

## اشکال دارویی:

### فرمولاسیون فرآورده‌های استنشاقی (۳)

دکتر محمد رضا عوادی

مدیر کارخانه داروسازی حکیم

در دمای ۲۰ درجه سانتی‌گراد یا کمتر از آن مخلوط می‌شود. سپس این مخلوط دارو/ گاز پیشران داخل قوطی پر شده و قوطی با دریچه متصل، بسته می‌شود. سپس دومین گاز پیشران با فراریت بیشتر، از طریق دریچه و تحت فشار، داخل قوطی پر گردیده تا زمانی که نسبت صحیح ترکیب گاز بیرون راننده به دست آید. اگرچه این روش ساده به نظر می‌رسد، وابسته به استفاده از یک گاز پیشران با فراریت کمتر بوده که نقطه جوش آن بیشتر از دمای محل اختلاط مواد، می‌باشد.

**تولید MDIs (Manufacture of MDIs)**  
دو روش برای تولید MDI وجود دارند: (۱) پر کنی تحت فشار و (۲) پر کنی تحت فرآیند سرما

**پر کنی تحت فشار (Pressure filling)**  
در این روش، ماده موثره (و مواد جانبی) با بخشی از گاز پیشرانی که دارای نقطه جوش نسبتاً بالا با فشار بخار کم (مانند تری کلرومونوفلوروئورومتان در دمای ۲۳/۷ درجه سانتی‌گراد و فشار ۸۹ کیلو پاسکال) می‌باشد،

در قوطی (که متعاقباً با دریچه متصل شده بسته می‌شود) پر می‌شوند. سپس گاز پیشران نهایی از طریق دریچه و در دمای پایین به داخل قوطی افزوده، تا جرم مناسب حاصل شود.

## پر کنی تحت فرآیند سرما (Cold filling)

در پر کردن تحت فرآیند سرما، ماده دارویی (و مواد جانبی) و گازهای پیشران تحت شرایط سرد (حدود ۳۰- درجه سانتی‌گراد) مخلوط شده و

### آیا می‌دانستید؟

- تعداد زیادی از محصولات آئروسولی را می‌توان به روشی تحت عنوان سیستم دو فاز طراحی نمود که از فاز بخار و مایع تشکیل شده است. هنگامی که مواد فعال در گاز بیرون راننده محلول باشد، نیازی به حلال دیگر نمی‌باشد.
- مقادیر نسبتاً زیادی آب، می‌تواند جهت جایگزینی تمام یا بخشی از حلال‌های غیرآبی در آئروسول‌ها، مورد استفاده قرار گرفته شود. این محصولات به‌عنوان آئروسول‌های پایه آبی شناخته شده و بسته به فرمولاسیون به‌صورت افشانه‌ای یا کف طراحی و عرضه می‌شوند.
- برای تولید اسپری، فرمولاسیون باید حاوی پراکنندگی ماده موثره و سایر حلال‌ها در یک سیستم امولسیون باشد که در آن گاز بیرون راننده در فاز خارجی قرار دارد. به این ترتیب، هنگامی که فرآورده تجویز می‌شود، گاز پیشران، به صورت بخار درآمده و مواد فعال را به ذرات ریز پراکنده تبدیل می‌نماید.
- روش‌های مختلفی جهت غلبه بر مشکلات پیش آمده ناشی از استفاده از حلال، به کار گرفته شده است. یکی از این سیستم‌ها، شامل پراکنندگی مواد فعال در گاز پیشران یا مخلوطی از گازهای بیرون راننده می‌باشد. برای کاهش سرعت ته‌نشینی ذرات پراکنده، از سورفکتانت‌ها یا مواد معلق‌کننده استفاده می‌شود.
- پایداری فیزیکی یک سیستم پراکنده، در درجه اول به میزان تجمع مواد معلق شده بستگی دارد. این تجمع، تحت تأثیر اندازه ذره‌ای اولیه ماده موثره بوده که باید در محدوده ۱ تا ۵ میکرون باشد.
- آئروسول‌های امولسیونی و کف‌ها، از مواد موثره، حامل آبی یا غیرآبی، سورفکتانت و گاز پیشران تشکیل شده‌اند که بسته به ماهیت مواد و فرمولاسیون، به‌عنوان یک کف پایدار یا سریع‌شکن طراحی و تجویز می‌شوند.
- جهت تولید و بسته بندی موفق آئروسول‌های دارویی، دانش، مهارت و تجهیزات خاصی مورد نیاز است. مانند سایر محصولات دارویی، این عملیات باید تحت نظارت دقیق و رعایت کنترل‌های کیفی سخت انجام شود.

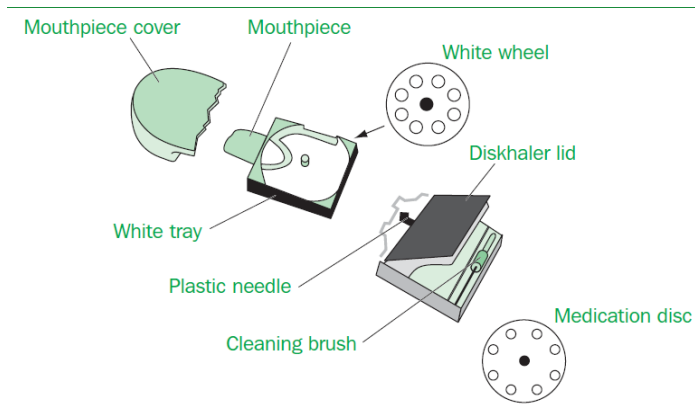
## فرآورده استنشاقی از نوع پودر خشک (Dry-powder inhalers)

فرآورده استنشاقی از نوع پودر خشک یا به صورت مختصر DPI، اشکال دارویی تنفسی می‌باشند که در آن‌ها پودر (حاوی عامل درمانی) به داخل دستگاه تنفسی، از طریق استنشاق هدایت می‌شود. جریان پودر با استنشاق بیمار فعال شده و بنابراین، نیازی به گاز پیشران نمی‌باشد. گزارش‌ها و مطالعات نشان داده که فرآورده‌های MDI در مقایسه با محصولات استنشاقی از نوع پودر خشک، سیستم‌های تنفسی کارآمدتری محسوب می‌شوند.

چند فرآورده استنشاقی از نوع پودر خشک، در بازار دارویی وجود داشته که می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

● محصولات استنشاقی که دارو (و مواد جانبی) در داخل کپسول ژلاتینی سخت قرار گرفته و این کپسول ژلاتینی سخت (حاوی

ماده موثره) در داخل دستگاه قرار می‌گیرد. قبل از استفاده، کپسول ژلاتینی از دو طرف انتهایی توسط زائنده‌های سوزن مانند سوراخ شده تا جریان هوا از طریق کپسول، برقرار شود. با تنفس بیمار، یک گردونه (rotor) فعال شده و در نتیجه، جریان هوای متلاطم (بیش از ۳۵ لیتر در دقیقه) ایجاد شده که پودر مورد نظر را به دستگاه تنفسی بیمار می‌رساند. ● فرآورده‌های استنشاقی که در آن دارو (و مواد جانبی) در یک بسته بلیستری قرار می‌گیرد. در این سیستم‌ها، یک واحد چند دوزی متشکل از چهار یا هشت دوز مجزا در یک دستگاه دایره‌ای حاوی یک قطعه دهانی (mouthpiece)، قرار دارد (شکل ۱). پس از سرهم کردن یا مونتاژ دستگاه، درب آن بالا رفته و صفحه دوار (disc) حاوی ماده موثره (و مواد جانبی) توسط زائنده تیزی، سوراخ می‌شود. استنشاق توسط بیمار، منجر به عبور هوا از دستگاه شده که پودر مورد نظر را به بیمار می‌رساند.



شکل ۱- نمایش دستگاه استنشاقی دیسکی (diskhaler)، که اجزای جداگانه و مجموعه را نشان می‌دهد.

● **تسهیل در فرآیند تولیدی:** از آنجایی که دوز ماده موثره در DPI، به طور کلی کم می باشد، احتمال افزودن یک ماده جانبی بی اثر جهت افزایش وزن و کیفیت فرآیند پرنی، وجود خواهد داشت.

● **بهبود خصوصیات حرکتی یا ریزش (flow) ماده موثره در هنگام استنشاق:** برای اطمینان از اثربخشی بالینی، ضروری است که خواص ریزشی یا حرکتی ماده دارویی پس از استنشاق، کفایت لازم را داشته باشند تا بتوان دوز دارو را به طور موثر از دستگاه خارج کرد. اگر ذرات دارویی به حالت تجمعی و انباشته (aggregated) قرار گرفته و یا تداخلی بین دارو و جدار پلاستیکی درونی دستگاه وجود داشته باشد، این موضوع منجر به تحویل و انتقال دوز متغیر و نادرست دارو به بیمار خواهد شد. بنابراین، برای رفع این مشکل، اغلب ماده موثره به همراه یک ماده جانبی بی اثر مخلوط شده که معمولاً از لاکتوز (با MMAD حدود ۳۰ تا ۶۰ میکرون) استفاده می گردد. اندازه ذرات بزرگتر ماده جانبی، سبب می گردد که وارد مجاری هوایی تحتانی نشود. در درون دستگاه، ذرات دارو روی ذرات درشت لاکتوز جذب سطحی شده و با انجام این کار، خواص ریزشی یا حرکتی کل فرمولاسیون بهبود می یابد. با این وجود، ضروری است که تفکیک برهمکنش دارو/حامل لاکتوز و به عبارت دیگر، جدا شدن ماده موثره از ماده جانبی در داخل حفره دهان/حلق صورت پذیرد.

● **فرآورده های استنشاقی که دارو (و مواد جانبی)، در داخل دستگاه استنشاقی قرار گرفته است.** در این محصولات استنشاقی، دستگاه تنفسی با دوزهای متعدد دارو از قبل بارگذاری می شود. همانند مورد قبل، بسته بندی حاوی هر دوز پاره و جدا شده و ماده دارویی (و مواد جانبی) هنگام استنشاق به سیستم تنفسی بیمار، منتقل می شود. این سیستم ها، ممکن است با گنجانیدن یک مخزن جایگزین با دارو، مجدد پرنی شوند. در یک راهکار جایگزین دیگر، دارو (بدون ماده جانبی) در یک مخزن (نه به عنوان واحدهای منفرد) قرار می گیرد. دستگاه فعال شده (مثلاً با چرخاندن پایه ظرف) و در نتیجه، عبور دارو به داخل محفظه انجام می شود. همانند قبل، هنگامی که بیمار استنشاق می نماید، هوا از طریق دستگاه کشیده شده و داروی پودری به سیستم تنفسی بیمار منتقل می شود.

### نکات لازم در طراحی فرمولاسیون DPIs (Formulation considerations for DPIs)

فرمولاسیون DPIs نسبتاً ساده، به ویژه در مقایسه با MDIs محسوب می شوند. نگرانی و مشکلات اصلی در طراحی فرمولاسیون DPIs به شرح زیر می باشد:

●●● **ماده موثره:** همانند قبل، اندازه ذرات (MMAD) ماده موثره باید کمتر از ۵ میکرون باشد.  
●●● **مواد جانبی:** مواد جانبی به کار گرفته شده در اکثر DPIs، به دو دلیل اصلی می باشند:

## طراحی فرمولاسیون، جهت محلول‌هایی با قابلیت نبولایز شدن (Formulation of solutions for nebulisation)

در محلول‌های دارویی از نظر فرمولاسیونی، هم ماده موثره و هم مواد جانبی در طول عمر قفسه‌ای محصول باید به صورت محلول وجود داشته باشند. در نتیجه، محلول‌های دارویی همگن یا یکنواخت (homogeneous) نامیده می‌شوند. یکی از چالش‌های اصلی محققان دارویی، دستیابی به یکنواختی در فرمولاسیون بوده که در بسیاری از موارد، به دلیل محدودیت در محلولیت ماده موثره در آب می‌باشد. در ابتدا باید اذعان داشت که راهکارهایی جهت فرمولاسیون محلول‌های دارویی حاوی ماده موثره جهت تجویز استنشاقی وجود دارند:

● محلولیت مایی ماده موثره در pH انتخابی فرمولاسیون، بالا باشد. تحت این شرایط، ماده موثره ممکن است به آسانی در حامل (vehicle) حل شده و به‌عنوان محلول فرموله شود.

● محلولیت مایی ماده موثره در pH انتخابی فرمول متوسط بوده، یعنی محلولیت مایی کمتر از غلظت مورد نظر ماده موثره است. در این شرایط محلولیت ماده موثره در فرمولاسیون باید با استفاده از کمک حلال‌ها و روش‌های مرتبط، افزایش و بهبود یابد.

● محلولیت مایی ماده موثره در pH انتخابی فرمول کم است. تفاوت بین محلولیت مایی ماده موثره و غلظت مورد

برهمکنش بین ماده موثره و حامل به عوامل مختلفی بستگی داشته که می‌توان به این موارد اشاره نمود:

- مساحت سطح ذرات
  - انرژی‌های سطحی ذرات
  - ریخت شناسی (morphologies) ذرات
- این عوامل (تا حد زیادی)، بستگی به روش‌های به کار گرفته شده جهت فرآیند پودرها، به‌ویژه شرایط آسیاب خواهند داشت.

## محلول‌هایی با قابلیت ذره‌ای شدن (Solutions for nebulisation)

این دستگاه با تبدیل محلول به قطرات ریز قابل استنشاق یا به اختصار نبولایزر، می‌تواند با مصرف انرژی (یک گاز با سرعت بالا یا با استفاده از سیستم‌های اولتراسونیک)، محلول حاوی ماده موثره را تحت تاثیر قرار داده و باعث تولید و جداسازی قطراتی از محلول شده که از طریق ماسک صورت، توسط بیمار استنشاق شود. منبع انرژی توسط نبولایزر (معمولاً یک نبولایزر با سرعت بالا یا اولتراسونیک) تامین می‌شود. استفاده از نبولایزرها، عموماً جهت درمان در شرایط حاد (مانند آسم حاد، عفونت تنفسی) یا در بیمارانی که در استفاده از سایر اشکال دارویی تنفسی مشکل دارند، به کار گرفته می‌شوند.

### کمک حلال‌ها (Co-solvents)

در محلول‌های نبولایزر، ممکن است از کمک حلال‌ها جهت افزایش محلولیت دارو استفاده گردد. با این وجود، همانند سایر اشکال دارویی، هنگام انتخاب غلظت آن‌ها باید دقت لازم صورت پذیرفته تا اطمینان حاصل شود که هیچ سمیتی برای اپی تلیوم تنفسی به وجود نخواهد آمد. از کمک حلال‌هایی که ممکن است مورد استفاده قرار گیرند، می‌توان به این موارد اشاره کرد:

- پروپیلن گلیکول
- گلیسرین
- اتانول

### مواد اصلاح کننده اسمولالیت

#### (Osmolality-modifying agents)

اسمولالیت به جرمی از ماده حل شده اطلاق می‌گردد که وقتی در یک لیتر از محلول حل می‌شود، فشار اسمزی معادل فشار تولید شده توسط محلول یک مولی (۱ مول) از یک ماده ایده‌آل غیر یونیزه ایجاد نماید. واحدهای اسمولالیت که در فرآورده‌های تزریقی استفاده می‌شوند، mosmol/kg می‌باشد. محلول ایزوتونیک، به محلولی گفته می‌شود که فشار اسمزی مؤثری مشابه سرم خون دارد، در حالی که محلول‌های هیپوتونیک (hypotonic) و هیپرتونیک (hypertonic) به محلول‌هایی اطلاق شده که در آن‌ها فشار اسمزی ایجاد گردیده توسط محلول، به ترتیب

نیاز آن قدر زیاد بوده که نمی‌توان با استفاده از کمک حلال‌ها و روش‌های مرتبط، آن را حل نمود. گاهی از کمک حلال‌ها یا سورفکتانت‌ها در فرمولاسیون، جهت افزایش محلولیت استفاده شده که ممکن است از راه استنشاقی با سمیت همراه باشد و بنابراین، در این صورت از شکل دیگر دارویی به‌عنوان یک جایگزین، استفاده خواهد شد. نکات کلیدی در هنگام طراحی فرمولاسیون، جهت محلول‌هایی با قابلیت نبولایز شدن مشابه مواردی است که برای محلول‌ها در بخش مربوطه ذکر شده است و بنابراین، در این قسمت، فقط الزامات خاص در فرمولاسیون جهت محلول‌های طراحی شده برای تجویز در دستگاه تنفسی مورد بحث قرار خواهد گرفت (برای توضیح بیشتر، می‌توانید به مبحث محلول‌ها از همین مجموعه مراجعه کنید).

### حامل (Vehicle)

حامل به کار گرفته شده در محلول‌های طراحی شده جهت نبولایزر، آب برای تزریق (محلول‌های نبولایزر استریل هستند) می‌باشد. ذکر این نکته لازم است که، محلول‌های اسیدی (pH کمتر از ۵) باعث انقباض نای شده و بنابراین، pH محلول‌های نبولایزر باید بالاتر از ۵ باشد. این مشکل، ممکن است با استفاده از بافرها (مانند سیترات، فسفات) برطرف شود.

● به‌عنوان مثال، اگر ۱ گرم مولکول (مول) از یک ترکیب غیریونی در ۱۰۰ گرم آب حل شود، غلظت گرم مولکولی آن ۱ درصد است.

● از آنجایی که فشار اسمزی یک ویژگی تجمعی (colligative) محسوب می‌شود، تعداد مول‌های ماده در محلول مهم خواهد بود. بنابراین اگر ۱ مول NaCl در آب حل شود، ۲ مول یون تولید می‌گردد.

● هر زمان که غلظت گرم مولکولی یک محلول، ۰/۰۳ درصد باشد، محلول ایزوتونیک محسوب خواهد شد.

● سه مثال زیر نشان می‌دهد که چگونه می‌توان از این نکات جهت تهیه محلول‌های ایزوتونیک استفاده کرد.

### مثال اول

غلظتی (درصد وزنی / حجمی) از دکستروز (با وزن مولکولی ۱۸۰ گرم بر مول) که باید برای تولید محلول ایزوتونیک به آب اضافه شود، را محاسبه کنید؟ دکستروز یک ماده غیریونی بوده و بنابراین، ۱ مول دکستروز زمانی که به ۱۰۰ گرم آب اضافه شود، غلظت گرم-مولکولی ۱ درصد ایجاد می‌کند. بنابراین:

$$0.03 \times 180 = 5.4\% \text{ w/v}$$

### مثال دوم

غلظتی (درصد وزنی / حجمی) از کلراید سدیم (وزن مولکولی ۵۸/۵ گرم بر مول) که باید برای تولید محلول ایزوتونیک به آب اضافه شود، را محاسبه کنید؟ کلراید

کمترو بیشتر از سرم خون باشند. تونسیته (tonicity) فرمولاسیون تزریقی، یک شاخص مهم در طراحی فرمولاسیون تزریقی تلقی می‌شود. در حضور محلول هیپوتونیک، گلبول‌های قرمز متورم شده (به دلیل ورود آب به سلول) و در نهایت می‌ترکند (همولیز نامیده می‌شود) در حالی که در حضور محلول هیپرتونیک، آب از گلبول‌های قرمز خارج و گلبول به‌صورت دندان-دندان (crenation) و چروکیده در می‌آید.

در حالت ایده آل، تجویز داروهای خاص و به ویژه تجویز IV باید به‌صورت محلول ایزوتونیک باشد (حدود ۲۹۱ میلی‌اسمول / لیتر)، تا از آسیب احتمالی گلبول قرمز جلوگیری گردد. توصیه می‌شود که در فرمولاسیون خاص، از شکل هیپوتونیک استفاده نشود. بنابراین، محلول‌های هیپوتونیک باید با افزودن ترکیباتی که باعث افزایش فشار اسمزی محلول می‌گردند، ایزوتونیک شوند. معمولاً برای این منظور از کلراید سدیم یا دکستروز استفاده می‌گردد. دو روش رایج جهت محاسبه مقدار مورد نیاز این ترکیبات، برای ایزوتونیک کردن محلول وجود دارند: (۱) محاسبه بر اساس غلظت گرم-مولکولی و (۲) محاسبه بر اساس افت نقطه انجماد محلول.

### غلظت گرم-مولکولی

#### (Gram-molecular concentration)

● غلظت گرم-مولکولی به تعداد مول‌های یک ماده در ۱۰۰ گرم از حلال معین اشاره دارد.

## کاهش یا افت نقطه انجماد

● افزودن یون‌ها به یک حلال، نقطه انجماد آن حلال را کاهش می‌دهد: میزان این کاهش یا افت نقطه انجماد، به تعداد یون‌های موجود در محلول بستگی خواهد داشت. این مطلب نیز، یک ویژگی تجمعی محسوب می‌شود.

● محلول ایزوتونیک، افت نقطه انجماد ۰/۵۲ درجه سانتی‌گراد را نشان می‌دهد.

● بنابراین، محلول دارو باید به گونه‌ای تنظیم گردد که یک افت نقطه انجماد ۰/۵۲ درجه سانتی‌گراد ایجاد کرده تا محلول ایزوتونیک در نظر گرفته شود.

● جدول‌هایی وجود دارند که افت نقطه انجماد را برای ترکیبات مختلف فراهم می‌کند (برای توضیح بیشتر، می‌توانید به مبحث فرآورده‌های تزریقی از همین مجموعه مراجعه نمائید).

با توجه به توضیحات فوق، استفاده از محلول‌های هیپواسموتیک و هیپراسموتیک در دستگاه تنفسی با انقباض نای همراه بوده و بنابراین، محلول‌های طراحی شده جهت فرآیند نبولیزه شدن، باید به صورت ایزواسموتیک فرموله شوند. همان‌طور که قبلاً توضیح داده شد، اصلاح اسمولالیتة محلول‌های نبولایزر ممکن است با افزودن غلظت یونی مناسب (مانند کلراید سدیم، کلراید پتاسیم، مانیتول) انجام پذیرد.

سدیم یونی بوده و بنابراین، ۱ مول کلراید سدیم وقتی به ۱۰۰ گرم آب اضافه شود، غلظت گرم - مولکولی ۲ درصد ایجاد می‌کند. بنابراین:

$$\left( \frac{0.03 \times 58.5}{2} \right) = 0.9\% \text{ w/v}$$

## مثال سوم

غلظت کلراید سدیم را که باید به محلول ۱ درصد لیدوکائین هیدروکلراید (وزن مولکولی ۲۷۰ گرم بر مول) اضافه شده تا ایزوتونیک گردد، محاسبه کنید؟ ابتدا غلظت گرم - مولکولی محلول دارو باید محاسبه شود (به یاد داشته باشید که ۱ مول لیدوکائین هیدروکلراید تفکیک شده و ۲ مول یون تولید می‌کند). بنابراین، معادلات فوق باید بر حسب غلظت گرم - مولکولی بازآرایی شوند. بدین ترتیب خواهیم داشت:

$$\left( \frac{2 \times 1}{270} \right) = 0.007\%$$

از آنجایی که این مقدار کمتر از ۰/۰۳ درصد می‌باشد، متوجه خواهید شد که محلول ساده لیدوکائین هیدروکلراید (۱ درصد وزنی/حجمی) هیپوتونیک خواهد بود. درصد گرم - مولکولی که باید جهت اصلاح این عدم تعادل اضافه شود، به این صورت است:

$$0.03 - 0.007 = 0.023\%$$

بنابراین، غلظت کلراید سدیم مورد نیاز برای ایزوتونیک شدن این محلول، عبارت است از:

$$\left( \frac{0.023 \times 58.5}{2} \right) = 0.67\% \text{ w/v}$$



## نکات

●● نبولایزهای دارویی را می‌توان به دو گروه اصلی با نیروی هوای فشرده (پنوماتیک) و برقی تقسیم نمود. یک ژنراتور الکتریکی (اولتراسونیک) با منبع الکتریکی کار کرده، در حالی که یک ژنراتور پنوماتیک (هیدرودینامیک و جت) نیروی خود را از منبع گاز تحت فشار، به دست می‌آورد.

●● خواص نبولایزها بسیار متفاوت می‌باشند، در حالی که همه این تجهیزات، قطراتی با اندازه ذره‌ای در محدوده ۱-۱۰ میکرون تولید می‌کنند، ولی در توزیع اندازه قطرات و انتقال ریوی، به طور قابل توجهی متفاوت می‌باشند.

●● یک روزنه کوچک در بخش کروی نبولایزر، گاز را با سرعت مافوق صوت خارج می‌کند. این گاز با سرعت بالا، لایه نازک آب را پاره کرده و یک پراکندگی مداوم از ذرات ریز و مایع را ایجاد می‌کند.

●● در مورد نبولایزر جت شکل، جریان گاز با سرعت بالا روی لوله‌ای که در یک مخزن آب غوطه‌ور است، حرکت و هدایت می‌شود.

●● نگرانی‌های زیست‌محیطی پیرامون استفاده از کلروفلئوروکربن‌ها منجر به افزایش علاقه به دستگاه‌های استنشاقی پودر خشک شده است. فرآورده‌های استنشاقی پودر خشک، جهت خروج دارو و انتقال به ریه، متکی به عمل دم بوده و بنابراین، تأثیر سرعت جریان استنشاق از طریق دستگاه‌های مختلف به‌طور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته است.

●● مشکل عمده‌ای که باید در دستگاه‌های DPI بر طرف شود، اطمینان از پراکندگی داروی ریز میکرونیزه در جریان هوا می‌باشد. توصیه شده که بیماران با حداکثر سرعت ممکن، از این دستگاه‌ها استنشاق کرده تا حداکثر نیرو برای پراکندگی پودر، ایجاد شود.

## مواد متفرقه (Miscellaneous agents)

از سایر اجزایی که ممکن است در محلول‌های نبولایزر به کار گرفته شوند، می‌توان به این موارد اشاره کرد:

●● آنتی‌اکسیدان‌ها: نمونه‌های محلول در آب، البته باید توجه داشت که سولفیت‌ها ممکن است باعث اسپاسم و گرفتگی نای شوند.

## ●● مواد نگهدارنده: برخی از محلول‌های

نبولایزر چند دوز، حاوی مواد نگهدارنده هستند. با این وجود، اکثر قریب به اتفاق فرمولاسیون‌ها، حاوی این ماده جانبی نمی‌باشند. به طور کلی، محلول‌های نبولایزر به صورت ویال/آمپول تک دوز بسته بندی شده و به این ترتیب نیازی به افزودن مواد نگهدارنده نمی‌باشد.

۴. در مورد فرمولاسیون و استفاده از MDI، کدام یک از عبارات زیر صحیح است؟
- الف. اکسیداسیون داروها به حداقل می‌رسد.
- ب. فرآورده‌های MDI، معمولاً برای اطمینان از محلول بودن دارو در سیستم گاز پیشران فرموله می‌شوند.
- ج. دستگاه‌های MDI، نیاز به گنجانیدن مواد نگهدارنده دارند.
- د. محصولات MDI، ممکن است به گونه‌ای فرموله شوند، که فرمول حاوی آب باشد.
۵. در مورد گازهای پیشران MDI، کدام یک از عبارات زیر درست است؟
- الف. فشار بخار، در طول عمر استفاده از دستگاه تنفسی، ثابت باقی می‌ماند.
- ب. استفاده از کلروفلوئوروکربن‌ها در سال‌های اخیر افزایش یافته است.
- ج. حجم گاز پیشران آزاد شده پس از فعال‌سازی، توسط یک دریچه دوز سنجی کنترل می‌شود.
- د. عمل پرکنی در تمام فرآورده‌های MDI، در شرایط جوی صورت می‌گیرد.
۶. مواد جانبی زیر به دلایل زیر در فرآورده‌های MDI، به کار گرفته می‌شوند:
- الف. اتانول، جهت افزایش فشار بخار گاز پیشران.
- ب. تویین ۸۰، جهت افزایش محلولیت ماده موثره در گاز پیشران.
- ج. اسید اولئیک، جهت پایداری داروی پراکنده شده در گاز پیشران.
- د. آنتی‌اکسیدان‌ها، جهت مهار تخریب اکسیداتیو ماده دارویی.

- سوالات چند گزینه‌ای (ممکن است بیش از یک گزینه صحیح باشد)
۱. در مورد دارورسانی استنشاقی، کدام یک از عبارات زیر صحیح است؟
- الف. دارورسانی به دستگاه تنفسی، عمدتاً جهت درمان شرایطی مانند آسم و عفونت صورت می‌گیرد.
- ب. درمان آسم، شامل قرار گرفتن ماده درمانی در کیسه‌های هوایی است.
- ج. جذب سیستمیک برخی از مواد دارویی، به دنبال دارورسانی استنشاقی رخ می‌دهد.
- د. دارورسانی از راه استنشاقی، با شروع کند اثر دارو همراه است.
۲. در مورد فیزیولوژی مجاری تنفسی کدام یک از جملات زیر صحیح است؟
- الف. قطر مجاری هوایی، به سمت کیسه‌های هوایی کاهش می‌یابد.
- ب. جذب دارو از دستگاه تنفسی، در کیسه‌های هوایی اتفاق می‌افتد.
- ج. مساحت کیسه‌های هوایی ۱۰۰ متر مربع است.
- د. مکانیسم اولیه در حذف ذرات با قطر بزرگ‌تر از ۵ میکرون، با بازدم صورت می‌گیرد.
۳. کدام یک از عوامل زیر بر قرار گرفتن ذرات، در داخل دستگاه تنفسی موثر می‌باشد؟
- الف. اندازه قطرات تنفس شده، افزایش اندازه ذرات/قطره منجر به قرارگیری بیشتر در راه‌های هوایی تحتانی می‌شود.
- ب. رطوبت.
- ج. فشار بخار گاز پیشران.
- د. روش استنشاقی به کار گرفته شده توسط بیمار.

۷. در مورد فرمولاسیون استنشاقی از نوع پودر خشک، کدام یک از عبارات زیر درست است؟

- الف. گاز پیشران مایع، مورد نیاز نیست.  
 ب. میانگین جرمی قطر آیرودینامیک ماده موثره باید کمتر از ۵ میلی متر باشد.  
 ج. لاکتوز، معمولاً برای بهبود خواص ریزشی یا حرکتی داروی پودری استفاده می شود.  
 د. به دنبال تنفس، هم لاکتوز و هم داروی پودر شده به محل اثر می رسند.  
 ۸. مزایای فرآورده های MDI، عبارتند از:  
 الف. تجویز دوزهای بالای ماده موثره.  
 ب. راحتی بیمار.

- ج. الزام برای توانایی بیمار، جهت هماهنگی بین فعال سازی دستگاه و استنشاق.  
 د. کارایی بیشتر نسبت به نبولایزرها.  
 ۹. در مورد نبولایزرها، کدام یک از عبارات زیر صحیح است؟  
 الف. نبولایزرها، به یک منبع گاز فشرده

یا دستگاه اولتراسونیک نیاز دارند.  
 ب. نبولایزرها، دارای قابلیت حمل و استفاده راحت تری می باشند.

- ج. نبولایزرها، نیاز به هماهنگی بیمار در نحوه مصرف دارند.  
 د. نبولایزرها، برای انتقال همه داروها مناسب هستند.

۱۰. در مورد فرمولاسیون محلول های به کار گرفته شده در نبولایزر، کدام یک از عبارات زیر صحیح است؟  
 الف. pH محلول های نبولایزر همیشه بیشتر از ۵ است.

- ب. پروپیلن گلیکول ممکن است به عنوان یک کمک حلال در محلول های نبولایزر استفاده شود.  
 ج. محلول های نبولایزر باید هیپرتونیک باشند.  
 د. به طور کلی، در محلول های نبولایزر به مواد نگهدارنده نیاز نمی باشد.

## منابع

1. Jones SD. *Pharmaceutics: dosage form and design*. 1st ed. London: Pharmaceutical Press; 2008; 181-202.
2. Lachman L, Liberman HA, Kanig JL. *The Theory and Practice of industrial Pharmacy*. 3rd ed. Pennsylvania; Lea X Febiger; 1986:589-618.