

ניסוי מתן תרופות - מדריך למורה

מטרות:

- התלמידים יכירו את מושג ההרכבה העצמית כשיטה ליצירת מבני ננו.
- התלמידים ילמדו איך אפשר לייצר קפסולות הלוכדות תרופה בשיטת הרכבה עצמית.
- התלמידים יבינו כי שחרור תרופה ממערכת אספקת התרופה מושפעת ממשתנים שונים.
- התלמידים יבינו כיצד "קליפה" משפיעה על שחרור תרופה במערכת ליבה-מעטפת בסביבות שונות.

תחום היישום בננוטכנולוגיה:

ננו-רפואה

רקע:

ניסוי זה בא להמחיש באמצעות מודל פשוט כיצד נוצרת מערכת אספקת תרופה ממוזערת וכיצד ניתן לבקר את שחרור התרופה המוכללת בה. בדומה למערכת אספקת תרופה אמיתית, בניסוי זה התלמידים יוצרים כדוריות באמצעות שיטת כימוס (אנקפסולציה) בהרכבה עצמית, על ידי שימוש בפולימר טבעי (אלגינט), שיוצר את הכמוסה. בהמשך בדומה לכמוסה עם תרופה התלמידים מייצרים כמוסה הלוכדת צבע מאכל, המייצג במודל את התרופה. בנוסף, התלמידים בוחנים את השפעת הוספת "קליפה" ל"ננו"-כמוסה שמטרתה לעצור או להאט את שחרור התרופה. בניסוי זה ה"קליפה" היא ננו-ציפוי של כיטוזן (chitosan), שגם הוא פוליסכריד טבעי. המערכות המצופות ייבחנו גם בסביבות אחרות, כגון מים וחלב (שמשמש כאן כמודל לסביבה ביולוגית מורכבת), וכך יוכלו התלמידים ללמוד כיצד שחרור "התרופה" תלוי בסביבה שאלה נשלחות ה"ננו"-כמוסות. אפשר גם לבצע הרחבה שבדקת את השפעת סוג התרופה המכוססת (דבר שייבחן באמצעות שינוי צבע המאכל). באופן כללי, הניסוי הוא דרך פשוטה לדון במשתנים הרבים הקשורים בפיתוחן של מערכות לשחרור תרופה בקנה מידה ננומטרי, ובשימוש בננו-קליפות לבקרת האספקה.

המודל בניסוי זה:

הניסוי כאן הוא מודל של מערכת אספקת תרופות אך בחלקו משתמש בחומרים שאכן משתמשים בהם במערכות ננו אמיתיות. ב"מודל" הכוונה היא:

- **הננו-קפסולה** מיוצגת על ידי כדורית **מאקרוסקופית** שמורכבת מאלגינט, פולימר טבעי.

- **התרופה** מדומה על ידי **צבע מאכל**, הנלכד בכדורית במהלך תהליך ההרכבה העצמית.

- שחרור התרופה (כלומר, הצבע) נבדק בשתי סביבות: מים וחלב. **חלב מדמה נוזלים ביולוגיים**, מכיוון שחלב מכיל ביומולקולות ואנזימים שונים.

המודל דומה למציאות בכמה דברים:

- **בדומה** לננו-קפסולות שפותחו במחקר, כדורית האלגינט נוצרת על ידי **הרכבה עצמית**.

- השליטה על שחרור התרופה במודל מתקבלת על ידי ננו-ציפוי שעל פני השטח החיצוניים של הכדורית. **הציפוי עשוי כיטוזן**, פולימר טבעי **שמשמש גם כציפוי בחלק מן הננו-קפסולות** שנחקרות כיום.

המערכת המתקבלת כתוצאה מכך מדמה מערכת **"ליבה- מעטפת"**, שבה "הקליפה" משמשת כשכבת מגן, וה"ליבה" נושאת את התרופה.

תוכן העניינים

1.....	מטרות:
1.....	תחום היישום בננוטכנולוגיה:
1.....	רקע:
3.....	רקע מדעי
6.....	רקע לניסוי
11.....	המלצה למהלך הניסוי
11.....	1. הרכבה עצמית של מערכת אספקת תרופה
13.....	2. מודל של מערכת אספקת "תרופה"
15.....	3. שחרור מבוקר
18.....	סיכום
20.....	נספח א' - הרחבת הניסוי:
23.....	נספח ב' - ציוד
26.....	הפניות לקריאה נוספת

רקע מדעי

שחרור תרופות מבוקר

היעילות של תרופות רגילות מוגבלת על ידי בעיות כגון:

- **ספיגה לקויה** – בעיה משמעותית בתרופות הנלקחות דרך הפה.
- **מסיסות נמוכה במים** – בעיה חריפה בהתחשב בכך שהדם שלנו, שמהווה את מערכת פיזור החומרים בגוף, מבוסס מים.
- **היעדר בררנות (סלקטיביות)** – לעתים קרובות התרופה משפיעה על רקמות בריאות, וגורמת לתופעות לוואי.
- לעתים קרובות **מחסומים פיזיולוגיים** מונעים מן התרופה מלהגיע ולפעול באתר היעד – תופעה הקרויה עמידות לתרופות.
- **זמינות ביולוגית מוגבלת** – הגוף לרוב מפנה את התרופה לפני שפעולתה התרחשה באופן מלא.

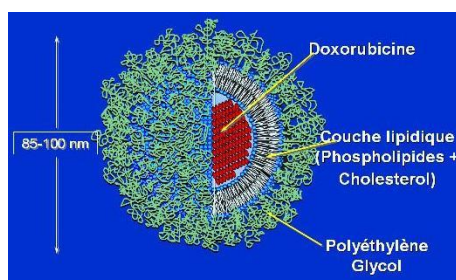
המסיסות הנמוכה והזמינות הביולוגית המוגבלת של תרופות מצויות אחראיות ליעילות המוגבלת שלהן. זאת ועוד, היעילות של תרופות תלויה גם במינון נכון בעת השימוש בהן, אך תופעות הלוואי שלהן מובילות לעתים קרובות להגבלת המינון המיטבי. בהקשר זה, עצם הדבר שהתרופה אינה בררנית - אינה ממוקדת מטרה - מזיק במיוחד. הבררנות חיונית למשל בתחום הטיפולים בסרטן, מאחר שתרופות נוגדות סרטן רבות רעילות הן לתאים נורמליים והן לתאים סרטניים.

יש אפוא צורך ברור בשיפור הרכב התרופות, אופן הפצתן בגוף, שחרורן ופעולתן, וזאת על ידי פיתוח תרופות חדשות שיכולות לפעול במקום הספציפי של המחלה, וכך למקסם את הפעולה הטיפולית של התרופה תוך מזעור תופעות לוואי. כדי שתרופות יהיו מסוגלות לעשות זאת, מערכות ההפצה שלהן צריכות להיות מזעריות, קטנות בהרבה מן היעד, וספציפיות בהרכבן כך שיעוררו רק תגובה מסוימת. שימוש בננוטכנולוגיות מאפשר לתרופות ממוקדות מטרה (מבחינת הרכבן ומערכת ההפצה שלהן) להפוך למציאות: מערכות אספקה של ננו תרופות - nano-drug delivery systems. בעתיד ייתכן שתופעות כאלה יוכלו להוביל לפיתוח טיפולים ממוקדים ולרפואה מותאמת אישית. המטרה היא לעצב מערכות אספקה של ננו-תרופות שמובילות לספיגה מיטבית ולהכניס אותן לגוף באופן כזה שיוכלו לזהות את התאים "הרעים" ברמה מולקולרית, לחדור את קרום התא ולפעול בתוך התא הנגוע. לעתים קרובות זהו גורם מכריע לגבי היעילות של תרופה, מכיוון ששכפול הנגיף ושלביו מחלה אחרים מתקיימים על פני קרום התא ובתוך התא. בדרך זו, התרופה תגיע רק למקום שבו יש צורך,

בכמות הנכונה ותהיה ספציפית לתאים הפגועים, וכך יימנע גם הרס תאים בריאים, ויופחתו תופעות הלוואי אצל המטופלים.

כמו כן יהיה אפשר לשפר עוד את בטיחות התרופה על ידי אפשרות של החדרת תווית לתוך התרופה עצמה, שתשנה את צבעה כשמגיע מועד פקיעתה או כשהיא מאבדת את התכונות שלה. תווית כזו תאפשר שיפור של חיי המדף של התרופה, וניטור טוב יותר של בטיחותה.

נשאי תרופה בגודל ננומטרי המצויים כיום בפיתוח מבוססים או על חומרים העוברים הרכבה עצמית, או על מערכות מצומדות מבחינה כימית, למשל תרופה המצומדת לחלבון ולפולימר (polymer drug conjugate). ננו-מערכות רבות כאלה מצויות כיום בשלבי מחקר ופיתוח, וכוללות מבנים שונים כגון: מיצלות, ננו-אמולסיות, ננו-צינורות, ננו-סיבים, ליפוזומים, דנדרימרים, תרופות מבוססות פולימר, ננו-חלקיקים, ננוקפסולות ננוכדוריות והידרוג'לים. חלק מנשאי תרופות בגודל ננו אלה כבר מבוססים בתחום של אספקת התרופות, לדוגמה ליפוזומים; ואילו אחרים עושים את דרכם לשוק בשנים האחרונות, כגון צימודי פולימר-חלבון (polymer pharmaceuticals), הנכנסים כיום לשימוש לטיפול בסוגים מסוימים של סרטן, צהבת ולוקמיה. דוגמאות לכך: תרופה אנטי-סרטנית ששמה DOXIL של חברת Sequus Pharmaceuticals ו-Emend®, תרופה נגד בחילות בעבור חולים המטופלים בכימותרפיה (Merck & Co). במקרה של DOXIL התרופה (doxorubicine) כלואה בתוך ליפוזום המוגן על ידי שכבה של פוליאתילן גליקול (ראו איור 1), ובמקרה של Emend מדובר בצימוד פולימר חלבון.



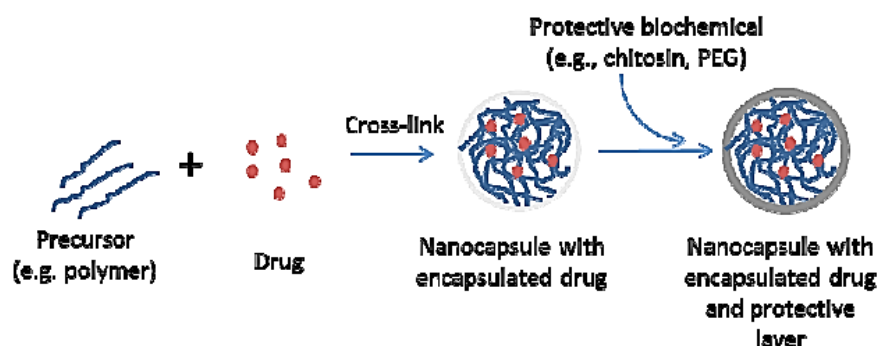
איור 1. (משמאל) התרופה המסחרית DOXIL®; (מימין): שרטוט של טכנולוגית האנקפסולציה שבשימוש בתרופה

DOXIL®



אנקפסולציה ושחרור

הרעיון הכללי העומד מאחורי רבות ממערכות אספקת תרופות החדשניות היא "לכידת" התרופה בתוך הכמוסה ה(קפסולה), שמשמשת כנשא כדי לספק את התרופה למטרה, באופן כזה שבמקרים מסוימים הנשא יעבור דרך מחסום התא אל תוכי התא הנגוע. לכמוסה יש מעטפת מגן שמונעת ממנה מלהיות מומסת לפני שהגיעה למטרה. כמו כן, אפשר לחבר אל המעטפת החיצונית של הכמוסה ביומולקולות מסוימות, בעלות נטייה להתחבר ספציפית לתאי המטרה. איור 2 מספק סקירה סכמתית של טכנולוגיית אנקפסולציה המשמשת



איור 2. סקירה כללית של טכנולוגיית אנקפסולציה: משמאל הפולימר לפני הפולימריזציה, והתרופה החופשית, לאחר התהליך הראשון, נוצרה ננוקפסולה הלוכדת את התרופה בתוכה, ולבסוף הננוקפסולה עוברת ציפויים

שונים. L. Filipponi, Creative Commons Non-Commercial Share Alike 3.0

בהעברת תרופות.

בדוגמה באיור 2 ננוקפסולה נוצרת על ידי הרכבה עצמית, תוך שימוש בחומר, למשל פולימר היוצר קישורים מצולבים בתנאים מסוימים ולכוד את התרופה במהלך תהליך הרכבה עצמית. לאחר מכן אפשר ליצור שכבת מגן (המכונה לעיתים קרובות "קליפה") בעלת אפשרויות שונות: אפשר להוסיף מולקולות בעלות יכולת להיקשר למטרה ספציפית כדי לזהות ולהגיע ליעד; אפשר להקנות לכמוסה תכונות של מסיסות ספציפית, כלומר, להיות מפורקת על ידי אנזימים המצויים רק באתר היעד או להיות יציבה רק בתנאי חומציות ספציפיים. ברור כי מנקודת המבט של הנדסת חומרים, הפיתוח של מערכות הובלת תרופות כזאת דורש הבנה מפורטת של התכונות הכימיות והביוכימיות של הכמוסה ושל הסביבה שבה היא תהיה ותעבור והסביבה שבה היא אמורה להתמוסס (למשל, ה- pH, נוכחות אנזימים ספציפיים, וכולי), וגם הבנה מפורטת של התהליכים הפיזיקליים (למשל קצב דיפוזיה) - פרויקט בינתחומי של ממש!

ברמה הבאה, מדענים אפילו חוקרים דרכים לכלול בתוך הכמוסה לא תרופה, אלא דנ"א ורכיבים ביולוגיים אחרים לייצור התרופה! (ראו למשל מאמר 4 בחומר העזר) העתיד של נשאי תרופות ננוטכנולוגיים יכול אפילו לכלול שבבים זעירים מושתלים עמוסי תרופות שונות שיכולות להשתחרר עקב גירויים חיצוניים, או בהגיעם ליעד, ואז המרכיב הפעיל ישוחרר בקצב מבוקר. מצב זה קרוי אספקת תרופות מופעלת גירויים. הפעלה מבוקרת יכולה להיות תלויה במאפיינים סביבתיים שונים, כגון pH, או מנגנוני זיהוי מולקולריים "מפתח ומנעול". הפעלה כזאת יכולה לשחרר חולים כגון חולי סוכרת מן הצורך לספק לעצמם תרופות שוב ושוב במהלך היום.

שילוב טיפול ואבחון: THERANOSTICS

ננוטכנולוגיות יכולות לקדם את התרופות אפילו עוד צעד על ידי שילוב שלבי האבחון של המחלה, הטיפול בה והמעקב אחריה. שילוב זה קרוי "theranostics", ויכול להתאפשר בעזרת ננו-חלקיקים שמשולבים בתוך התרופה. נבחרים ננו-חלקיקים כאלה שיכולים לשנות תכונה כלשהי, למשל צבע, כשהתרופה הגיעה ליעדה. תרופות כאלה מכילות פעולת משוב, כך שבשילוב עם מערכת שחרור אטית, ממוקדת, החלקיקים יכולים לשנות צבע בהדרגה במהלך פעולת התרופה, ובכך ליידע רופאים על התקדמות הטיפול. גישה זו קרויה find fight and follow כלומר "למצוא, להילחם ולעקוב" ועשויה להפוך למציאות בזכות התקדמות התחום של הדמיה מולקולרית. החזון הוא כי יום אחד כל התהליך הקשור למחלה מסוימת: אבחון, הדמיה מקדימה, טיפול והדמיה לאחריו, ישולב. דוגמה לשילוב כזה הוא השימוש בננוקליפות זהב להדמיה ולטיפול בתאים סרטניים בעת ובעונה אחת. במקרה זה "קליפות" יש תפקיד כפול: הוא כלי המאפשר התמקדות במטרה ספציפית וגם משמש חומר ניגוד לשם דימות.

רקע לניסוי

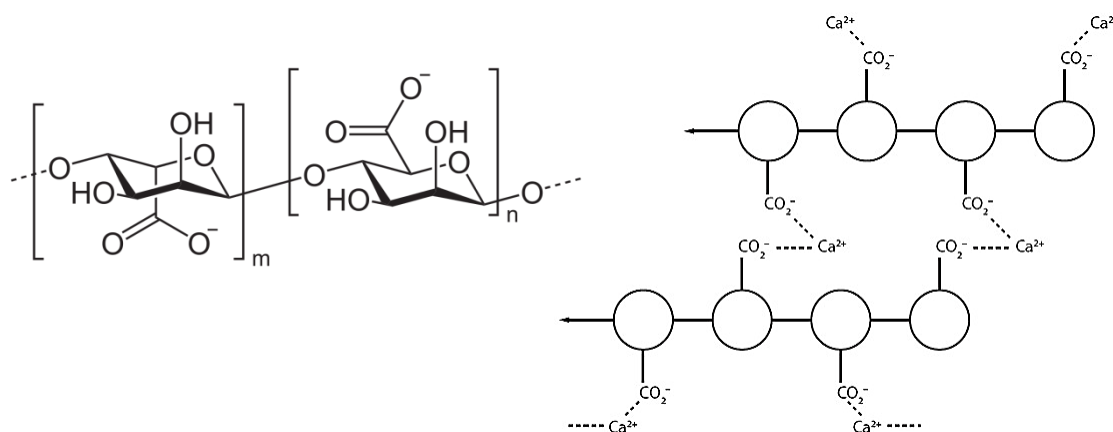
1. כמוסות (קפסולות) הרכבה עצמית

בחלקו הראשון של הניסוי התלמידים ילמדו דרך פשוטה לקבלת "כמוסות" שבחלק השני של הניסוי ישמשו "נשאי תרופות". הכמוסות נוצרות באמצעות תהליך cross-linking המתרחש באופן ספונטני בעת ערבוב תמיסה של מלח אלגינט עם סידן כלוריד. נוצרים מבנים סדירים וכדוריים, והם דוגמה פשוטה של הרכבה עצמית. כמובן שהכמוסות שנוצרו אינן בסקאלת הננו אלא מילימטריות. עם זאת, אותו החומר משמש מדענים ביצור ננוקפסולות.

מדוע הכמוסות נוצרות? אלגינט נתן הוא פולימר המתקבל מאצות. יש לו מבנה לינארי עם קבוצות קרבוקסיל בולטות רבות ("קבוצת קרבוקסיל" היא שילוב של אטומי פחמן ושני



אטומי חמצן הנושאים מטען שלילי יחיד). כשתמיסת אלגינט נתרן מעורבבת עם תמיסת סידן כלוריד, יוני הסידן (Ca^{+2} כלומר עם מטען חיובי כפול) מסוגלים "לגשר" בין שני גדילי



איור 3. (שמאל) מבנה אלגינט נתרן (יחידה חוזרת); (מימין) ייצוג סכמטי של פולימר אלגינט נתרן crosslinked באמצעות אטומי סידן.

אלגינט שונים. התוצאה היא פולימר מצולב שיש לו מרקם דמוי ג'לי (איור 3).

הכדוריות נוצרות באופן מדי ב- CaCl_2 והצורה היא כדורית אלא אם הטיפה משוחררת מקרוב או נמוך מדי מעל תמיסת ה- CaCl_2 (ובמקרה זה הטיפה אינה מספיקה לאמץ צורה כדורית לגמרי לפני שהיא פוגעת בפני תמיסת CaCl_2 ונוצר "זנב").

כדי להבין את התהליך הזה, תלמידים יכולים לנסות ליצור את הכדוריות בתמיסות אחרות שבהן הם יכולים לצפות שיהיו יוני Ca^{+2} , למשל מי ברז וחלב. בשני המקרים, כדוריות לא נוצרות. חלב מוצע כאן כי לתלמידים יש ידע כללי שחלב "מכיל סידן". עם זאת, חלב הוא אינו תמיסה של יוני סידן, אלא קולואיד, שבו יוני סידן לכודים בתוך ננו מבנים והם אינם זמינים באופן חופשי (היבט זה יכול לשמש כדי לדון בכיתה בהבדל בין תמיסה יונית לקולואיד). בהקשר זה אפשר לבצע גם את הניסוי "חומרי ננו בטבע":

http://nano.ort.org.il/?page_id=6.

2. אנקפסולציה של תרופות ושחרורן

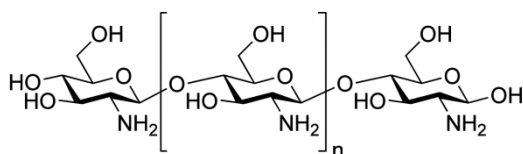
בחלק השני של הניסוי, תלמידים ייצרו תהליך של אנקפסולציה של "תרופה" בתוך כמוסות-אלגינט סידן. תהליך זה נעשה תוך כדי שלב ההרכבה העצמית, שכן "התרופה" (שבמודל זה מיוצגת על ידי צבע מאכל) מוספת לתמיסת מלח אלגינט. התלמידים מטפטפים את תערובת האלגינט הצבעונית לתמיסת CaCl_2 , כפי שתואר כאן, ולכן נוצרות כדוריות צבעוניות. הצבען

לכוד בתוך כדוריות אלגינט הסיידן, אך בסביבה נוזלית הצבע יעבור דיפוזיה וישוחרר לסביבה.

התלמידים ישוו את הדיפוזיה של הצבע מתוך הכדורית במים ובחלב. על התלמידים להעלות השערה על העובדה כי תהליך זה תלוי בסוג של הסביבה שבה הכדוריות ממוקמות. בניסוי זה החלב משמש כדי לדמות נוזל ביולוגי (מכיל חלבונים, מינרלים, מולקולות שומן), ולכן סביבה מורכבת הרבה יותר מאשר מים.

בהרחבה לניסוי מושוות שתי מערכות, אחת באמצעות צבע מאכל אדום ואחת באמצעות צבע מאכל כחול. שני צבעי המאכל שונים מבחינת המבנה הכימי והמטען. הצבע הכחול מתפזר במהירות מן הכדורית (אפשר לראות שחרור צבע ברור בתוך כ- 15 דקות) ואילו הצבע האדום לכוד חזק בכדוריות.

3. הוספת מעטפת ושליטה על שחרור התרופה - הבנת ההשפעה של מעטפת כיטוזן



בחלק השלישי של הניסוי, התלמידים מוסיפים "קליפה" לכדוריות בכדי לבחון איך ציפוי זה משפיע על השחרור של צבע המאכל. המעטפת עשויה מכיטוזן- chitosan, פוליסכריד טבעי מקליפה של סרטנים.

איור 4. מבנה כימי של כיטוזן

לקבוצת האמינו בכיטוזן יש ערך pK_a של ~ 6.5 , מה שמוביל לפרוטונציה (הוספת H למולקולה) בתמיסה חומצית עד ניטרלית; מסיבה זו כיטוזן צריך להיות מומס בתמיסה חומצית (בניסוי תשמש חומצה ציטרית). זה הופך את הכיטוזן למסיס במים וכן ביו-אדהסיבי: הוא נקשר בקלות למשטחים הטעונים באופן שלילי. לכן מעטפת כיטוזן תשמור על המבנה שלה בסביבה ניטרלית, אבל הכיטוזן יהיה מסיס ויתפרק בסביבה חומצית. התכונה הזאת מאפשרת להשתמש בכמוסה עם קליפת כיטוזן לאספקת תרופות מבוקרת: להובלת תרופה (למשל, אינסולין) לסביבה חומצית, שבה ציפוי הכיטוזן יתפרק, והתרופה תשתחרר לסביבה הרצויה. חשוב לציין כי שחרור התרופה תלוי בגורמים רבים כמו המשקל המולקולרי של התרופה, ההרכב הכימי וצורתה, מטענה וכיוצא באלה.

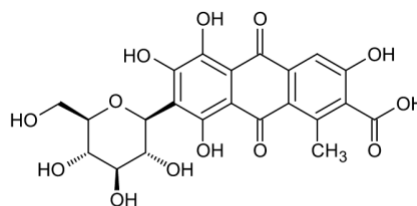
התלמידים יבחינו כי הוספת ננו-ציפוי חיצוני לכדורית אלגינט הסיידן משפיעה השפעה חזקה על שחרור הצבע.

בחלק זה של הניסוי התלמידים יצפו את הכדוריות המכילות את הצבע הכחול בכיטוזן, ויבדקו את ההשפעה של הוספת ננו-ציפוי של כיטוזן לכדוריות. המעטפת מונעת מן הצבע הכחול לצאת מכדוריות האלגינט כשהן מושרות במים (סביבה ניטרלית). בכדוריות האלגינט הכחולות הצבע מתפזר מהר מאוד (בתוך 30 דקות) ללא מעטפת, כך שגם לאחר זמן קצר באופן יחסי תלמידים יכולים לראות את ההשפעה של שכבת הכיטוזן. השפעת הקליפה שונה כשהכדוריות מוכנסות לחלב (שהוא מעט חומצי). חלב מכיל גם הרבה אנזימים וביומולקולות שכל הנראה מפרקים את קליפת הכיטוזן. התהליך אטי, ולכן כדאי להשוות בין סביבת המים ובין סביבת החלב לאחר כמה שעות (למשל אחרי הלילה). השוואה בין ההשפעה של מעטפת כיטוזן במים ובין השפעתה בחלב היא דרך יעילה להראות לתלמידים את החשיבות של בחירת ציפוי מתאים למערכת נשיאת התרופות, על פי הסביבה שבה נשא התרופה צריך לעבור, והמיקום שבו התרופות צריכות להשתחרר (גורם אחר שאפשר להעלות בדיון הוא זמן: בחלק מן המקרים התרופה צריכה להיות משוחררת במהירות ברגע שהיא מגיעה לאתר היעד, פעמים אחרות השחרור צריך להיות אטי, והדבר דורש הרבה השקעה ופיתוח בהנדסת החומרים!).

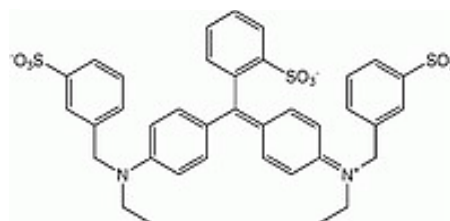


הרחבה - הבנת ההתנהגות השונה של צבע מאכל אדום וצבע מאכל כחול

ההתנהגות הדיפוזית השונה של צבע אדום לעומת הצבע הכחול היא ככל הנראה בשל ההבדל בין שני החומרים מבחינת המבנה הכימי והמטען. **איור 4** מדגים את המבנה הכימי של צבעי המאכל.



כפי שאפשר לראות, לשני הצבעים יש מבנה כימי שונה מאוד זה מזה. שימו לב שאין כאן כוונה להיכנס לפרטים בעניין זה, המחייב הבנה מתקדמת של כימיה, ואינו מתאים לקבוצת הגיל שבו הניסוי הזה מתמקד. ההצעה למורים היא להעלות את הנושא של הבדל כימי בין הצבעים תוך התמקדות באיך הדבר יכול להשפיע על האופן שבו הצבעים "לכודים" בתוך הכדוריות ועל "המוכנות" להתנתק מן הכדורית. המטרה הסופית היא לגרום לתלמידים להבין שבעת תכנון מערכת אספקת תרופות המדענים צריכים לשקול משתנים רבים, בהם סוג



איור 5. המבנים הכימיים של צבע המאכל הכחול (בריליאנט בלו E133) - למעלה, וצבע המאכל אדום (E120 carminic acid) - למטה, המשמשים בניסוי זה.

התרופה וחומר הנשא: הכמוסה צריכה לשאת את התרופה אבל אז בסופו של דבר לשחרר אותה!

כדי להפיק את המרב מניסוי זה, מומלץ להשתמש יחד עם פרק הלימוד המתקדם "הובלת תרופות ותהליכי אבחון וטיפול אישיים" בתכנית

ננופיניון <http://nanopinion.ort.org.il>



בפרק זה התלמידים יכולים להכיר יישומים מעשיים של שחרור תרופה מבוקר באמצעות נשאי תרופות שונים, ובכללם ננו-חלקיקים בתצורת מעטפת וליבה.



המלצה למהלך הניסוי

הערות בטיחות: בכימיקלים שבהם נעשה שימוש בניסוי זה יש להשתמש בהתאם לדרישות ה-MSDS. יש לנקוט אמצעי זהירות אישיים כמפורט, ולוודא שימוש בכפפות מגן ומשקפי מגן בכל מהלך הניסוי. כמו במקרה של כל חומר כימיקלי, יש לנקוט זהירות. אין לשאוף מוצקים ויש להימנע מלהביאם במגע עם העור, העיניים או הבגדים. יש לשטוף ידיים היטב לאחר הטיפול בחומרים. יש להשליך לאשפה כמפורט. על כל הניסויים להתבצע במעבדה בנוכחות מורה מוסמך להוראת מדעים. אוניברסיטת ארה"ב (iNANO) וקונסורציום NANOPINION בכללותו מסירים מעצמם כל אחריות לנזק או אובדן העשויים להיגרם כתוצאה מעריכת הניסויים המתוארים.

מורים יכולים להשתמש בדפי העבודה לתלמיד בזמן ביצוע הניסוי.

דפי העבודה לתלמיד כוללים שאלות לאורך הפרוטוקול כדי לעודד גישה המבוססת חקר. עם זאת, הגיליון לתלמיד מפורסם כקובץ word כדי שמורים יוכלו לשנות את השאלות ואת הטבלאות בגיליון העבודה לתלמיד ולהתאים אותו לצרכים שלהם (בהתאם לגישת ההוראה, בנושא, בגיל, וכולי).



שימו לב: לפני תחילת הניסוי בכיתה, יש להכין את התמיסות (ראו נספח).

1. הרכבה עצמית של מערכת אספקת תרופה

ניסוי 1: בחלק הראשון של הניסוי התלמידים ילמדו לייצר בדרך פשוטה "כמוסות" שבחלק השני של הניסוי ישמשו "מכל לאספקת תרופה". כפי שמוסבר ברקע המדעי, הכמוסות נוצרות באמצעות תהליך cross-linking המתרחש באופן ספונטני כשמערבבים מלח אלגינט עם כלוריד סידן.

הידעתם? יש מגמה חדשה בבישול מודרני

הנקראת בשם " food

spherification". שפים משתמשים

בתמיסות של מלח אלגינט מעורבב עם

נוזלים מסוימים, כמו מיצים או אפילו

שוקולד, כדי ליצור "כדוריות" של מזון. זה

יכול להיות דוגמה מעניינת שאפשר

להראות בכיתה איך לפעמים המדע משמש

מחוץ למעבדה ... בבישול! אפשר למצוא

סרטוני הדגמה בחיפוש ב-youtube בעזרת

מילות החיפוש molecular food sphere

כדי ליצור את כדוריות הסידן-אלגינט נחוץ מכל פלסטיק שיכול להכיל כ- 5 מ"ל. כאן מוצע להשתמש במגש קרח שבו שקערוריות שונות שיכולות לשמש לתהליכים ולתגובות. בגיליון העבודה לתלמידים יש סרטונים שאמורים לסייע לתלמידים לזכור איזו



תמיסה לשים בשקערוריות השונות. המורים יכולים לשנות את הסרטונים האלה



כתלות במגש קוביות הקרח (או מכל אחר) שבהם תשתמשו.

1 ידיד כלוריד	3 מים	5	7				
2 חיץ	4	6	8				

על התלמידים להוסיף תמיסה של מלח אלגינט לתמיסה של CaCl_2 בעזרת פיפטה, טיפה אחר טיפה, ממרחק של כ-15 ס"מ. התלמידים יצטרכו רק כמה טיפות, כך שאפשר לספק להם מבחנה קטנה עם תמיסת אלגינט (ללא צבע מאכל). ברגע שהטיפה תיפול לתוך תמיסת ה- CaCl_2 תיווצר כדורית אטומה לבנה.

הכדוריות נוצרות בהרכבה עצמית: יוני הסידן "נתפסים" בתוך מלח אלגינט ויוצרים מבנה יציב. התלמידים מתבקשים לחזור על הבדיקה באמצעות טפטוף לתוך מי ברז במקום לתמיסת הקלציום כלוריד, וכפעילות נוספת הם יכולים לנסות ליצור את הכדוריות בעזרת טפטוף לתוך חלב.

שימו לב, מכיוון שחלב הוא לבן ואטום כדאי לנסות את החלק הזה באמצעות תמיסת אלגינט צבעונית. תלמידים יבחינו כי לא נוצרות כדוריות (כי חלב הוא לא תמיסה המכילה יוני סידן).

לבסוף, מומלץ להשוות את ההיווצרות של כדוריות הסידן-אלגינט למה שקורה כשמטפטפים טיפות שמן לתוך מים. במקרה זה, מתרחשת הרכבה עצמית של השמן לעיגולים שטוחים על פני המים, כתוצאה מהידרופוביות. מולקולות השמן (הידרופוביות) מנסות למזער את



איור 6. כדוריות לא נוצרות בחלב - כאן עם אלגינט אדום.

האינטראקציה עם מולקולות מים (הידרופילי). זהו אותו תהליך הקורה בהרכבה עצמית של מיצלות ביולוגיות. אף על פי שגם זה תהליך הרכבה עצמית, הוא נבדל מן ההיווצרות של כדוריות אלגינט סידן: במקרה של הכדוריות יוני הסידן במים עוברים אינטראקציה עם הפולימר אלגינט, ונוצרים קשרים צולבים המובילים ליצירת **מבנים יציבים**; במקרה של שמן, המולקולות שלו מנסות למזער את האינטראקציה עם מים, ותוך כדי כך "בונות" מבנה שבו אינטראקציה זו מזערית, **ולא נוצר מבנה יציב**.

בניסוי האופציונלי שבו מטפטפים את תמיסת האלגינט לחלב מומלץ להשתמש בשקערורית מספר 8, ואותה ממלאים בחלב. את תמיסת האלגינט (הצבעונית או השקופה) מטפטפים באותו האופן שבו טפטפו את התמיסה לתמיסת הקלציום כלוריד.

השאלות לתלמיד (התשובות במחווה):

קחו קצת מתמיסת אלגינט הנתרן באמצעות פיפטה וממרחק של כ-15 ס"מ הוסיפו 10 טיפות לתמיסת הסידן כלוריד (שקערורית מס. 1). מה קורה?

עשו את אותו הדבר מעל המים (שקערורית מספר 2). האם אתם מזהים הבדל כלשהו?

שאלה 1. כדוריות האלגינט נוצרות משום שהאלגינט עובר הרכבה עצמית לכדי מבנה יציב (כדורית) בנוכחות יוני סידן. מדוע לדעתכם לא קורה דבר דומה במים?

מזגו 5 מ"ל מים לשקערורית מספר 3 והוסיפו כמה טיפות שמן באמצעות הפיפטה.

שאלה 2. מה קורה? במה דומה ובמה שונה התהליך מזה של היווצרות הכדוריות?

ניסוי אופציונלי:

שאלה מקדימה: אם כדוריות אלגינט הסידן זקוקות לתמיסת סידן כדי להיווצר, האם, לדעתכם, אפשר להשתמש בחלב במקום בתמיסת ה- CaCl_2 ? האם לדעתכם זה עשוי להצליח? כתבו את תשובתכם ואת השערותכם:

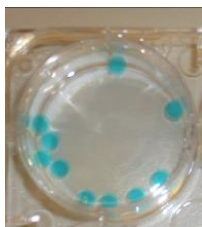
שימו לב, יש לצפות לכך שתלמידים רבים היודעים שחלב מכיל סידן יצפו שיייווצרו כדוריות. זוהי הנחה טבעית, וכדאי לנצל אותה בסוף חלק זה לדיון קצר על ההבדל בין נוכחות חומר כלשהו בתמיסה לקיומו במצב יוני בתמיסה.

כעת הוסיפו 5 מ"ל חלב לשקערורית מספר 8 ונסו זאת! הוסיפו כמה טיפות של תמיסת האלגינט (המכילה צבע מאכל כחול) לחלב וראו מה קורה. האם נוצרו כדוריות?

2. מודל של מערכת אספקת "תרופה"

בחלק השני של הניסוי, ייצרו התלמידים מודל של מערכת אספקת תרופות שבו ה"כמוסה" הנושאת את התרופה מיוצגת על ידי כדורית אלגינט הסידן, ואילו ה"תרופה" מיוצגת על ידי צבע המאכל. ה"תרופה" נכלאת בכדורית עם היווצרותה. כעת נבחן את שחרור ה"תרופה" (צבע המאכל) מכדורית אלגינט הסידן בסביבות שונות, כגון מים וחלב.

בחלק זה של הניסוי צריך לספק לכל קבוצת תלמידים מבחנה קטנה עם תמיסת אלגינט כחולה.



איור 7. כדוריות אלגינט
סידן עם צבע מאכל כחול
כלוא.

תחילה יכינו התלמידים כמה כדוריות **סידן-אלגינט כחולות**. לאחר מכן על התלמידים להשוות את ההשפעה של טבילת הכדוריות במים לעומת טבילתן בחלב, לזמנים שונים. כדאי לעודד את התלמידים לחשוב על ההשפעות האפשריות לפני ביצוע הבדיקה: איזה משתנה יכול להיות חשוב (זמן, טמפרטורה, pH וכולי). לאחר כתיבת השערות, תלמידים צריכים לבצע את הניסוי, ולרשום את התצפיות שלהם. התלמידים יבחינו כי הצבע הכחול אינו יציב בתוך הכדורית, והוא משתחרר לאחר זמנים קצרים באופן יחסי. כדי להעריך (הערכה חזותית) כמה צבע השתחרר,

מומלץ להוציא מעט מן הנוזל ולהעבירו למבחנה נקייה, ולהשוות בינו לבין אותה כמות מים נקיים במבחנה אחרת, שכן נוכחות הכדוריות בתוך הנוזל הצבעוני עלולה



איור 8 כדוריות אלגינט סידן כחול במים: לאחר 30 דקות של שהייה במים (משמאל) ואחרי שעתיים (מימין). בתמונה הימנית הבקבוקון משמאל מכיל מים בלבד כהשוואה.

להטעות. ראו איור 8. גם הכדוריות שהושארו בחלב משחררות צבע, וגם במקרה זה התלמידים יכולים להוציא קצת מן החלב הצבוע ולשים במבחנה, וכך להשוות לחלב נקי. הנחו את התלמידים להשתמש במצלמה כדי לצלם את התוצאות על רקע לבן, ולהחזיר את הנוזל חזרה לכלי עם הכדוריות, כך קל להשוות את התוצאות בזמנים שונים.

השאלות לתלמידים (התשובות במחווה):

שאלה 3. האם צבע המאכל הכחול בתוך הכדוריות השתחרר במים? כמה זמן נדרש לכך?



שאלה 4. האם צבע המאכל הכחול בתוך הכדוריות השתחרר בחלב? כמה זמן נדרש לכך?
האם יש הבדל לעומת מה שנצפה עם המים?

שאלה 5. אם זיהיתם הבדל, כתבו כאן את השערתכם המסבירה את ההבדל (חשבו על מים וחלב, מה דומה ומה שונה ביניהם).

שאלה 6. שערך, האם האינטראקציה בין צבע המאכל הכחול ובין פולימר אלגינט הסיידן משפיעה על שחרור צבע המאכל הכחול? מה עשוי לקרות אם נשנה את צבע המאכל?

3. שחרור מבוקר

בחלק השלישי של הניסוי, התלמידים מוסיפים לכדוריות מעטפת כיטוזן, ובודקים את ההשפעה על שחרור הצבע מן מהכדוריות, הן במים והן בחלב. **לפיכך תוצאות ניסוי 2 צריכות להיחשב כניסוי ביקורת בעבור חלק זה.** גם כאן מומלץ להשתמש במצלמה כדי לצלם את התוצאות, וכך להשוות את התוצאות בזמנים שונים. זה עדיף על יצירת כדוריות חדשות ללא כיטוזן בתור קבוצת ביקורת, מכיוון שאז הניסוי מתארך ללא צורך. לפני תחילת הניסוי בחלק זה על התלמידים לחשוב ולבצע השערה של מה יכולה להיות ההשפעה של הציפוי, ורק אז לבצע את הניסוי.

כדי למנוע זיהומים בין החומרים ובלבול לעומת החומרים שקדמו להם לקראת חלק זה של הניסוי, **מומלץ לשפוך את כל הנוזל ממגש קוביות הקרח ולהתחיל את הניסוי עם מגש נקי.** לפיכך, יש לשפוך את הנוזלים לכיור, לשטוף במים, לייבש את המגש בעזרת מגבון נייר ולהתחיל את הניסוי עם מגש קוביות קרח נקי.

את ציפוי הכיטוזן יוצרים על ידי השריית כדוריות האלגינט סידן הכחול בתמיסת כיטוזן שהוכנה מה- stock solution.

לתשומת לבכם! כדי לקבל תוצאות אחידות יש להימנע משתי בעיות בניסוי:

א. להכנת הכדוריות נדרשות כ-5 דקות, ולכן לאחר שמכניסים את הכדורים להשהיה במים יש להקפיד להכין כדוריות חדשות מחומרים נקיים בשורה השנייה.
ב. ציפוי הכיטוזן עלול להיפגע בקלות, ולכן לאחר הציפוי של הכדוריות יש לטפל בהן בעדינות רבה, ולהרים אותן רק בכפית. השימוש בפינצטה מתכתית בכדוריות אלה יגרום לחתכים בשכבת הכיטוזן, ולזליגת צבע ניכרת.

בשלב הראשון התלמידים ייצרו אצווה ראשונה של כדוריות כחולות, יצפו אותן ולאחר מכן יכניסו אותן למים מזוקקים. לשם כך, על התלמידים לייצר כדוריות אלגינט סידן כחולות טריות בשקערורית המסומנת כ- 1 באיור 9, שיעברו הדגרה (השהיה) במשך 5 דקות בתמיסת כיטוזן בשקערורית המסומנת כ- 3 באיור. לאחר ההדגרה, התלמידים ייקחו בזהירות בכפית

1 CaCl ₂	3 CHS	5 H ₂ O	7	9	11	13	15
2 CaCl ₂	4 CHS	6 H ₂ O	8	10	12	14	16

איור 9. איור של תכנון סביבת העבודה לייצור כדוריות מצופות כיטוזן (המסומן כ- CSH). קודם מכינים את השורה העליונה שמשמשת להכנת כדוריות אלגינט כחול סידן המיועדות להשרייה במים, ורק אחרי שמשרים את הכדוריות במים ממלאים את השורה התחתונה להכנת כדוריות שמיועדות להשרייה בחלב. בשתי השורות מייצרים את הכדוריות, אז משרים אותם בכיטוזן למשך 5 דקות, ולסיום טובלים במים כדי לשטוף עודפים.

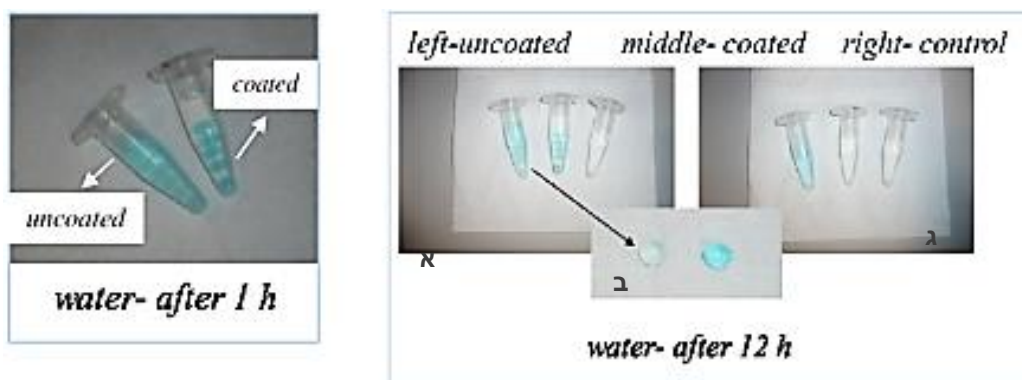
כל כדורית ויטבלו אותה במהירות (זו אחר זו) במים שבשקערורית המסומנת כ-5 באיור, רק כדי לשטוף את העודף של תמיסת הכיטוזן, ולאחר מכן יניחו אותן בבקבוקן או במבחנה המכילים מים מזוקקים. מכיוון שכל התמיסות במגש הן שקופות, על התלמידים להסתייע באיור כדי לזכור היכן ממוקמות התמיסות השונות. גם כאן המורים יכולים לשנות את האיור שמופיע בדף העבודה לתלמיד, לפי הצורך.

כדי להכין את האצווה השנייה של הכדוריות, המיועדות להשרייה בחלב, התלמידים צריכים להשתמש בשקערוריות המסומנות כ- 2, 4 ו- 6 כמצוין. התלמידים ישתמשו בתהליך זה לקודם לו כדי ליצור כדוריות כחולות המצופות כיטוזן וישימו אותן בבקבוקן או במבחנה עם חלב.

שימו לב, אם לא משווים לניסוי הקודם בעזרת צילומים, ורוצים לייצר קבוצת ביקורת (כדוריות ללא ציפוי במים ובחלב) כדאי לעשות זאת לאחר שלב זה.



בשלב זה רואים כי הנוכחות של מעטפת כיטוזן מונעת את הפרשת הצבע למים, גם לאחר פרק זמן ארוך מאוד (לילה). **שימו לב**, מאחר שהצבע הכחול שוחרר מן הכדוריות הלא מצופות מהר מאוד (אפילו אחרי 15 דקות אפשר לראות בבירור את הצבע שנפלט מן הכדוריות הלא מצופות), אין חובה לשמור במים את הכדוריות הכחולות המצופות במשך לילה שלם כדי להעריך את ההשפעה של הציפוי. גם אחרי 30 דקות או שעה אחת ההבדל ברור לעין. לכן ההשריה למשך כל הלילה היא רק המלצה, אבל אינה הכרחית כדי לראות את ההבדל בין כדוריות מצופות ובין לא מצופות בסביבת מים.



איור 10. השפעת מעטפת כיטוזן על שחרורו של צבע כחול מכדוריות אלגינט סידן במים. בתיבה משמאל: לאחר שעה אחת ההשפעה של הציפוי נראית בבירור. בתיבה מימין: לאחר 12 שעות (בדיקה למשך לילה) - הכדוריות המצופות עדיין שומרות על הצבע הכחול ורק מעט צבע משתחרר. כמצוין בתרשים, הבקבוקון משמאל מכיל כדוריות לא מצופות, הכדוריות המצופות באמצע, ומימין מים נקיים כבקרה. א. סט נוזלים עם הכדוריות, ב. סט של הכדוריות בלבד, ג. סט עם הנוזלים בלבד.



איור 11. השפעת "מעטפת כיטוזן" על שחרורו של צבע כחול מכדוריות אלגינט סידן בחלב לאחר בדיקה למשך הלילה. הבקבוקונים מכילים את הנוזל לאחר הלילה: משמאל הנוזל בעבור כדוריות לא מצופות; באמצע הנוזל בעבור כדוריות מצופות; ומימין בקרה (רק חלב). המסגרת הקטנה מראה כיצד הצבע הכחול כבר נפלט מן הכדוריות הלא מצופה (משמאל) והן מן הכדוריות המצופה (מימין).

השפעת הציפוי שונה כשהכדוריות מושרות בחלב (מעט חומצי) לעומת השרייתן במים (pH ניטרלי). חלב מכיל גם אנזימים וביומולקולות רבים שככל הנראה מפרקים את קליפת הכיטוזן. התהליך בחלב הוא אטי, ולכן מומלץ לבדוק את מצב הכדוריות לאחר כמה שעות (למשל כעבור לילה). איור 11 מציג את הנוזל המתקבל לאחר השריה לאורך הלילה: הבקבוקון משמאל הכיל כדוריות ללא ציפוי, הבקבוקון באמצע הכיל כדוריות מצופות, ומימין בקבוקון המכיל חלב בלבד. אפשר לראות כי הצבע כבר נפלט גם מן הכדוריות ללא ציפוי וגם מן הכדוריות המצופות, אם כי פחות צבע נפלט מן המצופות. על התלמידים לדון בהבדל בין התוצאות המתקבלות בעת השימוש במים או בחלב.

תשובות לדוגמה

שאלה 7. איזה משתנה נטרל בניסוי בכך שהשתמשנו בחומרים חדשים בעבור הכדוריות ששמן בחלב?

שאלה 8. מה הייתה השפעת ציפוי הכדוריות בכיטוזן?

שאלה 9. האם הציפוי עצר את שחרור צבע המאכל במים ובחלב באותו האופן? כיצד תוכלו להסביר את ההבדל?

סיכום

מלאו על הלוח את הטבלה שלפניכם כדי לסכם את התצפיות ואת המסקנות של כיתתכם מן הניסוי:

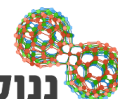
קצב שחרור הצבע מן הכדוריות הכחולות	במים	בחלב
ללא ציפוי		
עם ציפוי		

המלצה לדין מסכם: על התלמידים לתאר תרחישים שבהם יש צורך בכל אחת מן האפשרויות ב"גוף" שבו יש סביבה מימית וסביבה חלבית. (למשל, במקרה שדרוש שחרור תרופה ב"גוף" רק בסביבה חלבית, נבחר כדורית עם ציפוי; ובמקרה שדרוש שחרור תרופה מהיר, נשתמש בכדורית ללא ציפוי).

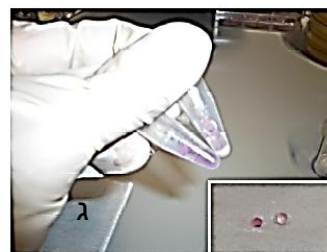
נספח א' - הרחבת הניסוי:

בהרחבה זו התלמידים יבחנו את החשיבות של סוג ה"תרופה" שלכוד בכמוסה, על ידי כך שישוו את קצב שחרור הצבע כשמשמשים בצבע מאכל אדום לעומת קצב שחרור הצבע כשמשמשים בצבע מאכל כחול. לפני הניסוי על התלמידים לשער מה תהיה ההשפעה של שימוש בצבעי מאכל שונים. בהתאם לגיל ולרמת הכיתה, המורה יכול לדון כיצד "צבעים" בחומרים רבים תלויים בנוכחות של פיגמנטים, כלומר, מולקולות אורגניות הקולטות אור נראה.

התלמידים יכינו **כדוריות אלגינט סידן אדומות** ויחזרו על בדיקת הדיפוזיה במים ובחלב. יצוין כי הצבע האדום מתפזר לאט מאוד מחוץ לכדוריות, לאחר 15 דקות יש הבדל ברור בין כדוריות אלגינט סידן האדומות ובין הכחולות. על המורה לכונן את התלמידים לחשוב מדוע זה קורה כך שיגיעו למסקנה כי המבנה הכימי של הצבע, ובעקבותיו האינטראקציה (או היעדר האינטראקציה) עם פולימר האלגינט סידן, חייבת להיות שונה (מבחינת מטען, pK_a של קבוצות פונקציונליות, קונפורמציה, קשרי מימן וכולי).



איור 12 כדוריות אלגינט סידן אדומות במים לאחר טבילת הלילה (משמאל); השוואה בין כדוריות לאחר טבילת הלילה מימין. הנוזל המחקרל ורקרה (רקרוקו סטודרטי מריל מיח רלרד)



איור 13 (א) כדוריות אלגינט סידן אדומות בחלב לאחר השריה ללילה; (ב) השוואה בין כדוריות לאחר השריה ללילה בחלב (משמאל), הנוזל המתקבל, ובקרה – חלב בלבד (ימין); (ג) כדוריות סידן אדומות אחרי השריה ללילה במים (מבחנה משמאל), ובחלב (מבחנה מימין), ובמסגרת הכדוריות עצמן בהתאם.

תשובות לדוגמה:

האם צבע המאכל האדום בתוך הכדוריות השתחרר במים? כמה זמן נדרש לכך?

האם צבע המאכל האדום בתוך הכדוריות השתחרר בחלב? כמה זמן נדרש לכך? האם יש הבדל לעומת מה שנצפה עם המים?

האם יש הבדל ניכר בין תצפיותכם באשר לכדוריות צבע המאכל האדום לבין תצפיותכם באשר לכדוריות צבע המאכל הכחול?

כתבו כאן את ההשערה שלכם: איך אפשר להסביר את ההבדל שבין התנהגות הכדוריות האדומות לכחולות, כפי שנצפה על ידכם?

כימיקלים (אפשר לקנות לדוגמה מחברת סיגמא
אולדריץ, www.sigmaaldrich.com) כימיקלים שמצויים בערכת הניסויים וההדגמות
מסומנים בכוכבית*:

שם המוצר	כמות	מספר מזהה CAS /sigma	כמות דרושה עבור 10 קבוצות תלמידים
Calcium chloride dehydrate	500 גרם	223506 [10035-04-8]	22.05 גרם
Alginic acid *sodium salt	100 גרם	180947 [9005-38-3]	6 גרם
*Chitosan Low MW	50 גרם	448869 [9012-76-4]	1 גרם
Citric Acid	100 גרם	251275 [77-92-9]	2 גרם

כפפות מגן ומשקפי מגן

חומרים אחרים הדרושים, אפשר למצוא בכל סופרמרקט:

חלב 3% – 1 ליטר

מים מזוקקים – 2 ליטר

מי ברז – 1 ליטר

1 כוס שמן

צבע מאכל כחול (E133, brilliant blue)

צבע מאכל (E120, Carminic acid)

לפני תחילת הניסוי עם הכיתה, צריך להכין את התמיסות האלה:

- **תמיסה של קלציום כלוריד** (0.3 מ') : 22.05 גרם ב- 500 מ"ל מים מזוקקים

- **תמיסת אלגינט נתרן**: להמיס 6 גרם ב- 300 מ"ל מי ברז חמים. הערה: להוסיף את האלגינט לאט מאחר שעלולים להיווצר גושים, חשוב לערבב היטב את התמיסה בעת ההכנה. אם נוצרים גושים אין להשתמש בהם בהכנת הכדוריות, יש לסנן אותם מן התמיסה. לחלק את התמיסה ל- 3 כוסות כימיות (כ- 100 מ"ל כל אחת) ולהוסיף צבע מאכל לשתיים מהן (כ-4 טיפות).

- **תמיסת כיטוזן**: להוסיף 1 גרם לתמיסת של 50 מ"ל של מים מזוקקים מעורבבים עם 2 גרם של חומצה ציטרית.

ציוד מעבדה דרוש

בשביל הכיתה כולה:

משקל בדיוק של 0.1 גרם

ציוד מתכלה וחומרי תלמידים

הפריטים כאן מפורטים בהנחה שהתלמידים יעבדו בקבוצות. כל קבוצה צריכה לקבל:

- 1 תבנית קוביות קרח (רצוי שקוף, צריך לפחות 10 בארות בתבנית)
- 5 טפטפות פלסטיק חד פעמיות (או פיפטות זכוכית)²
- 6 בקבוקוני זכוכית עם פקק בנפח של 2-5 ml (או כל מכל זכוכית או פלסטיק קטן אחר בנפח זה, כמו לדוגמה מבחנת ניסוי) (או כל מכל זכוכית או פלסטיק קטן אחר בעל נפח כזה, למשל מבחנה)
- 50 מ"ל סידן כלוריד 0.3 M (מ- stock solution)*
- 10 מ"ל אלגינט הנתרן (ללא צבע מאכל)*
- 10 מ"ל אלגינט הנתרן עם צבע מאכל כחול*
- 5 מ"ל כיטוזן (מ- stock solution)*
- 5 מ"ל שמן*
- 50 מ"ל מים מזוקקים*
- 50 מ"ל חלב שומן מלא*
- 1 מלקטת (פינצטה) מפלסטיק
- 1 כפית פלסטיק
- 1 ספל ריק בגודל בינוני (לשטיפה)
- 1 מקלון זכוכית לבחישה (או כפית)
- מגבוני נייר
- כפפות
- מגני עיניים

להרחבה לניסוי:

- 10 מ"ל אליגנט הנתרן עם צבע מאכל אדום*

* ערכים משוערים, אינם צריכים להימדד בדיוק

2 אפשר להשתמש בפחות טפטפות אם התלמידים מסמנים אותן, כדי שיוכלו להשתמש

באותה פיפטה בשביל אותו חומר (למשל, בעבור תמיסת מלח אליגנט)

הערת בטיחות: בניסוי זה אין שימוש בכימיקלים חזקים אלא בנוזלים ובמוצקים יום-

יומיים. אף על פי כן הניסוי מכיל חומרים מכתמימים וחומרים העלולים לגרות את העור ואת העיניים. חובה לשטוף ביסודיות ידיים ומשטחים לאחר הטיפול. יש להשתמש בהגנת בגדים מתאימה, כפפות והגנה לעיניים. יש לאסוף את כל הנוזלים ואת מי השטיפה של הזכוכיות / כלי פלסטיק יש לשפוך לכיור. על כל הניסויים להתבצע בנוכחות מורה מוסמך להוראת מדעים.

כל הניסויים יבוצעו באחריות המבצע. אוניברסיטת ארה"ס (iNANO) וקונסורציום NANOPINION בכללותו מסירים מעצמם כל אחריות לנזק או אובדן העשויים להיגרם כתוצאה מעריכת הניסויים המתוארים.



הפניות לקריאה נוספת

1. B.Criswell «Connecting acids and bases with encapsulation...and chemistry and nanotechnology», Journal of Chemical Education (2007), 84:7, 1136-1139
2. H.G.Bagaria et al., «Self-assembly and nanotechnology: real-time, hands-on, and safe experiments for K-12 students», Journal of Chemical Education (2011), 88, 609-614
3. L. Filippini, D. Sutherland, "Nanotechnologies, Principles, Applications, Implications and Hands-On Activities, A compendium for educators", 2013, free to download at http://ec.europa.eu/research/industrial_technologies/publications-reports_en.html .
See in particular pages: 166-171
4. 4." A step toward minute factories that produce medicine inside the body"
http://portal.acs.org/portal/acs/corg/content?_nfpb=true&_pageLabel=PP_ARTICLEMAIN&node_id=223&content_id=CNBP_03_0456&use_sec=true&sec_url_var=region1&__uuid=d9bfe4ed-47b3-427c-8a8e-a9383841664f
5. הידען: "טיפול מבויט בסרטן על ידי שימוש בנשא תרופתי ננומטרי: העתיד כבר כאן"
<http://www.hayadan.org.il/nano-medicine-221112>
6. דינה פיין מרון "תרופות לסרטן קולעות אל המטרה" סיינטיפיק אמריקן Vol. 190, pages 465-476; September 28, 2014.

קרדיט: הניסוי נערך על ידי ד"ר נירה שמעוני-איל ומבוסס על ניסוי שנכתב על ידי ד"ר לואיזה פיליפוני, מרכז הננו הבינתחומי באוניברסיטת ארה"ס, דנמרק אוגוסט 2013
 Creative Commons 3.0 Attribution ShareAlike אלא אם כן צוין אחרת בטקסט

מסמך זה נוצר בהקשר של פרויקט NANOPINION. כל המידע מתפרסם "כמות שהוא", ולא ערבות או אחריות ניתנת שהמידע הוא מתאים לכל מטרה מסוימת. המשתמש שלה משתמש במידע בסיכון והתחייבויות דעתה הבלעדי. המסמך משקף אך ורק את דעתם של כותביו. הנציבות האירופית אינה אחראית לכל שימוש שעלולות להתבצע של המידע הכלול בהם.

תנאי שימוש בתמונות: התמונות בפרוטוקול ניסוי זה מוגנות בזכויות יוצרים לטובת iNANO, אוניברסיטת ארה"ס אלא אם מצוין אחרת. הרשות נתונה לשתף ולהפיץ תמונות אלו בכפוף לרישיון ShareAlike 3.0. Creative Commons Attribute