لا تنسوا زميلكم الله يرحمه من دعائكم

Pharmaceutical nanotechnology and nanomedicines

Dr. Isra Dmour

Credit: Prof. Nizar Al-Zoubi 2023

رح نحكي عن مواد حجمها بالنانو ورح تعطنا خصائص مش موجوده الحجم الاكبر

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.

اي particel الها dimensionبالنانو (سواءwidth, lenght...الخ)
بقدر اسميها nanoparticel ولتحظو حكيت اي dimention مش
بالضرورة كلهم

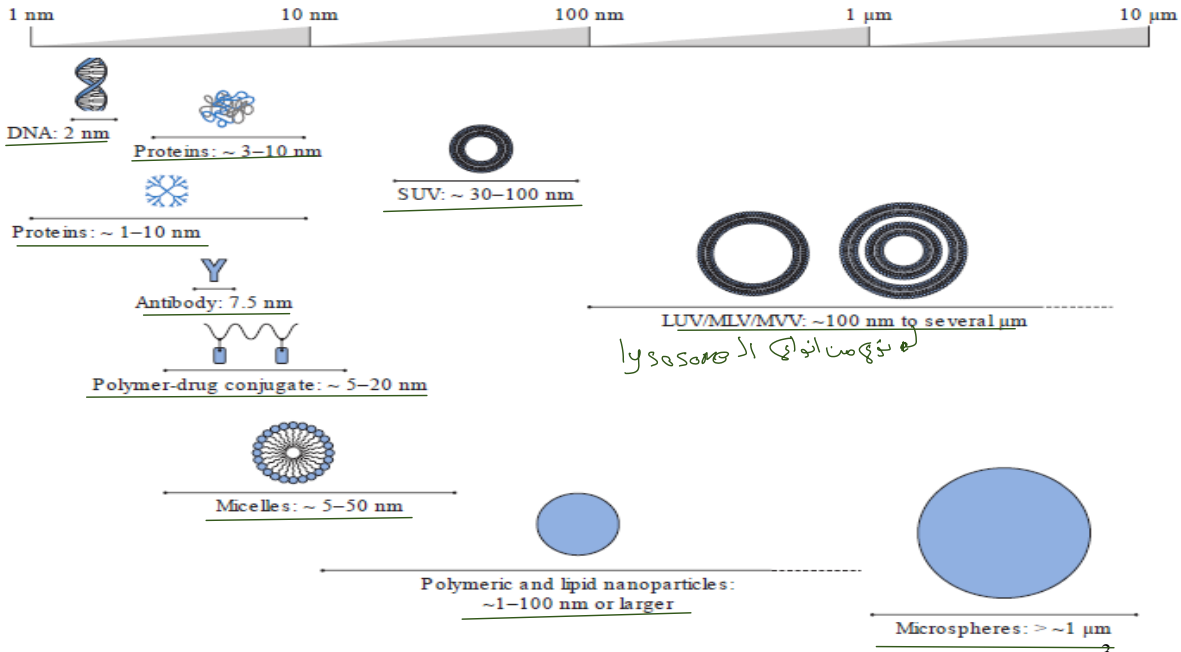


Fig. 45.1 • Approximate size range of various nanomedicines.

3

3

شو الخصائص الي موجوده
بالنانو ومش موجوده
بالmicro(تقاس بال
Mm) ولا
بالmacro(mm)

Introduction to Nanoparticle (NPs) properties

- NPs offer unique properties as compared to micro or macroparticles. Main features include the following:
  1. Small size. high surface area حجم صغير يعني
  2. High surface area.
  3. Easy to suspend in liquids. لانه حجمهم صغير كثير مافي تأثير للgravity(زي ما بنعرف انه الي رح يأثر عليهم الbrownian motion)
  4. Deep access to cells and organelles. هما بما انه الحجم صغير رح اقدر استخدمهم لاستهدف الorganells الي بالخليه(الي حجمهم اصلا بالنانو) عشان هيك رح يوصلو لاماكن deep بالخليه
  5. Variable optical and magnetic properties. اخذنا انه الbrownian motion بتأثر لي انتشار الضوء وهيك الهم optical proparities غير عن الاحجام الاكبر
  6. Particles smaller than 200 nm can be easily sterilized by filtration with a 0.22-µm filter. ليش لو عندي filter حجمه .22Mm رح يقدر يعمل sterilization للparticel الي حجمها 200nm او اقل ،لانه هذا حجم معظم البكتيريا حيث البكتيريا رح تعلق على الfilter والparticel الي حجمها بالنانو رح تمرق بشكل طبيعي

4

4

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

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 μm	4.19×10^{-12}	5.05×10^{9}
5 μm	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.

5

5

Introduction to nanoparticle properties

Surface area

زي ما حكيتلكم فوق بما انه حجمها كثيير صغير فأكيد الsurface area اله كبيييييرة

- For a spherical solid particle of diameter d and solid density, ρ_S, surface area per unit mass S is given as

هسا عندك ال Ps وتعني ال surface area per unit mass طيب شو يعني؟يعني الوزن المعين كم رح يعطيني مساحة سطح مثلا عندي 1g من ماده معينه كمور حتعطيني surface area؟هذا الواحد جرام ممكن يكون تكون particelوحده او ممكن اقسمهم ل 4particel او ممكن ل 1000particle صح كلهم نفس الوزن بس الsurface area مختلفة

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

صح صح ا القانون رح نحسب و Ps د

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

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

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

6

هيا لما بيكون عندي عدد particle معين تمام؟وح يكون عندي مجموعة منهم موجوده على السطح (surface molecule)واشي منهم بكون مش معرض للسطح(core molecule) مرات بكون بدي احسب نسبه ال particels المهرضه للسطح بالنسبه لكل الmolecule وبسميها surface m9lecule%

core molecule
surface molecul

6

طيب نحسب ال surface molecule.؟ بعدد ال surface molecule
عدد الcore molecule

3 % surface molecule = $\left(\frac{7}{14}\right)(100) = 50\%$

هسا انا ليش بهمني اعرف
الmolecule المعرضين للسطح بال
particel الوحده مقارنه بل ال
molecule الموجدين بالparticel؟
لاتنبأ بكم الحجم للparticel

كل Particel الي ٥٠٥٥nm
يعطيني molecule

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 → 10 µm	0.03

يعني عنده 2 molecule واكيد 100% هو نفسه الـ surface عنده رح يكونوا هيك

كل ما زاد الحجم الـ Particel قل % surface molecule لانه رح يزيد عدد الـ molecule اللي بالـ Core

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

ليش ككل ما قل حجم الparticle زاد الdissoultion rate؟لانه رح يزيد نسبه ال surface molecule و هذا الاشي بأدي لزياده عدد الmolecule المعرضين للسطح و هذا يعني معرضين اكثر للsolvent و هيك ساعدت في تذويب الparticel

7

7

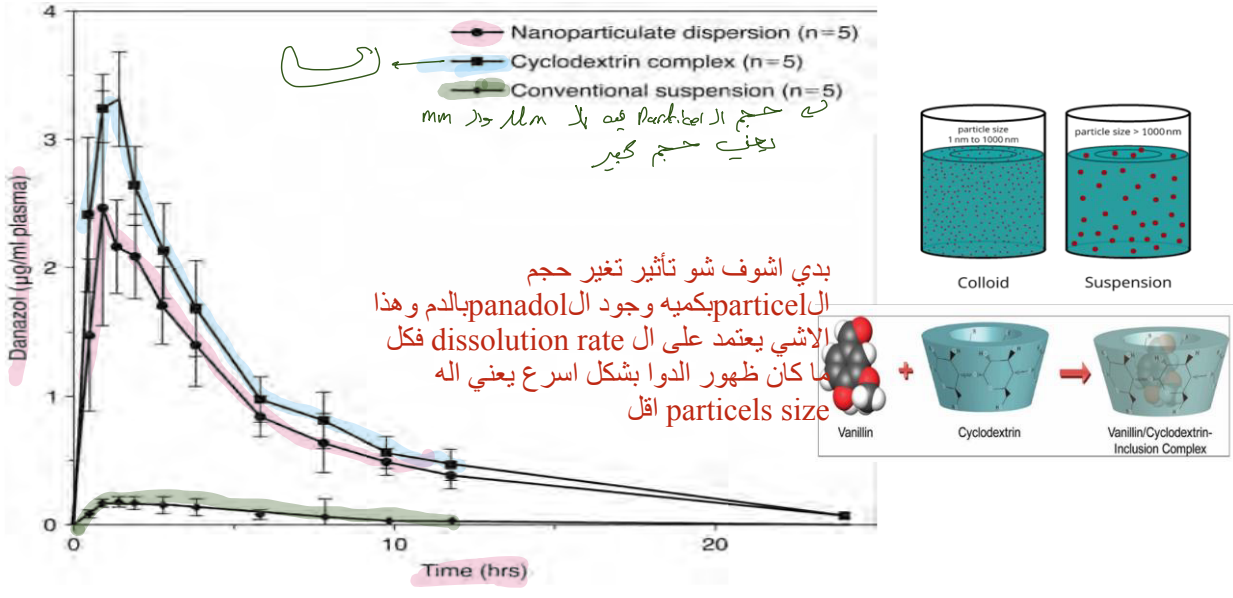


Figure 14 Danazol is a drug with an aqueous solubility of 10 µg/mL. Here danazol plasma levels are plotted as a function of time after administration of three forms of the drug including a nanoparticle dispersion and a hydroxypropyl-β-cyclodextrin complex, using a suspension with a mean particle size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

8

8

Nano Particel → high solubility
→ high Penetration

هسا الNano particelالهمsolubilityعاليه
لانه مساحة السطح المعرضه للsolvent عاليه
وهذا بخليهم يلزقو ويعملو adhesion بشكل
قوي لانه رح تزيد من نسبه تكون الbond

Nanoencapsulation

Surface area

- NPs can show a strong adhesion because of the increased contact area for van der Waals attraction.

- 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-µm, 1000-nm, and 100-nm particles, respectively.

Particel Size	adhesion %
[10000nm] 10 µm	5.2%
[100nm] 1 µm	9.1%
100nm	14.5%

9

9

كل ما قل الparticel size زاد الadhesion
لانه زدت من قوة الbond
طيب ليش بفيدني الadhesion؟لانه مرات
بحتاج للparticel تعمل adhesion بعدين
تعمل الuptake

Introduction to nanoparticle properties

هسا صح حكينا انه الparticel size قلت زاد الsurface area الها عالي رح يصير
adhesion للاسطح وهذ الاشي كويس بس بالمقابل رح يزيد من نسبه حدوث
الaggregation(انهم يلزقو ببعض)وهذا الاشي advantage و disadvanage
بنفس الوقت بس ممكن احل مشكله الaggragaion من خلال اضافه بعض
excepiantال

Surface area and aggregation

- Given their large surface to volume/weight ratios, NPs are prone to aggregate.

هسا لانه نسبه الvolum للweightعاليه(يعني حجمهم كبير
بالنسبه لوزنهم) رح يسبب aggragation لانه رح تزيد فرصه
تكون الbond مع بعض

- Therefore additives are normally added to reduce aggregation.

- 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.

ممكن نضيف surfactant لنحل المشكله عن طريق انه يعمل Micell او ممكن اضيف polymer يمنع اي
particel يقرب عليهم

هساانت تقدر تعملsuspention باللاب ويكون ما يعمل aggregaion ويكون ممتاز بس ممكن اول ما يدخل الجسم ويمر من خلال
الcell يصير اله aggregationلانه ممكن تتغير حواليه الcondition زي الPH او تغير الphase حيث مرات بكون water

10

10

ومرات oily ففمكن يصير aggregation

Introduction to nanoparticle properties

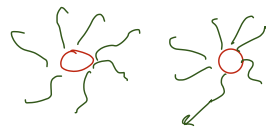
Surface area and aggregation

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

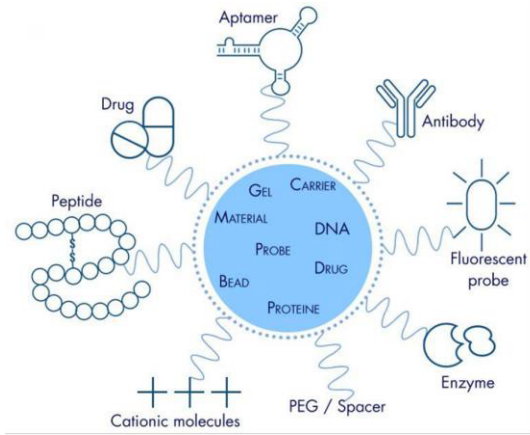
- **Aggregation**

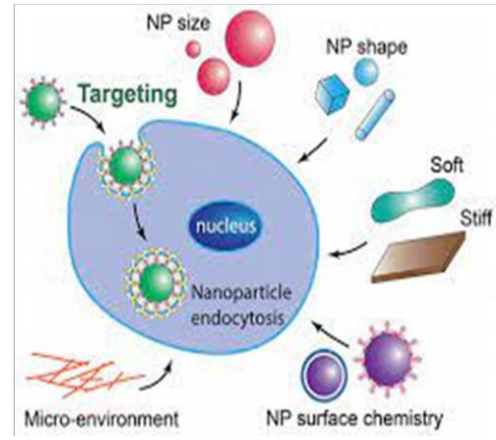
1. changes the hydrodynamic size of the particles,
2. affects their diffusion and extravasation, and
3. reduces the effective surface area for interactions with receptors.

- The prevention of aggregation is sought by different approaches such as PEGylation (covalent attachment of PEG chains to the hydrophobic surface of the particles).



11





The Applications of PEGylation

12

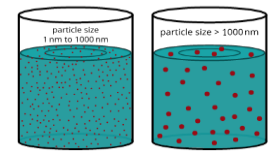
Introduction to nanoparticle properties

- 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

13

Stokes-Einstein equation:

$$D = \frac{1.38\times10^{-12}\,T}{3\pi\eta d}\, m^2 s^{-1}$$



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

13

13

ال particel الي حجمهم اقل من (1Mm)1000nmما رح يصير الهم settling
يعني مارح ينزلو لتحت بالsuspention لانهم بتأثرو بالbrownian motion
كل ما زاد الdiameter(يعني الparticel اكبر)قل تاثره بالbrownian
motion(الحركة العشوائيه) وزاد تأثره بالجاذبيه

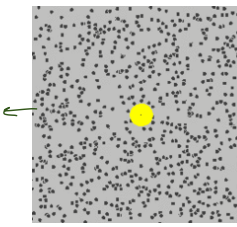


Table 4 Brownian Motion of the Particles

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

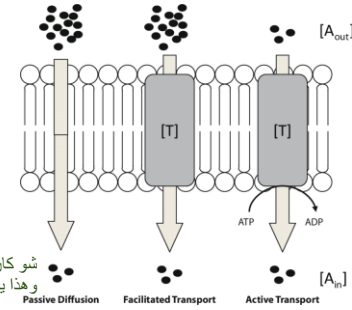
14

14

كيف رح يتم نقل الNanoparticel

Introduction to nanoparticle properties

Biological transport of NPs



- For drug delivery, most of the sites are accessible through either microcirculation by blood capillaries or pores present at various surfaces and membranes.

هذول النانو متفي اشي يوقفهم بالجسم يعني شو ماكان حجم الفتحة صغير رح تقدر تمر بينهم

- Most of the apertures, openings, and gates at cellular or subcellular levels are of nanometer size; hence, NPs are the most suited to reach the subcellular level.

شو كان عندي بالحم opening or gates رح يكون حجمها اصلا بالنانو وهذا يعني انه nano particel ح تمرق بسهوله

- One of the prime requirements of any delivery system is its ability to move around freely in available avenues and by crossing various barriers that may come in the way.

اهم اشي بالdrug transportهو انه هاي الماده الي بده يصير الها نقل انه تقدر تمرق من بين الbarrier فهذا الاشي بنطبق على الnanoparticel فهذا الاشي بحسن ال drug delivery

15

15

Table 9 Approximate Sizes of Components in a Typical 20-μm Human Tissue Cell

Component	Size (nm)
Ribosomes	25
Golgi vesicles	30–80
Secretary vesicles	100–1000
Glycogen granules	10–40
Lipid droplets	200–5000
Vaults	55
Lysosomes	500–1000
Proteasomes	11
Peroxisomes	500–1000
Mitochondria	500–1000
Superfine filaments	2–4
Microfilaments	5–7
Thick filaments	15
Microtubules	25
Centrioles	150
Nuclear pores	70–90
Nucleosomes	10
Chromatin	1.9

16

16

بدنا نحكي عن solid nanoparticel الي بتستخدمهم بالمجال

Solid NPs

- Solid NPs are solid constructs in the nanometer range, and can be prepared by a number of different manufacturing methods which generally involve either:
  - size reduction of particles (e.g. by milling) to within the nanoparticle range,
    - commonly used to prepare drug particles in the nanosize range where there is no carrier material added
  - molecular agglomeration (e.g. by precipitation methods) to form NPs
    - more commonly used to prepare nanoparticle carriers in which drug is loaded.

اول وحده اسهله اني اجيب partcel كبيره اصلا واضل اصحنها لاوصل الsize الي بدي اياه
بس المشكله انه هاي الطريقه بتطول لتعطيني الحجم بالنانو لانه رح انتقل من الحجم الكبير للحجم الصغير رح تسميها top down method

اذا الparticel الي بدي استخدمهمما بدي احملهم على carrier (يعني pure)بشتخدم
size reduction methodال

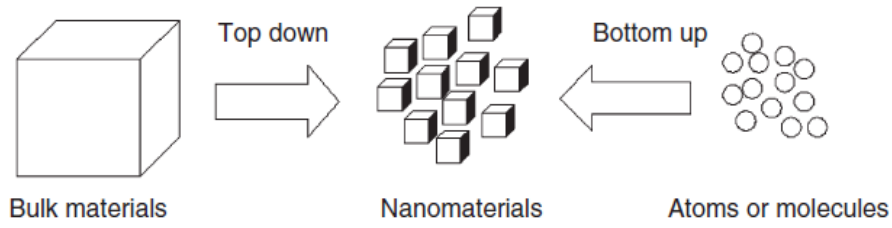
اما اجيب powderاو سائل واذوبهم ب solvent معين وبعد هيك اعمله preciptation (زي الcrystalization)و هيك رح يطلع
عندي particel حجمها بالنانو
ورح اسميها bottom up method

ادا بدي لparticel بدي اياها تتحمل على. Carrier بستخدم الmolecular aggumaltion

17

17

Solid NPs

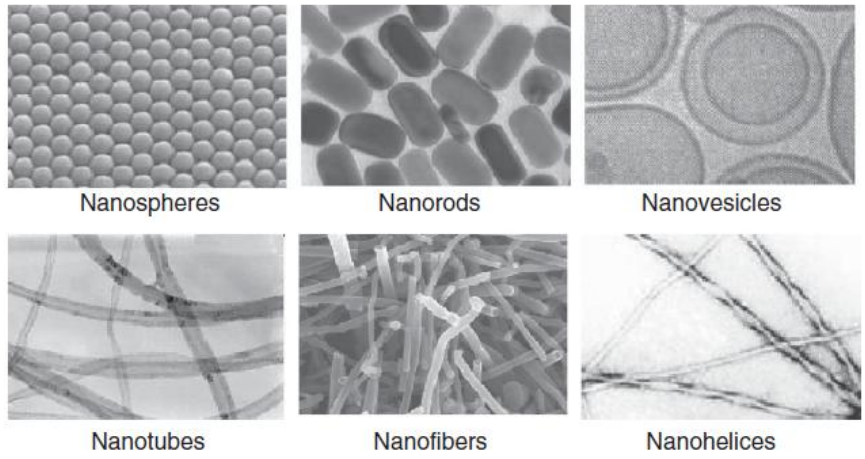


Two basic methods to manufacture nanomaterials.

18

18

Solid NPs



Solid NP examples

19

19

NPs by wet ball milling

- The preparation of pharmaceutical NPs by wet (bead, or media) milling reduces drug particles to a mean particle size less than 0.4 µm, more commonly 100 or 200 nm.

طريقه عمل الnanoparticel بطريقة ال top down method ما بزبط الطحن العادي،عشان هيك لازم استخدم wet milling

- In this process, drug is wet milled as a suspension in water, or in a medium such as safflower oil, ethanol, t-butanol, hexane.

هاي المواد بقدر استهدمها ك solvent لنعمل suspention

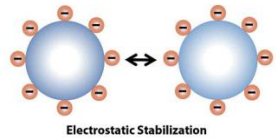
- The milling dispersion also contains one or more surface modifiers which adsorb onto the freshly formed surfaces of the drug and prevent agglomeration through steric and/or electrostatic stabilization.

20

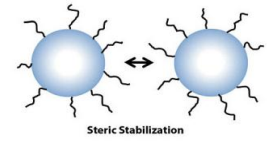
20

هسا خلال عمليه الmilling رح نضيف surface modifier ووظيفتهم انه لما تتكون new nanoparticelبروحو يلزقو على سطحها عشان يمنعوها تلزق ب other particel وبشتغلو بطريقتين الاولى الsteric(زي انه اضيف surfactant) والثانيه الelectrostatic(تغير شحنه السطح ليصير repulsionبين الparicel)

FIGURE 2 » Electrostatic and steric stabilization.



Electrostatic Stabilization



Steric Stabilization

Aspect	Electrostatic Stabilization	Steric Stabilization
Mechanism	Repulsion from surface charges plus electrical double layer	Physical barrier from adsorbed polymers/surfactants
Key Force	Coulombic (electrostatic)	**Entropic repulsion:** Overlap restricts polymer chain conformations **Osmotic repulsion:** Solvent molecules rush in to dilute it, pushing particles apart.
Common Stabilizers	Ionic surfactants, pH adjustment	Non-ionic polymers (e.g., PEG, PVP)
Advantages	Simple, effective in low-salt water	Robust in high-salt or non-aqueous media
Disadvantages	Sensitive to electrolytes	Requires thick polymer layer; higher cost
Best For	Aqueous systems with low ionic strength	High-salt, organic solvents, or broad pH

21

NPs by wet ball milling

هنزل المواد بشتغلو ك surfactant modifier

- Typical surface modifiers include low viscosity pluronics, PVPs, hydroxypropyl celluloses, hydroxypropyl methylcelluloses, PEGs, lecithin, dextran, aerosol OT, Tween 80, sodium lauryl sulfate, docusate sodium, and sodium deoxycholate.

الاسم التجاري لاحد الsurfactant

- Drug concentrations as high as 40% can be milled, and milling time can range from minutes to days depending on the energy put into the milling process.

هسا لازم نعمل الsuspention بتركيز عالي لانه كل ماكان التركيز عالي كان الطحن احسن لامه لو كان التركيز قليل
الballs الي بستخدمهم بالطحن مارح تلاقي اشي تطحنه عشان هيك التركيز لازم يكون اعلى من 40%
عندك الrop down milling بحتاج لوقت طويل يعني بدي اشغل المطحنه لايام

- Milling can be done under refrigerated conditions which minimize thermal degradation.

لو عندي ماده heat sensitive رح اعمل لل milling جوا refigerated (ثلاجة)

22

22

The mill can be operated in a batch or a recirculation mode.

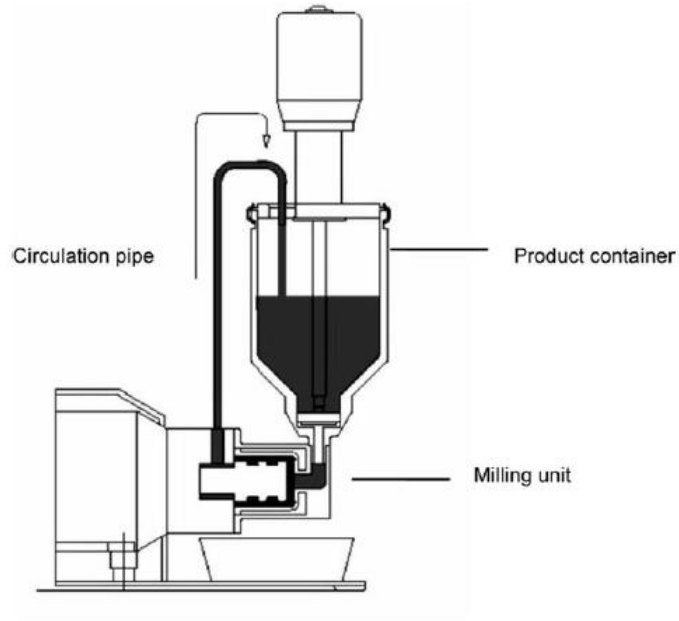


Figure 1 DISPERMAT® SL: schematic view of a bead mill using recirculation method. *Source*: From Ref. 21.

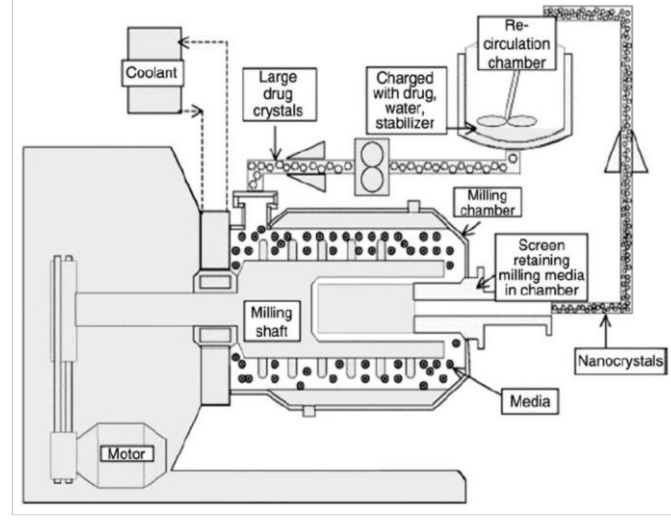
23

ال particel رح تدخل للproduct cintainer وتنطحن وبعد هيك رح مشي باتجاه الcirculationpipe وترجع تروح للproduct container وتنطحن مره ثانيه وهذول تل particel رح يتعرضو للطحن اكثر من مره عشان هيك رح يطولو

23

The media milling process

- The milling chamber charged with polymeric media is the active component of the mill.
- A crude slurry consisting of drug, water, and stabilizer is fed into the milling chamber and processed into a nanocrystalline dispersion.
- The typical residence time required to generate a nanometersized dispersion with a mean diameter <200 nm is 30–60 min



. (From Liversidge, E.M.; Liversidge, G.G.; Cooper, E.R. Eur. J. Pharm. Sci. 2003, 18, 113–120).

24

هذا الجهاز بقدر يشتغل ك batch يعني انه بمرو الparticel مره وحده او بال recirculation
وهذا الجهاز هو pin mill

24