

Perché i farmaci nano-formati?

- Le nano-emulsioni ultrasoniche eccellono come trasportatori di farmaci a causa di una capacità di solubilizzazione significativamente maggiore rispetto alle soluzioni micelle semplici.
- La loro stabilità termodinamica offre vantaggi rispetto a sistemi instabili come emulsioni, dispersioni e sospensioni di dimensioni macro.
- Gli ultrasuoni di Hielscher vengono utilizzati per preparare nano-emulsioni con gocce fino a 10 nm, in piccola scala e produzione industriale.



Nano-emulsione in reattore in linea ad ultrasuoni

Nano-formulazioni farmaceutiche

Poiché gli effetti farmacologici sono principalmente correlati direttamente ai livelli plasmatici, l'assorbimento e la biodisponibilità degli ingredienti farmaceutici attivi è fondamentale. La biodisponibilità di fitochimici come i cannabinoidi (cioè CBD, THC, CBG e altri) o curcuminoidi è limitata a causa della scarsa solubilità, scarsa permeazione, bassa disponibilità sistemica, instabilità, ampio metabolismo di primo passaggio o degradazione nel tratto GI.

Nano-formulazioni come nano-emulsioni, liposomi, micelle, nano-cristalli o le nanoparticelle caricate sono utilizzate in prodotti farmaceutici e integratori per il rilascio di farmaci migliorati e / o mirati. Le nano-emulsioni sono note per essere ottimi veicoli per ottenere un'alta biodisponibilità di principi attivi farmaceutici (API) e composti fitochimici. Inoltre, le nano-emulsioni possono anche proteggere le API, che possono essere sensibili all'idrolisi e all'ossidazione. API e fitochimici (es cannabinoidi, Curcuminoidi) incapsulati in O / W nano-emulsioni sono stati testati in diversi studi scientifici e sono ben affermati come trasportatori di farmaci con tassi superiori di assorbimento.

Cella a flusso di vetro all'emulsionante ad ultrasuoni UIP1000hdT per la produzione di emulsioni di cera
(Clicca per ingrandire!)

Farmaci somministrati oralmente

La biodisponibilità dei flavonoidi somministrati per via orale e di molti altri principi attivi fenolici è severamente limitata dall'ampia glicuronidazione di primo passaggio. Al fine di superare i limiti di scarsa biodisponibilità, vettori di dimensioni nano come nano-emulsioni e liposomi sono stati ampiamente valutati per vari farmaci e hanno mostrato grandi risultati nel migliorare l'assorbimento.

Paclitaxel: le nano-emulsioni caricate con paclitaxel (un farmaco chemioterapico utilizzato nei trattamenti antitumorali) presentavano una dimensione delle gocce compresa tra ~ 90,6 nm (dimensione media delle particelle più piccola) e 110 nm.

"I risultati degli studi di farmacocinetica hanno indicato che l'incapsulamento di paclitaxel nelle nano-emulsioni ha aumentato significativamente la biodisponibilità orale di paclitaxel. La biodisponibilità orale migliorata, misurata dall'area sotto la curva (AUC), del paclitaxel nelle nano-emulsioni potrebbe essere attribuita alla solubilizzazione del farmaco nelle goccioline di olio e / o alla presenza di tensioattivi nell'interfaccia olio-acqua . Un maggiore assorbimento del paclitaxel può anche essere attribuito alla protezione del farmaco dalla degradazione chimica e enzimatica. In letteratura è stata riportata una migliore biodisponibilità orale di vari farmaci idrofobici in emulsioni di tipo O / W. "[Tiwari 2006, 445]

Curcuminoidi: Lu et al. (2017, p.53) riportano la preparazione di curcuminoidi estratti con ultrasuoni, che sono stati emulsionati ad ultrasuoni con una nano-emulsione. I curcuminoidi sono stati estratti sotto sonicazione in etanolo. Per la nano-emulsificazione, hanno messo 5mL di estratto di curcuminoide in una fiala ed hanno fatto evaporare l'etanolo sotto azoto. Quindi, 0,75 g di lecitina e 1 mL di Tween 80 sono stati aggiunti e miscelati in modo omogeneo, che è stato seguito aggiungendo 5,3 ml di acqua deionizzata. La miscela è stata agitata a fondo e successivamente sonicata.

La dimensione media delle particelle di nano-emulsione curcuminoide con forma sferica determinata da TEM era 12,1 nm. (vedi figura sotto)+

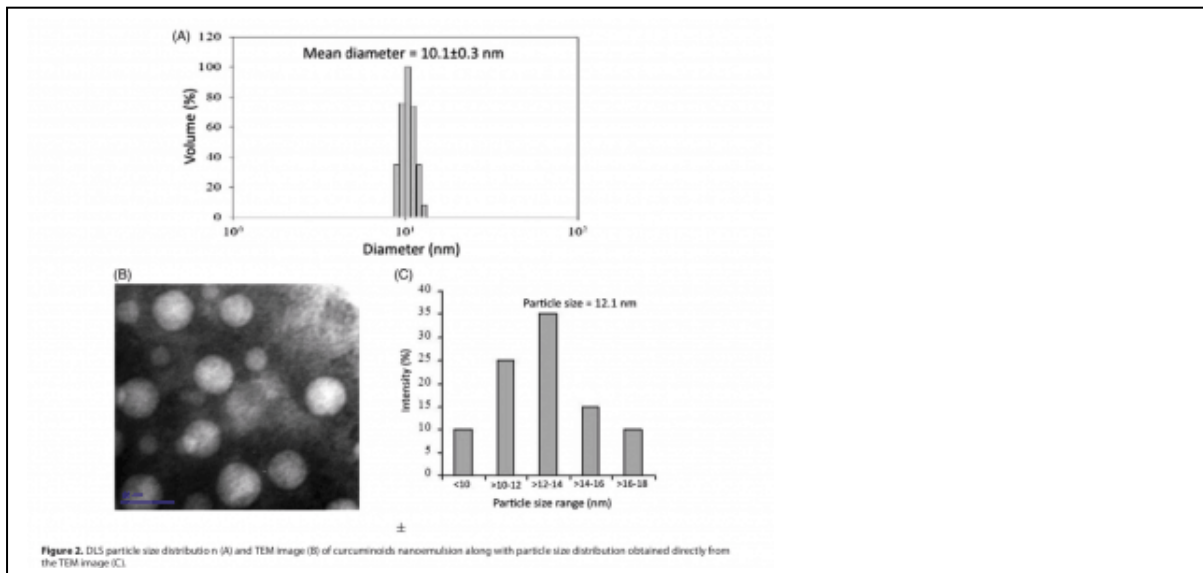


Figure 2. DLS particle size distribution (A) and TEM image (B) of curcuminoids nanoemulsion along with particle size distribution obtained directly from the TEM image (C).

Fig. : distribuzione delle dimensioni delle particelle DLS (A) e immagine TEM (B) della dispersione dei curcuminoidi insieme alla distribuzione delle dimensioni delle particelle ottenuta direttamente dall'immagine TEM (C). fonte: Lu et al. 2017

Polimeri come l'acido polilattico-co-glicolico (PLGA) o il polietilenglicole sono spesso usati come componente principale per migliorare l'incapsulamento e il miglioramento sia della stabilità che della biodisponibilità orale. Tuttavia, l'uso di polimeri è correlato con una dimensione delle particelle più grande (spesso > 100 nm). La nano-emulsione curcuminoide preparata da Lu et al. aveva una dimensione sostanzialmente ridotta di 12-16 nm. La shelf-life è stata anche migliorata con un'alta stabilità della nostra

nano-emulsione del curcuminoide per un periodo di conservazione di 6 mesi a 4 °C e 25 °C come indicato da una dimensione media delle particelle di $12,4 \pm 0,5$ nm e $16,7 \pm 0,6$ nm, rispettivamente, dopo prolungato Conservazione.

L'effetto degli eccipienti farmaceutici

Dong et al. Hanno studiato 21 eccipienti farmaceutici e i loro effetti sulla biodisponibilità del flavonoide modello chrysin. Cinque eccipienti - cioè Brij 35, Brij 58, labrasol, sodio oleato e Tween20 hanno significativamente inibito la glucuronidazione della crisina. L'oleato di sodio era il più potente inibitore della glucuronidazione.

Mebudipina: Khani et al. (2016) riportano la formulazione di una nano-emulsione caricata con mebudipina contenente etil oleato, Tween 80, Span 80, polietilenglicole 400, etanolo e acqua DI sono stati preparati utilizzando ultrasonicatore sonda-tipo. Hanno trovato che la dimensione delle particelle per una formulazione ottimale era di $22,8 \pm 4,0$ nm, il che ha determinato una biodisponibilità relativa della nano-emulsione di mebudipina che era aumentata di circa 2,6 volte. I risultati di esperimenti in vivo hanno dimostrato che la formulazione di nano-emulsione era in grado di migliorare la biodisponibilità di mebudipina in modo significativo rispetto alla sospensione, soluzione solubile in olio e micellare.

Somministrazione oculare

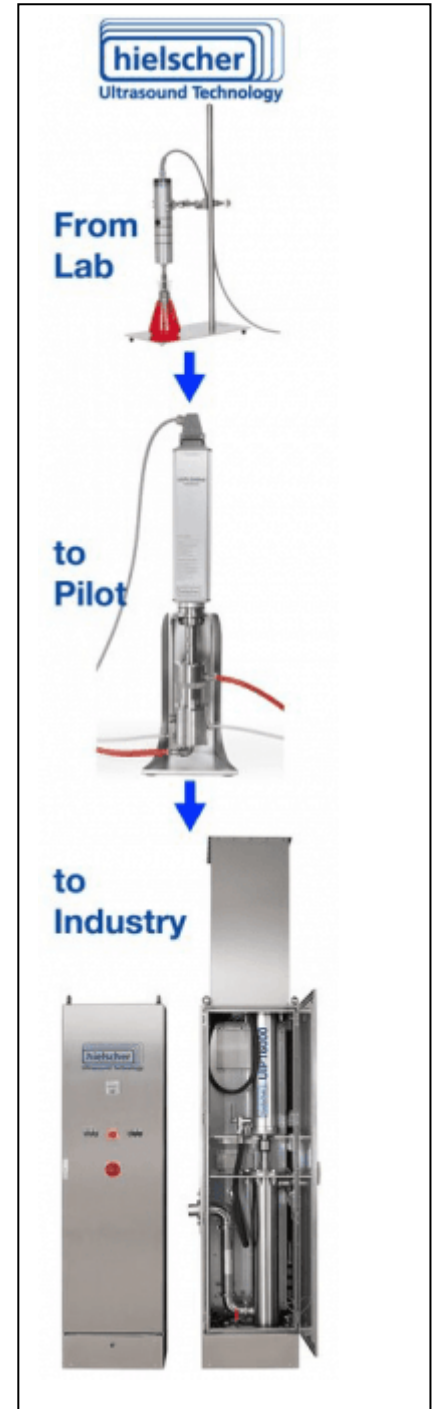
Sono state preparate nano-emulsioni oculari, ad esempio per la somministrazione di farmaci oftalmici, al fine di ottenere una migliore disponibilità, una più rapida penetrazione e una maggiore efficacia.

Ammar et al (2009) hanno formulato la dorzolamide cloridrato in una nano-emulsione (intervallo di dimensioni di 8,4-12,8 nm) al fine di ottenere un aumento degli effetti nel trattamento del glaucoma, una diminuzione del numero di applicazioni al giorno e una compliance del paziente migliore rispetto a colliri convenzionali. Le nano-emulsioni sviluppate hanno mostrato un rapido inizio dell'azione del farmaco e un effetto prolungato, nonché una maggiore biodisponibilità del farmaco rispetto al prodotto convenzionale di mercato. di elevata efficacia terapeutica

Morsi et al. (2014) hanno preparato nanoemulsioni caricate con acetazolamide come segue: l'1% p / p di acetazolamide (ACZ) è stato sottoposto a ultrasuonizzazione con tensioattivo / co-surfattante / miscele di olio fino alla completa dissoluzione del farmaco, quindi alla fase acquosa contenente il 3% p / p di dimetilsolfossido (DMSO) è stato aggiunto a gocce per preparare nanoemulsioni contenenti una fase acquosa al 39% p / p, mentre per preparare nanoemulsioni al 59% di acqua è stata utilizzata una fase acquosa contenente il 20% di DMSO. DMSO è stato aggiunto al fine di prevenire qualsiasi precipitazione del farmaco dopo l'aggiunta della fase acquosa. Le nanoemulsioni sono state preparate con una dimensione media delle goccioline di 23,8-90,2 nm. Le nanoemulsioni preparate con un contenuto d'acqua più elevato del 59% hanno mostrato il più alto rilascio di farmaci.

L'acetazolamide nano-emulsionata è stata formulata con successo in forma di nanoemulsione che ha rivelato un'elevata efficacia terapeutica nel trattamento del glaucoma insieme ad un effetto prolungato.

Ultrasuoni ad alte prestazioni



Hielscher Ultrasonics offre sistemi ad ultrasuoni da omogeneizzatori di laboratorio compatti a soluzioni industriali chiavi in mano. Per produrre nanoemulsioni di alta qualità farmaceutica, un processo di emulsione affidabile è fondamentale. L'ampia varietà HiFicher di sonotrodi, celle di flusso e inserti come il MultiPhase Cavitator MPC48 consente al nostro cliente di impostare le condizioni di lavorazione ottimali per produrre emulsioni di dimensioni nanometriche a una qualità standardizzata, affidabile e coerente. Gli ultrasuonatori Hielscher sono dotati di software all'avanguardia per il funzionamento e il controllo, garantendo la produzione affidabile di farmaci standardizzati e integratori

Fatti da sapere

Estrazione ad ultrasuoni di composti attivi da piante

L'ultrasuono ad alta potenza è ampiamente utilizzato per isolare da sostanze fitochimiche (cioè flavonoidi, terpeni antiossidanti, ecc.) Dal materiale vegetale. La cavitazione ultrasonica perfora e rompe le pareti cellulari in modo tale che la materia intracellulare venga rilasciata nel solvente circostante. I grandi vantaggi della sonicazione sono il trattamento non termico e l'uso di solventi. L'estrazione ad ultrasuoni è un metodo meccanico non termico: ciò significa che i delicati prodotti fitochimici non vengono degradati dalle alte temperature. Per quanto riguarda i solventi, esiste un'ampia selezione che può essere utilizzata per l'estrazione. Solventi comuni comprendono acqua, etanolo, glicerina, oli vegetali (ad es. Olio d'oliva, oli MCT, olio di cocco), alcol di cereali (bevande alcoliche) o miscele di acqua etanolo tra altri solventi.

Effetto entourage

L'estrazione di una combinazione di diversi fitochimici da una pianta è nota per gli effetti più forti. La sinergia di vari composti vegetali è nota come entourage. Gli estratti vegetali interi combinano molteplici sostanze fitochimiche. Ad esempio, la cannabis contiene oltre 480 composti attivi. Un estratto di cannabis, che comprende CBD (cannabidiolo), CBG (cannabigerolo), CBN (cannabinolo), CBC (cannabichromene), terpeni e molti altri composti fenolici, è molto più efficace in quanto i composti vari funzionano sinergicamente. L'estrazione ad ultrasuoni è un metodo altamente efficiente per produrre un estratto a spettro completo di qualità superiore.

Letteratura / Riferimenti

- Ammar H. et al. (2009): Nanoemulsion come potenziale sistema di somministrazione oftalmica per la dorzolamide cloridrato. AAPS Pharm Sci Tech. Settembre 2009; 10 (3): 808.
- Dong D. et al. (2017): La nanoemulsione a base di oleato di sodio migliora l'assorbimento orale di crisina attraverso l'inibizione del metabolismo mediato da UGT. Mol. Farmaceutica, 2017, 14 (9). 2864-2874.
- Gunasekaran Th. et al. (2014): Nanotecnologie: uno strumento efficace per migliorare la biodisponibilità e la bioattività della fitomedicina. Asian Pac J Trop Biomed 2014; 4 (Suppl 1). S1-S7.
- Khani S. et al. (2016): Progettazione e valutazione del sistema di somministrazione di farmaci per la nanoemulsione orale di mebudipine, Drug Delivery, 23: 6, 2035-2043.
- Lu PS et al. (2018): Determinazione della biodisponibilità orale delle dispersioni di curcuminoidi e delle nanoemulsioni preparate da Curcuma longa Linnaeus. J Sci Food Agric 2018; 98: 51-63.

- Morsi NM et al. (2014): Nanoemulsione come nuovo sistema di rilascio oftalmico per acetazolamide. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Vol. 6, Numero 11, 2014.
- Tiwari SB et al (2006): formulazioni di nanoemulsione per una migliore somministrazione orale di farmaci poco solubili. NSTI-Nanotech 2006.