ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE
---

(19)

المملكة المغربية

المكتب المغربي للملكية الصناعية و التجارية
---

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 33094 B1

(51) Cl. internationale :
A61K 9/127

(43) Date de publication :
01.03.2012

(21) N° Dépôt :
34138

(22) Date de Dépôt :
29.08.2011

(30) Données de Priorité :
03.02.2009 US 61/149,521

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/US2010/023043 03.02.2010

(71) Demandeur(s) :
AQUAZ A/S, Nordborgvej 81 E14 DK-6430 Nordborg (DK)

(72) Inventeur(s) :
MONTEMAGNO, Carlo ; BHATT, Chandrasmitha ; YI, Jinsoo ; STENSTROEM, Theiss

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **NANOFABRICATION D'UNE MEMBRANE AU MOYEN DE PROTÉOLIPOSOMES POLYMÉRISÉS**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE D'UNE MANIÈRE GÉNÉRALE LA NANOFABRICATON D'UNE MEMBRANE AU MOYEN DE PROTÉOLIPOSOMES POLYMÉRISÉS. LA MEMBRANE NANOFABRIQUÉE EST UNE MEMBRANE OBTENUE PAR BIO-NANOFUSION SÉLECTIVE DE LIPOSOMES RÉTICULABLES SOUS UV ET CONTENANT DES PROTÉINES EN PRÉSENCE D'UNE MATRICE INTERSTITIELLE BIOCOMPATIBLE CHIMIQUEMENT RÉACTIVE. DES PROTÉOLIPOSOMES CONTENANT DES PROTÉINES ET INTÉRIEUREMENT RÉTICULÉS SOUS UV SONT UTILISÉS DANS LA PRÉSENTE INVENTION CAR LES PROTÉOLIPOSOMES CONSTITUÉS DE LIPIDES NATURELS ONT UNE DURÉE DE VIE COURTE ET UNE FAIBLE RÉSISTANCE AUX CONTRAINTES CIRCONSTANCIELLES, COMME UNE TEMPÉRATURE, UNE PRESSION, UNE FORCE IONIQUE ÉLEVÉE ET BASSE, ETC. EN OUTRE, LE CARACTÈRE FONCTIONNEL DES PROTÉO-VÉSICULES CONSTITUÉES DE COPOLYMÈRES SÉQUENCÉS AMPHIPHILES N'EST PAS UNIFORME D'UN LOT À L'AUTRE À CAUSE DE L'INÉVITABLE POLYDISPERSITÉ DU POLYMÈRE.

(غشاء رقيق مصنع بدقة نانومترية

باستخدام أجسام بروتينية دهنية مُلمرة)

الملخـــــص

يتعلق الاختراع الحالي بصفة عامة بغشاء رقيق مصنع بدقة نانومترية يشتمل على أجسام بروتينية دهنية مبلمرة. ويكون الغشاء الرقيق للغاية المصنع بدقة نانومترية عبارة عن غشاء انتقائي مدمج "بيو - نانو" [حيوي بسمك نانو أي ذو سمك بجزء من الألف مليون (10^{-9})] وذلك باستخدام أجسام دهنية مدمجة مع البروتينات وقابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية (UV) مع نسيج بيني (بين خلوي) تفاعلي بصورة كيميائية قابل للتوافق والتوائم بيولوجياً. وفي الاختراع الحالي، يتم استخدام الأجسام البروتينية الدهنية المدمجة مع البروتينات والمرتبطة بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية نظراً لأنه يتم تصنيع الأجسام البروتينية الدهنية بواسطة مواد دهنية طبيعية ذات عمر افتراضي قصير ومقاومة ضعيفة للإجهادات العرضية أو الظرفية مثل درجة الحرارة العالية والمنخفضة، والضغط العالي والمنخفض، وشدة المقاومة الأيونية، الخ. علاوة على ذلك، فإن الحويصلات البروتينية المصنعة بواسطة بوليمرات مشتركة كتلية مزدوجة الخواص المتباينة توفر تماسكاً أقل في إتمام أو إنجاز إنتاج دفعات إنتاجية من دفعة إنتاجية إلى دفعة إنتاجية أخرى بأداء وظيفي ملائم بسبب تنوع الأشكال المتعددة للبوليمر التي لا مناص منها.

33094

= 1 MARS 2012

(غشاء رقيق مصنع بدقة نانومترية

باستخدام أجسام بروتينية دهنية مُبلمرة)

الوصف الكامل

المجال التقني والخلفية التقنية للاختراع

هذا الاختراع عبارة عن غشاء رقيق مُصنَّع بدقة نانومترية يشتمل على أجسام بروتينية دهنية مُبلمرة. وفي أحد نماذج الاختراع الحالي، يكون الغشاء (المذكور) عبارة عن غشاء انتقائي من البروتين المدمج فيه الماء.

وفي غشاء إسموزي عكسي تقليدي حسبما تم توفيره وشرحه أو توضيحه في البراءة الأمريكية رقم (U.S.Pat. No. 6,878,278)، فهناك سطح بولي أميد موجود فوق غشاء مسامي يقوم باستخدام تفاعل (Schotten-Baumann) مع مونومر لأمين متعدد الأداء الوظيفي، ومونومر لأسيل هاليد متعدد الأداء الوظيفي. وعلى أية حال، فهناك بعض المواد أو المركبات الكيميائية مثل كلوريد تراي ميسويل (TMC) تقوم بهدم الأداء الوظيفي للبروتين نظراً لأن هذه المواد أو المركبات الكيميائية تكون ذات خاصية تحلل مائي (تميؤ) عالية. وهذا يعني أنه يكون من الصعوبة، ما لم يكن من المستحيل، أن يتم في الموقع دمج أجسام دهنية مبلمرة مُدمجة في بروتين وذلك في نسيج الـ "بولي أميد" الذي يكون ضرورياً لملء الفراغات الخارجية للأجسام البروتينية الدهنية.

الكشف عن الاختراع

يتعلق الاختراع الحالي بصفة عامة بغشاء رقيق مصنع بدقة نانومترية يشتمل على أجسام

بروتينية دهنية مبلمرة. ويكون الغشاء الرقيق للغاية المصنع بدقة نانومترية عبارة عن غشاء انتقائي مدمج "بيو - نانو" [حيوي بسمك نانو أي ذو سمك بجزء من الألف مليون (10^{-9})] وذلك باستخدام أجسام دهنية مدمجة مع البروتينات وقابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية (UV) مع نسيج بيني (بين خلوي) تفاعلي بصورة كيميائية قابل للتوافق والتوائم بيولوجياً. وفي الاختراع الحالي، يتم استخدام الأجسام البروتينية الدهنية المدمجة مع البروتينات والمرتبطة بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية نظراً لأنه يتم تصنيع الأجسام البروتينية الدهنية بواسطة مواد دهنية طبيعية ذات عمر افتراضي قصير ومقاومة ضعيفة للإجهادات العرضية أو الظرفية مثل درجة الحرارة العالية والمنخفضة، والضغط العالي والمنخفض، وشدة المقاومة الأيونية، الخ. علاوة علي ذلك، فإن الحويصلات البروتينية المصنعة بواسطة بوليمرات مشتركة كتلية مزدوجة الخواص المتباينة توفر تماسكاً أقل في إتمام أو إنجاز إنتاج دفعات إنتاجية من دفعة إنتاجية إلى دفعة إنتاجية أخرى بأداء وظيفي ملائم بسبب تنوع الأشكال المتعددة للبوليمر التي لا مناص منها.

وتكون الأجسام الدهنية القابلة للبلمرة المـُصنَّعة والناتجة عن التعرض للأشعة فوق البنفسجية (UV) ذات بنية كيميائية قابلة للارتباط بروابط متقاطعة في المنطقة الطاردة للماء وذات تماسك وثبات عالي لجعل الأجسام البروتينية الدهنية أعلى تماسكاً وأكثر ثباتاً من البوليمر المشترك الثلاثية الكتلية المزدوجة الخواص المتباينة. وبصورة إضافية، تكون الأجسام البروتينية الدهنية المـُبلمرة ذات مقاومة ميكانيكية قوية للإجهاد الفيزيائي.علاوة على ذلك، فقد يتم تعديل البنية الكيميائية للمنطقة الطاردة للماء للمونومر الدهني ليتم توصيلها بالنسيج البيني (البين خلوي) لتعديل سطح الأغشية الداعمة أو سطح الأغشية الأساسية من خلال روابط تساهمية مستثارة عديدة.

في أحد نماذج الاختراع الحالي، يسعى الاختراع الحالي إلى إتمام وإنجاز ما يلي: (1) دمج مادة أو مجموعة دهنية في سطح بولي أميد تقليدي، (2) توفير نسيج بولي أميد قابل للتوافق والتواؤم بيولوجياً لدمج جسم بروتيني دهني في الموقع باستخدام رابط بروابط متقاطعة لـــ "بولي إيثيلين جليكول" (PEG) ثنائي الوظيفية المتجانسة، أو باستخدام تفرعات أو تشعبات (dendrimers) أمين، (3) دمج المادة الدهنية في غشاء سيليلوز رقيق للغاية (نانو) معدل بمجموعة أمين، وغشاء رقيق لإستر سيليلوز مخلوط، وسطح زجاجيٍّ، وسيليكون معدل بأمين أو أية مواد أخرى ممكنة يمكن أن يتم تعديلها بواسطة استخدام مجموعات أمين.

وفي أحد نماذج الاختراع الحالي، يكون البروتين المدمج عبارة عن عضو من عائلة الـــ (Aquaporin) للبروتينات. وعلى أ ية حال، فيجب أن يُفهم أن الاختراع الحالي ليس مُقيداً أو محدداً بهذه العائلة من عائلة البروتينات وحدها فقط. ويكون الغشاء الناتج ذو ممر مائي من خلال انتقال انتقائي للماء ناتج عن عائلة الـــ (Aquaporin) والحيز الفراغي المجوف الموجود في الأجسام البروتينية الدهنية المـــُبلمرة الموجودة في النسيج البيني المعاد تكوينه بصورة متوافقة ومتوائمة بيولوجياً. ويكون هذا الغشاء قادراً على إظهار وتوضيح انتقائية الماء العالية، ونفاذية الماء وتخلله، ومتطلبات الطاقة المنخفضة بسبب الأداء الوظيفي للعائلة (Aquaporin) للبروتينات.

الوصف المختصر للأشكال والرسومات التوضيحية

ستصبح معالم وسمات ومزايا أو فوائد الاختراع الحالي أكثر وضوحاً من خلال تناول الوصف التفصيلي التالي لنماذجه المفضلة بالشرح والتوضيح، مع الرجوع إلى الأشكال والرسومات التوضيحية المرفقة والاستعانة بها، والتي فيها:

شكل رقم (1): يوضح منظراً مكبراً لجدار الجسم الدهني حيث تكون فيه المجموعة الوظيفية

القابلة للربط بروابط متقاطعة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية (UV) موجودة في الجزء الطارد للماء لمونومر المجموعة الدهنية؛

شكل رقم (2): يوضح عملية لإعادة بناء الجسم البروتيني الدهني المبلمر بواسطة التعرض للأشعة فوق البنفسجية (UV) وفقاً لأحد نماذج الاختراع الحالي؛

شكل رقم (3): يوضح الربط الكيميائي بروابط متقاطعة أو متشابكة الموجودة فيما بين الحويصلات وفقاً لنموذج واحد من نماذج أمثلة الاختراع الحالي؛

شكل رقم (4): يوضح فوسفوليبيد يحتوي على أمين (على سبيل المثال، إيثانول أمين فوسفوليبيد) بجزء طارد للماء (مجموعة القمة) لتعديل سطح طبقة الـ "بولي أميد" الرقيقة فوق الـ (MCE) (أي فوق إستر سيليلوز مخلوط) وغشاء أساسي من النايلون وفقاً لأحد نماذج الاختراع الحالي؛

شكل رقم (5): يوضح المجموعة الدهنية المدمجة في غشاء أساسي ليتم توصيل الأجسام البروتينية الدهنية المُبلمرة الموجودة على نسيج الرابطة التساهمية فوق قمة الغشاء الأساسي وفقاً لأحد نماذج الاختراع الحالي؛

شكل رقم (6): يوضح في الموقع عملية طمر الأجسام البروتينية الدهنية المُبلمرة مع هيدروجل أمين – الـ "بولي إيثيلين جليكول" (PEG)، والنسيج البيني القابل للتوافق والتواؤم بيولوجياً، حيث: (أ) يتم توفير غشاء أساسي في عمق القالب (قالب التشكيل) القابل للتضبيط؛ (ب) أنه تم باستخدام مواد كيمائية مُعالِجة للأجسام البروتينية الدهنية المُبلمرة ولمحاليل (PEG) القابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية – (UV) وذلك فوق الأغشية الأساسية، وحسب الحاجة، فقد يتم إجراء وتكوين ربط بروابط متقاطعة أو متشابكة ناتجة عن (EDC) وذلك فيما بين أمين – (PEG) والمجموعات الدهنية

الفوسفاتية؛ (ج) إجراء المعالجة باستخدام الأشعة فوق البنفسجية (UV) لتقسية وتصليد الغشاء؛ (د) إجراء فصل للغشاء المُصنَّع من القالب (قالب التشكيل)؛ (هـ) عمل مخططات للقطاع العرضي للغشاء المطمور في الموقع وفقاً لأحد نماذج الاختراع الحالي. يتم تنشيط الغشاء الأساسي (الأغشية الأساسية) باستخدام مجموعات أمين أو أحماض أكريليك لحث واستثارة الربط بروابط متقاطعة أو متشابكة مع الأجسام الدهنية والـ "هيدروجل". يتم استخدام تقنية الطباعة بمنفث حبري (لطبع قالب النص الأساسي) وذلك على الأغشية المطمورة في الموقع.

شكل رقم (7): يوضح تصنيع مرشح مُزال عنه الملوحة وخالي من غشاء أساسي ومُزود بـ (أ) خيوط مُغلفَّة للأجسام البروتينية الدهنية المُبلمرة لصالح طريقة الحياكة والنسيج، و(ب) بنية ليفية مُقاوِمة للماء موجودة فيما بين الأجسام البروتينية الدهنية المُبلمرة بالطريقة غير المنسوجة.

الوصف التفصيلي للاختراع

ليتم الحصول على غشاء رقيق مُصنَّع بدقة نانومترية وفقاً للاختراع الحالي، يتم أولاً تكوين أجسام بروتينية دهنية مُبلمرة بواسطة دمج بروتينات (6) في أجسام دهنية (1) قابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية - (UV). وتكون الأجسام الدهنية (1) القابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية - (UV) عبارة عن أجسام دهنية تصنيعية باستخدام المادة المحاكية أو المقلدة لبنية المواد (المجموعات) الدهنية الطبيعية. وكما هو موضح في شكل رقم (1)، فإن الأجسام الدهنية (1) القابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية - (UV) (على سبيل المثال، 1- باليتويل -2- (10Z، 12Z- تراي كوسداينويل) -sn- جليسيرو -

3- فوسفوكولين، 1- باليتويل -2- (10Z، 12Z- تراي كوسداينويل) -sn- جليسيرو -
3- فوسفو إيثانول أمين، 1، 2- داي (10Z، 12Z- تراي كوسداينول) -sn- جليسيرو -
3- فوسفوكولين، 1-2- (10Z، 12Z- تراي كوسداينول) -sn- جليسيرو -3- فوسفو
إيثانول أمين) تكون ذات بنية كيميائية (2) قابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة
بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية - (UV) في المنطقة الطاردة للماء (3)؛ حمض 10، 12-
بنتاكوسداينويك (PCDA) ومشتقاته الوظيفية للجزء الطارد للماء (مونومرات فلورة للـ
"داي أسيتيلين"). إنه سيُفهم أنه قد يتم تضمين البنية الكيميائية (2) القابلة للربط بروابط
متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية - (UV) في نهاية طرفية واحدة أو في
كلتي النهايتين الطرفيتين الطاردتين للماء (5) للمجموعات الدهنية (1) المكونة للأجسام
الدهنية. كما يشتمل الجسم الدهني أيضاً القابل للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض
للأشعة فوق البنفسجية - (UV) وذلك على منطقة طاردة للماء (4). وفي أحد النماذج،
فقد تشتمل البنية الكيميائية (2) القابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة
فوق البنفسجية - (UV) على داي أسيتيلين لإجراء الربط بروابط داخلية متقاطعة أو
متشابكة. وعلى أية حال، فيجب ألاَّ يكون الاختراع الحالي مُقيداً أو محدداً بهذه البنية
الكيميائية النوعية (2) القابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق
البنفسجية - (UV) عندما يمكن لأحد الممارسين من أولئك المهرة وذوي الخبرة في مثل هذا
الفن بأن يقوم باختيار بنيات كيميائية (2) أخرى إضافية قابلة للربط بروابط متقاطعة أو
متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية - (UV) بدون الخروج عن مجال الاختراع الحالي.
يوضح شكل رقم (1) أحد نماذج الاختراع الحالي ذو البنية التخطيطية لـ 1- باليتويل -
2- (10Z، 12Z- تراي كوسدانيويل) -sn- جليسيرو -3- فوسفو إيثانول أمين (Diyne
PE) في صورة المنطقة الطاردة للماء (3). يقوم هذا الربط بروابط متقاطعة أو متشابكة

داخلية بالتعرض للأشعة الفوق بنفسجية (UV) بتوفير الجسم الدهني الذي يكون ذو مقاومة ميكانيكية قوية للإجهاد الفيزيائي. وبعد أن يتم تكوين الأجسام الدهنية (1) القابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية - (UV)، يتم دمج "البروتين/ البروتينات" (6) في جدار الأجسام الدهنية (1) باستخدام التقنيات المعروفة في مثل هذا المجال من هذا الفن. وفي أحد نماذج الاختراع الحالي، يتم استخدام بروتينات من عائلة بروتينات (Aquaporins) وذلك في صورة البروتينات (6) المراد دمجها. وعلى أية حال، يجب أن يُفهم أنه قد يتم دمج أنواع أخرى من البروتينات (6) في الأجسام الدهنية (1) القابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية - (UV) كما هو معروف لدى أولئك المهرة وذوي الخبرة في مثل هذا الفن. وبمجرد أن يتم دمج "البروتين/ البروتينات" (6) في الجسم الدهني (1) القابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية - (UV)، يتم حينئذ بعد ذلك بلمرة الجسم البروتيني الدهني باستخدام التعرض للأشعة فوق البنفسجية (UV) لتكوين الجسم البروتيني الدهني المبلمر (8). يوضح شكل رقم (2) الجسم البروتيني الدهني (7) قبل إجراء الربط للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية - (UV). وبعد أن يتم تعريض الجسم البروتيني الدهني (7) لإشعاع الأشعة فوق البنفسجية (UV)، يتم تكوين الجسم البروتيني الدهني المبلمر (8) بواسطة مجموعات وظيفية (2) قابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية - (UV) في الجزء الطارد للماء (3) للجسم الدهني (1).

وكما هو موضح في شكل رقم (3)، فإن مجموعة القمة أو المنطقة الطاردة للماء (4)، للأجسام البروتينية الدهنية المـُبلمرة تكون معدلة كيميائياً لزيادة جودة التوصيلية من خلال الربط بروابط متقاطعة أو متشابكة خارجية فيما بين الأجسام البروتينية الدهنية أو فيما بين الأجسام البروتينية الدهنية والنسيج البيني (البين خلوي). وقد تشتمل المنطقة الطاردة للماء

(4) للمجموعات الدهنية المصنعة وذلك علي أمينات متعددة الوظيفية (متعددة الأداء الوظيفيّ)، وكبسولات، وفوسفات. قد يتم تعديل مجموعات القمة باستخدام روابط متقاطعة أو متشابكة وظيفية غير متجانسة، على سبيل المثال، يمكن أن يتم الاستخدام N-هيدروكسي سكسينيميد إستر (NHS إستر) - بيوتين أو إيميدو إستر بيوتين وذلك لإجراء عملية "بيوتينيلاشن" (biotinlyation). ويتم إجراء التعديل بواسطة الربط بروابط تساهمية متقاطعة أو متشابكة باستخدام أنواع عديدة من الترافقات أو الاقترانات الكيميائية (11) شاملة، على سبيل المثال لا الحصر، روابط متقاطعة أو متشابكة ذات تفاعلية ضوئية، وروابط متقاطعة أو متشابكة بطول - صفر، وروابط متقاطعة أو متشابكة ثنائية الوظيفية المتجانسة، وروابط متقاطعة أو متشابكة ثنائية الوظيفية غير المتجانسة، وروابط متقاطعة أو متشابكة ثلاثية الوظيفية، وتفرعات أو تشعبات من الروابط، وطرق الترافقات أو لإقترانات كيميائية أخرى معروفة معرفة جيدة. وفي الرابطة المتقاطعة أو المتشابكة بطول - صفر لرابطة أميد، فقد يتم استخدام مركبات كربو داي إيميد. وفي أحد نماذج الاختراع الحالي، يتم استخدام هيدروكلوريد (EDC) [1- إيثيل -3- (3- داي ميثيل أمينو بروبيل)] كربوداي إيميد وذلك في صورة عامل الربط بروابط متقاطعة أو متشابكة. وعلى أية حال، فقد يتم استخدام مركبات كربو داي إيميدات أخرى بدون الخروج عن مجال الاختراع الحالي. كما أن مجموعات الـــ "أمين" للمركب 2، 2َ- (إيثيلين داي أوكسي) بيس (إيثيل أمين) تكون مفيدة بإجراء الربط بروابط تساهمية متقاطعة أو متشابكة لمجموعات كربوكسيلات أو فوسفات للأجسام البروتينية الدهنية، وذلك من خلال تنشيط (EDC). وتكون الأجسام البروتينية الدهنية المـُبلمرة ذات مقاومة عالية للمذيبات وللتفاعلات الأخرى. ومن ثمّ، فيمكن أن يتم استخدام الجسم البروتيني الدهني المبلمر وطبقة الـــ "بولي أميد" الرقيقة بطريقة مماثلة أيضاً في البنية وذلك فيما بين مايوسين وفتائل أكتين. يوضح شكل رقم (4) أمين

فوسفوليبيد (على سبيل المثال، إيثانول أمين فوسفوليبيد) يحتوي على أجزاء طاردة للماء (4) لتعديل سطح طبقة الـــ "بولي أميد" الرقيقة فوق "MCE" (إستر سيليلوز مخلوط) وغشاء أساسي من النايلون (12). ليتم غرس الأجسام الدهنية (1) في طبقة الـــ "بولي أميد" الرقيقة، فيمكن أن يتم استخدام المواد (المجموعات) الدهنية الطبيعية المحتوية علي أمين والمواد (المجموعات) الدهنية القابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية - (UV). ويتم استخدام مصدر واحد أو أكثر من مصادر الإمداد بالـــ "أمين" لتكوين نسيج أو قالب الـــ "بولي أميد" الذي يشتمل على أجزاء طاردة للماء (3) تكون مواجهة بأعلى القالب. يوضح شكل رقم (7) الأجسام البروتينية الدهنية (7) قبل التعرض لإشعاع الأشعة فوق البنفسجية (UV) والأجسام البروتينية الدهنية المـــُبلمرة النهائية (8) المرتبطة بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية - (UV) شاملة روابط متقاطعة أو متشابكة (9) داخلية وخارجية للأجسام الدهنية (1) ولقالب الـــ "بولي أميد" (12) المعدل بالجسم الدهني.

لتغليف الأجسام البروتينية الدهنية المـــُبلمرة (8) في القالب، يتم دمج الأجسام البروتينية الدهنية (7) مع القالب فوق الغشاء الأساسي (12) في آن واحد. ويُشار إلى هذه العملية هنا بأنها "دمج في الموقع أو دمج في حينه" (in situ incorporation). يوضح شكل رقم (6) عملية التصنيع لـــ هيدروجل - أجسام بروتينية دهنية. تشتمل العملية على الخطوات التالية: (أ) يتم توفير غشاء أساسي (13) في عمق القالب (قالب التشكيل) (14) القابل للتضبيط؛ (ب) أنه تم استخدام مواد كيميائية مُعالِجة (15) للأجسام البروتينية الدهنية المـــُبلمرة (8) ولمحاليل (PEG) قابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية - (UV) وذلك فوق الغشاء الأساسي (13)، وحسب الحاجة، فقد يتم إجراء وتكوين ربط بروابط متقاطعة أو متشابكة ناتجة عن (EDC) وذلك فيما بين أمين - (PEG) والمجموعات

الدهنية الفوسفاتية، كما يمكن أن يتم تنشيط الأجسام البروتينية الدهنية المـُبلمرة باستخدام حمض NHS- أكريليك لتوصيل (PEG) القابل للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية - (UV)؛ (ج) إجراء المعالجة باستخدام الأشعة فوق البنفسجية -UV لتقسية وتصليد الغشاء؛ (د) إجراء فصل للغشاء المـُصنَّع وذلك من القالب (قالب التشكيل). يوضح شكل رقم (6) مخططات للقطاع العرضي للغشاء المطمور في الموقع وفقاً لأحد نماذج الاختراع الحالي.

ولتحقيق المزيد من تطبيق واستخدام تقنية الجسم البروتيني الدهني المبلمر، فقد يتم تكوين الجسم البروتيني الدهني المبلمر المغلف بخيوط نايلون مميأة (متحللة مائياً) كما هو موضح في شكل رقم (7). تشتمل خيوط النايلون المميأة أو المتحللة مائياً (16) على مجموعات كربوكسيل وأمين على سطحها لإجراء ربط بروابط تساهمية مع الأجسام البروتينية الدهنية المـُبلمرة. يوضح شكل رقم (7) تصنيع مرشح مُزال عنه الملوحة والذي يكون خالياً من غشاء أساسي ومُزوَّد بـ (أ) خيوط (16) مغلفة لـلأجسام البروتينية الدهنية المـُبلمرة لصالح طريقة الحياكة والنسيج؛ (ب) بنية ليفية مُقاوِمة للماء موجودة فيما بين الأجسام البروتينية الدهنية المـُبلمرة بالطريقة غير المنسوجة، على سبيل المثال بواسطة تعريضهم لضوء الربط بروابط للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية - (UV).

وفي سمة أخرى من سمات الاختراع الحالي، فقد يتم تكوين الأجسام البروتينية الدهنية المـُبلمرة المشتملة على عائلة الـ "Aquaporin" من البروتينات التي يتم دمجها في جدار الجسم الدهني وذلك بداخل الأغشية، المشتملة على بنيات منسوجة وبنيات غير منسوجة، والتي يتم توفيرها فوق تلك (البنيات) التي تؤدي إلى تكوين طبقات رقيقة للغاية ثابتة وهي التي تقوم فقط بإمرار الماء، وبالتالي تُسهِّل تنقية الماء، وإزالة الملوحة منه، وتسهيل التركيز الجزيئي من خلال الديلزة. تشتمل بروتينات الـ (aquaporins) على الممر الذي تمر منه جميع

الملوثات، شاملة ذلك البكتيريا، والڤيروسات، والمعادن، والبروتينات، DNA، الأملاح، المنظفات، الغازات المذابة، وكذلك أيضاً البروتونات القادمة من محلول مائي، ولكن تكون جزيئات بروتينات الـ (aquaporins) قادرة على نقل الماء بسبب بنيتها. يتحرك الماء من خلال أو عبر الغشاء في اتحاد معين بالتحديد بسبب الضغط الهيدروليكي أو الضغط الأسموزي. ويمكن أن يتم تحقيق "تنقية الماء/ إزالة الملوحة منه" باستخدام وسيلة مكونة من غرفتين منفصلتين عن بعضهما بواسطة غشاء جاسئ يُوضع في منتصفها أو في مركزها ويُملأ ببروتينات الـ (aquaporins). ويكون الغشاء ذاته غير مُنفذ للماء ويفضل الماء الملوث عن الماء المـــُنقىّ في الغرفة. إن الماء النقي فقط هو الذي يكون قادراً على التدفق فيما بين الغرفتين. لذلك، فإنه عندما يتم وضع ماء مالح من ماء البحر أو أي ماء ملوث آخر على أحد جانبي الغشاء تحت تأثير تحت ضغط معين مناسب، فإن الماء النقي يتدفق بصورة طبيعية في الغرفة الأخرى. ووفقاً لذلك، فيمكن أن يتم الحصول على ماء نقي من مصادر مياه غير قابلة (غير صالحة) للشرب، أو إذا كان ماء المصدر أي الماء القادم من المصدر ملوثاً بمواد كيميائية ذات أهمية وتأثير، فيمكن أن تتم إزالة الماء بصورة انتقائية تاركاً بذلك تركيزاً عالياً من المواد أو المركبات الكيميائية غير المرغوبة وذلك في غرفة المـــُدخل.

وعلى أية حال، فبصورة ذات أهمية، فيجب أن يتم أيضاً تكييف بروتينات الـ (aquaporins) مع هذا الاختراع وجعلها متلائمة معه لأسباب أخرى بخلاف انتقائيتها القصرية (غير الشاملة) للماء. إن هناك الكثير من أعضاء هذه العائلة من بروتينات الـ (aquaporins) [مثل "Aquaporin "Z (AqpZ)] تكون صارمة وقوية البنية بصورة مفرطة ويمكن أن تقاوم أو تصمد للظروف القاسية لماء المصدر الملوث بدون فقد للأداء الوظيفي. تُقاوم أعضاء عائلة بروتينات الـ (aquaporins) من النوع (AqpZ) حدوث المسخ (تغيير طبيعة البروتين الأصلية)، أو انحلال الخيوط من التعرض للأحماض، والقولتيات (فروق الجهد)، والمنظفات، والحرارة. ومن

ثمَّ، يمكن أن يتم استخدام الوسيلة لتنقية ماء المصدر الملوث بالمواد التي قد تُفصد أو تُتلف غشاء آخر أو تسُده بمواد غريبة، كما أنه من الممكن أن يتم استخدامها في المناطق التي تتسم بدرجات الحرارة العالية وتُمارس فيها بثبات هذه الدرجات من درجات الحرارة العالية. كما أن البروتينات (AqpZ) تكون أيضاً قابلة للتغيير والتحول. ونظراً لأن هذا البروتين يتم التعبير عن صفته الوراثية بصورة نوعية في بكتريا العائل وفقاً للمتوالية الجينية (الوراثية) التي تؤثر على شكله النهائي وأدائه الوظيفي النهائي، لذلك، فيمكن للفن المتخصص أن يقوم بسهولة بتغيير كوده الجيني (شفرته الوراثية) ليتم تغيير الخواص المميزة للبروتين. ومن ثمَّ، فيمكن أن تتم هندسة البروتين وتدبيره لإنجاز التطبيق المطلوب والمرغوب فيه والذي قد يختلف عن الأداء الوظيفي الأصلي للبروتين. على سبيل المثال، فبواسطة إجراء تغيير ببساطة لوحدة بنائية لحمض أميني محددة بصفة خاصة بالقرب من مركز قناة الماء لـــ "سيستين"، فإن البروتينات الـــ (aquaporins) التي تم إنتاجها ستقوم بربط أي زئبق حر موجود في المحلول وإيقاف نقل الماء بسبب الانسداد الذي يحدث. لذلك، فإن هذه البروتينات المتغيرة أو المتحولة والمستخدمة في وسيلة الغشاء يمكن أن تكشف على حدوث التلوث بالزئبق وتحدده في عينة الماء وذلك بواسطة إيقاف التدفق ببساطة عندما يرتفع تركيز المادة السامة ويصبح عالياً أو عالياً جداً.

لذلك، فهناك طرق وأجهزة تم الإفصاح عنها تقوم باستخدام مكونات بيولوجية لتحقيق الإنتاج الفعال بدرجة عالية من الماء النقي بدرجة تامة وكاملة من ماء مُتلف أو ملحي أو ملوث بطريقة أو بأخرى. يقوم الاختراع بتوضيح تكامل الماء الناقل للبروتينات البيولوجية باستخدام أداة أو وسيلة خارجية، ويوضح الطريق في اتجاه تصنيع ممر قادر على إنتاج أدوات ووسائل تنقية الماء على مستوى مقياس صناعي كبير أو ضخم.

لقد تم هنا دمج جميع محتويات البراءة الأمريكية رقم (U.S.Patent No. 7,208,089) التي تحمل العنوان "Biomimetic membranes"، وذلك بالإشارة إليها والإستعانة بها. كما أنه تم هنا

أيضاً دمج جميع محتويات طلب البراءة الأمريكي الدولي رقم (PCT/US 2008/74163)، والذي يحمل العنوان "Biomimetic Polymer Memberane that Prevents Ion Leakage"، وذلك بالإشارة إليه والإستعانه به. كما أنه قد تم أيضاً دمج جميع محتويات طلب البراءة الأمريكي الدولي رقم (PCT/US2008/74165)، والذي يحمل العنوان "Making Functional Protein-Incorporated"، وذلك بالإشارة إليه والاستعانة به. كما أنه قد تم هنا أيضاً دمج طلب البراءة الأمريكي المؤقت رقم "The U.S. Provisional Application 61/055,207"، والذي يحمل العنوان "Protein Self-Producing Artificial Cell"، وذلك بالإشارة إليه والإستعانه به.

مثال

فيما يلي عبارة عن مثال لأحد نماذج الاختراع الحالي. يجب أن يُفهم أنه قد يتم تنفيذ أو إجراء الكثير من التعديلات لهذا المثال بدون الخروج عن مجال الاختراع الحالي.

1. الأجسام البروتينية الدهنية المـُبلمرة

تمت في كلوروفورم أو في t- بيوتانول إذابة المواد (المجموعات) الدهنية التفاعلية بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية (UV) التي تكون ذات مجموعة كيمائية بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية - (UV) (على سبيل المثال، بولي أسيتيلين) في المنطقة الطاردة للماء [على سبيل المثال، (32:2-16:0) Diyne PC-Avanticat# 790146 أو (32-2) Diyne PC-Avaanti cat#870016، أو (10-12) حمض بنتاكوسدانيوك، بولي داي أسيتيلين، الخ]، حيث تمت الإذابة بتركيز (5) مجم/ مل. يمكن أن يتم تصنيع الطبقة الرقيقة للغاية بطريقتين:

(أ) تم نقل محلول المادة الدهنية المذابة في الدورق الزجاجي الفارغ الذي تم تجفيفه تجفيفاً جيداً بصورة تامة كاملة. ولتكوين الطبقة الرقيقة للغاية بداخل الإناء الزجاجي،

تم تجفيف المحلول باستخدام الرج برفق في وجود منفث الغاز الثقيل (غاز أرجون أو غاز نيتروجين). لإزالة المذيبات بصورة تامة كاملة، تم تطهير وتنظيف الطبقة الرقيقة للغاية الجافة على مدى (4) ساعات أو أكثر من ذلك.

(ب) تم توصيل محلول المادة الدهنية المذابة في t- بيوتانول والموجود في دورق مستدير القاع ببخار دوار، ثم تمت إزالة المذيب تحت ضغط تفريغي مُخفَّض في درجة حرارة تتراوح من حوالي (40°م) إلى حوالي (70°م). بعد ذلك، تم تجفيف الطبقة الرقيقة للغاية لمدة حوالي (60) دقيقة أو أطول من ذلك ليتم تنفيذ التجفيف التام الكامل لهذه الطبقة. يمكن أن يتم حينئذ استخدام الطبقة الرقيقة للغاية في الحال أو تخزينها في جو خامل في درجة حرارة (-80°م).

وبصورة متتالية على التعاقب، تمت في الإناء الزجاجي المتكونة فيه الطبقة الرقيقة للغاية، إضافة خليط البروتينات الـ (aquaporins) المنظم [حيث يكون تركيز الخليط المنظم ((100) مللي مولار MOPS-No، أس هيدروجيني (pH= 7.5)، أو (20) مللي مولار PBS، أس هيدروجيني (pH= 7.5)، منظفات (أوكتيل جليكوسيد، تريتون X-100، دوديسيل مالتوسيد، الخ.) وبروتين]. وبصورة مستمرة، تمت معالجة الخليط مع الطبقة الرقيقة للغاية باستخدام الموجات الصوتية في وجود منفث الغاز الثقيل إلى أن أصبح المحلول شفافاً. بعد ذلك، تمت ديلزة المحلول بمقابل المحلول المنظم للاختبار والفحص المكون من [(50) مللي مولار (MOPS-Na)، (150) مللي مولار من N- ميثيل -D- جليكوكامين، (1) مللي مولار من أزيد الصوديوم، أس هيدروجيني (pH= 7.5)، أو (20) مللي مولار محلول منظم (PBS)، أس هيدروجيني ((pH= 7.5)] وذلك على مدى يومين مع تغيير المحلول المنظم ليكون حديث التحضير بمعدل (3) مرات على الأقل. وبعد إجراء الديلزة، تم تخفيف المحلول المديلز مرتين بالمحلول المنظم للاختبار والفحص، ثم تم إجراء الترشيح من خلال مرشح محقن

(سرنجة) بقطر (0.22) ميكرومتر يتم استخدامه لمرة واحدة فقط، ثم يتم التخلص منه. لقد تم قياس وتقدير الأداء الوظيفي للأجسام البروتينية الدهنية المدمجة لبروتينات الـ (aquaporins) وذلك قبل إجراء البلمرة باستخدام الأشعة فوق البنفسجية (UV) مع إيقاف تدفق تشتيت الضوء (SFLS). وإلى حيث بلوغ هذه الخطوة، فيجب أن يتم استكمال أو إتمام العملية كلها بالكامل في الغرفة المظلمة. ولحساب وتقدير نفاذية الأجسام البروتينية الدهنية، فإنه من الضروري توفير تشتيت ديناميكي للضوء (DLS) لقياس حجم الأجسام الدهنية.

لتصنيع الأجسام البروتينية الدهنية المـُبلمرة، تمت بلمرة الأجسام البروتينية الدهنية بواسطة التعرض لإشعاع من الأشعة فوق البنفسجية (UV) بطول موجي (254) نانومتر، لمدة (10) دقائق.

2. تعديل مجموعة القمة لمونومرات المادة (المجموعة) الدهنية لزيادة جودة التوصيلية من خلال الربط بروابط متقاطعة أو متشابكة خارجية فيما بين الأجسام البروتينية الدهنية أو فيما بين الأجسام البروتينية الدهنية والنسيج البيني (البين خلوي)

لبناء وتكوين رابطة كيميائية تساهمية متقاطعة أو متشابكة، تم استخدام الكثير من أنواع الترافقات أو الاقترانات الكيميائية العديدة (11) شاملة على سبيل المثال لا الحصر، روابط متقاطعة أو متشابكة ذات تفاعلية ضوئية، وروابط متقاطعة أو متشابكة بطول - صفر، وروابط متقاطعة أو متشابكة ثنائية الوظيفية المتجانسة، وروابط متقاطعة أو متشابكة ثنائية الوظيفية غير المتجانسة، وروابط متقاطعة أو متشابكة رباعية الوظيفية، وتفرعات أو تشعبات من الروابط، وهلم جرا. وفي الروابط المتقاطعة أو المتشابكة ذات التفاعلية الضوئية، تكون هناك مشتقات حمض أكريليك، ومشتقات أكريل أزيد مثل حمض NHS- أكريليك، NHS-ASA (حمض NHS -4- أزيدو سلسيليك)، بيس [β- (4- أزيدو سليسيل أميدو) إيثيل]

داي سلفيد (BASED). وفي الروابط المتقاطعة أو المتشابكة بالطول - صفر لروابط الأميد، فقد يتم استخدام مركبات الكربو داي أميدات مثل هيدروكلوريد (EDC) [1- إيثيل -3 (3- داي ميثيل أمينو بروبيل)]، (EDC) مع سلفو -NHS (N- هيدروكسي سلفوسكسينيميد)، (CMS) (1- كلورو هكسيل -3- (2- مورفولينو إيثيل) كربوداي إيميد، (DCC) (داي سيكلو هكسيل كربوداي إيميد)، (DIC) (داي أيزو بروبيل كربوداي إيميد، وكاشف (Woodward'sK) (N- إيثيل -3- فينيل أيزوكسازولينيم -3َ- سلفونات)، (CDI) (N، Nَ- كربونيل داي إيميدازول). وفي طرق الترافقات أو الاقترانات التقليدية للبروتين الأخرى، يكون (EDC) عبارة عن وسيط حيوي قابل للتوافق والتواؤم لعمل رابطة الببتيد (رابطة أميد). وبالنسبة لهذا التفاعل، تكون مجموعة الأمين هامة وضرورية للرابطة التساهمية المتقاطعة أو المتشابكة (رابطة ببتيد) من خلال مجموعات كربوكسيلات مُنشِّطة للـ (EDC) أو من خلال مجموعات فوسفات مُنشِّطة للـ (EDC). وفي الروابط المتقاطعة أو المتشابكة الثنائية الوظيفية المتجانسة، تكون هناك إسترات (NHS) ذات الوظيفية المتجانسة (التي يمكن أن يتم استخدامها)؛ داي ثيوبيس (سكسينيميديل بروبونات) (DSP)؛ 3، 3- داي ثيو بيس (سلفو سكسينيميديل بروبيونات) (DTSSP)، داي سكسينيميديل سوبيرات (DSS)، بيس (سلفو سكسينيميديل) سوبيرات (BS^3)، داي سكسينيميديل طرطرات (DST)، داي سلفو سكسينيميديل طرطرات (سلفو -DST)، بيس [2- (سكسينيميديل أوكسي كربونيل أوكسي) إيثيل] سلفون BSOCOES، بيس [2- (سلفو سكسينيميديل أوكسي كربونيل أوكسي) إيثيل] سلفون (سلفو -BSOCOES)، إيثيلين جليكول بيس (سكسينيميديل سكسينات) (EGS)، إيثيلين جليكول بيس (سلفو سكسينيميديل سكسينات) (سلفو -EGS)، داي سكسينيميديل جلوتارات (DSG)، N، Nَ- داي سكسينيميديل كربونات (DSC)، وبيس $NHS(PEG)_n$. وكذلك أيضاً إيميدو إسترات وظيفية

متجانسة مثل داي ميثيل أديبيميدات (DMA)، داي ميثيل بيميليميدات (DMP)، داي ميثيل سوبريميدات (DMS)، داي ميثيل 3، 3َ- داي ثيو بيس بروبيونيميدات (DTBP). وفي الروابط المتقاطعة أو المتشابكة ذات الوظيفية غير المتجانسة، فهناك شق NHS- هيدرازين (SANH)، وشق NHS- ألدهايد (SFB). وفي الروابط المتقاطعة أو المتشابكة الثلاثية الوظيفية، فهناك 4- أزيدو -2- نيترو فينيل بيوسيتين -4- نيترو فينيل إستر (ABNP)، سلفو سكسينيميديل -2- [6- (بايوتينواميدو) -2- (p- أزيدو بترواميدو) هكسانوميدو] إيثيل -1، 39- داي ثيو بروبينات (سلفو SBED).

وفي الروابط المتقاطعة أو المتشابكة الرباعية الوظيفية، فهناك على سبيل المثال لا الحصر، أقيدين، إستربتاقيدين، نيوتراقيدين والتي يمكن أن تتفاعل مع (4) مركبات بيوتين (إحدى أفراد ڤيتامين "B" المركب).

ويمكن أن تتم إضافة الكثير من الأمينات المتعددة الوظيفية العديدة، ومركبات الـ "بيوتين"، والكربوكسيلات، والفوسفات وذلك في المنطقة الطاردة للماء لليبيدات الصناعية أو التخليقية. وبصورة إضافية، يتم استخدام الروابط المتقاطعة أو المتشابكة ذات التفاعلية الضوئية مثل أحماض الأكريليك، والـ داي أسيثيلين، والـ "ميثا أكريلات" وذلك لحث وإستثارة تقسية وتصليد الغشاء من خلال الربط بروابط متقاطعة أو متشابكة فيما بين الأجسام البروتينية الدهنية المـُبلمرة أو النسخ البيني (البين خلوي).

3. دمج الليبيد في قالب بولي أميد

تكون الأجسام البروتينية الدهنية المـُبلمرة ذات مقاومة بدرجة عالية لإذابة المذيب وللتفاعلات الأخرى. ومن ثمَّ، فقد تم تحديد أن المادة (المجموعة) الدهنية ذاتها والقابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية - (UV) (أو الجسم الدهني،

الذي تم فيما يلي مجرد طرحه وتبسيطه كمثال في صورة المادة أو المجموعة الدهنية) يمكن أن يتم استخدامها لتحقيق ربط جيد فيما بين الجسم البروتيني الدهني المبلمر وطبقة الـــ "بولي أميد" الرقيقة للغاية بطريقة مماثلة أيضاً في البنية وذلك فيما بين مايوسين وفتائل أكتين. ولكي يتم غرس المادة (المجموعة) الدهنية في طبقة الـــ "بولي أميد" الرقيقة، فقد قمنا باستخدام مواد (مجموعات) دهنية "ليبيدات" طبيعية وليبيدات قابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية - (UV) محتوية على إيثانول أمين. لقد تم استخدام مجموعة الـــ "إيثانول أمين" كمصدر واحد أو أكثر من مصادر الإمداد بالـــ "أمين" لتكوين قالب الـــ "بولي أميد" الذي من المتوقع أن يشتمل على جزء طارد للماء يكون مواجهاً بأعلى القالب. ولكي يتم إجراء أو تنفيذ هذه العملية، تم في محلول مذيب الليبيد، نقع "MCE" (إستر سيليلوز مخلوط) وأغشية نايلون مسامية [أغشية أخرى مثل الأغشية المسامية المتينة (durapore) والأغشية المسامية الأيزو (isopore) والتي يمكن أن يتم أيضاً استخدامها]. وبصورة متتالية على التعاقب، تم تبخير المذيب، ثم تم إجراء التحضين في مركبات كيميائية للـــ "داي أمين" مثل ميتا - فينيلين داي أمين أو أي أمين آخر متعدد الأداء الوظيفي. وبعد أن تمت الإزالة وتجفيف كمية زيادة من مصدر الأمين، تم إجراء المعالجة باستخدام أسيل هاليد متعدد الوظيفية (متعدد الأداء الوظيفيٍّ) مثل تراي ميسويل كلوريد (TMC) (أو أي مشتق من مشتقات الـــ "أسيل" الأخرى التي يمكن أن تُكوِّن رابطة أميد) والذي يمكن أن تتم إذابته في مذيب عضوي غير قطبي مثل الهكسان. لقد انتهى إجراء التفاعل في غضون ثواني معدودة، ثم تم إجراء غسل للكمية الزيادة من (TMC) بصورة تامة كاملة في الماء المترع الأيونات (أو المزال التأين). لقد تم توقع البنية كما هي موضحة في شكل رقم (4). لقد وضحت الملاحظات الخاصة بزاوية تلامس قطيرات الماء أن قابلية طرد الماء قد ازدادت كما كان متوقعاً إذا كانت الأجزاء الطاردة للماء للأجسام الدهنية موجودة. وبعد أن تم

إجراء هذا التفاعل، قمنا بعمل تصور لشكل قابلية طرد الماء المتزايدة للقالب المحتوي على المادة (المجموعة) الدهنية "الليبيد". إن هذا يعني أن المنطقة الطاردة للماء كانت في المواجهة في الاتجاه لأعلى كما هو متوقع.

4. الدمج في الموقع في قالب حيوي قابل للتوافق والتواؤم مثل هيدروجل محتوي على (PEG)، أو تفرعات أو تشعبات الأمين المحتوية على (PEG)

بالنسبة للدمج في الموقع للأجسام البروتينية الدهنية المـُبلمرة في القالب البيني (البين خلوي)، فإن بعض المواد الحيوية القابلة للتوافق والتواؤم تكون هامة وضرورية. ويكون كل من بولي إيثيلين جليكول (PEG) وتفرعات أو تشعبات (dendrimers) الـ "أمين" المحتوية على (PEG) عبارة عن اختيارات جيدة لهذا الغرض.

لقد تم استخدام بولي إيثيلين جليكول (PEG) لإقران الجزيئات الحيوية بسبب قابليتها للذوبان في الماء وقابلية توافقها وموائمتها البيولوجية. إن الـ "بولي إيثيلين جليكول" (PEG) عبارة عن نوع من البوليمرات التي توضح تنوع منخفض للأشكال المتعددة وذات قدرة لدمج مجموعات تفاعلية مثل كواشف قابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية - (UV)، وعوامل ربط خلابية معدنية، وفلورة، ومجموعات ترابطية، الخ. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن ترتبط مجموعة الكربوكسيلات في الـ (PEG) لتكون قادرة على أن تقود وتوجه تفاعل الربط بروابط متقاطعة أو متشابكة القابل للتوافق والمواءمة بيولوجياً الناتج عن (EDC) مع مجموعات الـ "أمين". ويكون البوليمر (PEG) قادراً على تكوين هيدروجل من خلال ارتباط الـ "ميثاأكريلات" للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة كيميائية بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية - (UV). لقد تم استخدام طريقة الهيدروجل (PEG) هذه لتقسية وتصليد غشاء ليبيد مسطح ومستوي وذلك في دراسة سابقة. في هذا المثال، تم

استخدام هيدروجل (PEG) كربوكسيلي أو مرتبط بأمين في صورة فلكة مباعدة بروابط متشابكة نانونية فيما بين الأجسام البروتينية الدهنية المـُبلمرة

بالإضافة إلى ذلك، فيمكن أن يتم تنشيط أغشية الدعم المتضمنة للسيليلوز وذلك بواسطة استخدام مركب 3- أمينو بروبيل تراي إيثوكسي سيلان (APTES) الذي يمكن أن يوفر مجموعة وظيفية لأمين أوليّ لإجراء الربط في الموقع أو في حينه بروابط متقاطعة أو متشابكة باستخدام أنواع عديدة مختلفة من الروابط المتقاطعة أو المتشابكة الناتجة عن الأمين. علاوة على ذلك، فإنه يمكن أن يتم استخدام مجموعات للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية – (UV) مع تلك المجموعات الوظيفية. يوضح شكل رقم (6) العملية التصنيعية أو التخليقية لهيدروجل – الأجسام البروتينية الدهنية. ويكون كل من محلول الأجسام البروتينية الدهنية المـُبلمرة ومحلول هيدروجل (PEG) عبارة عن محاليل تتكون بصفة أساسية من الماء. ويتم خلط هذه المحاليل معاً ومعالجتها بمواد كيميائية فوق الغشاء الأساسي في القالب القابل لتضبيط عمقه. وبعد الانتهاء من إجراء المعالجة باستخدام الأشعة فوق البنفسجية (UV)، يتم تكوين غشاء مدمج وجاسئ تمت تقسيته وتصليده.

من المعتاد، أن يتم استخدام التفرعات أو التشعبات (dendrimers) في صورة سقالات متعددة التكافؤ بيولوجية (حيوية) الإقران يتم بناؤها وتكوينها بصورة مسبقة بواسطة إيثيلين داي أمين (EDA) وميثيل أكريلات. ويمكن أن يتم تنظيم حجم الـ (dendrimers) في مستوى مقياس الـ "نانومتر" بواسطة مرحلة تخليقية تكون (G-O) [(1.4) نانومتر، (3) مجموعات أمين سطحية] $\simeq$ G-4 [(4.4) نانومتر، (48) مجموعات أمين سطحية]. تكون تلك التفرعات أو التشعبات (dendrimers) ذات بنية مرتبطة بأمين متعدد الوظيفية، وتكون قادرة على أن يتم استخدامها في صورة قالب بيني قابل للتوافق والتواؤم من خلال مجموعات فوسفاتية أو كربوكسيلية مرتبطة بروابط متقاطعة أو متشابكة في المنطقة الطاردة للماء

(منطقة القمة) للأجسام الدهنية القابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية – (UV) من خلال تكوين رابطة أميد تكون ناتجة عن طريق الـ (EDC).

بالإضافة إلى ذلك، فهناك عملية أخرى غير سامة للبروتين باستخدام بولي -L- لايسين الذي يكون عبارة عن أمين طبيعي ثنائي الوظيفية المتجانسة والذي يمكن أن يتم استخدامه مع (SMCC) لعمل أو لتكوين رابطة أميد مع مجموعات الأمين باستخدام تفاعل ناتج عن (EDC). إن القالب الناتج عن كلتي المادتين يكون معروفة معرفة جيدة في الصورة المادة المتوافقة أو المتوائمة بيولوجياً والتي يمكن أن يتم تصنيع طبقة وسادية لينة لتلطيف حركة الأجسام البروتينية الدهنية المـُبلمرة.

5. تصنيع الغشاء الأساسي الخالي من أغشية أسموزية (تناضحية) عكسية

لأغراض تحقيق المزيد من تطبيق أو استخدام تقنية الجسم البروتيني الدهني المبلمر، فيمكن أن يتم إنتاج الجسم البروتيني الدهني المبلمر المغلف بخيوط نايلون مُميأة (متحللة مائياً). تشتمل خيوط النايلون المميأة في درجة الحرارة العالية (80°م) على مجموعات كربوكسيل ومجموعات أمين على سطحها. وبطريقة مماثلة، وكما سبق ذكره وتوضيحه فيما يتعلق بطرق الإقران أو الارتباط بروابط متقاطعة أو متشابكة بطول صفر، فإنه يمكن أن يتم ربط الأجسام البروتينية الدهنية المـُبلمرة بروابط تساهمية متقاطعة أو متشابكة فوق الخيوط المـُنشَّطة بتكوين رابطة الأميد الناتجة عن طريق الـ (EDC) كما هو موضح في شكل رقم (7)أ. أو أنه قد يتم استخدام خيوط السيليلوز يتم تنشيطها بواسطة (APTES) وتفاعلها مع عوامل الربط المتقاطعة أو المتشابكة للأمين للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة.

بالإضافة إلى ذلك، فقد تم بيان وتوضيح أنه قد يتم تكوين بولي إيثيلين عالي الكثافة باستخدام عينة ليفية غير منسوجة بالرش باستخدام ثاني أكسيد الكربون (CO_2) [Ind. Eng.

[Chem. Res., 1997, 36(5), pp (1586-1597)]. وقد يتم استخدام الأجسام البروتينية الدهنية المـُبلمرة للاختراع الحالي في هذه المواد الـ "بولي إيثيلين" العالية الكثافة نظراً لأن الأجسام البروتينية الدهنية المـُبلمرة تكون ذات مقاومة عالية للظروف البيئية المحيطية الخارجية.

بالرغم من أنه قد تم الإفصاح عن الاختراع الحالي ووصفه في صورة مصطلحات لنموذج مفضل، إلاّ أنه يجب أن يُفهم أنه يمكن أن يتم له إجراء الكثير من التعديلات والتغييرات الإضافية العديدة، ولكن بدون الخروج عن مجال الاختراع.

عناصر الحماية

1- غشاء يشتمل على أجسام دهنية (7، 8).

2- الغشاء وفقاً لعنصر الحماية رقم (1)، حيث تكون الأجسام الدهنية عبارة عن أجسام بروتينية دهنية مُبلمرة (8).

3- الغشاء وفقاً لعنصر الحماية رقم (1)، أو رقم (2)، حيث تشتمل فيه الأجسام الدهنية أيضاً بالإضافة لما تقدم على بروتينات (6) مُدمجة في جدران الأجسام الدهنية (1).

4- الغشاء وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية السابقة من رقم (1) إلى رقم (4)، حيث يتم فيه تكوين وتشكيل أجسام دهنية تكون ذات بنية كيميائية (2) قابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية (UV).

5- الغشاء وفقاً لعنصر الحماية رقم (4)، حيث يتم فيه تضمين البنية الكيميائية (2) القابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية – (UV) وذلك بداخل نهاية طرفية واحدة أو كلتا النهايتين الطرفيتين الطاردتين للماء (5) للمجموعات الدهنية (1) المكونة للأجسام الدهنية.

6- الغشاء وفقاً لعنصر الحماية رقم (4)، أو رقم (59، حيث تشتمل فيه البنية الكيميائية القابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق

البنفسجية – (UV) على داي أسيثيلين لإجراء الربط بروابط متقاطعة أو متشابكة.

7- الغشاء وفقاً لأي عنصر أو لأي عدد من عناصر الحماية السابقة، حيث تكون فيه المنطقة الطاردة للماء (4) للأجسام البروتينية الدهنية المُبلمرة (8) عبارة عن أجسام بروتينية دهنية مُبلمرة معدلة كيميائياً لزيادة جودة التوصيلية من خلال الربط بروابط متقاطعة أو متشابكة خارجية فيما بين الأجسام البروتينية الدهنية أو فيما بين الأجسام البروتينية الدهنية والنسيج البيني (البين خلوي).

8- الغشاء وفقاً لعنصر الحماية رقم (7)، حيث تشتمل فيه المنطقة الطاردة للماء (4) للمجموعات الدهنية المصنعة وذلك على أمينات عديدة متعددة الوظيفية (متعددة الأداء الوظيفي)، و/أو كربوكسيلات، و/أو فوسفات.

9- الغشاء وفقاً لعنصر الحماية رقم (6)، حيث يتم فيه تنفيذ أو إجراء التعديل بواسطة روابط تساهمية متقاطعة أو متشابكة باستخدام أنواع عديدة الترافقات (الإقترانات) الكيميائية (11).

10- الغشاء وفقاً لعنصر الحماية رقم (8)، حيث تشتمل فيه الاقترانات الكيميائية (11) على رابط واحد أو أكثر من الروابط المتقاطعة أو المتشابكة ذات التفاعلية الضوئية، وروابط متقاطعة أو متشابكة بطول – صفر، وروابط متقاطعة أو متشابكة ثنائية الوظيفية المتجانسة، وروابط متقاطعة أو متشابكة ثنائية الوظيفية غير المتجانسة، وروابط متقاطعة أو متشابكة ثلاثية الوظيفية، وتفرعات أو تشعبات من الروابط وترافقات أو

اقترانات كيميائية أخرى معروفة معرفة جيدة.

11- الغشاء وفقاً لعنصر الحماية رقم (6)، حيث تشتمل فيه المنطقة الطاردة للماء (4) على مركبات كربو داي إيميد لرابط أميد متقاطعة أو متشابكة الرابطة بطول صفر.

12- الغشاء وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية السابقة من رقم (4) إلى رقم (11)، حيث يتم فيه استخدام هيدروكلوريد "EDC" [1- إيثيل -3- (3- داي ميثيل أمينو بروبيل)] كربوداي إيميد، و/أو روابط أمين متقاطعة أو متشابكة وذلك في صورة عامل الربط بروابط متقاطعة أو متشابكة.

13- الغشاء وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية السابقة من رقم (4) إلى رقم (11)، حيث يتم فيه حيث يتم فيه استخدام الجسم البروتيني الدهني المبلمر ذاته في صورة عامل ربط (رابط).

14- الغشاء وفقاً لأي عنصر أو لأي عدد من عناصر الحماية السابقة، حيث يتم تكوينه من غشاء أساسي (12) يشتمل على طبقة بولي أميد رقيقة (9) تشتمل على مجموعات دهنية (1) بأجزاء طاردة للماء مُعدَّلة (4).

15- الغشاء وفقاً لعنصر الحماية رقم (14)، حيث يتم فيه غرس أو إجراء إنزراع للأجسام الدهنية (1) في طبقة الـ "بولي أميد" الرقيقة المشتملة على مجموعات (مواد) دهنية طبيعية تحتوي على أمين، و/أو مجموعات (مواد) دهنية قابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية (UV).

16- الغشاء وفقاً لعنصر الحماية رقم (15)، حيث يكون الغشاء الأساسي (12) عبارة عن "MCE" (إستر سيليلوز مختلط)، و/أو غشاء سيليلوز، و/أو غشاء أساسي من النايلون.

17- الغشاء وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية السابقة من رقم (14) إلى رقم (16)، حيث يتم فيه ربط الأجسام البروتينية الدهنية (7) بنسيج الـ "بولي أميد" المعدل بالجسم الدهني.

18- الغشاء وفقاً لأي عنصر أو لأي عدد من عناصر الحماية السابقة، حيث تشتمل فيه الأجسام البروتينية الدهنية (7) على خيوط نايلون مميأة (متحللة مائياً)، وخيوط سيليلوز منشطة بـ (APTES) (16) شاملة مجموعات كربوكسيل أو أمين على سطحها لتحقيق الربط بروابط تساهمية متقاطعة أو متشابكة، حيث يتم تكوين الغشاء إماً بالحياكة والنسيج (17) للخيوط أو بواسطة تحقيق الربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بواسطة التعرض للأشعة فوق البنفسجية (UV).

19- عملية لتكوين غشاء بأجسام بروتينية دهنية مُبلمرة، حيث تشتمل العملية على الخطوات التالية:

(أ) توفير غشاء أساسي (13) مُنشَّط بمجموعات وظيفية (مجموعات أمين أو كربوكسيل)؛

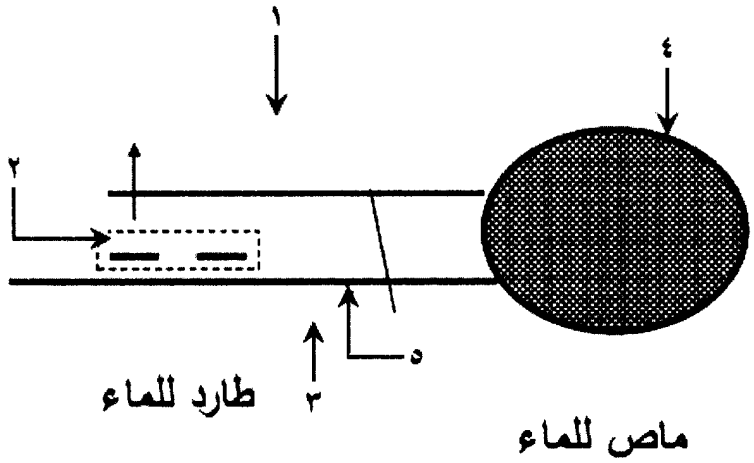
(ب) توفير أجسام بروتينية دهنية مُبلمرة (8) ومعالجة محاليل (PEG) القابلة للربط بروابط متقاطعة أو متشابكة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية - (UV) تكون قد تمت معالجتها بمواد كيميائية أو

مستحضر دمام وذلك فوق الغشاء الأساسي (13)، وحسب الحاجة، فقد يتم إجراء ربط بروابط متقاطعة أو متشابكة ناتجة عن "EDC" و/أو الربط بروابط أمين متقاطعة أو متشابكة مباشرة وذلك فيما بين أمين – (PEG) والمجموعات الدهنية الفوسفاتية؛

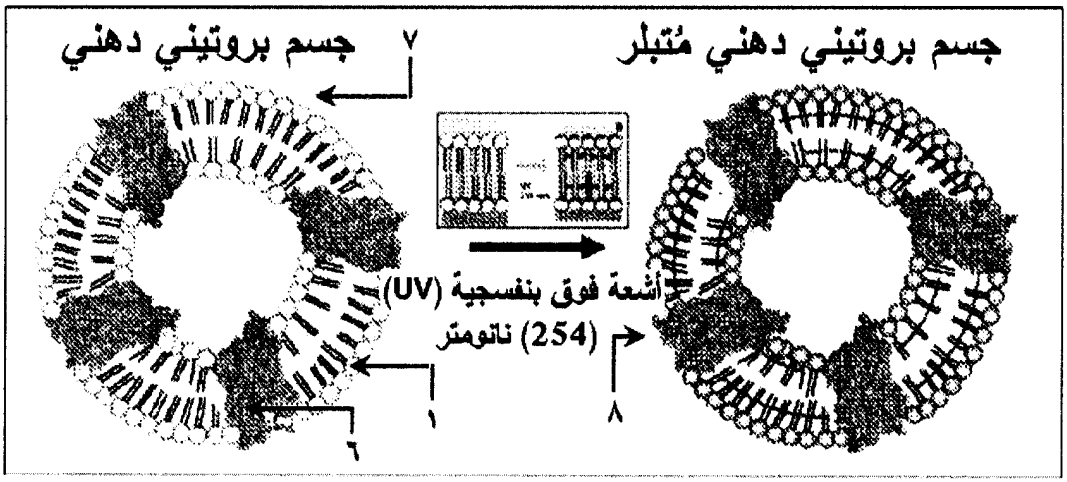
(ج) إجراء المعالجة باستخدام الأشعة فوق البنفسجية (UV) لتقسية وتصليد الغشاء؛ و

(د) إجراء فصل الغشاء المـُصنَّع وذلك من القالب (قالب التشكيل).

20- الغشاء وفقاً لأي عنصر من عناصر الحماية السابقة، حيث يتم فيه دمج البروتينات (6) من العائلة (Aquaporin) للبروتينات وذلك في الجسم الدهني (1)، حيث يكون الغشاء حينئذ عبارة عن غشاء لترشيح الماء.

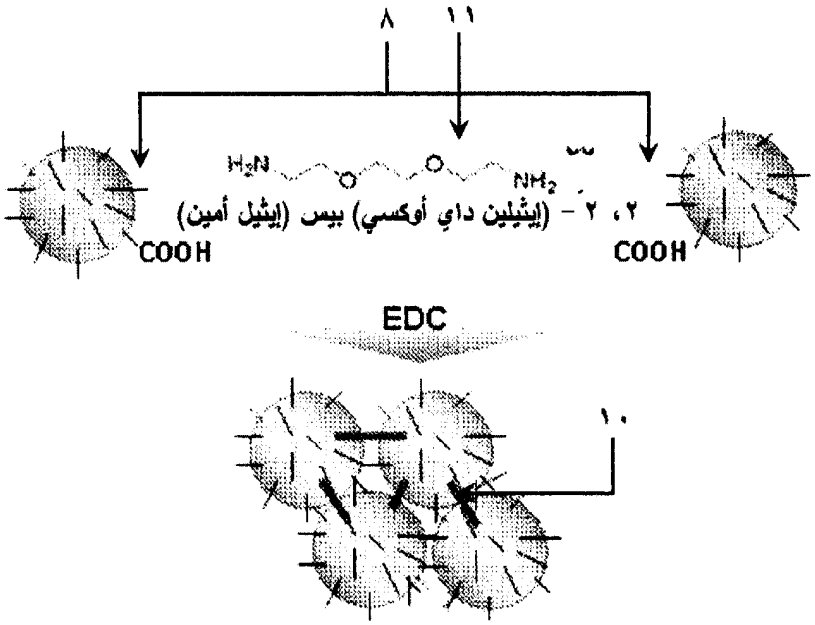


شكل (١)

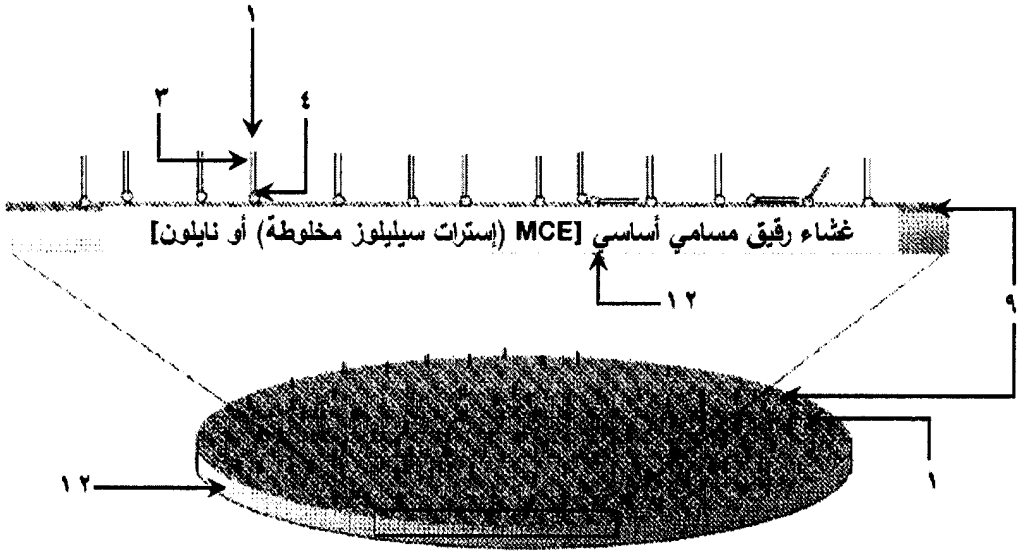


شكل (٢)

أصل			
اسم الطالب			
عدد اللوحات	4	رقم اللوحة	1
رقم الطلب/التاريخ/الساعة			
توقيع الوكيل / الطالب			

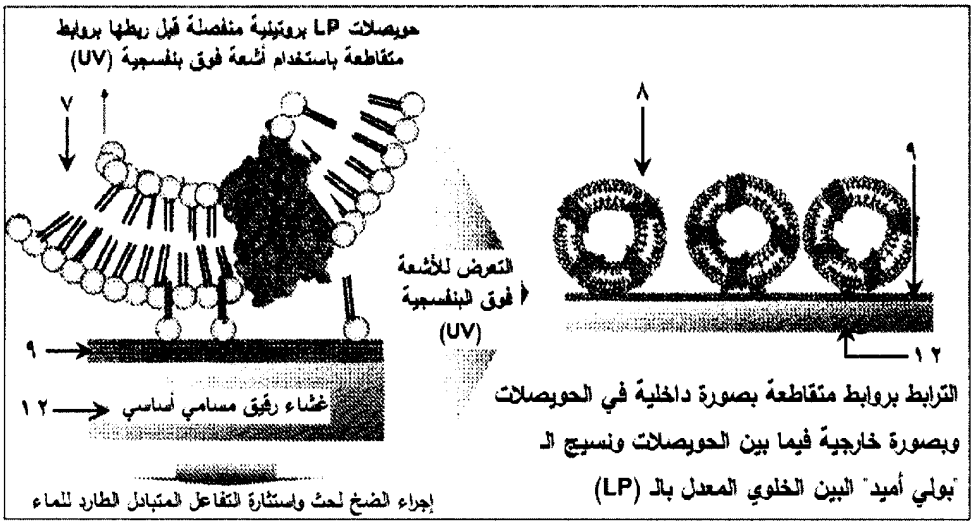


شكل رقم (٣)

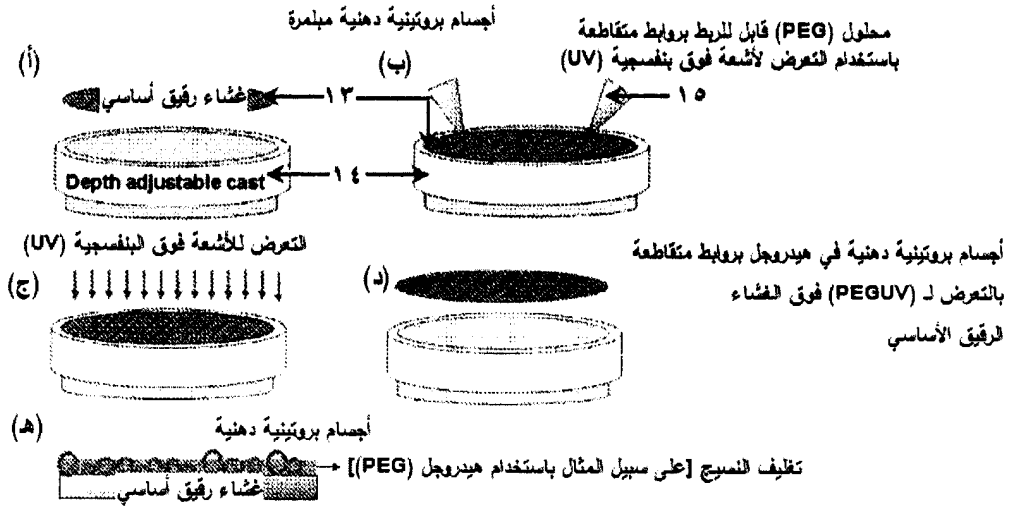


شكل رقم (٤)

أصل			
اسم الطالب			
عدد اللوحات	4	رقم اللوحة	2
رقم الطلب/التاريخ/الساعة			
توقيع الوكيل / الطالب			

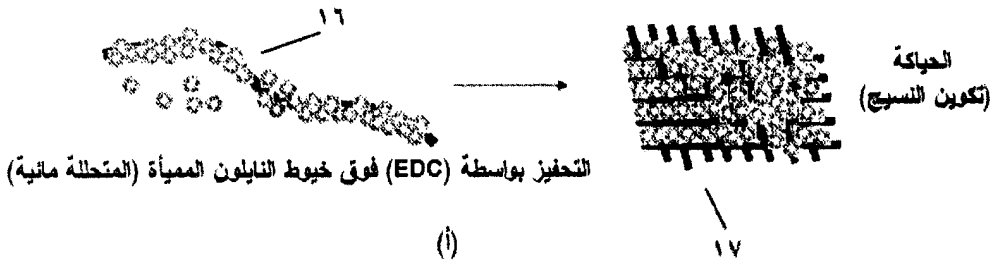


شكل (٥)

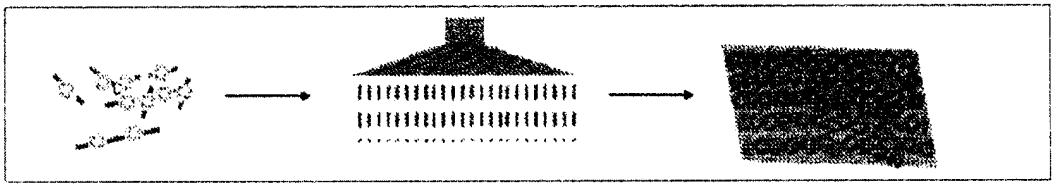


شكل (٦)

أصل			
اسم الطالب			
عدد اللوحات	4	رقم اللوحة	3
رقم الطلب/التاريخ/الساعة			
توقيع الوكيل / الطالب			



(أ)



(ب)

شكل رقم (٧)

أصل			
اسم الطالب			
عدد اللوحات	4	رقم اللوحة	4
رقم الطلب/التاريخ/الساعة			
توقيع الوكيل / الطالب			