

Pharmaceutical nanotechnology and nanomedicines

Dr. Isra Dmour

Credit: Prof. Nizar Al-Zoubi 2023

1

1

Introduction

- **Pharmaceutical nanotechnology** is a term applied to the **design, characterization and production** of pharmaceutical materials, structures and products that have one or more dimensions **between approximately 1 and 100 nm**.

- However an upper limit of 1000 nm is often considered.

المعنى منها الـ 1-100nm size
هيكل بللته الـ nano بين هيا
في اذرع كثير بحيث يمكن لوصل اكثر من (300 و 500 ...) بس المعنى انما تكون اقل من 1000 nm = 1 micro

حالياً اتجاه trend في تصنيع الادوية وعلى ابحاث كثير من 30 سنة و لكن لمجرباً عدد products
الى بالسوق قليل ، بالاردن ما يتجاوز pharmaceutical 5% ، لكن Cosmetics موجود كثير
dermatological

2

2

مثلاً hyaluronic acid أو collagen جزء مجبر منها nano عشان هيكل عالية .

هناك العديد من التباين بين macromolecule بالجسم والوابع من الـ nano كحماؤهم

microsphere للـ

هناك من للحفاظ بسبب للمقاومة

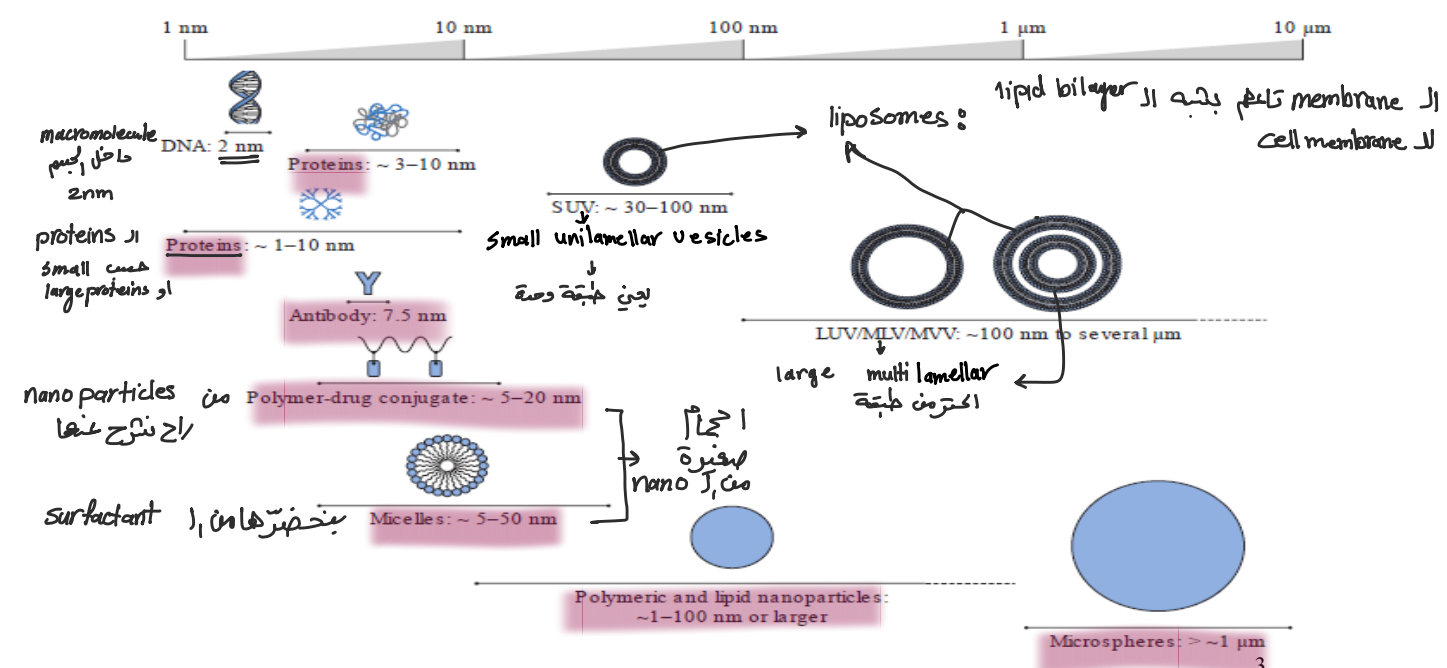


Fig. 45.1 • Approximate size range of various nanomedicines.

3

اي احتي < 1000 nm
 او < 1 μm
 فهو حقل size الـ micro

Introduction to Nanoparticle (NPs) properties

mainly related to size

➤ NPs offer unique properties as compared to micro or macroparticles. Main features include the following:

1. Small size. Diameter من ناحية الـ
2. High surface area. → small size لانه → reaction و Dissolution فال area الـ عالية
3. Easy to suspend in liquids.
4. Deep access to cells and organelles.
5. Variable optical and magnetic properties.

6. Particles smaller than 200 nm can be easily sterilized by filtration with a 0.22-μm filter.

200nm الـ اصغر منه
 بتولت بتطلع الـ
 Filtration الـ
 Microfilter الـ
 0.22 μm filter

4

3. الـ nano والـ micro نعت جاس Colloides
4. الـ size الـ الـ access للـ cells والـ organelles
5. بسبب الـ size الـ الـ optical properties وفي منهم الـ magnetic properties

2

امثلة على organelles بنقطة u

Table 1 Typical Size of Various Objects

Object	Size (nm)
Carbon atom	0.1
DNA double helix (diameter)	3
Ribosome	10
Virus	100
Bacterium	1,000
Red blood cell	5,000
Human hair (diameter)	50,000
Resolution of unaided human eyes	100,000

قرأتهم

(منه للفظ بس للمقارنة)

حسب ال size لا
بنفكر ببنية ال nanoparticle
اذا بدنا نقل penetration

برضو للمقارنة

Table 7 Number of Molecules in a Spherical Particle

Particle diameter	Particle volume (mL)	Number of molecules
0.58 nm	8.18×10^{-22}	1
1 nm	4.19×10^{-21}	5.05
10 nm	4.19×10^{-18}	5.05×10^3
100 nm	4.19×10^{-15}	5.05×10^6
500 nm	5.24×10^{-13}	6.31×10^8
1 μ m	4.19×10^{-12}	5.05×10^9
5 μ m	5.24×10^{-10}	6.31×10^{11}
1 mm	4.19×10^{-3}	5.05×10^{18}

Note: Drug molecular weight = 500 and solid density = 1 g/mL.

particle ل, هون *

spherical عبارة عن

* من قانون حجم الدائرة

Adorption من قانون ال

monolayer يعرف حجم في

molecules

5

5

number of molecules ↑ حجم ال particle ↑ *

surface ال, على ال surface

كل متوفوا سلا (7) → عاد surface فنه نقل

Introduction to nanoparticle properties

Surface area

Surface area ال حسب ال

• For a spherical solid particle of diameter d and solid density, ρ_s , surface area per unit mass S_g is given as

ال particle عبارة عن spherical

$$S_g = \left(\frac{\pi d^2}{4}\right) \left(\frac{\pi d^3 \rho_s}{6}\right)^{-1} = \frac{3}{2d\rho_s}$$

Surface area per unit mass

* بنسبة ال ال S.A عكسية مع d (S.A ↓ d ↑)

• If the molecular diameter is σ , then the percentage of molecules on the surface monolayer is given as

المون بنسبة ال Diameter

$$\% \text{Surface molecules} = \frac{(4/3)\pi[d^3 - (d - \sigma)^3]}{(4/3)\pi d^3} 100$$

Particle Diameter

$$= 100 \left[\left(\frac{\sigma}{d}\right)^3 - 3\left(\frac{\sigma}{d}\right)^2 + 3\left(\frac{\sigma}{d}\right) \right]$$

6

% surface molecules يزيد كل ما قل d

ال ال ال ترتيب

* ال ال % surface molecule مرتب ب σ متصوم عال d

ال ال ال العلاقة بسلا [A]

3

بدينا نتوف هاي البرقة (surface molecules) كم في خالص molecules موجود

Table 2 % Surface Molecules in Particles

Particle size (nm)	Surface molecules (%)
1	100.00
10	27.10
100	2.97
1,000	0.30
10,000	0.03

لما ال size 1 او 100 = surface molec
لايه ال size صغير فال Diameter
صغير جزء كبير من ال molecules موجود على surface

Because of the difference in the percentage of surface molecules, the **dissolution rate** is much higher for the NPs when compared to microparticles.

* size ↓ surface area ↑ surface energy ↑ في surface molecules عالي

* كل ما زاد ال size بجزء كبير بالداخل وقيل على surface

7

reaction and interaction ↑ with receptors or enzymes...
Dissolution rate ↑ surface molec ↑ size ↓
Surface molec ↓ Diameter ↑

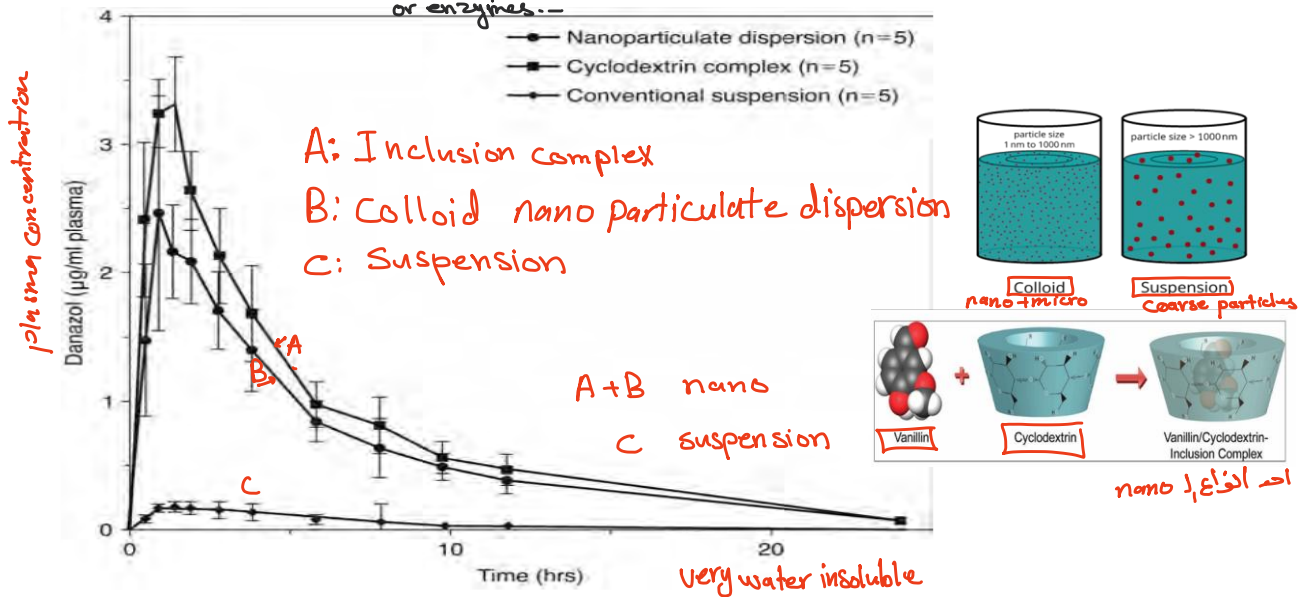


Figure 14 Danazol is a drug with an aqueous solubility of 10 µg/mL. Here danazol plasma levels are plotted as a function of time after administration of three forms of the drug including a nanoparticle dispersion and a hydroxypropyl-β-cyclodextrin complex, using a suspension with a mean particle size of 10 µm as a comparator. Source: From Ref. 83.

8

8

* جهد المبتال عبارة عن plasma concentration لـ Danazol في time

في 3 formulas (في 1 و 2 و 3) conventional suspension و nano

4 (ب) (A + B) Area under the curve كبيرة / ب C ال Area كبيره

* بستنچ ایند ال bioavailability زادن جا A و B

* الفرق بين ال colloids والسuspension؟ (كلمة suspension)، اما بالسuspension الـ هو متجانس الـ
بتقدر تتوف الـ particles فبسمه coarse suspension / اما الـ micro و nano اسمهم colloids مثل الـ
ما بتتوف الـ particles لانه الـ size كبير محين

Nanoencapsulation

Surface area

- NPs can show a strong adhesion because of the **increased contact area for van der Waals attraction.** الـ NP الـ S.A كبير اي نوع
من الـ Reaction بصير حالي سواء Adhesion \rightarrow Dissolution (هون الـ Adhesion سببه Van der Waals)
- For example, Lamprecht et al. (Pharm Res 2001; 18:788–793.) observed differential uptake/adhesion of polystyrene particle to inflamed colonic mucosa, with the deposition **5.2%**, **9.1%**, and **14.5%** for **10- μ m**, **1000-nm**, and **100-nm** particles, respectively.

هاد الـ تعريف قديم من الـ membrane او Reservoir system / ممكن احياناً نتخدم كلمة

9 Nano encapsulation كـ general term وهي احدي طرق تحضير الـ nanoparticles

* لاحظوا انه الـ Adhesion والـ uptake لجمد عال Size 6 كان الـ uptake
5.2% لما كان الـ size 10 μ m ولما قلنا الـ size 1000nm زاد الـ uptake لـ 9.1%
ولما نزلناه لـ 100nm وصل الـ uptake لـ 14.5

Introduction to nanoparticle properties

Surface area and aggregation

- Given their large surface to volume/weight ratios, NPs are prone to aggregate. $\frac{S.A}{Volume}$ او $\frac{S.A}{weight}$ ترتب علما انه الـ surface energy عالية
- Therefore additives are normally added to reduce aggregation. $\frac{S.A}{weight}$ او $\frac{S.A}{Volume}$ بترتيب عال
- However, the formulation of a stable nanoparticle suspension in the laboratory is one thing, and the maintenance of the monodisperse state in vivo is another. \leftarrow كلف نفس الـ حجم

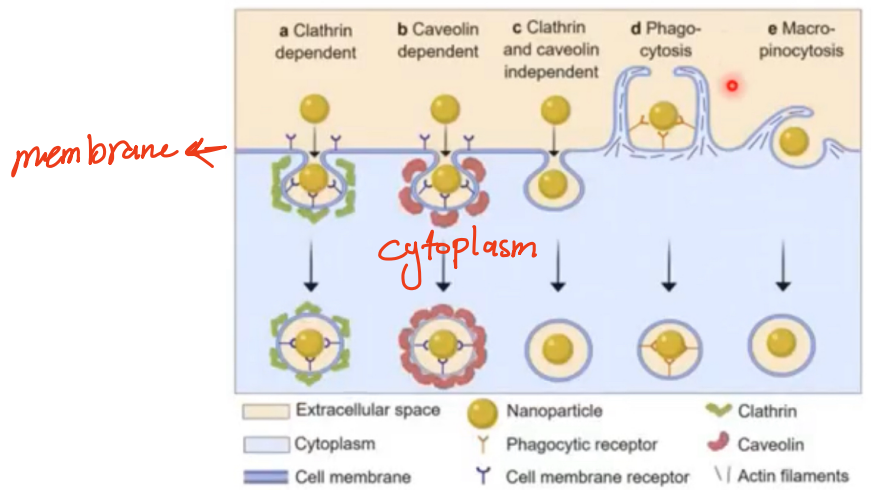
يعني حاجة الـ aggregation بالسuspension 6 كفا نحكي Floculation و Defloculation

* الـ energy العالية بأي system مرفوعة فـ كرد مغل من الـ system انه تعلق هاي الـ energy
عن طريق الـ aggregation (بالـ suspension والـ colloids) عثمان ليقال الـ S.A منتقل الـ surface energy

aggregation = تجمع الـ particles على بعض = بتقل الـ surface energy

* الـ suspension بتجرب بالمصنع كـ powder لـ reconstitution سواء الـ oral او الـ parenteral لكن لما

نُكِرَ عن nano و mono dispers هون الجوزج Criticle لانه ماينفرق شو بصير داخل الجسم كالمسول
 الـ small particles اناح بصير لهم aggregation ولا ما يعرف

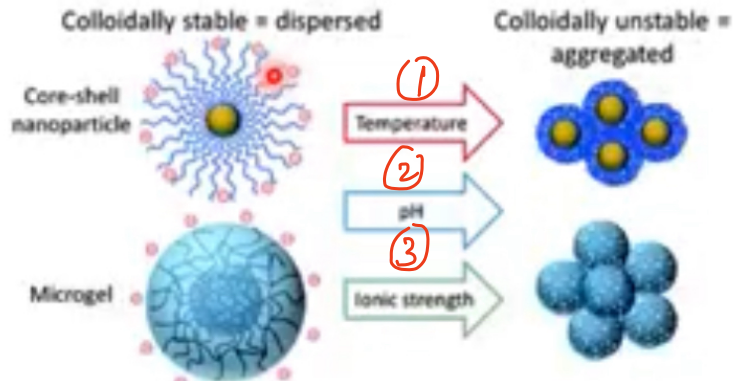


هاي الصورة شرحها الدكتور موجودة عندها بسلايد 9 ما حكت فقط لتوضيح انا uptake
 لـ nano بصير بأكثر من طريقة

حسب حجم انا nano بصير uptake يمكن pinocytosis او phago او Endo ويمكن specific uptake
 يعني يكون dependent على molecule داخل الـ cell

شو الي خالي

الـ suspension بصير stable
 لحد ما نحل الدواء وتعطي
 البرعة ؟



[تصنيع nano suspension stable واحدة لا تفرق تدرس الحتر من خامل 11/23]
 هاي نفس الـ المفروض بسلايد 10

* الـ nano كعقريف هو thermodynamically unstable فطمو كحسب بتأثر بار Temperature وحركة الـ particles داخل الـ suspension .

* الـ سبب الرئيسي الي بخلي الـ suspension بصير suspended انا في repulsion بين الـ particles
 فأي انا بلخ الـ repulsion بصير aggregation
 عشان هيك كنا فكر اذا استخرينا viscosity enhancer بخلي الـ particles لحدية عن بعضها وبتمنع الـ aggregation

* بنضيف salt مبضل الـ repulsion وبنمنع الـ aggregation

* لما نكسر عن الـ nano في 3 اسياء لازم افكر فيها عشان بصير stable suspension

1) Temperature
 الي بنطبق على coarse بنطبق على nano 'Don't Freeze' مجموع للـ انواع suspension

② pH

ad pH بتاثر على Ionic charge الي هي اساس، repulsion و nano suspension

③ Ionic strength aggregation

وجود salt يحد من تجمع الجزيئات و charge الي حد particle و

Introduction to nanoparticle properties

Surface area and aggregation

➤ Particles in blood, gut, nose, or lungs have moved from an aqueous-based medium to a more complex biological situation.

➤ Aggregation

1. changes the hydrodynamic size of the particles, *blood water ليس لما تقبل، biological sys يعني*
 2. affects their diffusion and extravasation, and *انفا تدخل vascular system*
 3. reduces the effective surface area for interactions with receptors.
- The prevention of aggregation is sought by different approaches such as PEGylation (covalent attachment of PEG chains to the hydrophobic surface of the particles).

هاي تفسير الجملة بسلا يد 10
Stable..... vivo is another.

11

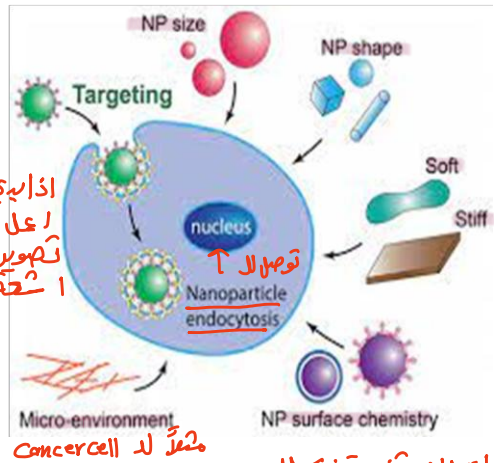
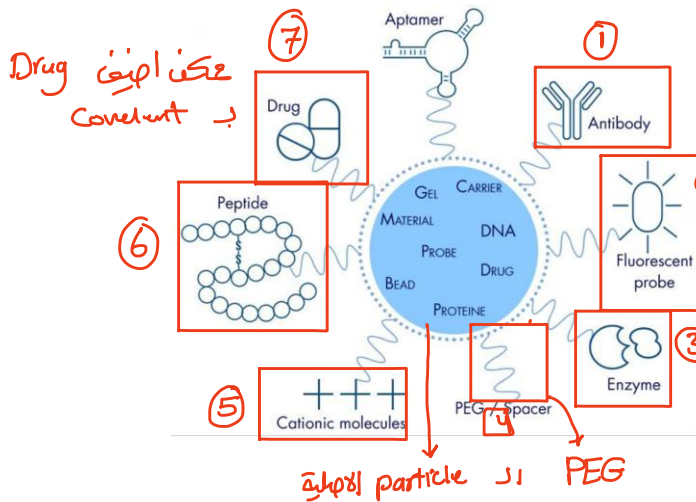
11

① لما يغير aggregation او size بغير و خصائصه، small size بتعكس

② Diffusion و uptake بقل و Extravasation بقل

③ Effective S.A بقل فيتغير less available ل Interaction مع Receptors و Enzymes

PEGylation: poly ethylene glycol بصير له covalent attachment ل PEG chain على hydrophobic particles surface



هاي الاشياء بتندرس ل NP بتندرس

The Applications of PEGylation

(Covalent attachment)

Application of PEG chain على nano surface *هاي الصورة*

12

هاي او Chain بقل مسافة بتسمح او aggregation

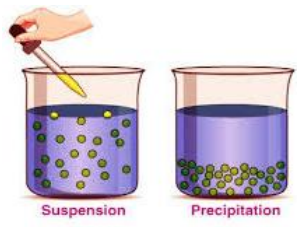
① * مواد او surface ممكن اعلاه تغير اسمه Functionalization يعني اضيف عليها Functions زي مثلا اضيف antibody يتعرف على Antigen معين ل Cancer cell

Functionalization: اجتناف عال surface استعمال
 تصير target معين , يعني Selective متراً cancer
 وترتك ال normal cells

3) يمكن اتيق Enzyme ميه Substrate بنسج د
 5) Cationic molecule بروج على anion معين
 6) peptide بتعرف على جزء د enzyme معين
 8) APTamer اذا بي اعل gene therapy

Introduction to nanoparticle properties

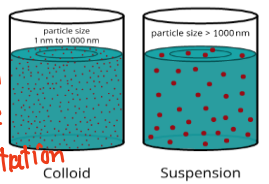
- Furthermore, particles below 1000 nm in size will not settle merely because of **Brownian motion**.
- This imparts an important property to NPs, that they can be easily kept suspended despite high solid density.
- * Large microparticles easily settle out from suspension because of gravity



Stokes-Einstein equation:

$$D = \frac{1.38 \times 10^{-12} T}{3\pi\eta d} m^2 s^{-1}$$

الاجع بدو سينت عشان
 يغير ال sedimentation او
 precepitation بغير ابرارة ثابتة
 وما في تقويدي



- D = Brownian diffusion,
- T = absolute temperature,
- d = diameter,
- η = viscosity of liquid,

عشان استعمال هاي الحابة لازم particles بتحرك Brownian motion عشان هيك ال T و
 بالحابة / T ↑ بهير more collision بين ال particles وبتزيد الحركة (Brownian)
 * منقانون ال sedimentation]
 ال يقل ال sedimentation / ال gravity بقول Sedemen- / اما بحال ال nano في Brownian repulsion
 بتخاي ال sedimentation البقا

$$v_s = \frac{g(\rho_p - \rho_f)r^2}{18\mu}$$

where ρ_p = density of particle (in $kg \cdot m^{-3}$)
 ρ_f = density of fluid (in $kg \cdot m^{-3}$)
 g = acceleration due to gravity (in $m \cdot s^{-2}$)
 r = diameter of spherical particle (in m)
 μ = dynamic viscosity (in Pa-s)
 18 = a constant

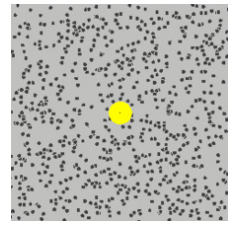


Table 4 Brownian Motion of the Particles

Particle size (nm)	Brownian displacement (nm in 1 sec)
1	54,250
10	17,155
100	5,425
1,000	1,716
10,000	543

Displacement ↑ size ↓

Displacement يعني كم بتقل مسافة