شیمی

افشانه‌های تنفسی

لاله ثمینی
بخش تحقیقات کارخانه داروسازی جابرابن‌حیان

■ مقدمه

اینهالرها یا افشانه‌های تنفسی پرمصرف از نوع MDI (Meter dose Inhaler) و DPI (Dry powder Inhaler) می‌باشند که با یک پاف مقدار معینی از ماده موثره را در اختیار بیمار می‌گذارند. ممانعت از متابولیسم در گذر اولیه کبدی اجتناب از تخریب داروی موثر در دستگاه گوارش استفاده از دوز کم دارو و از این رو، اجتناب از عوارض جانبی داروها از مشخصه این دسته از داروها می‌باشد. صنعت ساخت اینهالرها، صنعت بسیار پیچیده و ظریفی است که در آن ماده موثره مثل β_2- آگونیست‌ها، کرومولین سدیم، ایپراتروپیوم بروماید، بکلومتازون، فلوتیکازون و غیره برای استنشاق در داخل محفظه‌ای (Container) از جنس‌های مختلف قرار می‌گیرد و با استفاده از تکنولوژی پیچیده در موقع مصرف به‌صورت ذرات بسیار ریز از ولو (valve) بیرون آمده و در اختیار بیمار قرار می‌گیرد. برای بیرون آمدن ماده موثره از مواد پیش برنده (پروپلانت‌ها) استفاده می‌شود.

DPIs به علت اجتناب جامعه بین‌المللی از مصرف پروپلانت‌های کلروفلوروکربنه (CFC propellants) و نیز سهولت مصرف

وارد بازار دارویی شده‌اند. در این مقاله به شیمی پروپلانت‌های مورد استفاده در افشانه‌های تنفسی پرداخته شده است.

آئروسل‌ها، سیستم‌های کلوییدی حاوی ذرات جامد یا مایع بسیار ریز پراکنده در یک گاز یا بخار هستند. در حال حاضر آئروسل به محصولی اطلاق می‌شود که مواد موثره در آن با استفاده از نیروی یک گاز مایع شده یا متراکم (compressed) به صورت ذرات ریز درمی‌آیند. در یک ظرف آئروسل مهم‌ترین قسمت ولو است که به مقادیر معینی از آئروسل (مثلاً ۲۵ تا ۱۵۰ میکرولیتر) اجازه رهاشدن را می‌دهد.

در اکثر محصولات آئروسل از گازهای مایع شده به عنوان پروپلانت یا پیش برنده استفاده می‌شود. این مواد در دمای زیر نقطه جوش یا با افزایش دادن فشار به‌صورت مایع درآمده و در دمای اتاق و فشار اتمسفری به‌صورت گاز در می‌آیند. ترکیباتی که معمولا انتخاب می‌شوند، دارای نقطه جوش کمتر از ۲۱°C (۷۰°F) و فشار بخار (vapour pressure) بین ۱۳/۴ psig و ۱۳۵ در دمای ۲۱°C می‌باشند.

■ سیستم دوفازی (Two-phase system)

ساده‌ترین نوع سیستم‌های آئروسل سیستم دوفازی (Two-phase system) است که حاوی یک محلول یا یک سوسپانسیونی از مواد موثره در یک پروپلانت مایع یا مخلوطی از پروپلانت مایع و حلال می‌باشد. بعضی از مولکول‌ها حالت مایع را ترک کرده و وارد حالت بخار می‌شوند. در حالت تعادل، تعداد مولکول‌هایی که از حالت مایع به‌حالت بخار یا از حالت بخار به حالت مایع درمی‌آیند، برابر می‌شوند. بنابراین در یک سیستم دوفازی، هم فاز مایع و هم فاز بخار وجود دارند و وقتی ولو فشار داده می‌شود، پروپلانت مایع که حاوی مواد موثره فعال و حلال‌های دیگر محلول در آن می‌باشد، آزاد می‌شود. این سیستم برای فرموله کردن آیروسل‌ها جهت استنشاق به‌کار می‌روند.

پروپلانت‌های فلوروکربن مثل تری کلرو منوفورومتان(۱۱)، دی‌کلرودی‌فلورومتان(۱۲) و دی‌کلروتترافلورواتان (۱۱۴) و اخیراً هیدرو فلوروالکان‌ها (HFAs) می‌توانند برای آیروسل‌های استنشاقی به‌کار روند. سایر آئروسل‌های از نوع محلول یا سوسپانسیون باید از پروپلانت غیر فلوروکربنی استفاده کنند که از لحاظ محیط‌زیست قابل قبول باشند (مثل پروپلانت‌های هیدروکربنی).

یک space spray معمولاً حاوی ۲ تا ۲۰ درصد مواد موثره و ۸۰ تا ۹۸ درصد پروپلانت می‌باشد. با این که فشار این اسپری‌ها در حدود ۳۰psig تا ۴۰ است، اندازه ذرات تولید شده با این اسپری‌ها ۱ تا ۵۰ میکرومتر می‌باشد.

این ذرات در هوا زمان نسبتاً طولانی به‌صورت معلق باقی می‌مانند. حشره‌کش‌ها، خوش‌بوکننده‌های اتاق، نمونه این نوع سیستم هستند.

اسپری surface-coating از طریق کم کردن مقدار پروپلانت‌های با نقطه‌جوش پایین و افزایش دادن نسبت ماده موثره و حلال تولید می‌شود. به‌طوری‌که مقدار ماده موثره و حلال می‌تواند از ۲۰ تا ۷۵ درصد و مقدار پروپلانت از ۲۵ تا ۸۰ درصد باشد. اندازه ذرات تولید شده با این نوع اسپری‌ها

Property		Trichloro-monofluoro-methane	Dicholori-Difluoro mathane	Dichloro-tetrafluoro-ethane	Difluoro-ethane	Monochloro-difluoro-methane	Monocholoro-difluoro-ethane
Molecular formula		CCl_3F	CCl_2F_2	$CClF_2CClF_2$	CH_3CHF_2	$CHClF_2$	CH_3CClF_2
Numerical designation		11	12	114	152a	22	142b
Molecular weight		137.28	120.93	170.93	66.1	86.5	100.5
Boiling point(1atm)	°F	74.7	-21.6	38.39	-12.0	-41.4	14.4
	°C	23.7	-29.8	3.55	-11.0	-40.8	-9.7
Vapor pressure(psia)	70°F	13.4	84.9	27.6	63.0	-135.7	43.7
	130°F	39.0	196.0	73.5	176.3	355.4	111.7
Liquid density(g/ml)	70°F	1.485	1.325	1.468	0.91	1.21	1.12
	130°C	1.403	1.191	1.360	-	-	-
Solubility in water (weight %)	77°F	0.11	0.028	0.013	<1.0%	3.0	0.5

جدول ۱ ـ خواص فلوروکربن‌ها

Property	Propane	Isobutane	n-Butane	Dimethyl ether
Molecular formula	C_3H_8	C_4H_{10}	C_4H_{10}	CH_3OCH_3
Molecular weight	44.1	58.1	58.1	46.1
Boiling point (°F)	-43.7	10.9	31.1	-13
Vapor pressure(psig at 70°F)	110.0	30.4	16.5	63.0
Liquid density (g/ml at 70°F)	0.50	0.56	0.58	0.66
Flash point (°F)	-156	-117	-101	-

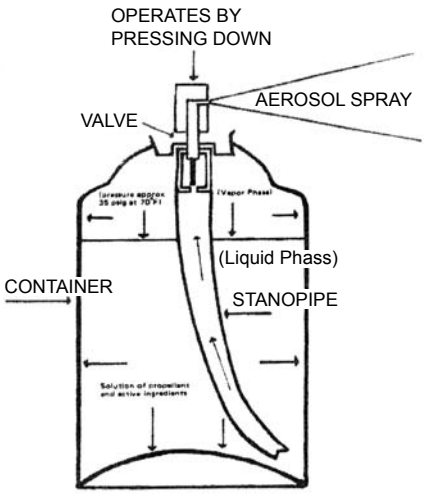
جدول ۲ ـ خواص هیدروکربن‌ها و اترها

از ۵۰ تا ۲۰۰ میکرومتر است. اسپری‌های مو و پوشش‌های محافظت‌کننده و عطرها و اسپری‌های موضعی، نمونه‌هایی از این نوع سیستم هستند. شکل (۱) برش عرضی یک نوع اسپری space یا surface coating را نشان می‌دهد.

برای حصول نتایج مطلوب از ترکیبی از این پروپلانت‌ها استفاده می‌شود. در حال حاضر پروپلانت‌های ۱۲/۱۱، ۱۱۴/۱۲، ۱۲/۱۱۴/۱۱ برای ساخت آئروسل‌های استنشاقی مصرف می‌شوند.

■ سیستم سه فازی (Three-phase system)

این سیستم از این لحاظ سودمند است که اجازه می‌دهد از مقدار بیشتری مایع غیرقابل



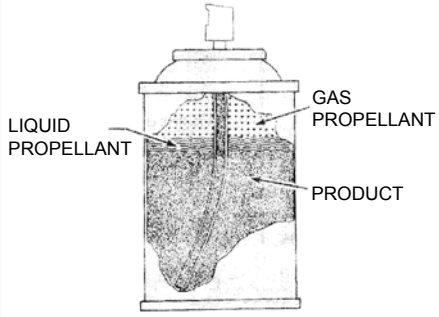
شکل ۱ ـ برش عرضی آئروسل surface coating یا space

امتزاج با پروپلانت‌ها استفاده شود. این سیستم برحسب طبیعت فرمولاسیون می‌تواند سیستم دو لایه یا foam باشد. در سیستم دولایه پروپلانت مایع، پروپلانت بخار شده و محلول مایی ماده موثره فعال ایجاد سه فاز می‌کنند. با توجه به این که پروپلانت مایع و آب غیرقابل امتزاج (Immisible) هستند، پروپلانت مایع به صورت یک لایه غیرقابل امتزاج جدا می‌شود. وقتی یک مخلوط هیدروالکل به‌کار می‌رود، پروپلانت و محلول هیدروالکل مخلوط شده و ایجاد یک لایه واحد می‌کنند. وقتی این پروپلانت از نوع فلوروکربن باشد، از آب سنگین‌تر بوده و در ته کن (container) قرار می‌گیرد.

از طرف دیگر، هیدروکربن‌ها سبک‌تر از آب بوده و وقتی به این صورت به‌کار روند، در بالای لایه آبکی قرار می‌گیرند. یک سیستم آئروسل سه فازی در شکل (۲) نشان داده شده است.

با فشار دادن ولو مایع و پروپلانت بخار شده به توسط فشار بخار پروپلانت اسپری می‌شود. لایه بخار به‌طور مداوم توسط بخاراتی از لایه مایع پروپلانت جایگزین می‌شود.

آئروسل‌های foam نیز شامل سیستم سه فازی هستند که در آن پروپلانت مایع توسط پروپلانت امولسیفیه می‌شود. موقع فشار دادن ولو، امولسیون به طرف یک آب پخش‌کن رانده شده و پروپلانت به بخار تبدیل و امولسیون را به کف (foam) تبدیل می‌کند. فوم پروداکت‌ها در فشار ۴۰psig تا ۵۰ و دمای ۲۱°C (۷۰°F) عمل کرده و معمولاً حدود ۴ تا ۷ درصد آن‌ها را پروپلانت تشکیل می‌دهد. در شکل ۳ یک آئروسل foam-type نشان داده شده است.



شکل ۲ ـ سیستم آئروسل سه فازی

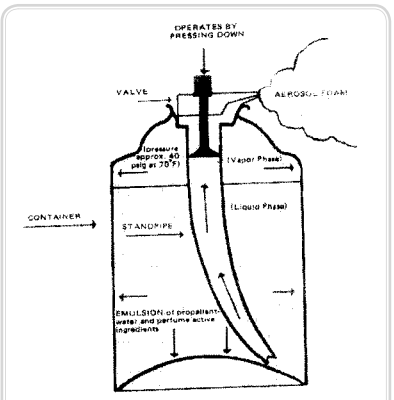
کرم‌های اصلاح و شامپوها و بعضی از فرآورده‌های دارویی موضعی به‌صورت آئروسل‌های فوم فرموله می‌شوند. معمولاً مخلوطی از پروپان / ایزوبوتان برای آئروسل‌های فوم به‌کار می‌روند و بسته به نوع فرمولاسیون، به‌عنوان پروپلانت از اکسیدنیترو دی‌اکسیدکربن یا مخلوط آن‌ها استفاده می‌شود.

■ انواع پروپلانت‌ها

پروپلانت‌ها به‌عنوان قلب پکیج آئروسل نامیده شده‌اند. پروپلانت‌ها، علاوه بر ایجاد نیروی لازم برای خارج کردن مواد، باید به‌عنوان یک حلال و رقیق‌کننده نیز عمل کنند. ترکیبات شیمیایی مختلفی به‌عنوان پروپلانت‌های آئروسل به‌کار می‌روند. این ترکیبات را می‌توان به دو گروه تقسیم کرد.

■ گازهای مایع شده ـ مانند هالوکربن‌ها (CFCs) هیدروکلروفلوروکربن‌ها، هیدروکلروکربن‌ها هیدروکربن‌ها، اترهای هیدروکربنی و هیدروفلوروآلکان‌ها

■ گازهای متراکم ـ مانند نیتروژن، اکسیدنیترو و دی‌اکسیدکربن که به‌صورت متراکم شده به‌عنوان پروپلانت‌های آئروسل به‌کار می‌روند.



شکل ۳ ـ آیروسل از نوع foam

۱ ـ گازهای مایع شده

(**Liquefied gases**)

این گازها، موارد مصرف متعددی به‌عنوان پروپلانت دارند، زیرا آن‌ها قادر به پراکنده‌سازی مواد موثره به‌صورت مه (mist) یا کف (foam) می‌باشند. به‌علاوه، این‌ها نسبتاً خنثی و غیرسمی بوده و در ضمن این مزیت را دارند که فشار داخل کن را ثابت نگه می‌دارند. هیدروکربن‌های فلوردار شده به علت این که مثل هیدروکربن‌ها قابل اشتعال (flammable) نمی‌باشند، بیشتر استفاده می‌شوند. مزیت هیدروکربن‌ها در ارزان‌تر بودن آن‌ها در مقایسه با فلوروکربن‌ها است و از لحاظ محیط‌زیست نیز قابل قبول می‌باشند.

کلروفلوروکربن‌ها (CFCs) می‌توانند استثنائاً در فرآورده‌های زیر به‌کار روند:

۱ ـ داروهای استرواییدی metered-dose برای استنشاق بینی

۲ ـ داروهای استرواییدی metered-dose برای استنشاق دهانی

۳ ـ داروهای برونکودیلاتور گشادکننده راه‌های هوایی برای استنشاق دهانی

۴ ـ کف‌های واژینال کونتراسپتیو (ضدحاملگی)

۵ ـ ارگوتامین تارتارات metered-dose برای

استنشاق خوراکی

۶ ـ بعضی از آئروسل‌های دارویی برای مصرف موضعی حاوی آنتی‌بیوتیک‌ها

آئروسل‌های دارویی مانند MDIs با استفاده از کلروفلورکربن‌های ۱۱ و ۱۲ و ۱۱۴ فرموله می‌شوند.

گازهای مایع شده در موقع عملکرد پکیج فشار نسبتاً ثابت داشته و نسبت انبساط (expansion ratio) وسیع دارند. تعداد زیادی از هیدروکربن‌های فلوردار نسبت انبساط حدود ۲۴۰ دارند، یعنی یک میلی‌لیتر از گاز مایع شده در صورت بخار شدن می‌تواند حجم ۲۴۰ میلی‌لیتر را اشغال کند. دی‌متیل‌اتر دارای نسبت بالای ۱۵۰ است در صورتی که گازهای کمپرس شده (متراکم) فقط به اندازه ۳ تا ۱۰ برابر حجم خود منبسط می‌شود. اکنون به شرح دو گروه از گازهای مایع شده که بیشتر به‌عنوان پروپلانت استفاده می‌گردند، پرداخته می‌شود:

الف ـ CFCs (هیدروکربن‌های کلردار ـ فلوردار)

انواع فلوروکربن‌ها در گذشته به‌عنوان پروپلانت‌ها مصرف شده‌اند ولی از سال ۱۹۷۸ مصرف آن‌ها محدود به موارد استثنایی مانند افشانه‌های Meter dose و فوم‌های کنتراسپتیو واژینال شده است. این پروپلانت‌ها از متان، اتان و سیکلوبوتان مشتق شده‌اند و با جانشین کردن یک یا چند تا از هیدروژن‌های آن‌ها با کلر یا فلور تولید می‌شوند. خواص فیزیکوشیمیایی آن‌ها مثل قدرت حلالیت یا پایداری اهمیت زیاد در فرمولاسیون و ساخت فرآورده‌های آئروسل دارد.

■ روش نامگذاری CFCs

روش نامگذاری به این صورت است که هر کدام از CFCs با سه رقم (digit) مشخص می‌شوند. رقم اول نشان دهنده تعداد اتم‌های کربن در ترکیب منهای یک است. به طوری که وقتی پروپلانتی با یک عدد دو رقمی مشخص می‌شود نشان‌دهنده این است که رقم اول صفر است و لذا مشتق متان است.

رقم دوم نشان‌دهنده تعداد اتم‌های هیدروژن ترکیب به‌علاوه یک است. اگر رقم دوم برای یک پروپلانت یک باشد نشان‌دهنده آن است که فاقد اتم‌های هیدروژن است.

رقم سوم (آخر) نشان‌دهنده تعداد اتم‌های فلور است. تعداد اتم‌های کلر در ترکیب را می‌توان با کم کردن تعداد اتم‌های فلور و هیدروژن از تعداد کل اتم‌هایی به‌دست آورد که زنجیره کربنی اشباع شده، می‌تواند داشته باشد. ایزومر متقارن فقط با عدد و ایزومرهای نامتقارن با حروف c, b, a ... بعد از عدد مشخص می‌شوند. برای ترکیبات حلقوی در ابتدای عدد حرف c ذکر می‌شود.

برای نشان دادن این نوع نام‌گذاری به‌عنوان مثال می‌توان به پروپلانت ۱۱۴ اشاره نمود. این پروپلانت مشتق اتان است، اتم هیدروژن نداشته و حاوی چهار اتم فلور است. با توجه به این که برای اشباع کردن زنجیره کربنی اتان شش اتم لازم است بنابراین تعداد اتم‌های کلر دو خواهد بود. با توجه به این که پس از عدد ۱۱۴ حرفی وجود ندارد، بنابراین ۱۱۴ مربوط به ساختار متقارن بوده و ساختار نامتقارن به‌صورت ۱۱۴a نشان داده می‌شود (شکل ۴).

در جدول (۱) بعضی از خواص فیزیکوشیمیایی

مهم این پروپلانت‌ها ذکر شده است. پروپلانت‌های ۱۱ ۱۲، ۱۱۴ توسط فارماکوپه‌های انگلستان و آمریکا و NF به رسمیت شناخته شده‌اند.

از لحاظ حلالیت، هیدروکربن‌های فلوردار که ترکیبات غیرقطبی (Non-polar) هستند با اکثر حلال‌های غیرپلار قابل اختلاط می‌باشند. آن‌ها همچنین قادر به حل کردن مواد مختلف هستند. این پروپلانت‌ها معمولاً با آب چندان قابل اختلاط نبوده ولی میزان اختلاط آن‌ها بستگی به نوع پروپلانت دارد. در مواردی که آب وجود داشته باشد برای ایجاد یک محلول شفاف، باید از یک کمک حلال (cosolvent) مثل اتانول، ۲- پروپانل، دی‌متیل‌اتر یا استن استفاده شود. در مواردی که پروپلانت برای MDI به‌کار رود، انتخاب کمک حلال بسیار محدود و اغلب محدود به اتانول می‌شود. راه دیگر برای استفاده از کمک حلال، ساختن امولسیون است.

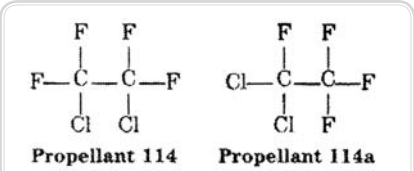
یکی از مهم‌ترین خواص فیزیکوشیمیایی پروپلانت‌ها، فشار بخار آن‌ها است که عبارت از فشار ایجاد شده مایع در حالت تعادل با بخارش می‌باشد. وقتی فشار بخار زیادتر از فشار اتمسفریک باشد، جوشیدن و بخار شدن اتفاق می‌افتد. اگر از خروج مولکول‌های بخار شده از کن جلوگیری شود (با قرار گرفتن پروپلانت در یک sealed container)، این مولکول‌ها در head space تجمع یافته و در نهایت، باعث افزایش فشار می‌شوند. فشاری که در حالت تعادل ایجاد می‌شود، فشار بخار است. فشار بخار یک گاز مایع شده، بستگی به مقدار مایع نداشته ولی با تغییر دما تحت تاثیر قرار می‌گیرد. اثر دما روی فشار گاز را می‌توان از رابطه زیر محاسبه نمود:

$$\log p = \frac{\Delta H_{vap}}{2.303RT}$$

که در این رابطه p فشار بخار، ΔH گرمای تبخیر R ثابت گاز (۱/۹۸۷ $Cal\ deg^{-1}mol^{-1}$) و T دمای مطلق می‌باشد.

■ خواص شیمیایی CFCs

هیدروکربن‌های فلوردار به‌علت بی‌اثر بودن از لحاظ شیمیایی وسیعاً به‌عنوان پروپلانت‌های آئروسل به‌کار می‌روند. از لحاظ فرمولاسیون تنها خاصیت شیمیایی که باید در نظر گرفته شود هیدرولیز است. استخلاف فلور در هیدروکربن‌ها باعث افزایش پایداری می‌شود و پروپلانتی مثل تری‌کلرومنوفلورمتان می‌تواند هیدرولیز شده و تولید اسیدهیدروکلریک نماید. پروپلانت ۱۱ به علت هیدرولیز با فرآورده‌های آبکی مصرف نمی‌شود و به جای آن معمولاً پروپلانت ۱۱۴ مصرف می‌شود. برای آئروسل‌های موضعی و آرایشی هیدروکربن‌های کلردار، هیدروفلوروکربن‌ها یا



شکل ٤ ـ نامگذاری پروپلانت‌های ١١٤

هیدروکلروفلوروکربن‌ها به‌کار می‌رود (پروپلانت‌های ۱۴۲a و ۱۵۲b یا ۲۲).

ب ـ هیدروکربن‌ها

پروپلانت‌های هیدروکربنی برای تهیه آئروسل‌های دارویی موضعی جای فلوروکربن‌ها را گرفته‌اند. با این که بسیاری از آیروسل‌های دارویی توسط CFCs تولید می‌شوند (۱۱، ۱۲، ۱۱۴) و این پروپلانت‌ها به‌علت بی‌اثر بودن، غیرقابل اشتعال و غیر سمی بودن مصرف گسترده‌تر پیدا کرده‌اند ولی متاسفانه، معلوم شده است که CFCs اثر آسیب‌رسانی به لایه اوزون دارند و از این رو، امروزه مصرف آن‌ها عملاً محدود به موارد استثنایی شده است. سمیت کم هیدروکربن‌ها باعث مناسب شدن آن‌ها برای مصرف به‌عنوان پروپلانت شده ولی قابل اشتعال بودن آن‌ها مصرف آن‌ها را محدود می‌کند. با ساخته شدن انواع جدید Dispersing valves، خطر اشتعال به‌طور قابل توجهی کاهش یافته است. مزیت هیدروکربن‌ها، حلایت زیاد و ارزان بودن آن‌ها در مقایسه با هیدروکربن‌های فلوردار است. امروزه هیدروکربن‌ها به عنوان پروپلانت جایگزین فلوروکربن‌ها شده‌اند به شرطی که خطر اشتعال آن‌ها با استفاده توام از فلوروکربن‌ها و vaper-tap valve (شیر بخار) کاهش یابد.

هیدروکربن‌ها علاوه بر داشتن فشار بخار مناسب، به علت داشتن خواص دیگر مثل دانسیته کمتر از یک و غیرقابل اختلاط بودن با آب به عنوان پروپلانت سودمند هستند و در فرمولاسیون آئروسل‌های سه فازی (دو لایه) به‌کار می‌روند. هیدروکربن‌ها به علت سبک‌تر بودن از آب، در بالای لایه آبکی قرار گرفته و فشار به محتویات کن برای خروج ایجاد می‌کنند. هیدروکربن‌ها به علت هالوژن‌دار نبودن، حلالیت بهتر از هیدروکربن‌های فلوردار دارند. با مخلوط کردن هیدروکربن‌های مختلف به نسبت‌های متفاوت می‌توان فشارهای متفاوت ایجاد کرد. هیدروکربن‌ها به‌علت هیدرولیز نشدن برای تهیه آئروسل‌های water-based سودمند هستند.

آئروسل‌های دارویی موضعی با موفقیت توسط پروپلانت‌های ۱۵۲a، ۱۴۲b، ۲۲ و دی‌متیل‌اتر هیدروکربن‌ها و گازهای متراکم فرمولاسیون مجدد (Reformulated) شده‌اند. با استفاده از ولوهای مناسب و تغییر در فرمولاسیون و استفاده از مخلوط پروپلانت‌ها، فرآورده‌های آئروسل دارویی موضعی با کیفیت رضایت‌بخش تولید می‌شوند.

■ آلترناتیوهایی برای MDIs حاوی CFC

امروزه سعی بر این است که پروپلانت‌های افشانه‌های metered-dose را از کلروفلوروکربن‌ها (CFCs) به هیدروفلوروآلکان‌ها (HFAs) تغییر بدهند تا از آسیب لایه اوزون توسط CFCs جلوگیری شود. لایه ازون یک لایه گازی در خارجی‌ترین لایه جو زمین است که با جذب کردن اشعه ماورا بنفش مضر از نور آفتاب نقشی را در سلامتی انسان ایفا می‌کند ولی در سال‌های اخیر با عوامل مختلف مانند آزاد شدن مواد شیمیایی صنعتی به محیط کم توان شده و سودمندی آن برای انسان کاهش یافته و باعث افزایش سرطان‌های پوست، آسیب به چشم و تضعیف سیستم

ایمنی است. دانشمندان معتقد هستند با متوقف کردن مصرف مواد شیمیایی تخلیه‌کننده اوزون (Ozon-depleting chemicals) این لایه به حالت اولیه خود باز خواهد گشت. استفاده از CFCs یکی از متهمین اصلی تخلیه اوزون است و بنابراین، از سال ۱۹۹۶ کشورهای پیشرفته در پیمان مونترال توافق کردند که تولید آن‌ها را کاهش دهند و فقط در تولید MDIs استفاده از CFCs به‌عنوان پروپلانت استثنائاً به‌طور موقتی اجازه داده شده است تا محصولات آلترناتیو تهیه و جایگزین گردند و در معاهده مونترال ذکر شده که به محض فراهم شدن ترکیبات جایگزین افشانه‌های حاوی CFC نباید تولید شوند و تاریخی نیز برای خاتمه دادن به مصرف CFCs معین شده است. با این استراتژی به بیماران اطمینان داده شده که داروهای مورد نیاز آن‌ها بدون قطع شدن تولید در دسترس خواهد بود. HFAs (پروپلانت آلترناتیو CFC) از لحاظ سلامتی بیمار و کارایی شبیه CFCs هستند ولی از لحاظ تاثیرات محیطی اثرات مساعدتری دارند. در جدول (۳) بعضی از تفاوت‌های فیزیکی بین CFC و HFA نشان داده شده است. فرمولاسیون سالبوتامول حاوی HFA (Airomir) از لحاظ بهره‌دهی بدنی، کارآیی سلامتی و قابلیت تحمل شبیه فرآورده‌های حاوی CFC است. فرمولاسیون فلوتیکازون Flovent HFA (HFA) اثری معادل محصولات حاوی فلوتیکازون حاوی CFC دارد ولی بکلومتازون حاوی HFA تفاوت‌هایی با بکلومتازون حاوی CFC دارد به‌طوری که اندازه ذرات تولید شده توسط این افشانه‌ها کوچک‌تر است که باعث می‌شود ترسیب دارو در ریه افزایش یافته و ترسیب دارو در پشت گلو کم شود و به این جهت دوز توصیه شده از این نوع فرآورده تقریباً نصف فرآورده‌های بر پایه CFC می‌باشد. حسن دیگر این نوع فرآورده بکلومتازون این است که به صورت محلول فرموله شده و نیازی به تکان دادن قبل از مصرف ندارد.

Parameter	CFC formulation	HFA formulation
Taste	Differs from HFA formulations	Differs from CFC formulations
Spray volume	Higher	Lower
Spray force	Higher	Lower (approx. 1/3)
Spray temperature	Lower	Higher (approx. 30)
Delivery of a dose From a nearly empty cannister	Erratic	More consistent
Delivery of a dose under variable ambient temperatures	Variable	More consistent (down to-10°C)

جدول ۳ ـ تفاوت‌های فیزیکی بین پروپلانت‌های CFC و HFA

۲ ـ گازهای متراکم (Compressed gases)

گازهای متراکم مثل نیتروژن، اکسید نیترو و کربن دی‌اکساید به‌عنوان پروپلانت‌های آئروسل به‌کار می‌روند. بسته به نوع فرمولاسیون و نوع والو فرآورده‌ها می‌تواند به صورت مه، کف یا نیمه‌جامد (semi solid) درآید. گازهای متراکم برعکس گازهای مایع شده، قدرت انبساط کم داشته و ایجاد اسپری و فوم مرطوب می‌کنند که مثل فوم‌های گاز مایع شده پایدار نمی‌باشند. گازهای متراکم برای فراورده‌هایی مثل کرم‌های دندانی، فرآورده‌های مو و آئروسل‌های آنتی‌سپتیک (ضدعفونی‌کننده) به‌کار می‌روند.

با توجه به این که گازهای متراکم در حالت گاز مورد استفاده هستند، فشار اولیه زیاد و نیز head space بزرگتر مورد نیاز می‌باشد. فشار آئروسل‌های تهیه شده با گاز مایع در ضمن مصرف ثابت می‌ماند ولی فشار ضمن مصرف آئروسل‌های با گاز متراکم افت می‌کند که این افت در فشار را می‌توان با استفاده از فرمول گاز کامل یعنی pv=nRT حساب نمود. در این فرمول p فشار اتمسفر، vحجم برحسب لیتر،n مول‌های گاز R.(g/molwt) ثابت گاز ($0/08205 L atm deg^{-1} mol^{-1}$) و T دمای مطلق می‌باشد. فشار اولیه یک آئروسل با گاز متراکم معمولاً ۹۰psig بوده و حجم head space افزایش یافته و متناسب با آن فشار کاهش می‌یابد. این گازها از لحاظ شیمیایی خنثی بوده و با مواد موثره واکنش نمی‌دهد.

جدول (۴) بعضی از خواص گازهای متراکم را نشان می‌دهد. گاهی از مخلوط اکسید نیترو و کربن‌دی‌اکساید به‌عنوان پروپلانت استفاده می‌شود.

جدول ٤ ـ خواص گازهای متراکم

Property	Carbon dioxide	Nitrous oxide	Nitrogen
Molecular formula	CO_2	N_2O	N_2
Molecular weight	44	44	28
Boiling point °F	-109[a]	-127	-320
Vapor pressure, psia, 70°F	852	735	492[b]
Solubility in water, [c]77°F	0.7	0.5	0.014
Density(gas) g/ml	1.53	1.53	0.96699

[a]sublimes

[b]At the critical point(-233°F)

[c]Volume of gas atatmosferic pressure soluble in one volume of water

منابع

1. Sciarra JJ. Aerosols. In: The Science and Practice of Pharmacy; 1995: 1676-1684.

2. Shargel L. Mutnick AH. Souney PF. Swanson LN. In: Comprehensive Pharmacy Rev; 2004: 977-978.

3. Tscheng DZ. in: Alternatives to CFC-Containing MDIs. CPJ/RPC; 2002: 21-24.