انقلاب فناوری صنعت تراشه در صنعت دارو؛

طراحی در چند نانومتر

از یک فناوری صنعتی تا قراردادهای میلیاردی

چه اتفاقی می‌افتد اگر بتوان یک داروی تزریقی را بدون تغییر در ساختار مولکولی آن، تنها با افزودن پوششی به ضخامت چند ده نانومتر، به فرآورده‌ای طولانی‌اثر تبدیل کرد؟ آیا ممکن است فناوری‌ای که سال‌ها برای ساخت تراشه‌های الکترونیکی و قطعات نیمه‌رسانا به‌کار گرفته شده، راه‌حلی برای یکی از چالش‌های مهم فرمولاسیون داروهای تزریقی باشد؟

این پرسش‌ها دیگر صرفاً موضوع تحقیقات دانشگاهی نیستند. در دسامبر ۲۰۲۵، شرکت داروسازی Moderna قراردادی با شرکت سوئدی Nanexa برای توسعه فرآورده‌های مبتنی بر فناوری PharmaShell منعقد کرد؛ قراردادی که شامل ۳ میلیون دلار پرداخت اولیه و تا ۵۰۰ میلیون دلار پرداخت‌های احتمالی وابسته به تحقق مراحل توسعه و تجاری‌سازی بود. در سپتامبر ۲۰۲۶ نیز Novo Nordisk، یکی از بازیگران اصلی بازار جهانی درمان دیابت و چاقی، قراردادی با ارزش بالقوه تا ۱/۱۶۵ میلیارد یورو با Nanexa امضا کرد. این همکاری، توسعه حداکثر پنج برنامه دارویی با هدف دستیابی به فواصل تزریق ماهانه و سه‌ماهه را در بر می‌گیرد.

البته ارقام اعلام‌شده ارزش بالقوه قراردادها هستند و نباید با درآمد تحقق‌یافته یا سرمایه‌گذاری نقدی قطعی یکسان تلقی شوند. بااین‌حال، ورود شرکت‌هایی در این مقیاس به همکاری‌های فناورانه نشان می‌دهد که مسئله افزایش فاصله میان تزریق‌ها، به یکی از محورهای مهم رقابت در توسعه نسل آینده داروها تبدیل شده است.

اما چه چیزی در یک پوشش نانومتری وجود دارد که چنین توجهی را برانگیخته است؟

مسئله‌ای قدیمی با پاسخی متفاوت

توسعه فرآورده‌های تزریقی طولانی‌اثر یا Long-Acting Injectables، سال‌هاست یکی از حوزه‌های مهم پژوهش و نوآوری در صنعت داروسازی محسوب می‌شود. هدف اصلی این فرآورده‌ها، کاهش دفعات تجویز دارو، کنترل غلظت پلاسمایی و در برخی شرایط، بهبود

پایبندی بیماران به درمان است. روش‌های متداول برای دستیابی به این هدف شامل استفاده از میکروسفرهای پلیمری، ایمپلنت‌ها، سوسپانسیون‌های دارویی کم‌محلول و سامانه‌های مختلف دپو هستند. در میان این روش‌ها، پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیری مانند پلی‌لاکتیک‌کوگلیکولیک اسید (PLGA) جایگاهی مهم دارند.

با وجود موفقیت تجاری برخی از این سامانه‌ها، طراحی آن‌ها با محدودیت‌هایی همراه است. مقدار قابل‌توجه حامل پلیمری می‌تواند ظرفیت بارگذاری دارو را کاهش دهد و حجم فرآورده تزریقی را افزایش دهد. همچنین کنترل آزادسازی اولیه ناگهانی دارو (Burst Release)، تغییرات سرعت آزادسازی در طول زمان و حفظ پایداری مواد مؤثره حساس، از چالش‌های شناخته‌شده در توسعه برخی فرمولاسیون‌های دپو به‌شمار می‌روند.

البته این محدودیت‌ها در تمام سامانه‌های پلیمری به یک اندازه وجود ندارند و فناوری‌های تجاری موفق متعددی بر همین پایه توسعه یافته‌اند. در چنین شرایطی، پرسشی تازه مطرح می‌شود: آیا برای کنترل آزادسازی دارو، الزاماً باید ذرات دارویی را در حجمی قابل‌توجه از یک ماتریس پلیمری محصور کرد؟ یا می‌توان به‌جای مهندسی کل حجم فرمولاسیون، تنها سطح ذرات دارویی را مهندسی کرد؟

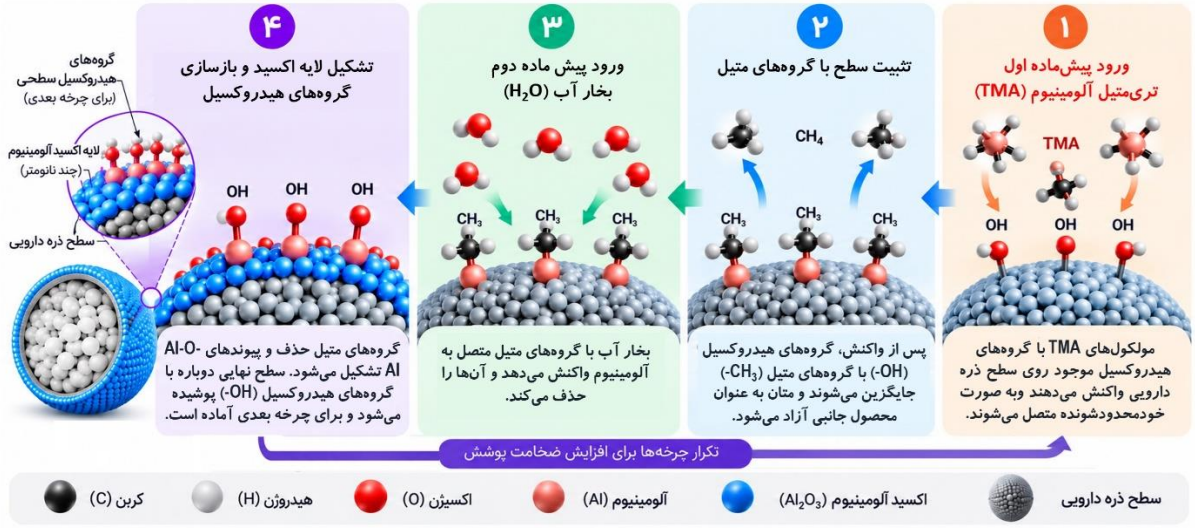
لایه‌نشانی اتمی؛ فناوری‌ای از دنیای نیمه‌رساناها

یکی از پاسخ‌های نوظهور به این پرسش، استفاده از فناوری لایه‌نشانی اتمی یا Atomic Layer Deposition (ALD)است. ALD روشی برای ایجاد پوشش‌های بسیار نازک و یکنواخت بر سطح مواد است که توسعه صنعتی آن ارتباط نزدیکی با صنایع الکترونیک و نیمه‌رسانا دارد. در این فناوری، لایه موردنظر از طریق واکنش‌های شیمیایی متوالی و خودمحدودشونده روی سطح تشکیل می‌شود.

برخلاف بسیاری از روش‌های پوشش‌دهی متداول، در ALD می‌توان رشد لایه را با دقت بسیار بالا کنترل کرد. این ویژگی به‌ویژه زمانی اهمیت پیدا می‌کند که هدف، ایجاد پوششی با ضخامت چند نانومتر روی ذراتی با ابعاد میکرومتری باشد.

برای درک بهتر مکانیسم، می‌توان فرآیند کلاسیک تشکیل اکسید آلومینیوم با استفاده از تری‌متیل‌آلومینیوم (TMA) و آب را در نظر گرفت. در مرحله نخست، TMA با گروه‌های واکنش‌پذیر سطح تماس پیدا می‌کند و از طریق واکنش سطحی، گونه‌های حاوی آلومینیوم را روی آن تثبیت می‌کند. سپس پیش‌ماده اضافی و محصولات جانبی از محیط خارج می‌شوند.

در مرحله بعد، بخار آب وارد سیستم شده و با گروه‌های باقی‌مانده واکنش می‌دهد تا سطح برای چرخه بعدی آماده شود.



تکرار این چرخه‌ها امکان رشد تدریجی یک پوشش نازک اکسیدی را فراهم می‌کند. در شرایط مناسب، ضخامت لایه با تعداد چرخه‌های ALD قابل‌کنترل است.

اما انتقال این فناوری از سطح ویفرهای سیلیکونی به ذرات دارویی، به‌مراتب پیچیده‌تر از آن چیزی است که در نگاه نخست به نظر می‌رسد. سطح یک ماده مؤثره دارویی الزاماً رفتار شیمیایی سطح سیلیکون را ندارد. گروه‌های عاملی، ساختار بلوری، رطوبت، پایداری حرارتی و حساسیت مولکول به واکنشگرها می‌توانند بر تشکیل لایه اولیه و کیفیت پوشش اثر بگذارند. در مورد پپتیدها و سایر مواد حساس، حفظ ساختار و فعالیت دارویی طی فرآیند پوشش‌دهی اهمیتی ویژه دارد. بنابراین، موفقیت این رویکرد تنها به توانایی ساخت یک پوشش نازک وابسته نیست؛ بلکه مستلزم طراحی فرآیندی است که هم پوشش یکنواخت ایجاد کند و هم ویژگی‌های ماده مؤثره را حفظ کند.

PharmaShell؛ وقتی خود ذره دارویی به مخزن آزادسازی تبدیل می‌شود!

شرکت سوئدی Nanexa با توسعه پلتفرم PharmaShell تلاش کرده است اصول ALD را به یک سامانه دارورسانی طولانی‌اثر تبدیل کند. در این رویکرد، ذرات ماده مؤثره دارویی، معمولاً در مقیاس چند میکرومتر، با پوششی معدنی و بسیار نازک احاطه می‌شوند. ضخامت پوشش‌های گزارش‌شده برای این فناوری در محدوده تقریبی ۱۰ تا ۵۰ نانومتر قرار دارد.

تفاوت اساسی این سامانه با بسیاری از میکروسفرهای پلیمری در آن است که بخش عمده ذره را خود ماده مؤثره تشکیل می‌دهد و پوشش، سهم نسبتاً کوچکی از جرم نهایی دارد. این ویژگی می‌تواند ظرفیت بارگذاری دارو را افزایش دهد و برای داروهایی که به دوزهای نسبتاً بالا نیاز دارند، امکان کاهش حجم تزریق را فراهم کند. بااین‌حال، مزیت واقعی از نظر حجم تزریق باید برای هر ماده مؤثره و در مقایسه با فرمولاسیون مرجع ارزیابی شود.

در PharmaShell، هدف آن است که پوشش معدنی در محیط فیزیولوژیک با سرعتی کنترل‌شده تغییر کند یا حل شود و به‌تدریج امکان خروج دارو از هسته ذره را فراهم آورد. به بیان ساده، به‌جای آنکه دارو درون یک ماتریس حجیم پلیمری پراکنده شود، خود ذره دارویی به مخزن آزادسازی تبدیل می‌شود و پوسته نانومتری نقش تنظیم‌کننده خروج دارو را بر عهده می‌گیرد. این تغییر در معماری فرمولاسیون، یکی از مهم‌ترین وجوه تمایز فناوری محسوب می‌شود.

چرا دارو در سرنگ پایدار می‌ماند، اما پس از تزریق آزاد می‌شود؟

یکی از جذاب‌ترین پرسش‌های فرمولاسیونی درباره این سامانه، تفاوت رفتار آن در زمان نگهداری و پس از تزریق است. در یک فرمولاسیون تزریقی آماده مصرف، آزادسازی قابل‌توجه دارو پیش از تجویز مطلوب نیست. در مقابل، پس از تزریق باید شرایطی فراهم شود که دارو به‌تدریج از ذرات خارج شود. Nanexa برای فرمولاسیون سماگلوتاید پوشش‌داده‌شده، توسعه یک سوسپانسیون غیرآبی را گزارش کرده است. انتخاب حامل غیرآبی می‌تواند تماس ذرات با آب و در نتیجه فرآیندهای وابسته به آب‌پوشی، انحلال یا تغییر نفوذپذیری پوسته را در زمان نگهداری محدود کند.

پس از تزریق زیرجلدی، ذرات با محیط آبی مایع بین‌بافتی مواجه می‌شوند. در این شرایط، بسته به ترکیب و ریزساختار پوشش، امکان آب‌پوشی، تغییر تدریجی نفوذپذیری یا انحلال پوسته فراهم می‌شود. سپس داروی موجود در هسته می‌تواند حل شده و به‌تدریج به محیط اطراف منتقل شود. بنابراین، اختلاف رفتار فرمولاسیون پیش و پس از تزریق را نباید به یک سازوکار فعال‌سازی ناگهانی نسبت داد؛ بلکه این تفاوت می‌تواند حاصل طراحی هم‌زمان ترکیب حامل، ویژگی‌های هسته دارویی و رفتار پوسته در محیط فیزیولوژیک باشد.

از سوی دیگر، صرف افزایش ضخامت پوشش الزاماً به معنای افزایش متناسب مدت آزادسازی نیست. جنس پوشش، یکنواختی آن، وجود نقص‌های ساختاری، سطح ویژه ذرات و سرعت تغییر پوسته در محیط آبی نیز در تعیین پروفایل آزادسازی نقش دارند. جزئیات

کامل شیمی اختصاصی PharmaShell و شرایط عملیاتی آن به‌صورت عمومی منتشر نشده است؛ ازاین‌رو، واکنش کلاسیک TMA و آب را باید نمونه‌ای برای توضیح اصول ALD دانست، نه لزوماً فرایند دقیق مورد استفاده در تمام فرمولاسیون‌های Nanexa.

سماگلوتاید ماهانه؛ وعده‌ای جذاب، اما هنوز در مسیر اثبات

یکی از مهم‌ترین کاربردهای در دست توسعه این فناوری، فرمولاسیون طولانی‌اثر سماگلوتاید است؛ دارویی که شکل تزریقی رایج آن برای درمان دیابت نوع دو و مدیریت وزن، به‌صورت هفتگی تجویز می‌شود. تبدیل یک فرآورده هفتگی به فرمولاسیون ماهانه، در صورت حفظ اثربخشی و ایمنی، می‌تواند تعداد تزریق‌های سالانه را از حدود ۵۲ نوبت به ۱۲ نوبت کاهش دهد.

در مطالعات پیش‌بالینی گزارش‌شده توسط Nanexa، اصلاح ترکیب و ضخامت پوشش موجب کاهش آزادسازی اولیه سریع دارو شده است. در یک مقایسه، فرمولاسیون قدیمی‌تر حدود ۵۰ درصد محتوای دارویی را طی هفته نخست آزاد می‌کرد؛ درحالی‌که در فرمولاسیون بهینه‌شده، آزادسازی حدود ۵۰ درصد دارو طی دو هفته نخست گزارش شد. همچنین شبیه‌سازی‌های فارماکوکینتیکی مبتنی بر داده‌های پیش‌بالینی، امکان دستیابی به نوسانات نسبتاً محدود غلظت پلاسمایی در رژیم‌های ماهانه و سه‌ماهه را مطرح کرده‌اند.

بااین‌حال، باید میان سه سطح از شواهد تمایز قائل شد: آزادسازی در شرایط آزمایشگاهی، رفتار فارماکوکینتیکی در مدل حیوانی و اثبات عملکرد درمانی در انسان. نتایج پیش‌بالینی و شبیه‌سازی‌های انسانی، هرچند برای انتخاب مسیر توسعه ارزشمندند، به‌تنهایی اثبات نمی‌کنند که فرمولاسیون ماهانه یا سه‌ماهه سماگلوتاید در بیماران، اثربخشی و ایمنی مشابه یا بهتری نسبت به فرآورده‌های موجود خواهد داشت.

در مقابل، این پلتفرم پیش‌تر یک گام مهم در ارزیابی انسانی برداشته است. در مطالعه فاز یک فرمولاسیون پوشش‌داده‌شده لیراگلوتاید، مواجهه دارویی پس از یک نوبت تزریق تا روز ۳۶ گزارش شد. این یافته، شاهدی اولیه بر امکان دستیابی به آزادسازی طولانی‌مدت در انسان است؛ هرچند نباید آن را با اثبات موفقیت بالینی سماگلوتاید ماهانه یکسان دانست.

چالش اصلی، تنها کنترل آزادسازی نیست

هرچند کنترل ضخامت پوشش در مقیاس نانومتری از نظر فنی جذاب است، تبدیل این فناوری به یک محصول تزریقی تجاری با پرسش‌هایی مهم همراه خواهد بود.

نخستین مسئله، یکنواختی پوشش روی تعداد بسیار زیادی ذره دارویی است. در مقیاس آزمایشگاهی، کنترل شرایط فرایند نسبتاً آسان‌تر است؛ اما در تولید صنعتی، توزیع اندازه ذرات، تجمع آن‌ها، انتقال جرم پیش‌ماده‌ها و دسترسی یکنواخت واکنشگرها به سطوح، می‌توانند بر کیفیت محصول اثر بگذارند.

موضوع دوم، کنترل ویژگی‌های کیفی بحرانی فرآورده است. برای چنین سامانه‌ای، علاوه بر آزمون مقدار ماده مؤثره و ناخالصی‌ها، ویژگی‌هایی مانند ضخامت و پیوستگی پوشش، توزیع اندازه ذرات، پروفایل آزادسازی، قابلیت تزریق و پایداری سوسپانسیون اهمیت پیدا می‌کنند.

چالش سوم به ایمنی بلندمدت مربوط است. اگر پوشش معدنی در محیط بدن به‌تدریج تغییر کند یا حل شود، شناخت محصولات حاصل، مسیر پاک‌سازی آن‌ها، تحمل موضعی در محل تزریق و پیامدهای تجویز مکرر ضروری خواهد بود.

در این زمینه، کم بودن جرم پوشش نسبت به جرم دارو به‌تنهایی برای اثبات ایمنی کافی نیست. ارزیابی ایمنی باید بر اساس ترکیب واقعی پوشش، مقدار مواجهه، مسیر تجویز و داده‌های سم‌شناسی و بالینی انجام شود. در نهایت، توسعه یک فرمولاسیون طولانی‌اثر موفق تنها به دستیابی به پروفایل آزادسازی مناسب محدود نمی‌شود. سازگاری با سرنگ‌های ازپیش‌پرشده یا اتوانژکتورها، قابلیت تولید تحت الزامات GMP، پایداری در دوره نگهداری و تکرارپذیری عملکرد میان بچ‌های تولیدی، همگی در امکان ورود محصول به بازار نقش تعیین‌کننده دارند.

آیا پوشش‌های معدنی جایگزین پلیمرها می‌شوند؟

پاسخ کوتاه این است که هنوز برای چنین نتیجه‌گیری‌ای زود است. سامانه‌های پلیمری طولانی‌اثر حاصل چندین دهه پژوهش و تجربه صنعتی هستند و در برخی کاربردها عملکرد بالینی اثبات‌شده‌ای دارند. در مقابل، پوشش‌دهی مستقیم ذرات دارویی با ALD می‌تواند برای گروهی از مواد مؤثره، به‌ویژه در شرایطی که ظرفیت بارگذاری بالا و حجم تزریق محدود اهمیت دارد، یک گزینه جذاب باشد. با این‌حال، انتخاب میان این رویکردها به ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی ماده مؤثره، دوز موردنیاز، مسیر تجویز، مدت آزادسازی مطلوب و الزامات ایمنی و تولید وابسته خواهد بود.

از این منظر، اهمیت PharmaShell بیش از آنکه در حذف کامل حامل‌های پلیمری باشد، در معرفی یک منطق متفاوت برای طراحی فرآورده‌های طولانی‌اثر است: **"کنترل آزادسازی از طریق مهندسی سطح ذرات، به‌جای اتکای انحصاری به مهندسی ماتریس حامل".**

از نوآوری فرمولاسیونی تا آینده صنعت دارو

همکاری شرکت‌های بزرگی مانند Moderna و Novo Nordisk با توسعه‌دهندگان فناوری‌های نوین دارورسانی نشان می‌دهد که رقابت صنعت داروسازی دیگر صرفاً به کشف مولکول‌های جدید محدود نیست. در بسیاری از حوزه‌های درمانی، بهبود نحوه رساندن یک مولکول شناخته‌شده به بدن می‌تواند از نظر تجربه بیمار، تمایز محصول و ارزش تجاری پر اهمیتی پیدا کند.

بااین‌حال، قراردادهای بزرگ صنعتی را باید نشانه‌ای از ارزش بالقوه فناوری و تمایل شرکت‌ها به ارزیابی آن دانست، نه تضمینی برای موفقیت نهایی. فاصله میان یک فرمولاسیون امیدوارکننده در آزمایشگاه و یک داروی تأییدشده، همچنان با مطالعات بالینی، الزامات سخت‌گیرانه کیفیت و چالش‌های تولید صنعتی پر می‌شود.

فناوری لایه‌نشانی اتمی، نمونه‌ای جالب از انتقال دانش میان صنایع است؛ روشی که برای کنترل لایه‌های بسیار نازک در دنیای الکترونیک توسعه یافت و اکنون در تلاش است به کنترل آزادسازی دارو در بدن کمک کند. شاید آینده داروهای تزریقی طولانی‌اثر نه فقط در مولکول‌های جدید، بلکه در شیوه‌ای باشد که سطح همان مولکول‌ها و ذرات دارویی را مهندسی می‌کنیم.

گاهی برای تغییر رفتار یک دارو، نیازی به تغییر مولکول آن نیست؛ کافی است آنچه در چند نانومترِ اطرافش اتفاق می‌افتد، دوباره طراحی شود.