

مکانیسم عمل و مروری بر روش‌های کنترل محصولات افشانه‌های تنفسی

دکتر سعید غیابی

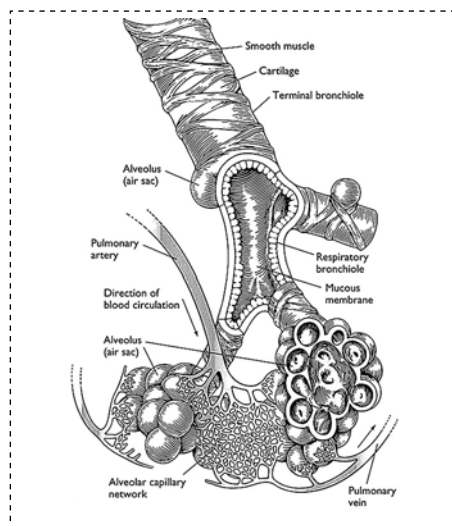
شرکت داروسازی جابر ابن حیان

■ مقدمه

معمولاً داروها به منظور درمان و یا پیشگیری بیماری‌های ریوی به سیستم تنفسی رسانده می‌شوند. چنین بیماری‌هایی می‌توانند شامل آسم برونشی و یا سیستیک فیبروزیس باشند. رساندن دارو به محل اثر آن می‌تواند منجر به تاثیر سریع آن شده که امری بسیار مطلوب می‌باشد. به عنوان مثال، رساندن داروهای گشادکننده برونش در درمان آسم، به علاوه، مقدار کمتری از دارو در مقایسه با روش خوراکی یا تزریقی در این حالت مورد نیاز می‌باشد که این به نوبه خود منجر به کاهش عوارض جانبی دارو و همچنین هزینه‌های درمان خواهد شد. دارورسانی از طریق ریه زمانی که دارویی جذب خوراکی مطلوبی ندارد، روش

بسیار موثری می‌باشد. همچنین زمانی که دارو از مسیر خوراکی به سرعت متابولیزه می‌شود (مثلاً ایزوپرنالین)، رساندن دارو از طریق ریه بسیار مناسب می‌باشد. همچنین برای اجتناب از متابولیسم عبور اول کبدی نیز این روش مطلوب بوده اگر چه خود ریه نیز تا حدی توانایی متابولیزه کردن دارو را دارا می‌باشد.

همچنین از ریه می‌توان به عنوان یک راه برای رساندن داروهایی که اثرات سیستمیک آن‌ها مورد نظر است، استفاده نمود. علت این امر مساحت زیاد فراوانی عروق و نازک بودن سدهای خونی - هوایی می‌باشد. در درمان میگرن توسط ارگوتامین از این روش استفاده شده است. مطالعات زیادی قابلیت ریه را برای رساندن پپتیدها و پروتئین‌هایی مانند



شکل A

نهایتاً به سیستم گوارشی بلعیده می‌شوند. فرآورده‌های آئروسول حاوی مواد موثره دارویی بوده که در یک پروپلانت یا مخلوطی از حلال مناسب و پروپلانت حل، پخش یا امولسیونه شده باشد و به صورت موضعی در حفرات بدن از قبیل گوش، رکتوم، واژن، ریه و بینی به صورت ذرات بسیار ریز جامد یا مایع افشانه می‌شود. از این رو یک سیستم دو فازی جامد با قطرات بسیار ریز مایع است که در هوا یا فاز گازی مناسب دیگری پخش شده باشد.

نشست ذرات آئروسول در مجاری هوا به چهار عامل بستگی دارد.

۱- ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی دارو

۲- فرمولاسیون

انسولین و هورمون رشد نشان داده است.

ریه یک عضو تنفسی است که در آن اکسیژن هوای استنشاق شده با دی‌اکسیدکربن خون معاوضه می‌شود. ساختار مجاری هوایی نیز از ورود ذرات جلوگیری نموده و همچنین منجر به خروج ذراتی که توسط هوا به ریه وارد شده‌اند می‌گردد. سیستم تنفسی به دو قسمت عمده تقسیم می‌شود:

■ قسمت هوارسانی، که شامل برونش و برونشیول‌ها می‌باشد.

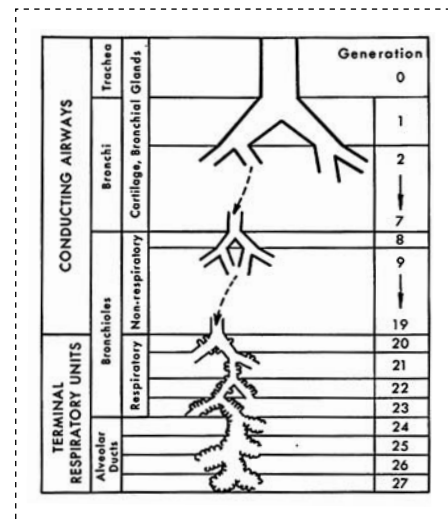
■ ناحیه تنفسی، یا ناحیه محیطی، که مشتمل بر برونشیول‌های تنفسی و ناحیه آلوئولی می‌باشد که خود شامل قسمت‌های مجاری آلوئولی، آلوئول‌ها و دهلیز می‌باشد.

سیستم تنفسی فوقانی شامل بینی، گلو، حلق و حنجره و سیستم تنفسی تحتانی مشتمل بر تراشه، برونش‌ها، برونشیول‌ها و ناحیه آلوئولی می‌باشد (شکل A). به طور ساده، مجاری هوایی می‌توانند به صورت یک مدل قرینه در نظر گرفته شود که در آن هر مجرای هوایی به دو شاخه معادل تقسیم می‌شود (شکل B). در حقیقت تراشه به دو برونش اصلی تقسیم می‌شود و این تقسیم شدن تا رسیدن به برونش‌های انتهایی ادامه می‌یابد. در حدود 6×10^8 تا 2 آلوئول در ریه وجود دارد که منجر به ایجاد مساحتی برابر با 80 تا 70 متر مربع می‌شود. مجاری هوایی از سلول‌های اپیتلیال مژکدار تشکیل شده‌اند. ذرات نامحلولی که در مجاری هوایی هدایتی تجمع و رسوب نمایند، در لایه موکوس به دام افتاده و از داخل ریه توسط حرکات ضربانی مژک‌ها به سمت بالا جارو شده و

ترکیباتی که در آب نامحلول باشند، این قضیه منجر به تولید یک فیلم بسیار نازک و ناچیز از آب در اطراف ذره می‌شود و تاثیر چندانی بر اندازه ذره ندارد اما در مورد مواد محلول در آب یک محلول در سطح ذره تشکیل خواهد شد. از آن جایی که فشار بخار محلول از فشار بخار حلال خالص در دمای یکسان کمتر می‌باشد، تجمع آب بر روی سطح ذره آن قدر ادامه می‌یابد تا تعادل بین فشار بخار ایجاد گردد.

به عبارتی، اندازه بزرگتر می‌شود. این مساله منجر به بزرگتر شدن اندازه ذره نسبت به اندازه اولیه آن شده و بنابراین، در سطوح بالاتر ریه نسبت به آن چه در ابتدا براساس اندازه اولیه آن شده بود رسوب می‌نماید.

اثرات درمانی آئروسول به نفوذ آن به سیستم تنفسی بستگی دارد. اندازه ذرات آئروسول‌ها برای این که بتوانند به قسمت‌های ناحیه تنفسی برسند باید حدود ۵ الی ۶ میکرون باشد و ذرات کمتر از ۲ میکرون می‌توانند خود را به آلئول‌ها رسانده، در آن جا رسوب نمایند. ذرات بزرگتر در سیستم تنفسی فوقانی نشست کرده و با فعالیت موکوسیلیاری به سرعت از ریه خارج و پاک می‌شوند به طوری که نهایتاً دارو به سیستم گوارشی بلعیده شده و چه بسا عوارض جانبی سیستمیک آن بروز نماید. آئروسول‌های حاوی ذرات بزرگ استروئید ممکن است در داخل دهان و گلو نشست کرده و ممکن است منجر به کاندیدیازیس شود. اندازه ذرات حاصل از اسپری آئروسول ممکن است در درمان بیماری‌های مشخصی بسیار حایز اهمیت باشد.



شکل B

۳- وسیله آزادکننده یا منتقل کننده دارو
 ۴- بیمار (الگوی تنفسی و شرایط بیماری)
 مهم‌ترین پارامتر فیزیکی در آئروسول‌ها اندازه ذرات می‌باشد. اندازه ذره‌ای یک آئروسول معمولاً با محاسبه قطر آئرویدینامیک آن d_p استاندارد می‌گردد و قطر آئرویدینامیکی، قطر فیزیکی یک ذره کروی با دانسیته واحد می‌باشد که در هوا با سرعتی معادل سرعت ذره مورد نظر حرکت می‌نماید.

به محض این که ذره‌ای وارد سیستم تنفسی شود، تغییر شرایط محیطی به یک وضعیت با رطوبت نسبی بالا (حدود ۹۹ درصد) منجر به تجمع آب روی سطح ذره شده و این کار تا زمانی ادامه می‌یابد که فشار بخار آب تجمع یافته برابر با فشار بخار اتمسفر احاطه کننده آن بشود. برای

■ مکانیسم‌های مختلفی در نشست ذرات در

سیستم تنفسی وجود دارد

۱ - رسوب ثقیلی

۲ - تصادم اینرسی

۳ - انتشار براوونی

۴ - گیرافتادن

۵ - جذب الکترواستاتیکی

□ رسوب ثقیلی

بر اساس قانون استوک ذراتی که تحت نیروی جاذبه رسوب می‌نمایند به یک سرعت رسوب نهایی ثابت به نام U_t خواهند رسید.

$$U_t = \frac{\rho g d^2}{18\eta}$$

که در رابطه فوق: ρ دانسیته ذرات، g ثابت جاذبه d قطر ذرات و η ویسکوزیته هوا می‌باشد. رسوب ثقیلی یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های نشست ذرات با اندازه ذره‌ای ۰/۵-۳ میکرون می‌باشد. براساس معادله مذکور رسوب جاذبه‌ای یک ذره استنشاق شده به داخل ریه به اندازه و دانسیته آن بستگی دارد. ذرات ۳-۰ میکرون با این مکانیسم در مجاری هوایی کوچک و آلویل‌ها و هم‌چنین ذراتی که از رسوب به روش تصادم ناشی از اینرسی فرار کرده‌اند، رسوب می‌نمایند.

□ تصادم اینرسی

در سیستم تنفسی، هر جا که مجرای هوایی دو شاخه می‌شود، جریان هوا جهت خود را عوض می‌نماید اما ذراتی که در این هوا جریان دارند به دلیل نداشتن یک مومنتوم بالا و کافی به دیواره مجاری هوایی برخورد نموده و رسوب می‌نمایند. این نحوه نشست ذرات برای ذراتی که اندازه

ذره‌ای آن‌ها بیشتر از ۵ میکرون به ویژه بیشتر از ۱۰ میکرون باشد بیشتر حایز اهمیت است و مکانیسم متداولی برای رسوب ذرات در سیستم تنفس فوقانی از قبیل بینی، حلق، حنجره و مجاری هوایی بزرگ می‌باشد.

با ادامه شاخه‌شاخه شدن مجاری هوایی سرعت جریان هوا کاسته می‌شود و از اهمیت مکانیسم اصابت ناشی از اینرسی به عنوان یک مکانیسم نشست ذره‌ای کاسته می‌شود.

□ انتشار براوونی

تصادم ذرات ریز با یکدیگر و بمباران شدن آن‌ها توسط مولکول‌ها در سیستم تنفسی حرکت براوونی را ایجاد می‌نماید. حرکت ذرات از یک ناحیه با غلظت بالاتر به ناحیه‌ای با غلظت پایین‌تر ناشی از چنین تحرکاتی بوده که در نتیجه، باعث می‌شود تا ذرات دارو از ابر آئروسولی به سمت دیواره مجاری هوایی حرکت نمایند. سرعت انتشار در این مکانیسم با اندازه ذره‌ای نسبت معکوس دارد و انتشار براوونی برای ذرات کوچک‌تر از ۰/۵ میکرون صادق می‌باشد.

در نتیجه، افزایش ویسکوزیته و با افزایش اندازه ذرات ضریب انتشار کاهش می‌یابد و کاهش آن‌ها ضریب انتشار افزایش می‌یابد.

□ گیر افتادن

اگرچه، رسوب و انتشار از مکانیسم‌های بسیار با اهمیت در نشست ذرات و داروها در سیستم تنفسی می‌باشند اما مکانیسم‌های دیگری نیز می‌توانند در رسوب ذرات دخالت داشته باشند. یکی از این مکانیسم‌ها گیرافتادن می‌باشد، در ذراتی که دارای شکل‌های خاصی از قبیل رشته‌ای می‌باشند

مرکز ثقل ذره در مسیر جریان هوا قرار می‌گیرد اما قسمت انتهایی ذره با سطح برخورد می‌نماید. زمانی که اندازه ابعاد فضاهای آناتومی در ریه از اندازه ذرات کوچک‌تر باشند، این مکانیسم از اهمیت خاصی برخوردار است و در مجاری هوایی باریک و در آلوئول‌ها چنین مکانیسمی می‌تواند عامل نشست ذرات گردد.

□ جاذبه الکترواستاتیکی

در این حالت یک شارژ الکترواستاتیکی که روی ذره وجود دارد، شارژ مخالفی را بر روی سطوح مجاری هوایی در سیستم تنفسی القا می‌نماید که منجر به جذب ذره به روی سطح دیواره مجرای هوایی می‌گردد.

بنابراین، ذراتی که بزرگ‌تر از ۵ میکرون باشند توسط تصادم اینرسی در مجاری هوایی فوقانی رسوب می‌نمایند. ذرات بین ۱ تا ۵ میکرون توسط رسوب ثقلی در مجاری هوایی تحتانی به ویژه با تنفس‌های عمقی و کند رسوب می‌نمایند و ذرات کمتر از ۱ میکرون توسط انتشار براوونی در مجاری تحتانی نشست می‌نمایند. ذرات حدود ۰/۵ میکرون هم رسوب نکرده همراه هوا مجدداً به خارج از ریه رانده می‌شوند.

عوامل دیگری که در رسوب و نشست ذرات دارو اثر می‌گذارند، مربوط به شرایط دستگاه تنفس و سیستم نفسی بیمار می‌باشد:

□ الگوی تنفسی

افزایش سرعت جریان هوای استنشاق شده منجر به نشست و رسوب ذرات در مجاری هوایی بزرگ‌تر می‌شود که به دلیل تصادم ناشی از اینرسی رخ می‌دهد. کاهش سرعت جریان هوای

استنشاقی و همچنین افزایش حجم هوای استنشاق شده باعث توزیع و رسوب ذرات در ناحیه تنفسی می‌شود. نگه داشتن تنفس در ریه در موقع استنشاق آئروسول باعث افزایش رسوب ذرات دارو از طریق رسوب انتشار براوونی می‌شود. نشست ذرات دارو در سیستم تنفسی وقتی به بهترین نحوه انجام می‌پذیرد که استنشاق هوا به آهستگی ولی بسیار عمقی صورت گیرد و تمام ظرفیت ریه مملو از هوا گردد و هوای دمیده شده در ریه برای مدتی در ریه نگه داشته شود و سپس بازدم صورت گیرد.

□ بیماری‌ها

باید توجه داشت که تغییرات ناشی از بیماری نیز روی رسوب ذرات در سیستم تنفسی اثر خواهد گذاشت. به عنوان مثال، انسداد مجاری هوایی ممکن است رسوب ذرات آئروسول را در ریه تحت تاثیر قرار دهد.

■ محاسن آئروسول‌ها

- ۱- برای هر بار مصرف به راحتی می‌توان مقدار مورد نیاز دارو از ظروف برداشته شود، بدون این که باقیمانده فرمول آلوده شود.
- ۲- فرآورده از اکسیژن هوا و نور محفوظ بوده و همین‌طور استریل بودن فرآورده باقی‌نگه‌داشته خواهد شد.
- ۳- استعمال یکنواخت دارو روی موضع بدون تماس با سطح پوست، هیچگونه تحریک‌زایی مکانیکی وجود نخواهد داشت.
- ۴- تبخیر سریع پروپلانت یک احساس مطلوب خنک و تازه‌ای را ایجاد خواهد کرد.
- ۵- اندازه ذره‌ای قابل کنترل می‌باشد و با کنترل

فشار در سیستم و نقش حلال که به عنوان حلال برای حل کردن ماده دارویی استفاده شود. همچنین می‌توان با انتخاب مناسب مخلوطی از پروپیلانت‌ها با ویژگی‌های مختلف یا پروپیلانت و حلال مطلوب میزان تبخیر پروپیلانت را کند و یا سریع نمود. همچنین می‌توان فشار مناسب و مورد نظر را نیز در سیستم ایجاد نمود.

■ انواع پروپیلانت

■ گازهای کمپرس شده‌ای که به حالت مایع در نمی‌آیند مانند کربن دی‌اکساید و نیتروژن. این نوع پروپیلانت‌ها بیشتر در فرآورده‌های غذایی استفاده می‌شوند.

■ گازهای مایع شدنی مانند کلروفلورکربن‌ها (CFC) که بیشتر در آئروسول‌های استنشاقی مصرف می‌شوند.

■ هیدروکربن‌ها همانند پروپان و بوتان، که

اندازه ذره‌ای در حد مناسب و مطلوب، اثرات درمانی مطلوب و بهینه‌ای اعمال می‌شود.

۶- با استفاده از آئروسول‌هایی که در هر بار دوز ثابتی را ارائه می‌دهند، می‌توان یکنواختی دوز را در هر بار مصرف تضمین نمود.

■ فرمولاسیون آئروسول ازدو قسمت اصلی تشکیل شده است.

□ مواد فعال

عبارت است از ماده یا مواد موثره موجود در فرمول به انضمام مواد افزونی مانند آنتی‌اکسیدان سورفکتانت، حلال و ...

□ پروپیلانت

عبارت است از یک یا مخلوط چند گاز مایع شدنی یا گاز مایع نشدنی کمپرس‌پذیر، پروپیلانت در چنین سیستم‌هایی می‌تواند دو نقش را ایفا نماید، نقش پروپیلانت به عنوان یک منبع ایجاد

انواع پروپیلانت‌های CFC

Chemical Name	Chemical Formula	Numeric Designation	Vapor Pressure ^a 170F	Boiling Point (1ATM)F	Liquid Density (g/mL) 170F
Trichloromonofluoromethane	CCL3F	11	13.4	74.7	1.485
Dichlorodifluoromethane	CCl2F2	12	13.4	74.1	1.485
Dichlorotertrafluoroethane	CClF2CClF2	114	21.6	38.4	1.468
Chloropentafluoroethane	CClF2CF2	115	17.5	-37.7	1.29
Monochlorodifluoroethane	CH3CClF2	142b	43.8	15.1	1.119
Difluoroethane	CH2CHF2	152b	76.4	-11.2	0.911
Octafluorocyclobutane	CF2CF2CF2CFM212	C318	40.1	21.1	1.513

بیشتر در فرآورده‌های آرایشی - بهداشتی استفاده می‌شوند.

برای سالیان متمادی از پروپلانت‌های مایع شدنی CFC برای تهیه فرآورده‌های آئروسول استفاده می‌شده اما امروزه مشخص شده که مصرف این گونه پروپلانت‌ها مقدار ازن را در استراتوسفر کاهش می‌دهند که نتیجه این کار رسیدن مقدار بیشتری اشعه UV به زمین و بنابراین، میزان شیوع سرطان پوست را افزایش می‌دهد. در مواقعی که شواهد و قرائن کافی وجود داشته باشد، می‌توان برای مصارف این پروپلانت‌ها به شرح زیر استثنا قایل شد:

■ جایگزین مناسبی از نظر تکنیکی برای CFC در تهیه فرآورده‌ها وجود نداشته باشد.

■ فرآورده مورد نظر منافع اساسی را از نقطه نظر سلامتی و تندرستی برای مردم در برداشته که بدون استفاده از CFC به دست آوردن این منافع میسر نباشد.

■ استفاده از CFC باعث آزاد شدن مقدار قابل توجهی از این ماده به هوا نمی‌باشد.

تعداد زیادی از آئروسول‌های دارویی دارای سیستم اندازه‌گیری دوز یکسان (MDI)ها با CFC براساس این که مستثنی بودند، تهیه شده‌اند.

از دسته CFCها می‌توان به پروپلانت‌های زیر اشاره نمود:

دی کلرودی‌فلورومتان، دی کلروتترافلور و اتان، و تری کلرومنوفلور و متان در تعدادی از پروپلانت‌های CFC ذکر شده‌اند، هیدروکربن‌های فلورینه در دمای اتاق به صورت گاز می‌باشند. این گازها ممکن است به وسیله خنک کردن زیر نقطه جوش آنها و یا با کمپرس کردن گاز در دمای اتاق

به صورت مایع درآورده شوند. به عنوان مثال دی کلرودی‌فلورمتان (Freon 12) وقتی تا دمای F: ۲۲- سرد شود به صورت مایع درخواهد آمد و یا وقتی تا فشار ۷۰ psig کمپرس شود به مایع تبدیل خواهد شد.

گازهای (HFA) هیدروفلور و کربن‌ها همانند دی‌فلور و اتان و اکتافلور و سیکلوفتان برخلاف CFC اثر خوردگی لایه ازن را ندارند. همچنین هیدروکربن‌ها از قبیل پروپان و بوتان نیز این مشکل را نداشته و با لایه ازن کاری ندارند. در تهیه آئروسول‌ها ممکن است از مخلوطی از گازهای مایع شدنی استفاده گردد. این عمل به دو منظور صورت می‌پذیرد.

■ رسیدن به یک فشار بخار مطلوب
■ تهیه یک حلال مناسب برای انحلال دارو و براساس ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی دارو.

مصرف بعضی از پروپلانت‌ها محدود شده و یا کاملاً حذف شده‌اند و این به دلیل واکنش‌هایی بوده که پروپلانت با سایر اجزا فرمولاسیون یا ظروف استفاده شده و یا با اجزای ولو داشته است. به عنوان مثال، تری کلروفلور و متان وقتی در سیستم‌هایی که دارای آب و یا اتانول هستند استفاده شود HCL تشکیل می‌دهد که HCL تولید شده ممکن است اثرات درمانی فرآورده را تحت تاثیر قرار دهد و یا اثر خوردگی بر روی بعضی از اجزای ظرف داشته باشد.

ممکن است که یک پروپلانت تنها با مخلوطی از گازها و یا سایر اجزای فرمول وقتی به تنهایی و جداگانه مورد آزمایش قرار گیرند سمیتی را از خود نشان ندهند اما وقتی با هم به صورت یک

فرآورده تجمع نمایند ممکن است ویژگی‌های نامطلوبی را پیدا کنند.

نکته قابل توجه دیگر این است که وقتی مواد موثره دارویی که به صورت فرمول‌های معمول از طریق بینی و یا ریه تجویز می‌شوند به صورت اسپری یا آئروسول تهیه می‌شوند که قادر هستند دارو را به صورت ذرات بسیار ریز اسپری نمایند ذرات دارو بتوانند برخلاف میل و نظر تنظیم شده خود را به قسمت‌های انتهایی ریه برسانند و ایجاد تحریک نمایند.

در مواقعی که آئروسول‌های پوستی، واژینال و رکتال جدید تهیه و فرموله می‌شوند، لازم است از نظر ایجاد تحریک و افزایش جذب دارو نسبت به شکل‌های مورد مصرف قبلی مورد بررسی قرار گیرند.

اگر از دارویی که قبلاً به شکل‌های دیگری غیر از آئروسول استفاده می‌شده، آئروسول تهیه گردد، ممکن است پس از استفاده از آئروسول به دلیل اندازه ریز ذرات حلالیت افزایش یابد و از این رو، جذب دارو نیز افزایش یابد. بنابراین، باید از نظر افزایش جذب و بروز عوارض جانبی مورد بررسی قرار گیرند. نکته آخر این که اگرچه CFC سمیت بسیار کمی دارند در بعضی از افراد خاص که به این گازها حساسیت داشته و به طور مکرر فرآورده‌های آئروسول حاوی این گازها را استفاده می‌نمایند ممکن است سمیت قلبی ایجاد نمایند.

■ فشار نسبی و فرمولاسیون آئروسول‌ها

فشار یکی از پارامترهای بسیار مهم در تهیه آئروسول‌ها می‌باشد و بنابراین، کنترل آن برحسب

نوع آئروسول بسیار حایز اهمیت است. فشار را می‌توان با نوع و مقدار پروپلانت تنظیم نمود. همچنین ماهیت و مقدار موادی که در فرآورده استفاده می‌شود در فشار تاثیر می‌گذارد. دقیقاً نمی‌توان گفت باید چه مقدار پروپلانت برای هر نوع آئروسول استفاده نمود اما می‌توان به صورت کلی درباره مقدار آن اظهار نظر نمود. موثر بودن آئروسول‌های دارویی به انتخاب صحیح و مناسب فرمولاسیون، ظرف و ولو بستگی زیاد دارد. فرمولاسیون نباید با ظرف یا ولو تداخل و

ناسازگاری شیمیایی داشته باشد.

ظروف آئروسول‌ها به سه دسته تقسیم می‌شوند:

□ شیشه‌ای

که داخل آن‌ها بدون پوشش پلاستیکی یا با پوشش پلاستیکی تهیه می‌شوند ضمناً این نوع ظروف ممکن است در قسمت خارجی نیز روکش داده شوند.

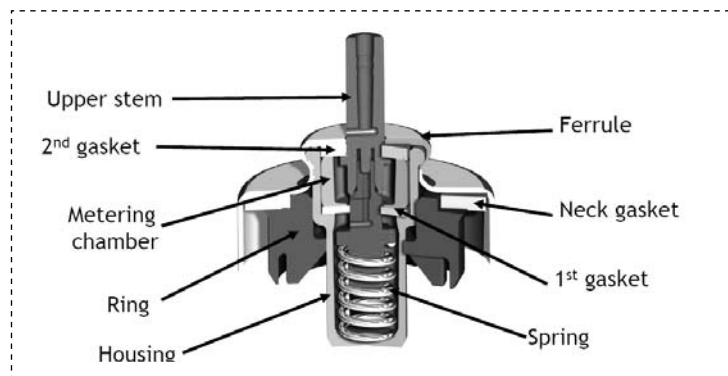
□ فلزی

ظروف استیل با پوشش قلع، فولاد زنگ نزن آلومینیوم

□ پلاستیکی

■ عوامل موثر بر انتخاب ظروف

- ۱ - با روش تولید همخوان باشد.
- ۲ - با اجزا مختلف فرمولاسیون سازگار باشد.
- ۳ - توان ایجاد فشار لازم و تداوم آن را داشته باشد.
- ۴ - توجیه اقتصادی داشته باشد.
- ۵ - طراحی و زیبایی ظاهری مناسب داشته باشد.



شکل C - برش طولی مجموعه یک ولو

■ ولو

عمل مجموعه ولو (شکل C) عبارتست از خروج محتویات ظرف به شکل مطلوب، با سرعت و دوز مناسب. موادی که در تهیه مجموعه ولو استفاده می‌شود باید بی‌اثر بوده و تداخلی با فرمولاسیون نداشته باشد.

موادی که در ساخت قسمت‌های مختلف مجموعه ولو استفاده می‌شوند عبارتند از: پلاستیک، لاستیک، آلومینیوم و فولاد زنگ نزن.

داخلی Actuator و اندازه منفذی که فرآورده به خارج هدایت (متصاعد) می‌نماید در شکل فیزیکی و الگوی افشاندن تأثیر به سزایی دارد. ترکیبی از نوع و مقدار پروپلانت مورد استفاده و نحوه طراحی Actuator، منفذ و ابعاد آن، اندازه ذرات فرآورده پاشیده شده را کنترل می‌نماید. منفذ گشادتر و پروپلانت کمتر برای فرآورده‌هایی که لازم است به صورت کف یا جریان ذرات جامد افشانده شوند استفاده می‌گردد (شکل D).

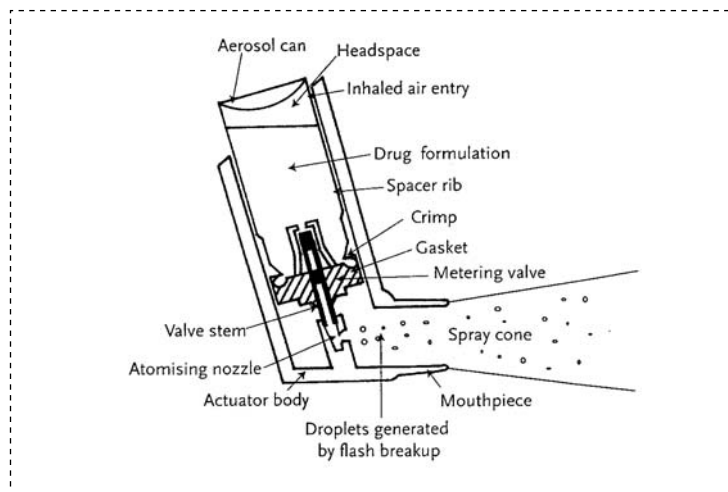
■ به کاراندازنده Actuator

Actuator ابزاری است که استفاده‌کننده فرآورده با فشار دادن آن مجموعه ولو را فعال نموده و در نتیجه محصول به خارج افشانده می‌شود. Actuator عامل باز و بسته شدن ولو یا دریچه می‌باشد. در Actuator منفذی وجود دارد که از طریق این منفذ فرآورده به خارج رانده می‌شود. نحوه طراحی قسمت

■ انواع وسایل مولد آئروسول برای دارو درمانی استنشاقی

این نوع وسایل (دستگاه‌ها) به سه گروه دسته‌بندی می‌شوند.

- (MDI) Metered Dose Inhaler
- (DPI) Dry Powder Inhaler
- (NBL) Nebulizer



شکل D - برش طولی یک Actuator

□ (MDI) Metered Dose Inhaler

نیز این مساله باید وجود داشته باشد. حجم این محفظه می‌تواند بین ۲۵ تا ۱۵۰ میکرولیتر باشد. طرز کار این نوع سیستم بدین ترتیب است که در حالتی که Actuator فعال شده باشد و اثر مربوط به ساقه مجموعه ولو باز شده و اجازه می‌دهد تا محتویات محفظه اندازه‌گیری به بیرون (داخل ریه) رانده شود. هم زمان با این مورد و اثر اندازه‌گیر بسته شده و اجازه نمی‌دهد که هیچ مقداری از داخل ظرف آئروسول به این محفظه راه پیدا کند. بنابراین، فقط حجم مورد نظر از داخل محفظه به بیرون راه می‌یابد. وقتی Actuator رها شد و اثر مربوط به ساقه مجموعه ولو بسته می‌شود و و اثر مربوط به محفظه اندازه‌گیری باز می‌شود بدین ترتیب محفظه مجدداً پر شده و بارگیری صورت می‌پذیرد. با این روش می‌توان متوجه شد

دریچه‌های تنظیم‌کننده دوز در مواقعی که فرآورده دارویی حاوی ماده دارویی قوی باشد. مورد استفاده قرار می‌گیرند (مانند درمان از طریق استنشاق) در سیستم‌هایی که دوز مورد نظر را اندازه‌گیری و تنظیم می‌نمایند مقداری از فرآورده که لازم است به بیرون رانده شود به وسیله یک محفظه که حجم آن مشخص است تنظیم می‌گردد. با فشار Actuator این محفظه تخلیه می‌شود و محتویات آن به خارج راه پیدا می‌کند. چنین سیستم‌هایی باید مقدار اندازه‌گیری شده را به صحت انتقال دهند. این مقدار باید تکرارپذیر باشد و در هر بار مصرف مقدار یکسانی را به داخل ریه انتقال دهد. نه تنها در آئروسول این مورد باید صادق باشد بلکه از یک آئروسول به آئروسول دیگر

که محفظه ذخیره و اندازه‌گیر (تنظیم‌کننده حجم) همواره پر باقی می‌ماند.

معمولاً ظروف MDI از جنس آلومینیوم می‌باشد که معمولاً حجم محفظه اندازه‌گیر یا تنظیم‌کننده آن‌ها بین ۱۵۰-۲۵ میکرولیتر می‌باشند.

■ معایب MDI

■ به مجرد فعال کردن Actuator: اولین قطرات پروپیلانت‌ها با سرعت زیادتری خارج می‌شوند (حدود ۳۰ متر بر ثانیه) و لذا مقداری از دارو با مکانیسم تصادم در ناحیه دهانی حلقی نشست کرده و بنابراین، به مواضع مورد نظر نمی‌رسند.

■ ممکن است پروپیلانت به مقدار کافی و به سرعت از دور ذرات تبخیر نشود و چون ذرات بزرگ‌تر می‌باشند، نمی‌توانند به قسمت‌های انتهایی ریه که در درمان آن مورد نظر است، برسند.

■ تبخیر پروپیلانت به طوری که قطر آئروپنایمیکی ذره به حد قطر ذره میکرونیزه شده اولیه برسد تا ۵۴ ثانیه بعد از این که Actuator فعال شده است صورت نمی‌گیرد (به عبارتی ۵ ثانیه بعد از بیرون رانده شدن فرآورده، پروپیلانت شروع به تبخیر می‌نماید).

■ عدم طرز استفاده صحیح توسط بیمار
■ عدم هماهنگی بین افشاندن فرآورده از آئروسل و استنشاق کردن توسط بیمار، بدین مفهوم که ممکن است بیمار قبل از این که عمل استنشاق را انجام دهد، یا استنشاق را هماهنگ با فعال کردن آئروسل نماید، آئروسل را فعال کرده و دارو به بیرون رانده می‌شود ولی بیمار چون هنوز عمل استنشاق را شروع نکرده محتویات فرآورده در داخل دهان یا حلق قرار می‌گیرد. بنابراین، اثر درمانی مطلوبی در

چنین حالتی ظاهر نمی‌شود.

■ چگونه بر معایب فوق می‌توان فایز آمد

■ عیب مربوط به این که قطرات پروپیلانت بزرگ می‌باشد و این که بین فعال کردن آئروسل و استنشاق بیمار عدم هماهنگی وجود دارد می‌تواند با استفاده از یک دم یار برطرف شود. این دم یار بین MDI و دهان بیمار قرار می‌گیرد.

■ در این حالت دوز مورد نظر مستقیماً به درون مخزن دم‌یار و درست قبل از استنشاق رانده می‌شود. این نکته منجر به این می‌شود که سرعت بالای اولیه قطرات کاهش یابد و تبخیر پروپیلانت به حد کافی صورت پذیرد. لزوم دقت و هماهنگی بین استنشاق و فعال نمودن آئروسل نیز منتفی می‌گردد.

□ DPI Dry Powder

با استفاده از چنین دستگاه‌هایی ذرات ریز جامد می‌توانند به داخل ریه استنشاق شوند. دارویی که لازم است به ریه رسانده شود، در داخل دستگاه از قبل بارگیری می‌شود یا این که در داخل کپسول ژلاتینی سخت ریخته می‌شود و یا این که به صورت دیسک در بلیسترهای فویلی قرار داده شده و قبل از مصرف در دستگاه بارگیری می‌شود.

■ محاسن DPI نسبت به MDI

■ فرمولاسیون‌های DPI فاقد پروپیلانت می‌باشند و حاوی هیچ نوع اکسیپانی نیز نمی‌باشند. البته دارای حامل بوده که همواره لاکتوز برای این منظور استفاده می‌شود. البته، به دلیل تحریک‌زایی لاکتوز امروزه فرمولاسیون‌هایی تهیه شده‌اند که حتی فاقد لاکتوز می‌باشند و مشکل تحریک‌زایی نیز بدین ترتیب رفع شده است.

□ Nebulizers

نبولایزرها تقریباً حجم بالایی از محلول‌های دارویی و سوسپانسیون‌های دارویی را می‌توانند به ریه منتقل نمایند و به‌طور مرتب و کراراً در مورد داروهایی که به راحتی نمی‌توان آن‌ها را به صورت MDI یا DPI فرموله نمود استفاده می‌شوند. هم‌چنین در حالتی که دوز درمانی بسیار زیاد باشد و نتوان آن را با MDI و یا DPI به بیمار رساند از نبولایزر استفاده می‌گردد. مزیت دیگر نبولایزرها نسبت به MDI و DPI در این است که دوز می‌تواند توسط بیمار و از طریق یک ماسک صورت در اثنای تنفس طبیعی فرد بیمار استنشاق گردد و بر این اساس برای کودکان و بیماران مسن و بیماران دچار آرتزیت که با MDI مشکل دارند، متناسب می‌باشند.

■ آزمایش‌های آئروسول‌های پر شده

بعد از این که ظرف آئروسول پر شد لازم است که ظرف آئروسول در شرایط محیطی مختلفی از نظر عملکرد ولو، نشت کردن و نواقص احتمالی در ظرف، مورد آزمایش قرار گیرد. ظرف آئروسول پر شده هم‌چنین از نظر مجموعه ولو و عملکرد آن باید مورد آزمایش قرار گیرد. سرعت پاشیدن ولو بدین وسیله تعیین می‌گردد که ابتدا آئروسول توزین می‌گردد و سپس در فاصله زمانی معین آئروسول اسپری می‌گردد، سپس دوباره ظرف آئروسول توزین می‌گردد و اختلاف دو وزن محاسبه و به مدت زمان افشاندن آئروسول تقسیم می‌گردد. هم‌چنین ممکن است آئروسول برای الگوی اسپری نیز آزمایش گردد. هم‌چنین آئروسول‌ها از نظر

به دلیل این که استنشاق آن‌ها توسط شروع تنفس (استنشاق هوا) صورت می‌گیرد، هماهنگی بین فعال کردن دستگاه و شروع تنفس ضروری نمی‌باشد و به ویژه برای کودکان مطلوب می‌باشد.

■ DPI هم‌چنین می‌تواند دوزهای زیادتری را نسبت به MDI منتقل نماید که این مقدار در MDI به دلیل محدود بودن حجم تنظیم دوز بسیار کمتر می‌باشد.

■ معایب DPI نسبت به MDI

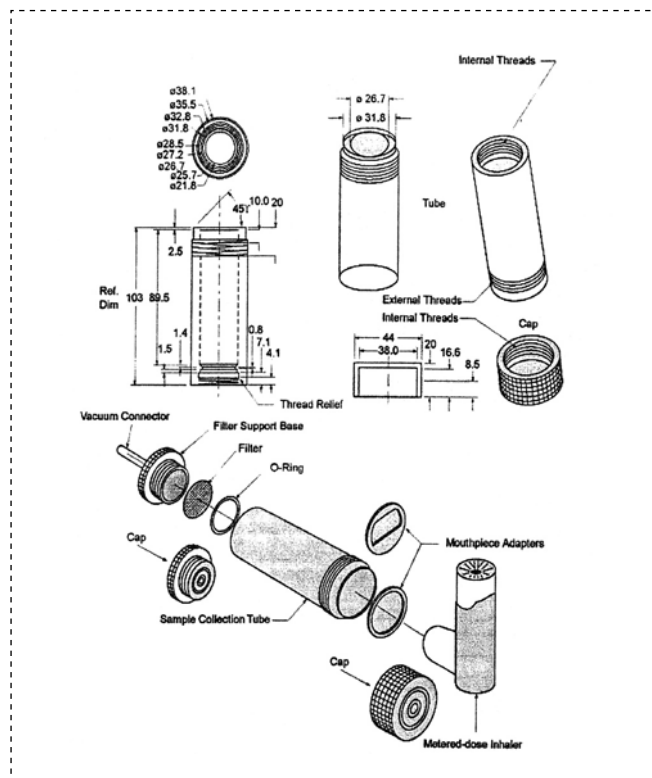
رهاشدن پودرها از دستگاه و باز شدن و جدا شدن ذرات پودرها از یکدیگر بستگی زیادی به توان بیمار در مرحله استنشاق دارد که در حالت بیماری‌های ریوی این توان کاهش می‌یابد.

افزایش گردباری شدن جریان هوا که متعاقب افزایش سرعت در هوا بلعیده شده، پیش می‌آید منجر به جدا شدن ذرات پودر از یکدیگر می‌شود اما هم‌چنین احتمال تصادم ناشی از اینرسی را در مجاری هوایی فوقانی و گلو افزایش می‌دهد که از اثر درمانی می‌کاهد و از بین این دو مورد یعنی جریان هوا به‌طوری که ذرات پودر را از یکدیگر تفکیک نماید و تنظیم آن به‌طوری که ذرات در قسمت بالای ریه رسوب نکنند باید تعادلی وجود داشته باشد.

■ DPI بیشتر در معرض شرایط طبیعی محیط (از قبیل رطوبت) می‌باشد که می‌تواند پایداری فرمول را تحت تاثیر قرار دهد. به عنوان مثال، افزایش رطوبت می‌تواند ذرات پودر را به هم چسبانیده و توده پودری را ایجاد نماید.

■ دوز دو برابر برای DPI نسبت به MDI نیاز است چون DPI راندمان MDI را در داروسازی ندارد.

- اندازه ذرات و تکرارپذیری دوزاژ دارو وقتی که دارای ولو MDI هستند، باید مورد آزمایش قرار گیرند. حدوداً تعداد ۱۵ تا ۱۹ آزمایش کنترل مختلف جهت کنترل کیفیت فرآورده‌های آئروسل انجام می‌گیرد.
- این آزمایشات عبارتند از:
- ۱- آزمون شناسایی به کمک HPLC
 - ۲- آزمون شناسایی به کمک FTIR
 - ۳- اندازه‌گیری محتوای دارو به کمک HPLC
 - ۴- اندازه‌گیری محتویات دارو از Valve به کمک HPLC
 - ۵- اندازه‌گیری Deposition for the emitted dose به کمک HPLC
 - ۶- اندازه‌گیری توزیع قطر آئرویدینامیکی به کمک Cascade Impactor
 - ۷- توزیع قطر اندازه ذره‌ای به کمک Particle Size Analyzer
 - ۸- اندازه‌گیری Net Content Weight
 - ۹- اندازه‌گیری Average weight of metered dose
 - ۱۰- اندازه‌گیری اندازه ذرات به کمک میکروسکوپ
 - ۱۱- اندازه‌گیری ذرات ناخواسته به کمک میکروسکوپ
 - ۱۲- اندازه‌گیری یکنواختی دوز دارویی به کمک HPLC
 - ۱۳- اندازه‌گیری آب به کمک کارل فیشر کولومتر
 - ۱۴- اندازه‌گیری فشار محصول
 - ۱۵- اندازه‌گیری میزان نشت
- ۱۶- اندازه‌گیری تعداد کل دوزهای موجود در ظرف
- ۱۷- اندازه‌گیری مقدار دارو باقیمانده در قسمت اکچواتور
- ۱۸- اندازه‌گیری تعداد میکروب‌ها
- ۱۹- اندازه‌گیری میزان ناخالصی‌های ایجاد شده از تخریب مواد دارویی
- **یکنواختی دوز مصرفی**
- اینهالر را به مدت ۵ ثانیه به خوبی به هم زده سپس یک بار در داخل ظرف به کمک Actuator فشار داده و به عبارتی یک تحویل یا delivery انجام می‌شود.
- پس از آن اینهالر را در داخل دستگاه جمع‌آوری‌کننده دوز فعال نمایید (یعنی با فشار روی Actuator آن را اسپری نمایید) با هر بار فعال نمودن یک تحویل انجام می‌شود. این پروسه را آن قدر تکرار نموده تا تعداد تحویل‌ها معادل یک دوز توصیه شده دارو شود. مثلاً اگر یک دوز معادل ۳ تحویل باشد سه تحویل باید در دستگاه جمع‌کننده صورت بپذیرد.
- محتویات دستگاه را به‌طور کمی و به دقت جمع‌آوری نموده و مقدار ماده موثره را در آن تعیین نمایید. عمل فوق را باید به منظور جمع‌آوری و بعد از جمع‌آوری معادل هر دوز دستگاه را تخلیه نمود.
- با فواصل ۵ ثانیه، آن قدر اینهالر را فعال و در سطل زباله تخلیه نموده تا تعداد $1 + \frac{n}{4}$ تحویل دیگر در ظرف باقی بماند. در این رابطه n برابر با تعداد تحویل‌هایی است که روی برچسب اینهالر



شکل E - ابزار اندازه‌گیری اندازه ذره‌ای آئروسول‌ها

انجام می‌شود تا فقط معادل ۳ دوز دیگر در ظرف باقی بماند. این ۳ دوز نیز جمع‌آوری می‌گردد و مقدار ماده موثره (دارو) در هر دوز به‌طور جداگانه تعیین مقدار می‌شود. بنابراین، در ابتدا ۳ دوز، در میانه راه ۴ دوز و در انتها ۳ دوز جمع‌آوری می‌شود که در مجموع ۱۰ دوز جمع‌آوری شده است.

مشخص شده است. معادل چهار دوز دیگر از دارو در این مرحله به‌طور جداگانه با تخلیه آئروسول در دستگاه، جمع‌آوری و پس از هر جمع‌آوری دوز، میزان دارو تعیین می‌گردد. با فواصل ۵ ثانیه، آن قدر در داخل محفظه تحویل

جدول ۱ - ویژگی MDI فرموله شده با غلظت‌های گوناگون الکل

Formulation (% alcohol)	Leak rate, % per year (n=3)	Valve delivery, mg (n=10)	Net fill weight, g (n=5)	Spray pattern, mm (n=10)
۰	۲/۱ ± ۰/۱	۳۶ ± ۴	۱۷/۰ ± ۰/۲	۱۲/۱ ± ۰/۲
۲/۵	۱/۹ ± ۰/۲	۶۴ ± ۳	۱۷/۶ ± ۰/۶	۱۵/۵ ± ۰/۱
۵/۰	۱/۹ ± ۰/۳	۶۴ ± ۳	۱۰/۴ ± ۰/۴	۱۲/۹ ± ۰/۳
۷/۵	۲/۱ ± ۰/۱	۶۴ ± ۵	۱۰/۵ ± ۰/۲	۱۳/۵ ± ۰/۲
۱۰/۰	۲/۵ ± ۰/۲	۶۲ ± ۳	۱۰/۸ ± ۰/۳	۱۳/۹ ± ۰/۲
۱۵/۰	۲/۹ ± ۰/۳	۶۴ ± ۴	۱۰/۶ ± ۰/۴	۱۴/۹ ± ۰/۱
۲۰/۰	۲/۵ ± ۰/۱	۶۹ ± ۳	۱۰/۵ ± ۰/۳	۱۵/۹ ± ۰/۱

این حالت نیز ویژگی‌های آئرو دینامیک یک آئروسول اندازه‌گیری نمی‌شود، چون در هر دو حالت فقط اندازه ذرات آن‌ها تعیین می‌شود و دانسیته آن‌ها که علاوه بر اندازه ذره‌ای آن‌ها در رسوب و نشست آن‌ها در ریه دخالت دارد، نمی‌تواند لحاظ شود. از طرفی اسپری نمودن قطرات در داخل یک پرتو لیزری آن‌ها را در معرض دما و رطوبت محیطی آن اشعه قرار داده و می‌تواند منجر به تبخیر حلال شود. بنابراین، باید روش‌هایی را برای اندازه‌گیری ذرات (قطر ذرات) اتخاذ نمود که علاوه بر قطر ظاهری آن‌ها دانسیته را نیز لحاظ نمایند. از این‌رو، می‌توان از Impinger و یا Impactor استفاده نمود.

Impingers □

برای آنالیز اندازه ذره‌ای رایج می‌توان از یک

■ روش‌های آنالیز اندازه ذره‌ای در آئروسول‌ها

روش‌های اساسی که برای ویژگی‌های اندازه ذره‌ای آئروسول‌ها به کار رفته‌اند، عبارتند از: روش‌های میکروسکوپی، پراش لیزری. روش‌های نوری تعیین اندازه فیزیکی ذرات با استفاده از میکروسکوپ خسته‌کننده و طاقت‌فرسا بوده، و اطلاعاتی را در مورد نشست یا رسوب ذرات که در هوای مرطوب راه‌های هوایی جریان می‌یابند به دست نمی‌دهند تا بتوان در رابطه با محل رسوب ذرات و نهایتاً اثرات بالینی احتمالی آن‌ها قضاوت نمود.

با استفاده از انکسار لیزری نیز اندازه قطرات یا ذرات آئروسول‌ها در حالی که از داخل یک پرتولیزری عبور می‌نمایند، اندازه‌گیری می‌شود. در

جدول ۲ - اطلاعات پایداری فلوتیکازون HFA ۱۲۵ میکروگرم انبار شده در $۲۵ \pm ۲^{\circ}\text{C} / ۶۰ \pm ۵\% \text{RH}$ و $۴۰ \pm ۲^{\circ}\text{C} / ۷۵ \pm ۵\% \text{RH}$

Characteristics tested	Results at testing intervals				
	Initial	1 month	2 month	3 month	6 month
Assay (%)	۹۷/۳	۱۰۱/۴	۱۰۷/۲	۹۵/۷	۹۵/۳
No.of doses	۱۳۲	۱۲۹	۱۲۸	۱۲۷	۱۲۵
Deposition of emitted dose, %	۲۷/۵	۲۶/۹	۲۵/۸	۲۵/۸	۲۵/۶
Net fill weight, g	۱۱/۲	۱۱/۱	۱۰/۹	۱۰/۹	۱۰/۸
	Initial	3 month	6 month	9 month	12 month
Assay (%)	۹۷/۳	۹۸/۷	۹۷/۲	۹۶/۳	۹۵/۴
No.of doses	۱۳۲	۱۳۰	۱۲۹	۱۲۸	۱۲۶
Deposition of emitted dose, %	۲۷/۵	۲۷/۶	۲۷/۱	۲۶/۹	۲۶/۰
Net fill weight, g	۱۱/۲	۱۱/۱	۱۱/۲	۱۱/۰	۱۰/۸

استنشاق شود به قسمت‌های محیطی و تنفسی ریه می‌رسد. بدیهی است ذراتی که در مرحله (۱) یا قسمت بالایی دستگاه تجمع نمایند غیرقابل استنشاق بوده و اندازه ذره‌ای آن‌ها بیش از $۶/۴$ میکرون می‌باشد.

در مرحله پنجم یک فیلتر در سیستم تعبیه شده است که این فیلتر ذرات را که اندازه آن‌ها از $۱/۷$ میکرومتر کمتر می‌باشد، در خود گرفته و اجازه خروج از outlet یا مجرای خروجی را نمی‌دهد.

Cascade Impactor □

یکی دیگر از ابزارهایی است (شکل G) که

Impinger ساده دو مرحله‌ای استفاده نمود، این گونه Impinger به‌طور مرتب مورد استفاده قرار می‌گیرند.

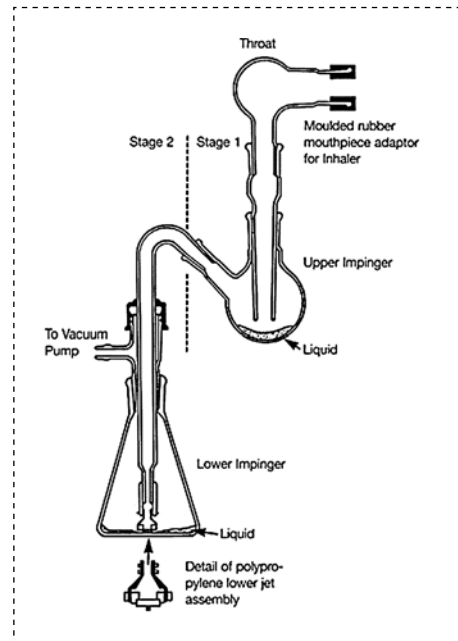
آئروسلی که در قسمت انتهایی جمع‌آوری می‌شود از نقطه نظر اندازه ذره‌ای آئروسلی است که قابل استنشاق می‌باشد.

برای این وسیله شیشه‌ای، قطر cut-off برای مرحله دوم برابر $۶/۴$ میکرومتر می‌باشد به عبارت دیگر آئروسلی که در این قسمت وسیله شیشه‌ای جمع‌آوری شده است قطر آئروپدینامیکی کمتر از $۶/۴$ میکرومتر داشته و در صورتی که در انسان

سرعت‌دهنده نام دارد و پلیت یا صفحه زیرین پلیت جمع‌آوری‌کننده می‌باشد. جریان هوا از یک طرف وارد و از طرف دیگر خارج می‌گردد. این کار توسط یک پمپ صورت می‌پذیرد و سرعت جریان هوا نیز قابل تنظیم می‌باشد. با عبور جریان هوا از هر صفحه یا پلیت ذرات برحسب اندازه ذره‌ای و آنچه گفته شد در پلیت زیرین گیر افتاده و هوا با

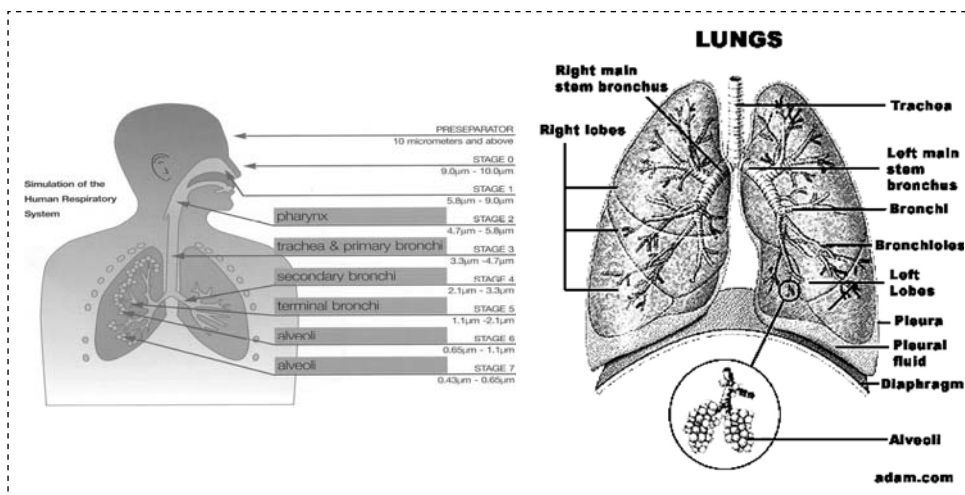


شکل G - Cascade Impactor



شکل F - ابزار اندازه‌گیری
Disposition of the emitted dose

برای تعیین اندازه ذره‌ای آئروسول‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد مبنای کار چنین دستگاهی براساس عبور ذرات در جریانی از هوا از داخل یک سری منافذ بت مانند که به ترتیب کوچک‌تر می‌شوند می‌باشد. ذرات بزرگ‌تر و سنگین‌تر (نه فقط بزرگ‌تر) به صفحه‌ای که زیر منفذ بزرگ‌تر وجود دارد، برخورد نموده و در آن جا گیر می‌افتند و همین‌طور که منافذ کوچک‌تر می‌شوند، سرعت جریان هوا افزایش یافته و ذرات بزرگ‌تر بعدی (که از ذرات قبلی کوچک‌تر و از ذرات بعدی بزرگ‌تر هستند) در صفحه وجود دارد. پلیت رویی، پلیت



فلوتیکازون پروپیونات HFA ۱۲۵، مقدار ۲۵mg فلوتیکازون معادل ۲۰۰ دوز با آزادسازی ۱۲۵ میکروگرم در هر پا در ۰/۴g الکل دارای ۴mg اولئیک اسید به عنوان سورفاکتانت به صورت سوسپانسیون در یک Can آلومینیومی توسط ولو Bepak با دستگاه پاماسول کریمپ و توسط گاز HFA ۱۳۴a به وزن ۱۰/۳ گرم پر شده است و همین‌طور برای فلوتیکازون پروپیونات HFA ۲۵۰، مقدار ۵۰mg فلوتیکازون معادل ۲۰۰ دوز با آزادسازی ۲۵۰ میکروگرم در هر پاف در ۰/۴g اتانول دارای ۴mg اولئیک اسید به عنوان

ذرات ریزتر از اطراف پلیت جمع‌کننده به مرحله بعدی وارد می‌شود.

با توجه به مطالعه پارامترهای موثر مطرح شده در فرمولاسیون محصولات اسپری‌های تنفسی می‌توان به بررسی کارایی پروپیلانت HFA در فرمولاسیون MDI فلوتیکازون پروپیونات و بهینه‌سازی درصد مقدار آگزه، درصد اتانول و منفذ اکچواتور در میزان Fine Particle، Emitted Dose و Valve Delivery اشاره نمود.

یک فرمولاسیون نوعی فلوتیکازون پروپیونات HFA ... ۱۲۵ و ۲۵۰ عبارت است از: جهت

Inhaler & Nasal Spray Quality Control Labrotoary

Result and Analysis (EP Method) for Cascade Impactor

Date of Analysis :	Storage Conditions :
Analyst :	Drug /Dose :
Product :Salbutrex	Component 1 :
Batch Number :I0B263	Component 2 :
Sample Age :Initial	Component 3 :

Run Number :	Sampling Flow Rate (l/min):	28.3
Number of Discharges : 10	Shot Weight,mean +/- sd(mg) :	+/-

Location	Mass of active ingredient deposited (µg)	Stage Number	Cut-off Diameter (µm)	Mass of active ingredient deposited per discharge (µg)	Cumulative mass of active ingredient deposited per discharge (µg)	Cumulative fraction of active ingredient deposited per discharge (%)
-0.84	0.00	F	0.43	0.00	0.70	1.29
-0.38	12.01	S7	0.70	1.20	1.20	2.21
0.10	135.23	S6	1.10	13.52	14.72	27.04
0.74	256.23	S5	2.10	25.62	40.35	74.09
1.20	121.92	S4	3.31	12.19	52.54	96.47
1.55	19.21	S3	4.71	1.92	54.46	100.00
1.76	0.00	S2	5.81	0.00	54.46	100.00
2.20	0.00	S1	9.02	0.00	54.46	100.00
	0.00	S0	10.00	0.00	54.46	100.00
0.27	452.70	IP		45.27		
	126.43	AC+VA		12.643		

(1) Total mass of active ingredient , less device deposition per discharge (µg) : 99.73

(2) Average delivered dose determined during testing for uniformity of delivered dose (µg) : 91.52

(3) Total mass of active substance within 75 - 125% of averaged delivered dose : 54.46

Fine Particle Dose , Less than or Equal to 5.0 µm (µg) : 5 By Equation 57.24

MMD (µm) : 1.3

GSD : 1.4

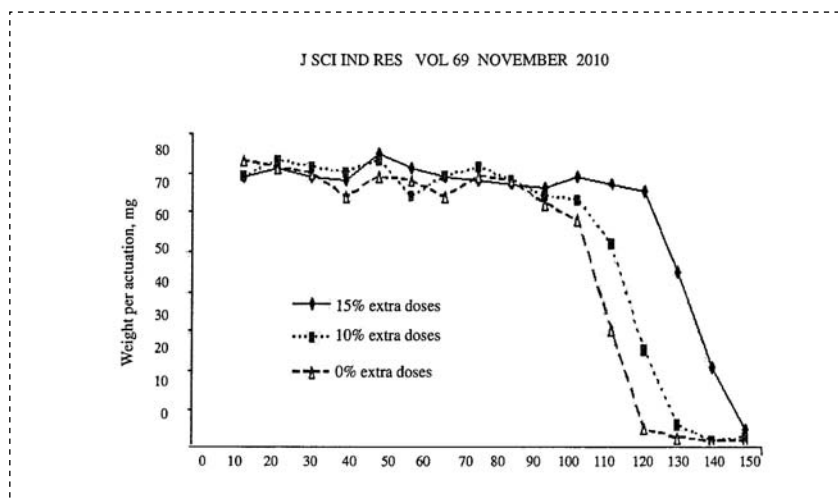
Data Input by : Date : Data Checked by : Date :

Software Designed by : M.Haddadi

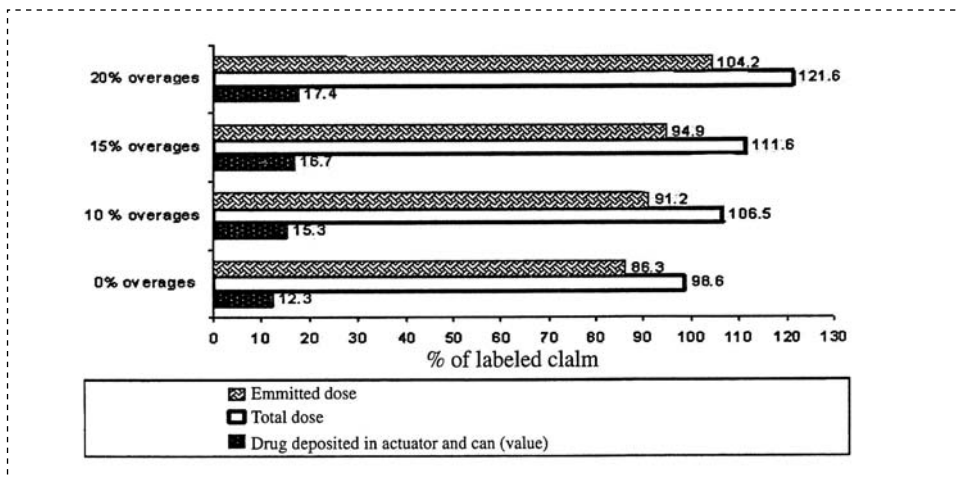
جدول ۳-۱- اثر مقدار درصد الکل ۰ تا ۲۰ درصد را در الگوی پوشاندگی، نشت و میزان آزادسازی ولو را نشان می‌دهد.

Formulation (% alcohol)	Leak rate, % per year (n=3)	Valve delivery, mg (n=10)	Net fill weight, g (n=5)	Spray pattern, mm (n=10)
0	2.1 ± 0.1	63 ± 4	17.0 ± 0.2	12.1 ± 0.2
2.5	1.9 ± 0.2	64 ± 3	17.6 ± 0.6	15.5 ± 0.1
5.0	1.9 ± 0.3	64 ± 3	10.4 ± 0.4	12.9 ± 0.3
7.5	2.1 ± 0.1	64 ± 5	10.5 ± 0.2	13.5 ± 0.2
10.0	2.5 ± 0.2	62 ± 3	10.8 ± 0.3	13.9 ± 0.2
15.0	2.9 ± 0.3	64 ± 4	10.6 ± 0.4	14.9 ± 0.3
20.0	2.5 ± 0.1	69 ± 3	10.5 ± 0.3	15.9 ± 0.1

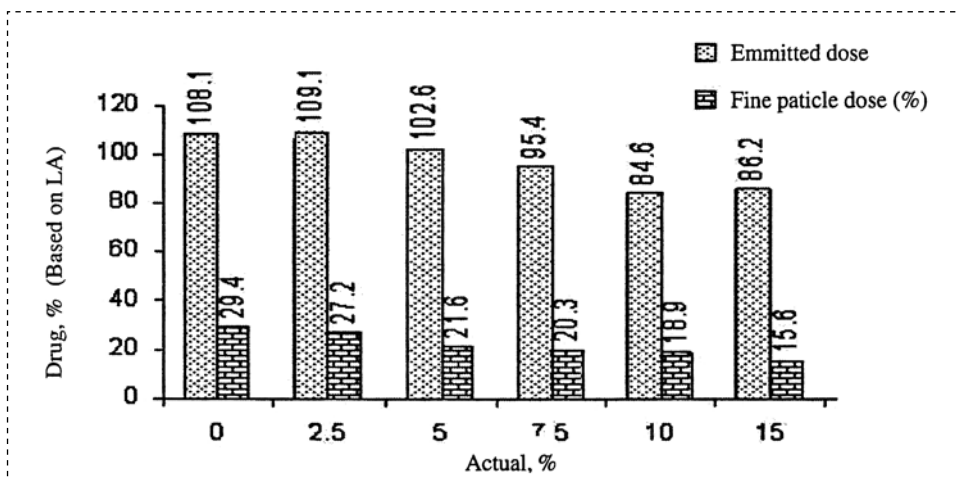
جدول ۳-۲- اثر اگزه ۰، ۵، ۱۰، ۱۵ درصد را در میزان آزادسازی ولو فلوتیکازون ۱۲۵ را بیان می‌کند.



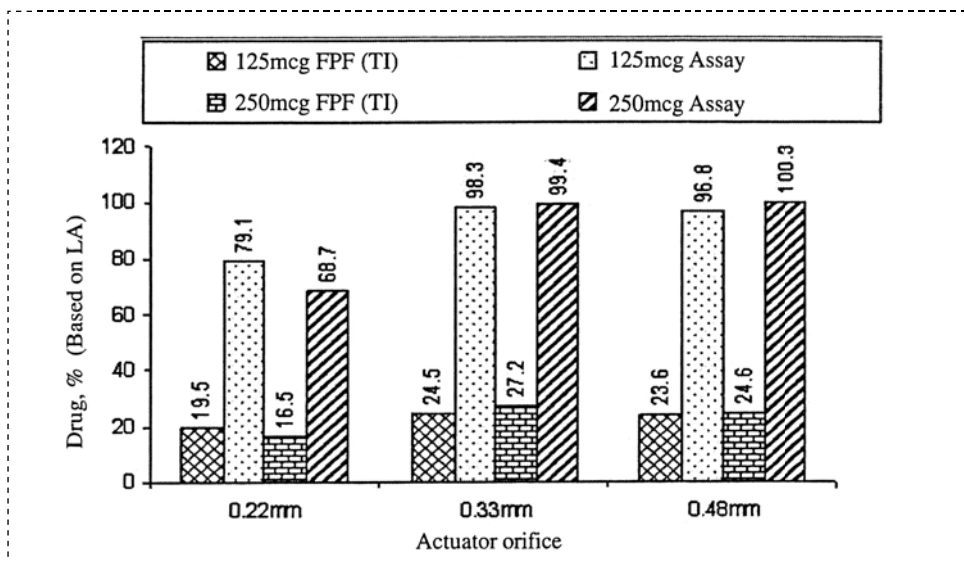
جدول ۳-۳ - اثر اگزه ۱۰، ۰ و ۲۰ درصد را در محصول فلوتیکازون پروپیونات ۱۲۵MDI HFA در میزان آزادسازی ولو را نشان می‌دهد.



جدول ۳-۴ - اثر میزان الکل ۰ تا ۱۵ درصد را در میزان Emitted Dose و Fine Particle Dose فلوتیکازون ۱۲۵ را نشان می‌دهد.



جدول ۳-۵ - اثر میزان منفذ اکچواتور در آزادسازی دارو را در فلویتیکازن ۱۲۵ نشان می‌دهد.



جدول ۳-۶ - مطالعات پایداری فلویتیکازن ۱۲۵HFA را در شرایط ۲۵±۲°C و ۴۰F±۵%RH نشان می‌دهد.

Characteristics tested	Initial	Results at testing intervals			
		1 month	2 month	3 month	6 month
Assay (%)	97.3	101.4	101.2	95.7	95.3
No. of doses	132	129	128	127	125
Deposition of emitted dose, %	27.5	26.9	25.8	25.8	25.6
Net fill weight, g	11.2	11.1	10.9	10.9	10.8
	Initial	3 month	6 month	9 month	12 month
Assay (%)	97.3	98.7	97.2	96.3	95.4
No. of doses	132	130	129	128	126
Deposition of emitted dose, %	27.5	27.6	27.1	26.9	26.0
Net fill weight, g	11.2	11.1	11.2	11.0	10.8

۲- مقدار ۲۰ درصد آگزه با ۵ تا ۱۰ درصد وزنی اتانول با اکچواتوری به قطر ۰/۳۳ میلی متر جهت بهینه شدن Fine Particle و Emitted Dose پیشنهاد می شود.

سورفاکتانت حل شده و توسط گاز HFA۱۳۴a به وزن ۱۰/۳ پر شده است. نتیجه این مطالعات عبارت است از: ۱ - فرمولاسیون فلوتیکازون HFA۱۲۵ در شرایط پایداری بیان شده، پایدار می باشد.

منابع

1. Pulmonary Drug Delivery by: Mona Tarek Assistant researcher department of pharmaceuticals drug delivery systems supervised by Dr. Nahla Barakat King Saud University.
2. Pharmaceutical disperse systems and solution by: Dr. Jaber Emami associate professor faculty of pharmacy and pharmaceutical sciences Isfahan University of Medical Sciences.
3. Performance of CFC free propellant - driven MDI of fluticasone propionate by: TEGK murthy, M Bala Vishnu Priya and V Satyanarayana department of pharmaceuticals, bvapatla college of pharmacy, bapatla 522 101, India natco pharma limited, kothur 500033, India.
4. Stein SW. Size distribution measurements of metered dose inhalers using andersen mark II cascade impactors, Int J Pharm, 1999; 186: 43-52.
5. McDonald KJ & Martin GP, Transition to CFC-free metered dose inhalers into the new millennium, Int J Pharm 200; 201: 89-107.
6. Draft Guidance for Industry; Metered dose Inhaler (MDI) and Dry power Inhaler (DPI) Drug products I Chemistry, manufacturing, and controls documentation I Center for drug evaluation and research (CDER). October 1998: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

