



چالش‌های توسعه صنعتی کردن و کنترل کیفیت در صنعت تولید نانوفرمولاسیون‌ها: روندهای جاری و چشم‌اندازهای آینده

دکتر منصوره نظری

دانشکده داروسازی دانشگاه UTA'45

دارویی (APIs) را فراهم می‌کنند و بدین ترتیب بسیاری از محدودیت‌های اشکال دارویی سنتی مانند کمبود حلالیت، تجزیه سریع و توزیع غیرهدفمند را برطرف می‌نمایند (۱). چالش‌های کلیدی در این زمینه شامل تفاوت‌های بین بیج‌های تولیدات، قابلیت تکرارپذیری فرآیند، انتخاب تجهیزات و اقدامات کنترل کیفیت سخت‌گیرانه است

چشم‌انداز دارویی با ورود نانوفرمولاسیون‌ها دچار تحولی بزرگ شده است، زیرا این فناوری امکانات جدیدی را برای دارورسانی، هدف‌گیری و اثربخشی درمانی فراهم کرده است. نانوفرمولاسیون‌ها، از جمله نانوذرات، لیپوزوم‌ها، نانومولسیون‌ها و نانوذرات لیپیدی جامد، امکان محصورسازی و آزادسازی کنترل‌شده مجموعه‌ای وسیع از مواد فعال

این نانوذرات عمدتاً برای افزایش حلالیت و دارورسانی داروهای کم‌حلال در آب مورد استفاده قرار می‌گیرند و چند محصول در حال حاضر برای استفاده بالینی تایید شده است (۳،۴).

۲. نانوکپسول‌ها

نانوکپسول‌ها سیستم‌های وزیکولی با ساختار هسته - غشاء هستند که در آن دارو در یک حفره قرار دارد و توسط غشاء پلیمر احاطه شده است. این نوع نانوفرمولاسیون‌ها برای حفاظت از مولکول‌های حساس در مقابل تجزیه و همچنین برای دستیابی به آزادسازی کنترل شده دارو بسیار مؤثر می‌باشند (۵).

۳. نانوذرات کروی (نانوپلات‌ها)

نانوپلات‌ها سیستم‌های ماتریسی هستند که در آن دارو به‌طور یکنواخت در سراسر شبکه پلیمر توزیع شده است. این سیستم‌ها عمدتاً برای آزادسازی کنترل شده و پایدار دارو، به ویژه در فرمولاسیون‌های موضعی و زیبایی کاربرد دارند (۶).

۴. نانواسپونژها

نانواسپونژها ذرات نانویی متخلخل، شبیه اسفنج هستند که قادر به محصورسازی هر دو نوع داروی هیدروفیل و هیدروفوب هستند. این نانوذرات باعث بهبود حلالیت و آزادسازی پایدار دارو می‌شوند و در داروسانی هدفمند، نویدبخش هستند (۷).

که همه باید برای تضمین ایمنی و اثربخشی محصولات نانو مورد توجه قرار گیرند. علاوه بر این، نبود چارچوب‌های قانونی مشخص و راهنمایی‌های هم‌سو برای نانوفرمولاسیون‌ها فرآیند اخذ تایید را پیچیده‌تر می‌کند و نیازمند شواهد قوی در مورد ایمنی و اثربخشی در مراحل مختلف توسعه است (۲). توسعه و بهینه‌سازی روش‌های تحلیلی برای کنترل کیفیت نیز اهمیت حیاتی دارد تا تضمین شود داروهای نانو مصرفی مطابق با استانداردها هستند و در طول عمر خود عملکرد موردنظر را حفظ می‌کنند. هدف این مرور ارایه تصویری جامع از روندها و چالش‌های فعلی در تولید صنعتی نانوفرمولاسیون‌ها، اما با تمرکز ویژه بر استراتژی‌های مقیاس‌پذیری و روش‌های کنترل کیفیت است.

انواع نانوفرمولاسیون‌ها

پیشرفت‌های اخیر در نانو تکنولوژی منجر به توسعه انواع متنوعی از نانوفرمولاسیون‌ها شده است که هر کدام ویژگی‌ها، ساختارها و کاربردهای دارویی منحصر به فرد خود را دارند. در ادامه، مهم‌ترین انواع نانوفرمولاسیون‌ها آورده شده است:

۱. نانوکریستال‌ها

نانوکریستال‌ها ذرات خالص دارو هستند که تا نانومتر کاهش یافته‌اند و اغلب با Surfactants یا پلیمرها تثبیت می‌شوند.

۵. حامل‌های لیپیدی نانو

سیستم‌های مبتنی بر لیپید شامل لیپوزوم‌ها، نانوذرات لیپیدی جامد (SLNs) و حامل‌های لیپیدی ساخت‌یافته نانویی (NLCS) می‌باشند. لیپوزوم‌ها و زیگول‌های کروی با غشاهای فسفولیپیدی هستند که برای داروهای هیدروفیل و هیدروفوب مناسب هستند. SLNs دارای هسته‌ای از لیپید جامد می‌باشند و توانایی آزادسازی کنترل‌شده و پایداری بهتر را دارند، در حالی که NLCS ترکیبی از لیپیدهای جامد و مایع هستند که بارگذاری داروی بالاتر و کاهش دفع دارو را ممکن می‌سازند (۸).

۶. نانوذرات پلیمری

نانوذرات پلیمری از پلیمرهای قابل تجزیه زیستی مانند PLGA یا کیتوزان ساخته شده‌اند و امکان دارورسانی کنترل‌شده و هدفمند دارو را فراهم می‌کنند. این نانوذرات به‌طور گسترده در تحقیقات برای آزادسازی طولانی‌مدت دارو، کاهش سمیت و بهبود شاخص درمانی مورد مطالعه قرار می‌گیرند (۹).

۷. میسل‌های پلیمری

میسل‌های پلیمری ساختارهای کولوئیدی خودسامان‌شونده هستند که از کوپلیمرهای آمفی‌فیلیک تشکیل شده‌اند و دارای هسته‌ای هیدروفوب و غشایی هیدروفیل هستند. این ساختارها برای حل کردن داروهای

هیدروفوب و هدفمند کردن دارورسانی کاربرد دارند (۱۰).

۸. دندریمرها

دندریمرها مولکول‌های ماکرومولکولی شاخه‌دار و درخت‌مانند با هسته مرکزی و گروه‌های سطحی عملکردی هستند، که ساختار منظم و دقیقی دارند. این ویژگی‌ها دارای کاربردهای متنوعی در دارورسانی و ژن‌رسانی می‌باشند (۱۱).

۹. نانوذرات مبتنی بر کربن

مواد نانویی بر پایه کربن شامل فولرن‌ها، نانولوله‌های کربن، گرافن اکسید و دانه‌های کوانتومی کربن هستند. این نانوذرات به دلیل ویژگی‌های مکانیکی منحصر به فردشان در دارورسانی، تصویربرداری، سنجش زیستی و مهندسی بافت کاربرد دارند (۱۲).

۱۰. نانوذرات فلزی

نانوذرات فلزی مانند طلا، نقره، اکسید آهن و اکسید روی در تحویل دارو، فعالیت ضد میکروبی، تصویربرداری و تشخیص‌ها به دلیل خواص نوری و فیزیکی شیمیایی خاصشان مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۳).

۱۱. نانوذرات نیمه‌هادی و سرامیکی

نانوذرات نیمه‌هادی (مثل نقاط کوانتومی)

مقیاس‌پذیری به‌طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۴).

ب) تزریق حلال

فرآیند: لیپیدها حل شده در اتانول یا اتر به فاز آبی تزریق می‌شوند و نانوحامل‌هایی مانند لیپوزوم‌ها یا نانوذرات لیپیدی را (LNPs) تشکیل می‌دهند.

کاربردها: LNPs برای واکسن‌های mRNA مانند فایزر - بیون‌تک، مدرنا. ❖ مزایا: ساده بودن و تولید سریع.

❖ چالش‌ها: نیاز به حذف حلال (۱۴).

ج) همگن‌سازی فشار بالا

فرآیند: مخلوط دارو - لیپید تحت فشار بالا از طریق کانال‌های باریک عبور می‌کنند تا نانوذرات (مثلاً نانوذرات لیپیدی جامد SLNs) تشکیل شوند.

کاربردها: تولید صنعتی نانوکریستال‌ها و فرمولاسیون‌های مبتنی بر لیپید.

مرجع: برای مقیاس‌پذیری تولید لیپوزوم‌ها و SLNs کلیدی است (۱۴).

۲. فناوری‌های پیشرفته تولید

الف) مخلوط‌سازی میکروفلوئیدیک

فرآیند: کنترل دقیق ناپایدارسازی نانو با استفاده از میکسرهای هیرن-بون تپنده، میکسرهای T-junction یا مویرگ‌های شیشه‌ای. امکان تولید پیوسته نانوذرات پلیمری، لیپیدی و غیرآلی فراهم می‌شود. **مزایا:** تکرارپذیری بالا، توزیع اندازه نازک و صنعتی‌سازی.

و نانوذرات سرامیکی (مانند سیلیکا و تیتانا) در تصویربرداری، تشخیص و همچنین به‌عنوان حامل در سیستم‌های پیشرفته دارورسانی به کار می‌روند.

فرایندهای تولید صنعتی نانوفرمولاسیون‌ها: آخرین توسعه‌ها و چالش‌ها (۲۰۲۰-۲۰۲۵)

تولید صنعتی نانوفرمولاسیون‌ها فرایندهای پیچیده‌ای هستند که باید تضمین کند مقیاس‌پذیری، تکرارپذیری و رعایت استانداردهای قانونی رعایت شود. در این مقاله، روش‌های جاری، چالش‌ها و نوآوری‌ها با استناد به منابع به‌روز شرح داده شده است:

۱. روش‌های مرسوم تولید

الف) هیدراتاسیون فیلم نازک (روش بنگهام)

فرآیند: لیپیدهای حل شده در حلال‌های آلی تبخیر می‌شوند تا فیلم نازکی تشکیل شود، سپس با بستر آبی هیدراته می‌گردد تا وزیکول‌های چندلایه (MLVs) ساخته شوند. کاهش اندازه بعدی (مثلاً از طریق اکستروژن کردن یا سونیکاسیون) تولید لیپوزوم‌های تک‌لایه می‌کند.

کاربردها: لیپوزوم‌ها برای واکسن‌ها (مثلاً واکسن‌های mRNA کروناویروس) و درمان‌های سرطانی کاربرد دارند.

چالش‌ها: کارایی کم در محصورسازی، تغییرات بین تولیدات و باقی‌مانده‌های حلال آلی. **مرجع:** تزریق حلال و هیدراتاسیون فیلم نازک هنوز هم به دلیل محدودیت‌های

کاربردها: نانوذرات mRNA-LNP، میسل‌های پلیمری و نانوکریستال‌ها.

مرجع: میکروفلوئیدیک چالش‌های صنعتی سازی در تولید نانومحور را برطرف می‌کند (۱۵).

ب) خشک کن با اسپری

فرآیند: تبدیل سوسپانسیون نانوذرات به پودر خشک برای بهبود پایداری و عمر مفید محصول.

کاربردها: داروهای نانویی استنشاقی و دوزهای خوراکی جامد.

چالش‌ها: خطر تخریب حرارتی، نیاز به بهینه‌سازی نازل و نرخ تغذیه (۱۶).

ج) فناوری فاز فوق فشرده

فرآیند: استفاده از CO₂ فوق فشرده برای حل کردن لیپیدها یا پلیمرها و سپس، کاهش سریع فشار برای تشکیل نانوذرات. **مزایا:** بدون حلال، دوست‌دار محیط زیست و با قابلیت تولید صنعتی.

کاربردها: نانوذرات پروتئینی و فرمولاسیون‌های استنشاقی.

روش‌های تحلیلی برای کنترل کیفیت نانوفرمولاسیون‌ها

نانوفرمولاسیون‌ها نیازمند شناسایی دقیق و منظم هستند تا ایمنی، اثربخشی و تطابق با استانداردهای مقرراتی تضمین شود. به این دلیل مروری جامع بر روش‌های تحلیلی مورد استفاده برای ارزیابی ویژگی‌های کلیدی کیفیت [COAs] مانند اندازه

ذرات، پتانسیل زتا، بارگذاری دارو، کارایی کپسوله‌سازی و پایداری ارائه شده است.

۱. اندازه ذرات و توزیع آن‌ها

الف) پراکندگی نور دینامیکی (DLS)

❖ **اصل کار:** روشی فیزیکی است که برای تعیین توزیع ذرات موجود در محلول‌ها و سوسپانسیون استفاده می‌شود که از طریق نوسانات پراکندگی نوری ناشی از حرکت براونی اندازه‌گیری می‌گردد.

❖ **کاربرد:** تعیین توزیع اندازه و شاخص چندتایی‌پذیری [PDI] در مخلوط‌های مایع.

❖ **مزایا:** سریع، غیرتخریب‌کننده، نیاز به حداقل آماده‌سازی نمونه.

ب) محدودیت‌ها:

❖ **فرض بر** کروی بودن ذرات، برای نمونه‌های پلی‌دیسپرس / تجمع‌یافته دقت کمتری دارند.

❖ **محدود** به ذرات کوچک‌تر از ۵ میکرومتر، حساس به گرد و غبار و آلودگی‌ها.

ب) میکروسکوپ ترانس الکترونی عبوری سرمازا (Cryo-TEM)

❖ **اصل کار:** تصویربرداری مستقیم نانوذرات در یخ منجمد شده برای حفظ ساختار بومی.

❖ **کاربرد:** مشاهده اندازه، مورفولوژی، لاملاریتی (مثل لیپوزوم‌ها).

❖ **مزایا:** رزولوشن بالا (تقریباً ۰/۲ نانومتر)؛ مناسب برای نمونه‌های پیچیده.

❖ **محدودیت‌ها:** نیازمند تخصص، زمان‌بر بودن مراحل آماده‌سازی نمونه.

- ❖ **کاربرد:** اندازه‌گیری درصد بارگذاری دارو و کارایی کپسوله‌سازی.
- ❖ **مزایا:** حساسیت و ویژگی بالا.
- ❖ **محدودیت‌ها:** نیازمند اعتبارسنجی روش، زمان بر.
- (ب) **طیف‌سنجی UV-Vis**
- ❖ **اصل کار:** اندازه‌گیری غلظت دارو بر اساس جذب نوری.
- ❖ **کاربرد:** جدا کردن داروی آزاد با سانتیفریوژ یا اولترافیلتراسیون.
- ❖ **مزایا:** سریع، اقتصادی.
- ❖ **محدودیت‌ها:** تداخل مواد کمکی.

۴. آزادسازی دارو در آزمایش‌های درون کشتگاهی (الف) روش کیف دیالیز

- ❖ **اصل کار:** انتشار دارو از طریق غشا نیمه‌نفوذپذیر به محیط آزادسازی.
- ❖ **کاربرد:** شبیه‌سازی پروفایل‌های آزادسازی مداوم (مثلاً ۸۰ درصد در ۲۴ ساعت).
- ❖ **مزایا:** ساده، شرایط فیزیولوژیکی شبیه‌سازی می‌کند.
- ❖ **محدودیت‌ها:** اثرات جذب غشا.
- (ب) **سلول‌های نفوذی فرانس**
- ❖ **اصل کار:** اندازه‌گیری نفوذ دارو از طریق غشاهای مصنوعی.
- ❖ **کاربرد:** ارزیابی دینامیک آزادسازی برای فرمولاسیون‌های موضعی.
- ❖ **مزایا:** تکرارپذیر، مناسب داروهای کم حلال.
- ❖ **محدودیت‌ها:** نیازمند حجم نمونه بزرگ.

(ج) فوق‌سانتریفوژ تحلیلی (AUC)

- ❖ **اصل کار:** تحلیل سرعت رسوب‌گذاری تحت نیروی گریز از مرکز.
- ❖ **کاربرد:** اندازه‌ذرات و چگالی را اندازه می‌گیرد.
- ❖ **مزایا:** نیاز به استاندارد کالیبراسیون ندارد، مناسب برای ذرات چگال.
- ❖ **محدودیت‌ها:** ظرفیت پایین، تجهیزات گران.
- (د) **تحلیل ردیابی ذرات (NTA)**
- ❖ **اصل کار:** ردیابی حرکت براونی ذرات منفرد از طریق پراکندگی نور.
- ❖ **کاربرد:** کمیت‌سنجی توزیع اندازه و غلظت.
- ❖ **مزایا:** مناسب برای نمونه‌های پلی‌دیسپرس، حجم نمونه کم.
- ❖ **محدودیت‌ها:** محدود به مخلوط‌های رقیق.

۲. پتانسیل زتا

(الف) پراکندگی نوری الکتروفورتی (ELS)

- ❖ **اصل کار:** اندازه‌گیری حرکت ذرات در میدان الکتریکی از طریق شیفت داپلر.
- ❖ **کاربرد:** تعیین بار سطحی [پتانسیل زتا] برای پیش‌بینی پایداری colloidal.
- ❖ **مزایا:** سریع، قابل استفاده در حلال‌های قطبی (مثل آب، کلروفرم).
- ❖ **محدودیت‌ها:** حساس به غلظت یون‌ها، نیازمند کالیبراسیون.

۳. بارگذاری دارو و کارایی کپسوله‌سازی

(الف) کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC)

- ❖ **اصل کار:** جدا کردن و کمی‌سازی داروی آزاد و داروی کپسوله شده.

۵. آزمایش‌های پایداری

الف) آزمایش‌های پایداری accelerated

❖ اصل کار: قرار دادن نمونه‌ها در دما و رطوبت بالا (مثلاً 40°C / ۷۵ درصد RH).
 ❖ کاربرد: پیش‌بینی عمر مفید و مسیرهای تخریب.

❖ پارامترهای کنترل‌شده: اندازه ذرات، محتوای دارو، pH.

ب) کارماکز دیسکینینگ (DSC)

❖ اصل کار: اندازه‌گیری انتقال‌های حرارتی (مثل ذوب، کریستالیزاسیون).
 ❖ کاربرد: شناسایی تغییرات فیزیکی و پلی‌مورفی.

❖ مزایا: شناسایی تغییرات پلی‌مورفیک.

❖ محدودیت‌ها: نیازمند مواد کریستالی.

۶. شیمی سطح و خلوص

الف) طیف‌سنجی تبدیل فوریه طیفی (FTIR)

❖ اصل کار: شناسایی گروه‌های عاملی با جذب امواج مادون قرمز.
 ❖ کاربرد: تایید اصلاحات سطحی (مثل PEGylation).

❖ مزایا: غیرقابل تخریب، نیاز به حداقل آماده‌سازی نمونه.

❖ محدودیت‌ها: تنها تحلیل سطحی.

ب) طیف‌سنجی فوتوالکترون اشعه ایکس (XPS)

❖ اصل کار: تحلیل ترکیب عنصری و حالت‌های شیمیایی سطح.

❖ کاربرد: بررسی صحت پوشش‌دهی (مثل نانوذرات طلائی).

❖ مزایا: تحلیل کمی سطحی (تقریباً ۱۰ نانومتر عمق).

❖ محدودیت‌ها: نیازمند خلاء بالا.

۷. حلال‌های باقی‌مانده و آلودگی‌ها

الف) کروماتوگرافی گازی (GC)

❖ اصل کار: جدا کردن ترکیبات فرار به وسیله تبخیر.

❖ کاربرد: اندازه‌گیری حلال‌های باقی‌مانده (مثل کلروفرم).

❖ مزایا: حساسیت بالا (ppm).

❖ محدودیت‌ها: محدود به مواد فرار.

ب) طیف‌سنجی جرمی با پلاسمای جفت‌شده القایی (ICP-MS)

❖ اصل کار: شناسایی آلودگی‌های فلزی از طریق پلاسمای یونیزه.

❖ کاربرد: اندازه‌گیری آلودگی‌های عنصری (مثل طلا، نقره).

❖ مزایا: حساسیت فوق‌پایین (ppb).

❖ محدودیت‌ها: تجهیزات گران.

ملاحظات مقرراتی

❖ راهنمایی‌های EMA/FDA: نیازمند مستندسازی COAS، اعتبارسنجی فرآیند و داده‌های پایداری.

❖ هم‌سویی ICH Q2[R1]: برای اعتبارسنجی روش‌های تحلیلی.

❖ مورد مطالعاتی DLS و Cryo-TEM: در تعیین ویژگی‌های نانوذرات لپیدی در واکنش‌های mRNA الزامی است.

بهره‌وری تولید نانوفرمولاسیون‌ها را افزایش می‌دهد.

ب) نانسازمان سبز

تمرکز بر روش‌های بدون حلال و پایدار، مانند فناوری فاز فوق‌بحرانی، برای کاهش تأثیرات زیست‌محیطی.

ج) بهینه‌سازی مبتنی بر هوش مصنوعی

ادغام هوش مصنوعی و یادگیری ماشین در توسعه فرآیند برای بهینه‌سازی پارامترها و پیش‌بینی نتایج، باعث افزایش مقیاس‌پذیری و قابلیت تکرار می‌شود.

مطالعات موردی

۱. Doxil® (لیپوزومال داوروبیسین):

درس‌هایی در مقیاس‌سازی لیپوزوم‌ها
❖ چالش‌ها: تضمین تکرارپذیری، حفظ اندازه و کارایی کپسوله‌سازی، جلوگیری از کریستالیزاسیون دارو.

❖ راهکارها: استفاده از میکروفلوئیدیک، بهینه‌سازی فرآیند، مدل‌سازی رایانه‌ای.

❖ نتیجه: تولید مقیاس بزرگ با کنترل کیفیت، راه را برای تولید صنعتی و اطمینان‌پذیری بالینی هموار کرد.

۲. تولید صنعتی نانوذرات PLGA با

سونیکاسیون درون‌خطی

❖ راه‌حل: توسعه فرآیند سونیکاسیون پیوسته، با کنترل توزیع اندازه.

❖ نتیجه: دستیابی به کارایی‌های بالا در کپسوله‌سازی و نرخ تولید، سازگار با استانداردهای GMP.

چالش‌های اصلی در تولید صنعتی نانوفرمولاسیون‌ها

الف) مقیاس‌پذیری

افزایش مقیاس از آزمایشگاهی به صنعتی ممکن است ویژگی‌های کلیدی مانند اندازه ذرات و بارگذاری دارو را تغییر دهد. فناوری‌های فرآیندی مانند فناوری‌های تحلیل فرآیند (PAT)، شامل ابزارهای نظارتی آنی مانند طیف‌سنجی موج تراکم فوتون و القای نیروی نوری (OFZi) در حال کمک به حل این چالش‌ها هستند.

ب) کنترل کیفیت

ثبات در اندازه ذرات، شاخص پلی‌دیسپرسیتی (PDI)، پتانسیل زتا و بارگذاری دارو بسیار حیاتی است. تکنیک‌های تحلیلی مانند DLS و TEM به‌طور روتین برای ارزیابی کیفیت استفاده می‌شوند.

ج) تطابق مقرراتی

سازمان‌های مقرراتی مانند EMA و FDA نیازمند مستندسازی قوی فرآیندهای تولید، کنترل کیفیت و سازگاری دسته‌ای هستند. تجربه ساخت داروی لیپوزومایی Doxil® نشان داد که کنترل دقیق فرآیند برای جلوگیری از مشکلاتی مانند کریستالیزاسیون ضروری است.

روندهای نوظهور (۲۰۲۰-۲۰۲۵)

الف) تولید پیوسته

فرآیندهای پیوسته با استفاده از سیستم‌های میکروفلوئیدیک، نوسانات دسته‌ای را کاهش و

۳. لیپوزوم ASD-005

❖ روش‌ها: مقایسه روش‌های مختلف ساخت لیپوزوم و بهینه‌سازی برای رسیدن به محصول پایدار و مقیاس‌پذیر.

۴. مونتاژ خودجمع‌شونده نانوذرات LNP برای واکسن‌های mRNA

❖ چالش: کنترل دقیق اندازه ذرات.

❖ راه‌حل: استفاده از میکروفلوئیدیک و مدل‌سازی CFD.

❖ نتیجه: تولید مقیاس‌پذیر و مطابق با GMP.

۵. مونتاژ لایه‌به‌لایه نانوذرات برای درمان سرطان

❖ نوآوری: سیستم میکروفلوئیدیک خودکار.

❖ کاربرد بالینی: تولید سریع، اثربخشی مشابه روش‌های سنتی، با قابلیت تولید انبوه و تکرارپذیری.

چالش‌های جدید در مقیاس‌گذاری نانوفرمولاسیون‌ها (۲۰۲۰-۲۰۲۴)

❖ تغییرات فیزیکوشیمیایی و ساختاری

❖ تغییرات در خصوصیات فیزیکوشیمیایی

در فرآیند مقیاس‌پذیری

❖ ناپایداری، ناپایداری در حین فرآیند، کریستالیزاسیون و ناپایداری‌های ساختاری.

❖ نوسانات دسته‌ای و تکرارپذیری

❖ کنترل دقیق پارامترهای فرآیند و استفاده از فناوری‌های نوین مانند میکروفلوئیدیک و CO₂ فوق‌بحرانی.

❖ چالش‌های مقرراتی و کنترل کیفیت

❖ نبود استانداردهای هماهنگ، مشکلات

در شناسایی و کنترل COAs، نگرانی‌های ایمنی و سمیت و نیاز به مستندسازی دقیق.

❖ طبقه‌بندی و محصولات مرزی

❖ تعیین مرز بین دارو و دستگاه،

محصولات ترکیبی و نیاز به قوانین خاص.

❖ طراحی آزمایش‌های بالینی و اثبات ایمنی

❖ نیاز به داده‌های بلندمدت و طراحی

آزمایش‌های نوآورانه.

❖ تفاوت‌های جهانی در استانداردها و

رویکردهای مقرراتی.

در مجموع، توسعه و مقیاس‌سازی نانوفرمولاسیون‌ها نیازمند همکاری نزدیک بین محققان، صنعت و نهادهای نظارتی است تا بتوان به استانداردهای جهانی و تولیدات مطمئن دست یافت.

1. Dejeu IL. Innovative approaches to enhancing the biomedical properties of liposomes. *Pharmaceutics* 2024; 16(12): 1525.
2. Fattahi MR. Clinical insights into nanomedicine and biosafety: advanced therapeutic approaches for common urological cancers. *Front Oncology* 2024; 14: 1438297.
3. Desai N. Nanoparticle Therapeutics in Clinical Perspective: Classification, Marketed Products, and Regulatory Landscape. *Nano Micro Small* 2025;21: 2502315.
4. SIVANATHAN G. PHARMACEUTICAL NANOCRYSTALS: AN EXTENSIVE OVERVIEW. *Int J App Pharm* 2024;16(6): 1-9.
5. Keerikkadu M. An Overview on Lipid Nanocapsules: Exploring the Role in Precision Cancer Treatment and Lymphatic Drug Distribution. *Adv Pharmaceut Bull* 2025; 15(2): 248.
6. Kshirsagar SD. Emerging ZnO semiconductors for photocatalytic CO₂ reduction to methanol. *Nano Micro Small* 2024; 20(50): 2407318.
7. Garg A. Nanosponge: A promising and intriguing strategy in medical and pharmaceutical Science. *Heliyon* 2024; 10(1):1-19.
8. Fathi F. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) for the delivery of bioactives sourced from plants: part I—composition and production methods. *Exp Opin Drug Deliver* 2024; 21(10): 1479-1490.
9. Pourmadadi M. Polymeric and non-polymeric oxaliplatin nanomedicine for cancer therapy: A comprehensive review. *Europ Polymer J* 2024; 208: 112870.
10. Jain A. Bhardwaj K. Bansal M. Polymeric micelles as drug delivery system: recent advances, approaches, applications and patents. *Curr Drug Saf* 2024; 19(2): 163-171.
11. Tomalia DA. Dendrimers, dendrons, and the dendritic state: Reflection on the last decade with expected new roles in pharma, medicine, and the life sciences. *Pharmaceutics* 2024; 16(12): 1530.
12. Prasad R. Biomimetic ghost nanomedicine-based optotheranostics for cancer. *Nano Letters* 2024; 24(27): 8217-8231.
13. Patel J. From nature to nanomedicine: bioengineered metallic nanoparticles bridge the gap for medical applications. *Discover Nano* 2024; 19(1): 85.
14. Basak S. Das TK. Liposome-based drug delivery systems: from laboratory research to industrial production—instruments and challenges. *Chem Engineer* 2025; 9(3): 56.
15. Naghib SM. Mohammad-Jafari K. Microfluidics-mediated liposomal nanoparticles for cancer therapy: recent developments on advanced devices and technologies. *Curr Top Medicin Chem* 2024; 24(14): 1185-1211.
16. Riccardi D. Baldino L. Reverchon E. Liposomes, transfersomes and niosomes: Production methods and their applications in the vaccinal field. *J Translation Med* 2024; 22(1): 339.