنة :موظف مكتب (نمط حياة خامل)
- الحالة الاجتماعية :متزوج، لديه تاريخ عائلي قوي لأمراض القلب (والده توفي بنوبة قلبية بعمر ٥٨ سنة).

التاريخ المرضي والأمراض المزمنة للمريض:

- ارتفاع ضغط الدم :(غير مسيطر عليه بشكل جيد) آخر قراءة: ١٥٠/٩٥.(mmHg
- داء السكري من النوع الثاني : يعالج بـ "ميتفورمين"، ولكن HbA١c مرتفع.(٨,٥٪)
- فرط كوليسترول الدم : LDL: ١٩٠ mg/dL. ، HDL: ٣٥ mg/dL.
- السمنة : مؤشر كتلة الجسم ٣٢ :(BMI)

العادات الحياتية:

- التدخين :مدخن سابق (أقلع منذ ٣ سنوات بعد تدخين ٢٠ سيجارة/يوم لمدة ٢٥ سنة).
- النشاط البدني :نادر (أقل من ٣٠ دقيقة مشي أسبوعيًا).

الأدوية الحالية:

- أتورفاستاتين (٤٠ ملغ/يوم).
- ميتفورمين (١٠٠٠ ملغ مرتين يوميًا).
- أسبرين (٨١ ملغ/يوم).

جميع الأدوية السابقة لم يمنعو من التقدم المرضي.

الأدوية التقليدية لا تستهدف اللويحة الدهنية بشكل مباشر، مما يؤدي إلى:

- تراكم الدواء في أنسجة أخرى (تأثيرات جانبية).
- عدم كفاءة في إذابة اللويحة.

الفحوصات الأولية عند الوصول إلى المشفى :

- الضغط mmHg ٩٠/٦٠ :انخفاض بسبب الصدمة القلبية
- النبض/١١٠ :دقيقة (تسرع قلبي).
- تشبع الأكسجين ٨٨٪ :(SpO٢) على هواء الغرفة.

تخطيط القلب:(ECG)

- تخطيط القلب يشير إلى احتشاء حاجزى سفلي.
- موجات Q المرضية في مخطط القلب الكهربائي تشير إلى وجود تلف في نسيج القلب.

تحاليل الدم :

- التروبونين :(Troponin I) مرتفع جدًا.(١٥ ng/mL)
- CPK-MB: ٢٥٠ U/L.
- CRP: ١٢ mg/Lارتفاع يشير إلى التهاب حاد.
- وظائف الكلى :طبيعية.(Creatinine: ١,١ mg/dL)

التشخيص:

- احتشاء عضلة القلب مع ارتفاع.(STEMI) ST
- تصلب شرايين تاجية متقدم.(Advanced CAD)
- صدمة قلبية.(Cardiogenic Shock)

التدخل الطبي التقليدي:

- إسعافي:
  - أكسجين عالٍ.(High-Flow O٢)

- مورفين (للألم).
- نتروجليسرين (تحت اللسان).

- قسطرة :
  - كشفت وجود انسداد كامل (١٠٠٪) في الشريان التاجي الأيمن.(RCA)
  - تم تركيب دعامة معدنية.(Bare-Metal Stent)

<u>العلاج النانوي المقترح</u>

تم استخدام نظام نانوي ذكي يحمل:

- **التركيب:**
  - طبقة خارجية من **بوليمر ذكي** يتحرر عند وجود التهاب.(pH ٦,٥)

  محملة بـ **سيروليموس** مثبط لتكاثر الخلايا العضلية.**بالإضافة إلى CD٣٤+ أجسام مضادة** لتوجيه الدواء نحو الخلايا البطانية الملتهبة في الشريان.

- **آلية التحرر:**
  - تتحرر الأدوية عند درجة حموضة منخفضة pH ٦,٥ مثل بيئة اللويحة الالتهابية.

الحقن النانوي:

- **جسيمات ليبوزومية (١٠٠ نانومتر) تحمل:**
  - ميركابتوبيورين.(٦-MP)
  - استخدام جسيمات نانوية مغناطيسية (مثل أكسيد الحديد) لتحديد مناطق الالتهاب في اللويحة.

<u>آلية العمل:</u>

- تتحرر الأدوية بشكل متحكم فيه على مدى ٣ أشهر.
- تستهدف الخلايا الملتهبة فقط عبر مستقبلات CD٤٤ الموجودة في الخلايا المناعية باللويحة.

خطة العلاج النانوي:

١. **الجرعة:**
   - حقن وريدي كل أسبوعين جرعة ٥٠ mg/kg

٢. **المراقبة:**

- **التصوير النانوي المتتابع :**لتتبع تراكم الجسيمات في اللويحة.
- **فحوصات الدم :**قياس إنزيمات الكبد والكلى (للتأكد من عدم وجود سمية).

النتائج السريرية

الملاحظات	النبض	الضغط	الأعراض	الوقت
-	٩٠	١١٠/٧٠	تحسن الألم الصدري	الأسبوع ١
تحسن الجهد	٨٠	١٢٠/٨٠	اختفاء الأعراض	الشهر ١
عودة للنشاط الطبيعي	٧٨	١٢٥/٨٠	لا أعراض	الشهر ٣

بعد ٣ أشهر	قبل العلاج	الفحص
٠,٠١ ng/ml	٥,٢ ng/ml	التروبونين
٤٨٪	٣٥٪	الكسر القذفي
٥٪	٤٠٪	تضيق الوعاء

النتائج بعد ٦ أشهر:

بعد العلاج النانوي	قبل العلاج النانوي	المعيار
١٠٪	٦٠٪	التضيق
١,٥ mg/L	١٠ mg/L	CRP
٧٠ mg/dL	١٦٠ mg/dL	LDL
لا أعراض	ذبحة صدرية متكررة	الأعراض

المتابعة والنتائج

- عودة المريض لممارسة المشي اليومي.غياب المضاعفات :لا نزيف أو سمية كبدية (بسبب الدقة النانوية).
- التصوير المقطعي:(CT Coronary Angio)
  - انحسار اللويحة الدهنية بنسبة ٥٠.%

مزايا العلاج النانوي في هذه الحالة:

- توصيل دوائي دقيق :تجنب تأثيرات الستاتينات على العضلات.
- منع التضيق المتكرر :عبر التحكم في الالتهاب.
- تقليل الحاجة لإعادة القسطرة.

التحديات:

- التكلفة :العلاج النانوي أغلى بـ ٣ أضعاف من الدعامات التقليدية.

هذه الحالة أثبتت أن الأدوية النانوية يمكنها:

- ✓ منع تكرار مثل هكذا أمراض عبر استهداف الآلية المرضية (الالتهاب + التكاثر الخلوي).
- ✓ تقليل الاعتماد على الأدوية الجهازية ذات الآثار الجانبية العالية.

References

1. Anil kumar singh and others, 2019, Nano-suspension of ursolic acid for improving oral bioavailability and attenuation of type II diabetes: Ahistopathological investigation, ELSEVIER.
2. A.Rohit Kumar, 2019, OVERVIEW OF NANOSUSPENSION TECHNOLOGY, WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES, DOI: 10.20959/wjpps201912-15161.
3. Habeeba T.U & others, 2020, NANO FORMUATIONS: PREPARATIONS AND STABILITY CHALLENGES,WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES, DOI: 10.20959/wjpr20203-16951
4. Patil Tejas & others, 2022, RESEARCH ARTICLE REVIEW ON NANOSUSPENSION IN DRUG DELIVERY, International Journal of Recent Advances in Multidisciplinary Research, Vol. 09, Issue 01, pp.7442-7450.
5. Sachin S.Pawar & others, 2017, Nanosuspension Technologies for Delivery of Drugs, SciEP, DOI:10.12691/nnr-4-2-4.
6. Sawussa Bamrungsap & others, 2012, Nanotechnology in Therapeutics A focus of Nanoparticles as a Drug Delivery System, Medscape.
7. Sovan Lal Pal And Others, 2011, Nanoparticle: An overview of preparation and characterization, Journal of Applied pharmaceutical science, 01 (06); 2011: 228-234.
8. Vijay Kumar Singh & others, 2013, Nanosuspension: Way to Enhance the Bioavailibility of Poorly Soluble Drug, International Journal of Current Trends in Pharmaceutical Research, IJCTPR, 2013: Vol. 1(4): 277-287
9. Yashwant Pathak & others, 2010, Scale Up and Technology Transfer of Pharmaceutical Suspensions, AAPS, DOI 10.1007/978-1-4419-1087-5_8.
10. Zaed M.Mazayen and others, 2022, pharmaceutical nanotechnology: from the bench to the market, SPRINGER NATURE.