

کاربرد تکنالوژی نانوکریستل در طراحی سیستم‌های تحویل دهی دواهای با انحلالیت ضعیف

پوهنیار روشن ریحان

دیپارتمنت فارمسیوتیک، پوهنځی فارمسی، پوهنتون کابل، کابل، افغانستان

ایمیل: roshaankh1@gmail.com

چکیده

برای جذب یک دواي فمی انحلالیت آن در محل جذب ضروری بوده و یک مرحله مهم برای تحویل دهی دوا به جریان عمومی بعد از تطبیق فمی می‌باشد. در بیوفارمسیوتیکس نظر به انحلالیت، دواها به چهار صنف تقسیم شده‌اند، کلاس اول، دوم، سوم و چهارم. دواهای کلاس دوم دارای قابلیت نفوذیه زیاد و انحلالیت پائین است. استفاده از تکنالوژی‌های مختلف، جهت تهیه نانوکریستل‌ها برای کاهش مشکل انحلالیت ضعیف دوا صورت می‌گیرد. نانوکریستل‌ها دارای اندازه کوچک و مساحت سطحی بلند اند که راه حل مناسب جهت بهبود انحلالیت، افزایش سرعت انحلالیت، بهبود چسپندگی دوا به غشای مخاطی می‌باشند و سبب افزایش مؤثریت بیولوژیک دواها می‌گردند. از تکنالوژی نانوکریستل به روش‌های مختلف جهت تهیه فورمولیشن‌های مانند سوسپنشن‌ها، تابلیت، کپسول، پلیت، امولشن‌ها و پودرهای انشاقی استفاده می‌شود.

اصطلاحات کلیدی: تصنیف بیوفارمسیوتیک ادویه؛ دواهای با انحلالیت ضعیف؛ نانوکریستل‌ها؛ میتودهای تهیه نانوکریستل‌ها؛

فورمولیشن‌های نانوکریستل

Application of Nanocrystal Technology in the Design of Poorly Soluble Drug Delivery Systems, A Review

Jr. Teaching Asstt. Roshaan Raihan

Department of Pharmaceutic, Faculty of Pharmacy, Kabul University, Kabul, Afghanistan

Email: roshaankh1@gmail.com

Abstract

Oral drugs need to dissolve in the site of absorption to reach the general circulation after oral administration. In biopharmaceutics, drugs are categorized into four classes (I, II, III, and IV) based on their solubility and permeability. Class II drugs have high permeability but low solubility. Nanocrystals are one of the technologies used to overcome the poor solubility of drugs. Nanocrystals are small particles with a large surface area that can enhance solubility, dissolution rate, and mucosal adhesion of drugs, thus improving bioavailability. Nanocrystals can be formulated into different dosage forms such as suspensions, tablets, capsules, patches, emulsions, and inhalation powders.

Keywords: Biopharmaceutical Classification of Drugs; Poor Soluble Drugs; Nanocrystals; Preparation of Nanocrystals; Nanocrystal Formulation

مقدمه

بیشتر از نصف مالیکول‌های دوائی جدید با مشکلات چون مؤثریت بیولوژیک ضعیف، بی‌ثباتی، سمیت و یا دیگر مشکلات مواجه می‌گردند. علت عمده این مشکلات انحلالیت ضعیف در آب است که باعث کاهش مؤثریت بیولوژیک شده و در نتیجه سبب مشکلات در انکشاف فورمولیشن و طولانی شدن نظارت تأثیرات فارمکولوژیک می‌گردد (۲۰۱).

جهت کاهش مؤثر این مشکلات، نیاز جدی به استفاده از روش‌های جدید مانند نانوکریستالیزیشن برای کاهش اندازه ذرات از جمله روش‌های ارزشمند در این زمینه می‌باشد. نانو سازی (تبدیل ذرات به اندازه میکرون به ذرات با سایز نانومتر) یک قدم رو به جلو محسوب می‌شود (۳۰۱). با آن‌هم، استفاده از نانوتکنالوژی هنوز با چالش‌های مهم چون جابه‌جایی ضعیف، سمیت، هزینه بلند تولید و غیره مواجه بوده که نانوکریستل‌ها یک مثال عمده برای غلبه بر مشکلات فوق به حساب می‌آید (۴).

نانوکریستل‌های دوائی عبارت از تجمعات کریستلی بدون ناقل و ماده ماتریکس دواها بوده که دارای سایز ۱۰-۱۰۰ نانومتر می‌باشد که در مقایسه با میکروکریستل‌ها نه تنها باعث بهبود سرعت انحلالیت شده؛ بلکه باعث بهبود اشباع انحلالیت نیز گردیده، ازین‌رو افزایش مؤثریت بیولوژیک نیز حاصل می‌گردد (۵).

تصنیف بیوفارمسیوتیک ادویه

به اساس قابلیت نفوذیه و انحلالیت دوا امیدون و همکارانش یک سیستم صنف‌بندی بیوفارمسیوتیکی را برای دواها پیشنهاد نمود که تمام دواها را به چهار صنف تصنیف نمود که از این صنف‌بندی در انکشاف و اختراع مواد دوائی جدید استفاده می‌شود، قسمی که در جدول ۱ نشان داده شده است (۶).

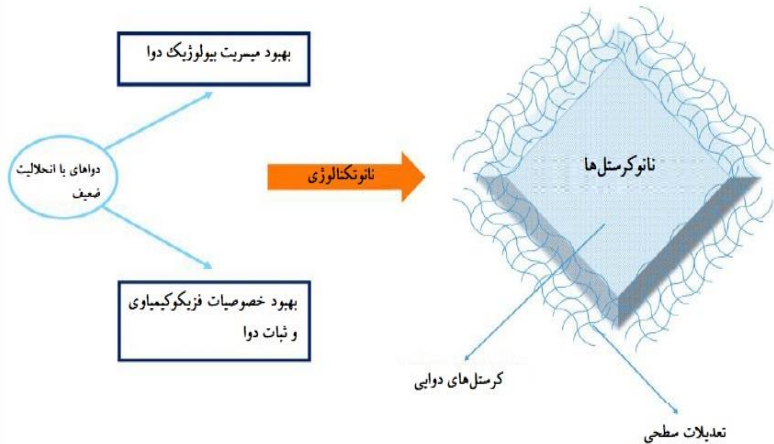
جدول ۱: تصنیف بیوفارمسیوتیکی ادویه (۶)

گروپ	انحلالیت	قابلیت نفوذیه	نوعیت جذب	مرحله محدودکننده جذب دوا	مثال
اول	زیاد	زیاد	جذب عالی	تخلیه معده	Diltiazem
دوم	کم	زیاد	متنوع	پروسه انحلال دوا	Nifedipine
سوم	زیاد	کم	متنوع	قابلیت نفوذیه دوا	Insulin
چهارم	کم	کم	جذب کم	نظر به حالت فرق میکند	Taxol

نانوکریستل‌ها

نانوکریستل‌ها عبارت از ذرات کریستلی با اندازه نانومتر (200-500nm) اند که توسط ثبات‌دهنده‌های سطحی پایدار شده‌اند. نانوکریستل‌ها اشباع انحلالیت، سرعت انحلالیت و تا حدودی چسپندگی به غشاء مخاطی را افزایش داده و باعث افزایش مؤثریت بیولوژیک دوا می‌گردند (۹،۷). نانوکریستل‌های دوائی فورمولیشن‌های خوب را جهت بهبود خصوصیات فارمکوکینتیک و فارمکودینامیک ادویه با انحلالیت

ضعیف تهیه می‌کند. ساده‌گی فرمولیشن، انعطاف‌پذیری در تولید نسبت کوچک بودن اندازه ذرات و مساحت سطحی بیش‌تر نانوکریستل‌ها، نه تنها در بین دواها بلکه در بین سایر ذرات نانو آن‌ها را منحصر به فرد می‌سازد (شکل ۱) (۸).



شکل ۱: نانوکریستل‌های با تغییرات سطحی (۹)

فواید

۱. قابل استفاده در اکثر طریقه‌های تطبیق و شکل دویی.
۲. افزایش انحلالیت، جذب و میسریت بیولوژیک.
۳. انکشاف فرمولیشن سریع، ساده و ارزان.
۴. کاهش دوز مورد ضرورت.
۵. افزایش پایداری.
۶. چسپنده‌گی زیاد به غشأ.

نواقص نانوکریستل‌ها

۱. محدود به دواهای صنف ۲.
۲. هزینه بلند تجهیزات مورد نیاز جهت تولید نانوکریستل‌های دویی که سبب بلند رفتن قیمت شکل دویی می‌گردد.
۳. تنها گروپ‌های خاص از دواها را می‌توان به شکل نانوکریستل فرمولیشن نمود؛ زیرا پایداری این محصولات وابسته به ساختمان مالیکولی آن‌ها می‌باشند.

خصوصیات نانو کرسیتال‌ها

۱. اندازه ذرات کوچک‌تر از ۱ میکرومتر.
۲. ۱۰۰٪ ماده دوابی و بدون ناقل.
۳. ساختمان کرستالی یا امورف دارد.
۴. افزایش سرعت انحلالیت.
۵. افزایش اشباع انحلالیت (۱۰).

میکانیسم افزایش انحلالیت

کاهش اندازه ذرات به سطح نانومتر توسط عملیه نانوکرسیتال‌ایزیشن سبب افزایش اشباع انحلالیت و سرعت انحلالیت می‌شود (شکل ۲) و توسط معادله Noyes-Whitney توضیح داده شده است (۹).

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D \cdot V}{h} (C_s - C_x)$$

معادله (۱): معادله نویس-وایتنی

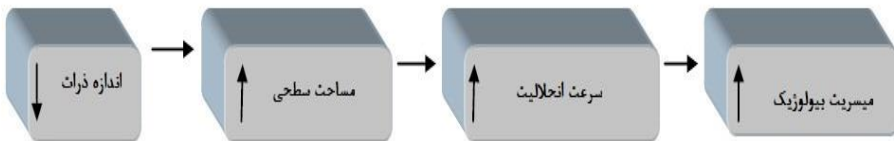
D = ضریب انتشار

A = مساحت سطح

C_s = اشباع انحلالیت

C_x = غلظت کلی (Bulk Concentration)

h = ضخامت ذرات مترکم شده



شکل ۲: افزایش انحلالیت و میسریت بیولوژیک توسط نانوکرسیتال سازی (۹)

افزایش چسپندگی به دیوار حجروی

معمولاً افزایش چسپندگی مواد نانو به خاطر افزایش سطح تماس ذرات کوچک نسبت به ذرات بزرگ با عین حجم مجموعی می‌باشد. افزایش چسپندگی نانوکرسیتال‌های دوابی به انساج، باعث افزایش جذب فمی دواها گردیده و نسبت افزایش اشباع انحلالیت و سرعت انحلال را نشان می‌دهد (۱۱).

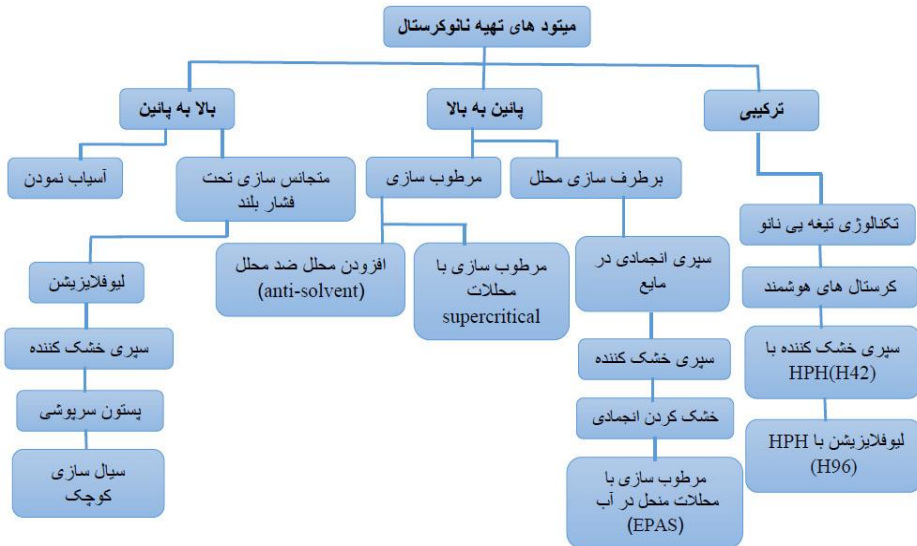
ثبات نانوکرسیتال‌های دوابی

نانوکرسیتال‌های دوابی سیستم‌های با ثبات‌اند چون از ثبات‌دهنده (stabilizer) در آن استفاده می‌گردد. ثبات‌دهنده بر علاوه کاهش انرژی آزاد سطحی و جلوگیری از تجمع مجدد نانوکرسیتال‌ها نقش عمده در فومولشن‌های بعدی داشته و سبب بهبود مؤثریت بیولوژیک دواها می‌شوند (۱۲، ۱۳).

به صورت عموم ثبات دهنده‌ها به سورفکتانت‌های آیونیک (چارج دار)، سورفکتانت‌های غیرآیونیک (بدون چارج)، ثبات دهنده‌های پولیمیریک و غیره تصنیف شده‌اند (۱۳). میکانیزم‌های افزایش پایداری نانوکریستل‌ها ناشی از افزایش ثبات الکتروستاتیک، ثبات فضایی (steric stabilization) و ثبات الکترو-فضایی (Electro-steric stabilization) می‌باشد (۹).

تهیه نانوکریستل‌ها

دو روش اساسی در تولید نانوکریستل‌ها وجود داشته که عبارت از تکنالوژی پائین به بالا (مرطوب نمودن/کریستل‌سازی کنترل شده) و تکنالوژی بالا به پائین (کاهش اندازه ذرات پودرهای دوابی توسط روش‌های مانند ساییدگی میکانیکی) می‌باشد. اما روش‌های ترکیبی مانند ترکیب میتودهای قبلی با میتود کاهش اندازه ذرات نیز استفاده می‌گردد (شکل ۳) (۱۲، ۱۳).



شکل ۳: تصنیف میتودهای تهیه نانوکریستل‌ها (۹)

۱. میتود بالا به پائین (Top-Down Method)

در این میتود ذرات بزرگ کریستلی توسط قوه‌های برشی به ذرات کوچک تبدیل می‌شود. در این میتود از تخنیک‌های ذیل استفاده می‌گردد:

الف. وسیله آسیاب‌سازی

دوا + آب + سورفکتانت + دستگاه آسیاب‌کننده



اضافه نمودن به محفظه آسیاب‌کننده



تولید قوه‌های برشی که باعث کوچک ساختن اندازه ذرات می‌گردد

دستگاه آسیاب‌کننده حاوی زیرکونیم اکساید، شیشه، دانه‌های پولی ایستریل و غیره می‌باشد. اجزای آسیاب شامل محفظه/حفره آسیاب، ماشین آسیاب، تیغه‌های آسیاب و محفظه جریان دوباره می‌باشد.

فکتورهای مؤثر بر پروسه

ظرفیت دستگاه آسیاب، مقدار دوا، سرعت و زمان چرخش تیغه‌ها

مزایا

۱. کاهش تغییرات از یک بیج تا بیج دیگر

۲. توزیع پائین اندازه ذرات

۳. میزان بلند بارگیری محصول

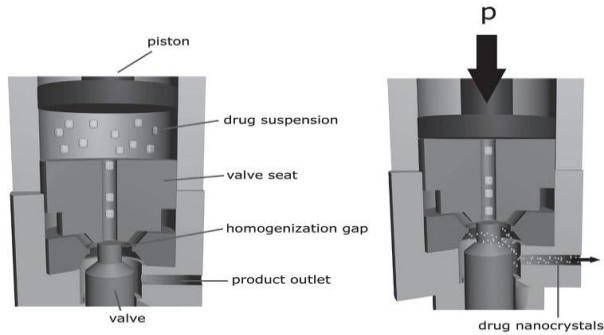
نواقص

۱. موجودیت ناخالصیت در محیط آسیاب

۲. مصرف زیاد انرژی در صورت آسیاب نمودن برای مدت طولانی (۹، ۱۲)

ب. متجانس‌سازی تحت فشار بلند (High pressure Homogenization (HPH)

در این پروسه از انرژی بلند جهت کوچک ساختن اندازه ذرات استفاده می‌شود. در این روش سوسپنشن دوائی را از یک منفذ $25\mu\text{m}$ عبور داده که سبب ایجاد حفره، تصادم بین ذرات و قوه‌های برشی شده و در نهایت سبب کاهش اندازه ذرات می‌شود. معمولاً از دو نوع متجانس‌کننده‌ها Piston-gap و هموجنائیز کننده Micro fluidizer در این میتود استفاده می‌شود (شکل ۴) (۱۴).



شکل ۴: قاعده عمومی استفاده پستون در میتود متجانس سازی تحت فشار بلند (۱۶)

مزایا

۱. قابل استفاده جهت تولید نانو سوسپنشن های رقیق و غلیظ
۲. تغییرات اندک از یک بچ تا بچ دیگر
۳. قابلیت تولید در عدم موجودیت آب
۲. میتود پائین به بالا (Bottom up method)

قدیمی ترین روش برای تهیه نانوکریستل های دوائی می باشد که به نام روش مرطوب سازی نیز شناخته می شود. در این میتود ماده فعال در یک محلل قابل امتزاج با ضد محلل، حل می گردد. اکثراً از آب به حیث ضد محلل، استفاده می شود. پروسه مرطوب سازی شامل دو مرحله است:

مرحله اول- تهیه محلول دوا در یک محلل عضوی: غلظت محلول دوائی توسط تهیه محلول دوا در یک محلل عضوی تهیه می شود (بر اساس انحلالیت دوا در یک محلل خاص).

مرحله دوم - اضافه نمودن محلول دوائی در آب: محلول فوق را در مقدار لازم آب که حاوی ثبات دهنده های پولیمیری (PVP K30، Poloxamer 188، Poloxamer 407، ترکیب از PVP K30 و Poloxamer 188) می باشد، اضافه نموده و هم زمان مخلوط می گردد. بعداً ذرات از ضد محلل (anti-solvent) جدا شده و یک سوسپنشن شیر مانند را تشکیل داده که بعداً فیلتر شده و خشک می گردد. عملیه خشک کردن توسط خشک کننده های tray در ۴۰ درجه سانتی گرید انجام می شود (۱۶، ۱۵).

مزایا

۱. تهیه ذرات کوچک تر از ۱۰۰ نانومتر
۲. هزینه کم تر
۳. پراگندگی خوب ذرات دوائی
۴. قابلیت کنترول مرطوب سازی اکرستالیزیشن دوا در حالت محلول

نواقص

۱. رشد ذرات جانبی که ثبات نانوکریستل‌های جامد را متأثر می‌سازد
۲. پراگندگی مجدد ضعیف
۳. رسوب محتویات محلول (۱۷، ۱۲).

۳. تکنالوژی ترکیبی (Combination technology)

تکنالوژی ترکیبی به منظور رفع مشکلات موجود در میتوئدهای بالا به پائین و پائین به بالا انکشاف یافته است. این روش ترکیب از میتوئدهای بالا به پائین و پائین به بالا می‌باشد. این تکنالوژی دارای دو مرحله، مرحله اول (پائین به بالا) و مرحله دوم کاهش اندازه ذرات می‌باشد که در مرحله دوم از میتوئدهای متجانس‌سازی تحت فشار بلند استفاده می‌گردد. این پروسه بنام Annealing نیز یاد می‌شود. Annealing عبارت از پروسه تبدیل مواد بی‌ثبات به مواد با ثبات با به‌کارگیری یک یا چندین بار از انرژی و متعاقباً ساکن‌سازی به واسطه حرارت است. نانوکریستل‌های تولید شده توسط میتوئدهای ترکیبی دارای اندازه کوچک‌تر از ۲۰۰ نانومتر می‌باشد (۱۸).

در عصر حاضر از روش‌های ترکیبی ذیل استفاده می‌شود:

۱. NANOEDGE
۲. H42
۳. H69
۴. H96

فورمولشن‌های نانوکریستلی

نانوکریستل‌ها به شکل سوسپنشن، کپسول، پلیت، پودر انشاقی، ایمولشن و تابلیت فورمولشن می‌شود (۹). جدول ۲ محصولات نانوکریستلی را نشان می‌دهد که توسط اداره غذا و دوا ایالات متحده آمریکا (FDA) تأیید گردیده است.

جدول ۲: محصولات نانوکریستل که توسط (FDA) تایید شده‌اند (۱۹)

سال تأیید	شکل دوائی	طریقه تطبیق	مورد استفاده	ماده فعال	کمپنی	نام تجارتي
۲۰۰۲	کپسول	فمی	ضد درد	Morphine sulfate	King Pharma	Avinza
۱۹۹۸	سوسپنشن	چشمی	فشار چشم	Brinzolamide	Alcon	Azopt
۲۰۰۵	کپسول	فمی	ضد استفراغ	Nabilone	Lilly	Cesamet
۲۰۰۳	کپسول	فمی	ضد استفراغ	Aprepitant	Merck	Emend
۲۰۰۱	کپسول	فمی	ADHD	Dexmethylphenidate HCl	Novartis	Focalin XR
۱۹۸۲	تابلیت	فمی	ضد سمارق	Griseofulvin	Novartis	Gris-Peg
۲۰۰۲	تابلیت	فمی	فشار بلند	Diltiazem	Mitsubishi	Herbesser
۲۰۰۵	سوسپنشن	فمی	منبه اشتها	Megestrol acetate	Par Pharmaceutical	Megace ES
۲۰۰۶	تابلیت	فمی	NSAID	Naproxen sodium	Wyeth	Naprelan
۲۰۰۲	کپسول	فمی	ADHD	Methylphenidate HCl	Novartis	Ritalin LA
۲۰۰۸	تابلیت، کپسول	فمی	استما، COPD	Theophylline	Mitsubishi Tanabe Pharma	Theodur
۲۰۰۴	تابلیت	فمی	کلسترویل بلند	Fenofibrate	Abbott	Tricor
۲۰۰۵	تابلیت	فمی	کلسترویل بلند	Fenofibrate	SkyePharma	Triglide
۱۹۹۸	کپسول	فمی	فشار بلند	Verapamil HCl	Schwarz Pharma	Verelan

دواهای تحت مطالعات کلینیکی

علاوه بر محصولات عرضه شده به بازار، یک تعداد دواهای دیگر که در جدول ۳ نشان داده شده است، تحت مطالعات کلینیکی قرار دارند.

جدول ۳: محصولات نانوکرسنتلی که تحت مطالعات کلینیکی قرار دارند (۴)

تکنالوژی تهیه	شکل دوابی	وضعیت	ماده فعال دوابی	نام تجاری	کمپنی تولیدکننده
Supercritical fluid technology	سوسپنشن زرقی	فاز ۱	Paclitaxel	Nanotax	Criti Tech
آسیاب مرطوب	تابلیت	فاز ۳	Fenofibrate/ Simvastatin	Zolip	Solvay Pharmaceuticals
آسیاب مرطوب	زرقی آهسته رهش Ex-vivo	NDA filed	Rilpivirine	TMC278	Tibotec
آسیاب مرطوب	photodynamic therapy	فاز ۲	Thymectacin	TheraluxTM	Celmed Bio- Sciences
آسیاب مرطوب	تابلیت	فاز ۲	Clozapine	TheraluxTM	Azur Pharma

نتیجه‌گیری

تکنالوژی تهیه نانوکرسنتل‌ها یک روش مناسب برای افزایش انحلالیت دواهای با انحلالیت ضعیف می‌باشد. کاهش اندازه ذرات به اندازه نانومتر سبب افزایش سطح و انحناى ذرات، اشباع انحلالیت، سرعت انحلالیت و میسریت بیولوژیک قابل قبول می‌گردد. تکنالوژی کاربردی و ترکیبی مختلف برای تولید نانوکرسنتل‌های دوابی انکشاف یافته است. در حال حاضر نانوکرسنتل‌های دوابی به‌عنوان یک روش امید بخش بنابر دلایل مانند افزایش تعداد دواهای کم‌تر منحل در پروسه تولید دوا، ارزش اقتصادی، سهولت در تولید، ترکیب مصئون و سایر دلایل ذکر شده قبلی، توجه بیش‌تر را به خود جلب کرده است.

1. Kattaboina S, Chandrasekhar PV, Balaji S. Drug nanocrystals: A novel formulation approach for poorly soluble drugs. *International journal of pharmtech research*. 2009;1(3):682-94.
2. Gao L, Zhang D, Chen M. Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system. *Journal of Nanoparticle Research*. 2008 May; 10:845-62.
3. Keck CM, Müller RH. Drug nanocrystals of poorly soluble drugs produced by high pressure homogenization. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2006 Jan 1;62(1):3-16.
4. Liu F, Park JY, Zhang Y, Conwell C, Liu Y, Bathula SR, Huang L. Targeted cancer therapy with novel high drug-loading nanocrystals. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2010 Aug 1;99(8):3542-51.
5. C Nagarwal R, Kumar R, Dhanawat M, Das N, K Pandit J. Nanocrystal technology in the delivery of poorly soluble drugs: an overview. *Current drug delivery*. 2011 Jul 1;8(4):398-406.
6. Couillaud BM, Espeau P, Mignet N, Corvis Y. State of the art of pharmaceutical solid forms: from crystal property issues to nanocrystals formulation. *ChemMedChem*. 2019 Jan 8;14(1):8-23.
7. Chen Z, Wu W, Lu Y. What is the future for nanocrystal-based drug-delivery systems? *Therapeutic Delivery*. 2020 Apr;11(4):225-9.
8. Srivalli KM, Mishra B. Drug nanocrystals: A way toward scale-up. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2016 Jul 1;24(4):386-404.
9. Saini JK, Kumar S. Development of nanocrystal formulation with improved dissolution. *Journal of drug delivery and therapeutics*. 2018 Sep 9;8(5):118-29.
10. Thakkar S, Shah V, Misra M, Kalia K. Nanocrystal based drug delivery system: conventional and current scenario. *Recent patents on nanotechnology*. 2017 Aug 1;11(2):130-45.
11. Shegokar R, Müller RH. Nanocrystals: industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives. *International journal of pharmaceutics*. 2010 Oct 31;399(1-2):129-39.
12. Alok Vishwakarma et al. *Ijppr.Human*, 2022; Vol. 24 (1): 1-2.
13. Lu L, Xu Q, Wang J, Wu S, Luo Z, Lu W. Drug nanocrystals for active tumor-targeted drug delivery. *Pharmaceutics*. 2022 Apr 6;14(4):797.
14. Neethu CS, Kavitha VB, Dineshkumar B, Krishnakumar K, John A, Nanocrystals Drug Delivery System—A Review. *Current Research in Drug Targeting*. 2014;4(1):1-5.
15. Junghanns JU, Müller RH. Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications. *International journal of nanomedicine*. 2008 Dec 1;3(3):295-310.
16. Bansal S, Bansal M and Kumria R, Nanocrystals: Current Strategies and Trends, *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 2012; 3(1):406-419.

17. Peltonen L, Hirvonen J and Laaksonen T, Drug Nanocrystals and Nanosuspensions in Medicine, Division of Pharmaceutical Technology University of Helsinki, 2016.
18. Peltonen L, Hirvonen J, Laaksonen T. Drug nanocrystals and nanosuspensions in medicine. In Handbook of nanobiomedical research: Fundamentals, applications and recent developments: Volume 1. Materials for nanomedicine 2014 (pp. 169-197).
19. Patel HM, Patel BB, Shah CN. Nanosuspension: a novel approach to enhance solubility of poorly water soluble drugs-a review. Int J Adv Pharm. 2016 Mar 20;5(2):2