

تقنية النانو Nanotechnology

مقدمة:

يُطلق مصطلح تقنية النانو Nanotechnology عموماً على تصميم وتوصيف وإنتاج المواد الصيدلانية والبنى والمنتجات التي تملك أبعاداً تتراوح بين 1 و 100 نانومتر مع العلم أن الكثير من المراجع والمنظمات مثل FDA تعتبر الحدود حتى 1000 nm مقبولة. كما يوجد إجماع أن اعتماد الأبعاد فقط لتحديد الأدوية النانوية غير كافياً لوحده وإنما يجب أيضاً اعتبار فيما إذا كان المحضر يُظهر خصائص فيزيائية وحيوية وكيميائية خاصة ناتجة عن هذه الأبعاد. فمن المهم معرفة أن التأثير للمنتج مثل التوافر الحيوي والسمية والفعالية متعلقة بأبعاد المنتج.

وفقاً لهذا التعريف العام يمكن أن تتضمن تقنية النانو الصيدلانية العديد من الأنظمة من العملاقة macromolecules مثل الأجسام المضادة والتقارنات بوليمر-بروتين والليبوزومات.

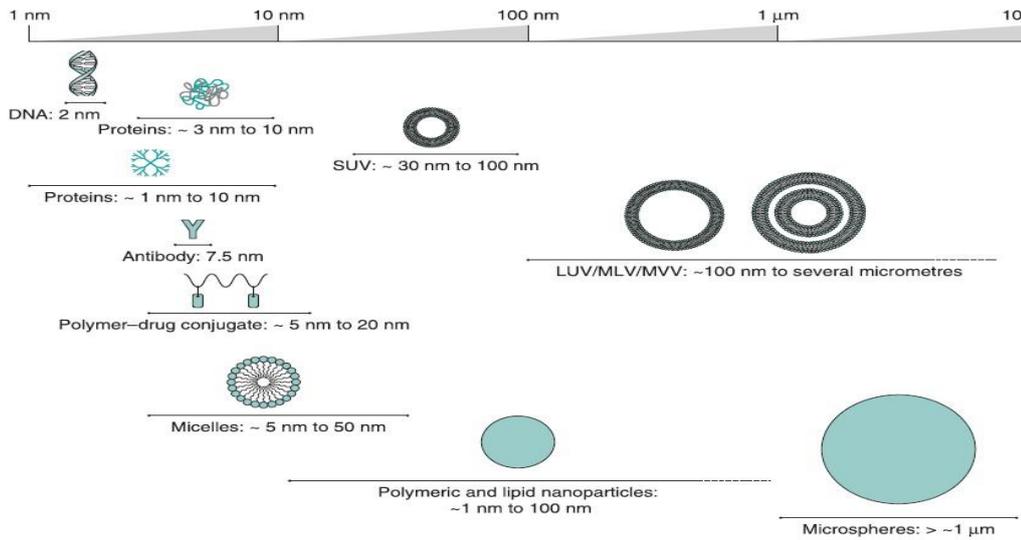


Fig. 44.1 • Approximate size range of various nanomedicines. LUV, large unilamellar vesicle; MLV, multilamellar vesicle; MVV, multivesicular vesicle; SUV, small unilamellar vesicle.

شكل 1: مجال أبعاد الجسيمات النانومترية

التطبيقات الصيدلانية لتقنية النانو:

يشمل تطبيق تقنية النانو كل من صياغة وتطوير الأدوية النانوية لزيادة فعالية الدواء واستخدام المواد النانوية في هندسة الأنسجة وزراعتها وتعديل ودعم تجديد الأنسجة داخل الجسم. كما يتضمن أيضاً تطوير أجهزة ذات أبعاد نانوية مثل الأنظمة الحسية القابلة للزرع (تفيد في الإجراءات التشخيصية) وسنركز على الأنظمة النانوية التي تفيد بشكل خاص في:

1- تحسين الانحلال ومعدل الانحلال: بسبب زيادة مساحة السطح

2- تحسين إبقاء الدواء: يمكن للحجم النانوي للجسيمات الدوائية، إلى جانب خصائصها السطحية، أن يساهم في إطالة زمن بقاء الدواء في الدوران الجهازى، وتعديل توزيعه الحيوي، وقد يسمح باستهداف الأدوية وتحسين قدرتها على عبور بعض الحواجز البيولوجية.

ملاحظة:

الدواء الحر الجزيئي (أبعاده أقل من الأبعاد النانوية) يُرْسَح سريعاً من قبل الكلية ويُطرح بولياً، أما عندما يحول الدواء إلى جسيم نانوي PEGylated (أبعاده أكبر من الأبعاد الجزيئية) وبالتالي فإنه يكون أكبر من حد الترشيح الكببي، فلن يرشح بسرعة من قبل الكلية وسوف يبقى فترة زمنية أطول في الدم. بدلاً من ذلك تُزال تدريجياً من الدوران الجهازي عبر الجهاز الشبكي البطاني في الكبد والطحال، حيث تُبتلع وتتحلل إذا كانت مصممة لتكون قابلة للتحلل الحيوي، ثم تُطرح نواتجها عبر الصفراء أو الكلية.

1- اقتران دواء – بوليمير Drug–Polymer Conjugation:

يمكن ربط جزيئات الدواء بالبوليمرات، مما يؤدي إلى خلق اقترانات من النمط البوليمير-دواء. تُعتبر اقترانات دواء-بوليمير هذه بنى كيميائية جديدة بحد ذاتها، وبما أن حجمها الإجمالي أصغر من 100 نانومتر، يمكن تصنيفها ضمن المجال العام للتكنولوجيا النانوية.

لتشكيل اقترانات البوليمير-دواء، يمكن إنتاج العديد من البوليمرات الصناعية التي توفر سمات جودة وثبات مناسبة، كما يمكن أن تكون مصممة خصيصاً لخصائص مميزة، بما في ذلك الوزن الجزيئي، الحجم، والشحنة. بما أن هذه البوليمرات صناعية المنشأ فهي عموماً أقل تحريضا للمناعة من الجزيئات الكبيرة المشتقة بشكل طبيعي. تستخدم البوليمرات القابلة للانحلال في الماء عادة لإنتاج تقارنات بوليمير-دواء للإعطاء بالحقن. يمكن أن يؤدي اقتران الأدوية بالبوليمرات إلى تحسين التأثير العلاجي للدواء عن طريق زيادة قابلية الانحلال، وحماية الدواء من التحطيم الإنزيمي، وتعزيز زمن دوران البلازما و/ أو تعزيز استهداف الدواء. ويتحقق ذلك من خلال الإجراءات المختلفة. تتكون اقترانات بوليمير – دواء من ثلاثة مكونات أساسية:

(a) الهيكل البوليميري المنحل في الماء :

نذكر البوليمرات الصناعية بولي إيثيلين غليكول (PEG)، بولي إيثيلين أمين، بولي فينيل بيروليدون (PVP)، بولي فينيل الكحول (PVA)، بولي غلوتاميك أسيد أو الطبيعية مثل ديكستران، الشيتوزان، حمض الهيالورونيك والبروتينات. يعتبر PEG الأكثر استخداماً بأوزان جزيئية تتراوح بين 5000 و 40000 حيث يوفر خصائص مثل:

- التحريض المناعي والسمية الأقل
- توفر سلاسل PEG إمارة ومرونة مما يفيد في زيادة القابلية للانحلال وتحسين إيتاء الدواء
- سهولة تعديل PEG وربطه بالأدوية والبروتينات

(b) المجموعة الرابطة: linker group :

من الممكن للدواء أن يرتبط مباشرة بالبوليمر تساهمياً، لكن غالباً يتم الاقتران عبر رابط أو مجموعة عازلة linker or spacer . يمكن أيضاً تصميم الرابط بحيث يكون متحطماً في ظروف معينة، مثل التغييرات في درجة الحموضة pH (مثلاً درجة الحموضة للوسط خارج الخلوي للأورام = 6.5–6.9) أو التحلل الأنزيمي أو الحلمة. فتستخدم هذه الخاصية لتحفيز تحرر الدواء من الاقتران مع البوليمر في ظروف مناسبة، وبالتالي تعزيز استهداف الدواء.

تتضمن أمثلة المجموعات الرابطة التي يمكن استخدامها مجموعات أمينية وكارباماتية واسترية، مع بقاء الرابط الاميدي كخيار أكثر شيوعاً.

(c) الأدوية:

عادةً هي تلك المستخدمة في العلاج الكيميائي المضاد للسرطان، مثل Doxorubicin و Paclitaxel. وذلك لأن اقترانات البوليمرات يمكن أن تحسن الإيتاء وتقلل الآثار الجانبية غير المرغوب فيها لهذه الأدوية التي لها هوامش علاجية ضيقة.

البروتينات هي المجموعة الثانية من الأدوية التي تستفيد من الصياغة عند اقتران البوليمرات. مثل: الانترفيرونات و L-asparaginase. بشكل عام، تتمتع البروتينات بعمر نصفي قصير وثباتية منخفضة بعد إعطائها الجهازية. يمكن أن يزيد نصف عمر البروتينات عن طريق حمايتها من التحلل الأنزيمي وتقليل معدلات التصفية باقتران البروتينات مع البوليمرات

أمثلة عن تقارنات دواء_بوليمير في السوق (للاطلاع)

الاسم	اقتران بوليمر_ دواء	الاستطباب
Adagen®	PEG-adenosine deaminase	متلازمة النقص المناعي الشديد المشترك SCID
Cimzia®	PEG-anti TNF Fab fragment	داء كرون والتهاب المفاصل الروماتويدي
Oncaspar®	PEG-asparaginase	ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد
PEGIntron®	Peginterferon alfa-2b	التهاب الكبد نمط C
Pegasys®	Peginterferon alfa-2a	التهاب الكبد نمط C و نمط B

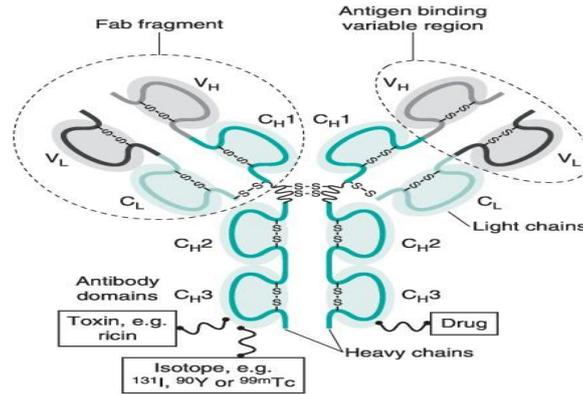
- تعرف آلية العمل في حالة الاقتران دواء – بوليمير كما في Polymer–Doxorubicin Conjugate بالاستهداف السلبي Passive targeting، وهو هو استراتيجية لإيصال الأدوية في مجال الطب النانوي، تعتمد على التراكم الطبيعي السلبي للجسيمات النانوية في أنسجة محددة (مثل الأورام) نتيجةً لخصائصها الفريدة من حيث:
 1. نفاذية الأوعية الدموية (الأوعية الدموية في الأورام غير منتظمة ومتسربة تسمح بمرور الجزيئات الكبيرة)
 2. وضعف التصريف اللمفاوي في الورم (يؤدي إلى احتباس الدواء)

وهي ظاهرة تُعرف بـ (EPR effect (Enhanced Permeability and Retention effect أي تأثير النفاذية والاحتفاظ المعزز دون الحاجة إلى جزيئات استهداف مرتبطة بالسطح.

2 - الأضداد والاقتران أضداد - دواء Antibodies and antibody-drugconjugates

الأجسام المضادة هي جزيئات بروتينية كبيرة الحجم على شكل Y تنتجها الخلايا البائية. يمكن أن ترتبط الأجسام المضادة بشكل خاص إلى مجموعة من العوامل الممرضة، بما في ذلك البكتيريا والفيروسات، من خلال قدرتها على ربط مستضدات على وجه التحديد.

هناك عدة أصناف (أو نظائر) للأجسام المضادة، ضمن أنواع رئيسية هي IgG و IgA و IgM و IgE و IgD. حيث يعتبر IgG هو الأكثر انتشاراً في الجسم. يتكون الهيكل الأساسي لـ IgG من سلسلتين متعددي الببتيد ثقيلتين متطابقتين (22 كيلو دالتون) وسلاسل ببتيدي خفيفة متطابقة (23 كيلو دالتون). وتُعد هذه السلاسل معاً عن طريق روابط ثنائية الكبريت. إن قدرة الأجسام المضادة على استهداف المستضدات المحددة بشكل خاص ترجع إلى تسلسل الحمض الأميني الخاص بها على أطراف البروتين، والتي هي مواقع ربط المستضدات (الشكل 2).



الشكل 2: IgG يمكن استخدامه كدواء، أو كحامل. يمكن ربط الأدوية أو النظائر أو السموم بجزيئات IgG التي يمكن أن تستهدف الخلايا بشكل انتقائي من خلال منطقة ربط مولد الضد في نهاية منطقة Fab

نظراً لقدرتها على استهداف مجموعة من المستضدات وأنواع خلايا محددة، يمكن استخدام الأجسام المضادة للعلاج المناعي الموجه، إما كأدوية بحد ذاتها أو كمجموعات مستهدفة للأدوية أو أنظمة التوصيل. لتحقيق ذلك، تم تطوير الأجسام المضادة أحادية النسيلة IgG. تركز هذه العلاجات بشكل عام على علم الأورام.

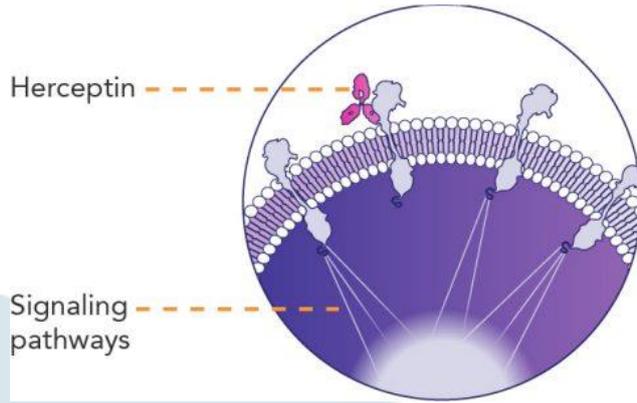
1.2. العلاج بالأضداد :

هي جزيئات مصممة مخبرياً لتعمل كأجسام مضادة بديلة يمكن أن تعزز أو تعدّل أو تحاكي هجمات الجهاز المناعي ضد الخلايا غير المرغوب بها، كالخلايا السرطانية. وبالتالي تم تصميم الجسم المضاد للاستهداف الفعال للخلايا السرطانية حيث يحدث موت الخلية عبر نوعين من الآليات المحتملة بواسطة الأجسام المضادة المرتبطة بالخلايا السرطانية:

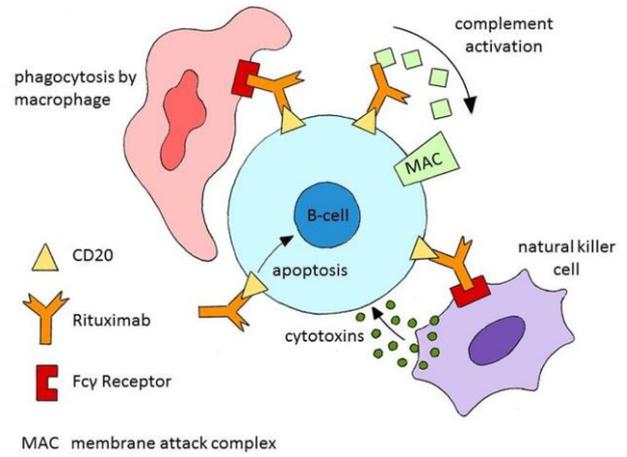
(1) يرتبط الجسم المضاد بخلية الورم ويعمل بعد ذلك كواسم لخلايا أخرى في الجهاز المناعي لتدمير خلية الورم. مثال: يرتبط Rituximab بجزيئات CD20 على الخلايا البائية السرطانية ثم يحفز خلايا الجهاز المناعي على انتقاء الخلايا المميزة وقتلها. وهو يستخدم لعلاج Non-Hodgkin Lymphoma و ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن.

(2) إن ربط الجسم المضاد يمكن أن يُحفز آليات الإشارة في الخلية المستهدفة التي تمنع نمو الخلية و/أو تؤدي إلى التدمير الذاتي للخلايا المستهدفة.

مثال: يعمل Trastuzumab ضد مستقبل عامل نمو البشرة البشري 2 (HER2) وبالتالي يكبح نمو الخلايا السرطانية. ملاحظة: بروتين مستقبل عامل نمو البشرة البشري 2 (HER2) هو بروتين طبيعي يساعد خلايا الثدي على النمو والانقسام، ولكن في بعض سرطانات الثدي، يؤدي فرط إنتاج هذا البروتين إلى نمو الخلايا السرطانية بشكل غير منضبط، ويتم تحديد ما إذا كان السرطان "إيجابياً لـ" HER2 أم لا، وهو ما يؤثر بشكل كبير على اختيار العلاج الموجه.



شكل 4: آلية عمل Trastuzumab (Herceptin®)



شكل 3: آلية عمل Rituximab (Rituxan®)

2.2. الاقتران بالأضداد:

على غرار اقتران بوليمير- دواء، يمكن أن تعمل الأجسام المضادة أيضاً كحوامل للأدوية وعوامل أخرى، بما في ذلك النظائر المشعة والسموم. يُشار أحياناً إلى اقترانات الأجسام المضادة هذه بالوحدات المناعية immunoconjugates.

3 – المتغصنات Dendrimers

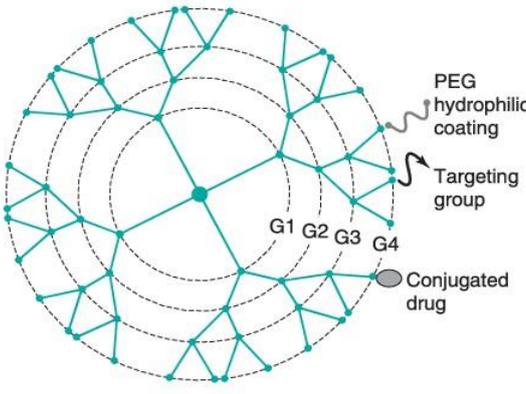
هي جزيئات بوليميرية عملاقة متشعبة بكثرة نجمية الشكل والتي يمكن أن تحضر ضمن النطاق النانوي. الجسيمات المتغصنة تحضر من خلال اصطناع كيميائي مضبوط وتملك ثلاث عناصر هي (شكل 5):

1. نواة مركزية
 2. بنية شجيرية داخلية، والذي يتألف من هيكل بوليميري متفرع مبني على النواة المركزية
 3. السطح الخارجي للجسيم المتغصن.
- بسبب تنوع هيكل الجسيم المتغصن حول النواة المركزية، يمكن يتم بناء تصميمات بأشكال وأحجام مختلفة، والتي يمكن أن توفر القدرة على حمل الأدوية داخل البنية، أو يمكن أن تقتزن الأدوية على سطح التجويف. يمكن تعديل سطح الجزيء المتغصن أيضاً مع مجموعات الاستهداف، أو غلاف محب للماء لتحسين قابلية الانحلال. بناءً على تصميمها، يمكن بناء الجزيئات المتغصنة بحيث تكون قابلة للتدرك الحيوي أو غير قابلة للتدرك، بشكل مشابه لاقتزان البوليمر - دواء.

يتم تصنيع هذه الهياكل البوليميرية المتفرعة بواسطة إضافة تدرجية لطبقات البوليمر المتفرعة، والمشار إليها باسم الأجيال (تسمى G1، G2، إلخ). بشكل عام، مع زيادة عدد الطبقات أو الأجيال، فإن بنية الجسيم المتغصن تنتقل من الهياكل المفتوحة للجيل المنخفض للجسيم إلى هيكل أكثر كروية وكثافة على نحو متزايد. في جميع الحالات، يتم تصميم التركيبات الناتجة بحيث يكون لها حجم معين ودرجة عالية من التجانس الجزيئي وتوزع ضيق للوزن الجزيئي. في حين يمكن اعتبار الجزيئات المتغصنة كتطور للبوليمرات المتفرعة، فإنها توفر ميزة أنها يمكن أن تكون متضمنة مع توزع أبعاد ضيق للغاية. علاوة على ذلك، فإن العدد الكبير من المجموعات المحيطة على السطح الخارجي للجزيء المتغصن، والتي تزداد بشكل طردي مع كل جيل مُضاف، مما يسمح بقدرات أعلى على تحميل الأدوية مقارنةً مع البوليمرات الخطية أو المتفرعة المستخدمة في تقارنات البوليمرات الدوائية.

تشمل ميزات الجسيمات المتغصنة مقارنةً مع تقارنات البوليمر-دواء:

- مجال توزع أبعاد أحادي وقدرة تحميل عالية للأدوية،
- الاستفادة من كبسلة الدواء داخل الجسيم المتغصن لحماية الأدوية الحساسة والتي تتخرب بسرعة،
- تحقيق التحرر الدوائي المضبوط حيث يمكن حجز الدواء داخل الجسيم المتغصن إما عن طريق احتباس فيزيائي بسيط أو عن طريق التداخلات غير الرابطة، مثل التداخلات الكهربائية الساكنة.
- محسن لانحلال الأدوية منخفضة الانحلال (على غرار المذيلات)



شكل 5: بنية المتغصنات

يمثل الشكل السابق الجزيء المتغصن (باللون الأزرق) مع أربع أجيال تحمل علامة G1 إلى G4 على التوالي. يمكن اقتزان جزيئات الدواء والمجموعات الهدف إلى الجزء الخارجي من المتغصن ويمكن إضافة بولي إيثيلين غليكول PEG إلى السطح الخارجي لتوفير غلاف محب للماء.

الفرق بين Drug–Polymer Conjugation (ADC) و Drug–Antibody Conjugation (ADC) و Dendrimers

Dendrimers	ADC	Drug–Polymer	الخاصية
بوليمر متفرع	جسم مضاد	بوليمر خطي	نوع الحامل
سليبي/نشط	نشط	سليبي	الاستهداف
متوسطة	عالية جدًا	منخفضة	الدقة
متوسط	عالٍ	منخفض	التعقيد
توصيل نانوي	علاج السرطان	تحسين الخصائص	الاستخدام

4- الجسيمات النانوية الصلبة: solid nanoparticles

عبارة عن بنى صلبة ضمن مجال النانو تُحضر بطرائق مختلفة كتصغير الأبعاد (كالطحن) أو بالتجميع agglomeration (كالترسيب precipitation). تُستخدم الطريقة الأولى في تحضير جسيمات الدواء عند عدم وجود مواد حاملة مضافة في حين تستخدم الطريقة الثانية لتحضير حوامل نانوية تحتوي الدواء بداخلها.

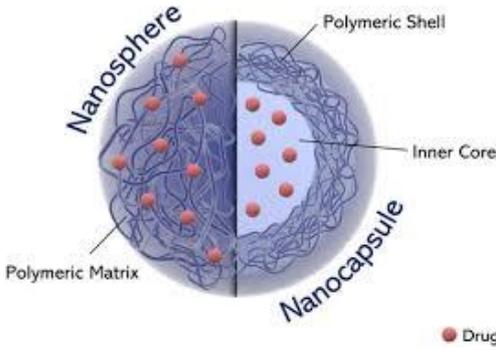
1.4. جزيئات الأدوية النانوية وبلورات النانو الدوائية:

يؤدي تخفيض أبعاد الجسيمات الدوائية إلى مجال النانو إلى زيادة كبيرة في مساحة السطح الكلي مما يحسن من الانحلالية وبالتالي التوافر الحيوي وهذا ما يمكن استغلاله خاصة عند الإيتاء الفموي. إلا أن مساحة السطح العالية تترافق مع طاقة سطحية عالية وبالتالي تميل إلى التكتل. لتجنب هذه المشكلة يتم إضافة عوامل فعالة سطحياً. تُحضر أنظمة البلورات النانوية من 100% دواء (بلوري أو أمورفي) بدون حامل لكن يضاف له أثناء عملية الطحن مادة فعالة سطحياً (غير متشردة) لتساعد على الثباتية. تُحضر البلورات النانوية للإيتاء الفموي عادة بشكل مضغوطات أو كبسولات.

Table 44.5 Examples of products developed with drug nanoparticles

Product	Drug	Attributes
Emend®	Aprepitant	An oral capsule form of the poorly soluble drug aprepitant which is only absorbed in the upper gastrointestinal tract. Therefore the rapid dissolution offered by the nanocrystals supports fast absorption and increased bioavailability
Rapamume®	Sirolimus	This is an oral tablet of the poorly soluble drug, which is an immunosuppressant. The oral tablet offers higher bioavailability and can be more user-friendly than a liquid product

2.4. الجسيمات النانوية البوليمرية الصلبة: solid polymeric nanoparticles



شكل 6. النانوسفير والنانوكبسول

بالإضافة إلى تخفيض الأبعاد يمكن تحضير الأنظمة النانوية الصلبة من خلال دمج الدواء ضمن قالب بوليمري (Nanosphere) أو يكون البوليمير مرتبط على السطح (Nanocapsule). يمكن في هذه الأنظمة تحميل مجال واسع من الأدوية (المنحلة بالماء، قليلة الانحلال، عالية الوزن الجزيئي أو المنخفضة، البروتينات) وبالتالي تقديم حماية للدواء. يتيح هذا الدمج تعديل التوزيع الحيوي biodistribution حيث ستتأثر حركة الدواء بخصائص الجسيمات النانوية أكثر من خصائص الدواء. قد تكون البوليميرات المستخدمة طبيعية أو صناعية والأكثر استخداماً هي المتدركة حيويًا مثل بولي لاكتيد-كو-جليكوليد، بولي لاكتيك أسيد والكتوزان.

تأتي أهمية هذه الأنظمة في إبقاء الدواء أنها تحسن من الاستهداف المنفعل للأدوية إلى مواقع الورم. يساعد التغليف بـ PEG على تحضير ما يسمى الأنظمة المنسلة stealth nanoparticles بمنع ارتباط الأجسام المضادة والبروتينات مما يقلل التعرف على هذه الأنظمة ويقلل من إخراجها من الدوران. يساعد إطالة زمن بقاء هذه الأنظمة النانوية في الدوران على دعم تراكمها في مواقع الأوعية الدموية الراشحة بما في ذلك مواقع الورم.

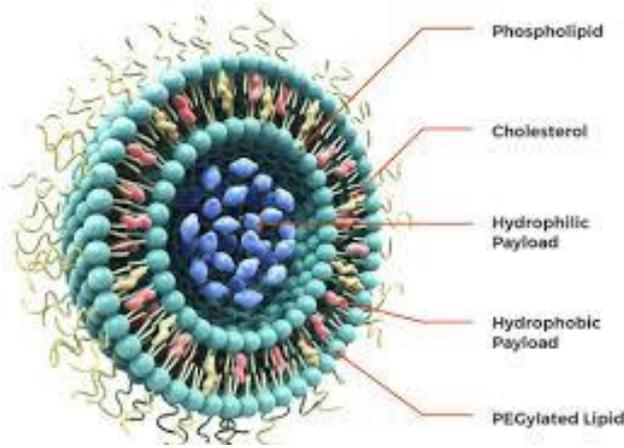
5 - الجسيمات الشحمية Liposomes

الجسيمات الشحمية عبارة عن حويصلات أو كرات صغيرة جداً تتراوح أبعادها بين عشرات النانومتر وعدة ميكرومترات، يتألف جدارها أساساً من شحومات فسفورية phospholipides، يمكن أن تحوي بداخلها مختلف المواد الدوائية المنحلة المحبة أو الكارهة للماء، وتعد الجسيمات الشحمية نظاماً جديداً لإيصال الأدوية إلى الجسم، يعتمد عملها أساساً على قدرة هذه الحويصلات على حمل جرعات دوائية صغيرة نسبياً وموجهة توجيهاً دقيقاً إلى النسيج المريضة وبالتالي إلى الخلية الحية، وذلك من خلال جملة عمليات حيوية.

1.5. ميزات الجسيمات الشحمية كشكل صيدلاني

تتمتع الجسيمات الشحمية الصيدلانية بالميزات الآتية:

1. يمكن أن تحمل المواد الدوائية المحبة أو الكارهة للماء.
2. يمكن أن تقوم بالتأثير الدوائي من خلال جرعات دوائية صغيرة بعيدة عن المستوى السمي.
3. يمكن أن تستعمل بأكثر من طريق للمعالجة (طريق وعائي، أو خارج وعائي). 4- يمكن توجيهها بشكل نوعي إلى الخلايا المستهدفة دون سواها.
4. يمكن بواسطتها نقل المركبات الحيوية التي تقوم بتنشيط البلاعم Macrophage، وبذلك يمكن زيادة إمكانية دفاع العضوية ضد الطفيليات والأورام السرطانية.



2.5. تركيب الجسيمات الشحمية

تتألف الجسيمات الشحمية أساساً من شحميات فسفورية، وستيرول، ومواد إضافية تحمل شحنات كهربائية موجبة أو سالبة (تقيد في تثبيت وربط بعض المواد على سطح الليبوزوم كالأحماض النووية والعديد من البروتينات الشرسبية التي تدمص على سطح الليبوزومات الشرجبية).

شكل 7. تركيب الجسيمات الشحمية

I. الشحميات الفسفورية

تملك الشحميات الفسفورية خاصيتين متعارضتين، فهي من جهة لديها طرف محب للماء hydrophilique، وهو عبارة عن حمض الفسفور المرتبط بأحد الجزئيات الذوابة في الماء مثل الكولين أو السيرين، وطرف ثاني كاره للماء hydrophobique، عبارة عن سلسلتين من الحموض الشحمية تحوي كل منها عدداً يراوح بين 12 و 24 من ذرات الكربون، ومن أكثر الشحميات الفسفورية استخداماً: ثنائي نخلات الفسفاتيديل كولين، ثنائي غارات الفسفاتيديل ايتانولامين، ثنائي مرستات الفسفاتيديل كولين، ثنائي نخلات فسفاتيديل غليسول، ثنائي نخلات الفسفاتيديل كولين، ليزوفسفاتيديل كولين.

أكثر الشحميات الفسفورية استخداماً هي الفسفاتيديل كولين الطبيعي والمستخرج من فول الصويا أو من صفار البيض.

II مواد مساعدة أخرى

يستخدم الكولستيرول بالإضافة للشحميات الفسفورية في تركيب غشاء الجسيمات الشحمية على الرغم أنه لا يشكل طبقة ثنائية من ذاته وإنما يجعل الليبوزومات أقل نفوذية للمواد الفعالة (من خلال الحد من حركة الفوسفوليبيدات وتحسين تعبئة الدسم داخل الطبقة الثنائية) وجعلها أيضاً أكثر طواعية في عمليات التسلل الخلوي.

هناك مواد إضافية تستخدم لإعطاء غشاء الجسيمات الشحمية بعض الصفات التي تمكنه من حفظ المواد الفعالة داخل الحويصلات أو حمل هذه المواد على جدار الحويصلات أو ربط هذه الجسيمات الشحمية مع مراكز التأثير الخلوي، فمثلاً يمكن إضافة مواد تحمل شحنات كهربائية موجبة مثل الستياريلامين (SA) Stearylamine، أو مواد تحمل شحنات كهربائية سالبة مثل ثنائي سيتيل فسفات (DCP) Dicétylphosphate، والسلفاتيديل (Sul.) Sulfatide والكولستيرول سلفات (Chol.Sul.) Cholestérol Sulfate.

قد تضاف إلى الجدران بعض البوليمرات مثل PEG المحبة للماء والتي تساعد في على منع الخلايا البلعمية (الماكروفاج) في الدم من بلعمة الليبوزومات وتزيد بذلك من مدة بقاءها في الدورة الدموية.

III. المواد الدوائية

المواد الفعالة المستخدمة حتى الآن كثيرة ومتنوعة وما يهم الباحثين هو تلك المواد التي تتمتع بخواص كيميائية وحيوية معينة، والتي يمكن أن تكون ضعيفة الثبات في الأوساط الحيوية أو يكون مستوى تأثيرها السمي قريباً جداً من المستوى العلاجي. وبالإضافة إلى ذلك فإن الأهم هو التأثير المديد والمركز لهذه الجسيمات الشحمية في العضوية الحية.

يمكن أن تحفظ في الجسيمات الشحمية المواد الدوائية المحبة (ضمن التجايف المائية) أو الكارهة للماء (ضمن الطبقة المضاعفة) على السواء، والتي تكون أوزانها الجزيئية متنوعة، فعلى سبيل المثال لا الحصر، تم حفظ المواد الآتية ضمن الجسيمات الشحمية: أكتينومييسين actinomycine، ادرياميسين adriamycine، انجيوتنسين، angiotesine II، فلوكسوريدين Floxuridine، جينتاميسين gentamicine، الهيبارين Heparine، هيدروكورتيزون نخلات Hydrocortisone palmitate، الأنسولين Insuline، ليزوزيم Lysozyme، إسترايول estradiol، ميتوتريكسات Methotrexate، الأذنوزين ثلاثي الفسفات ATP.

تصنيف الجسيمات الشحمية

تراوح أبعاد الجسيمات الشحمية المستخدمة في المعالجة بين 25 نانومتر و بعض الميكرومترات (10 ميكرومتر)، ويعتمد انتقاء الأبعاد على نوع المعالجة والهدف الدوائي المطلوب. ولاختلاف أبعاد الجسيمات الشحمية أهمية كبيرة في عملية حفظ المواد الدوائية المختلفة ذات الأوزان الجزيئية المتنوعة، وكذلك في عملية طرح وتصفية هذه الجسيمات من الدوران العام. وبعمامة، من أجل بعثرة غير متجانسة لهذه الجسيمات يمكن أن نلاحظ طورين في عملية طرح هذه الجسيمات، الطور الأول سريع يتضمن الجسيمات الشحمية الكبيرة، والطور الثاني بطيء وطويل يتضمن الجسيمات الشحمية الصغيرة، وقد تبين أيضاً أن لآلية طرح هذه الجسيمات الشحمية أهمية في عملية التصفية من الدوران العام.

يمكن أن نجد جسيمات شحمية صغيرة أبعادها محصورة بين 25 – 50 نانومتر وحوصلات كبيرة تراوح أبعادها بين 500 و 5000 نانومتر وهناك جسيمات شحمية عملاقة تصل أبعادها إلى 50 ميكرومتر، وذلك حسب طريقة التصنيع المتبعة في تحضير هذه الجسيمات الشحمية.

MLV	SUV	LUV - REV	
			
400 - 3500	20 - 50	200 - 1000	الأبعاد بالنانومتر
4.1	0.5	13.7	المحتوى (مكرونتر / منع)
5 - 15	0.5 - 1	35 - 65	% فعالية الحفظ

شكل 8. الأنواع المختلفة للجسيمات الشحمية

يمكن أن يلاحظ أشكال عدة للجسيمات الشحمية:

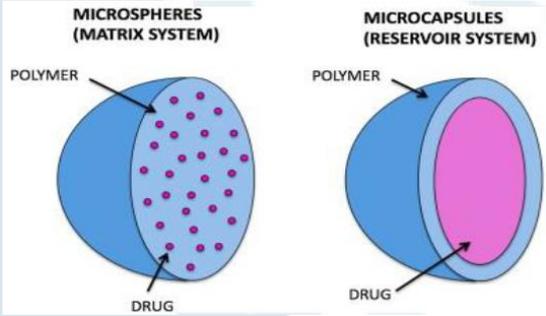
- حويصلات ذات غشاء شحمي فسفوري وحيد Unilamellar مؤلف من طبقة مضاعفة من الشحميات الفسفورية والمواد المضافة تتراوح ثخائنه بين 4.8 و 6.9 نانومتر ويحيط تماماً بقسم مركزي سائل.
- قد تكون صغيرة الحجم “SUV” Small Unilamellar Vesicles
- أو كبيرة الحجم “LUV” Large Unilamellar Vesicles.
- حويصلات متعددة الأغشية يفصل بين الأغشية فراغ صغير يعادل 1.85 نانومتر وتحتوي فجوة مركزية مائية واحدة “MLV” Multilamellar Vesicles.
- جسيمات شحمية متعددة الفجوات “OLV” Oligo Lamilar Vesicles يحيط بها غشاء شحمي فسفوري تخين تفصل فجواته أغشية أحادية أو ثنائية الطبقة من الشحميات الفسفورية.

يوجد أيضا بنى تعرف بـ Niosome وهي حويصلات تكون فيها الطبقات الثنائية مكونة بشكل أساسي من عوامل فعالة سطحية غير متشردة (سبان, توين) التي تمتلك أشكال محددة تسمح بالبنية الثنائية الطبقة، من ميزات الأساسية المساعدة على تحسين الاختراقية. و Bilosomes هي حويصلات تكون فيها الطبقات الثنائية من أملاح صفاوية.

الكبسلة الدقيقة Microenc

تمتلك الجسيمات الدقيقة شكلا كرويا وتختلف المراجع في تحديد مجال أبعاد الجسيمات الدقيقة, فمنها ما يعتبرها جسيمات تتراوح أبعادها بين 1000 – 1 ميكرون في حين تحددها مراجع أخرى بين 0.2 و 5000 ميكرون.

نميز نوعين أساسيين من الجسيمات الميكروية



شكل 9. المايكروسفير والمايكروكبسول

- الميكروكبسول: حيث تشبه نظام المستودع وتكون المادة الفعالة (صلبة أو سائلة) المسماة النواة أو اللب محاطة بغشاء (منحل بالماء كالجيلاتين, صمغ عربي, PVP أو غير منحل مثل EC)
- الميكروسفيرات: التي تشبه نظام القلب في المضغوطات حيث تمتزج المادة الفعالة مع البوليمر.

أسباب وتطبيقات الكبسلة الدقيقة:

تتمتع بتطبيقات عديدة فهي تستخدم عن طريق الحقن أو الجلد أو الفم

- تحضير الأشكال الصيدلانية الحديثة معدلة التحرر
- تقنيع الطعوم غير المستحبة لبعض المواد الدوائية فموية التطبيق
- تحويل مواد دوائية سائلة إلى جزيئات صلبة:
- كبسلة المواد غير المتوافقة معا و صياغتها معا ضمن شكل صيدلاني واحد مع احتفاظها بالفعالية والثبات الفيزيائي والكيميائي. ومن الأمثلة عن ذلك نذكر كبسلة كل من الأسيبرين والكلورفينيرامين قبل تحضير مزيج منهما للصياغة.
- تحسين انسياب بعض المواد الدوائية سيئة الانسياب
- التقليل من خطورة بعض المواد حيث يمكن أن تطبق هذه التقنية على بعض المواد السامة حيويا كالمبيدات الحشرية
- زيادة ثبات ومقاومة المادة اللبية للتأثيرات الخارجية المحيطة