





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران

پردیس بین الملل - دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکتری عمومی داروسازی

عنوان

فرآوری همزمان سالمترول گزینوفوات با ال - لوسین برای تهیه
فرمولاسیون پودر خشک استنشاقی

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر گیلانی

استاد همکار:

سرکار خانم دکتر دمان

نگارش

آیناز مشتاق

ماه/سال

خرداد/ ۹۳

خلاصه پایان نامه

امروزه از داروهای گشاد کننده برونش مانند آگونیستهای گیرنده β_2 در درمان بیماری آسم به طور وسیعی استفاده می شود (۱-۲). در این پایان نامه سعی بر این بود که پودر خشک استنشاقی سالمترول را به صورت تهیه شده از بازار یا فرآوری شده (توسط دو روش کریستالیزاسیون و اسپری درآیینگ) و در نهایت اختلاط فیزیکی با لاکتوز آماده کنیم. علاوه بر اثر روش فرآوری، تأثیر میزان لوسین نسبت به دارو نیز بر خواص فیزیکی میکرو ذرات حاصله و قابلیت استنشاق دارو پس از آئروسول شدن در شرایط برون تنی بررسی شد. توزیع اندازه ذره ای و شکل ذرات پودرهای فرآوری شده (قبل از اختلاط با لاکتوز) و مواد اولیه و خصوصیات حالت جامد مواد مورد بررسی قرار گرفت. ارزیابی جایگزینی برون تن توسط دستگاه ACI در سرعت جریان 60 lit/min مشخص کرد که روش اسپری درای بهتر از کریستالیزاسیون در بهبود قابلیت استنشاق دارو تأثیر گذاشت. فرمولاسیون های حاوی داروی بازار (F1-F4) کسر ذرات ریز (FPF) بالایی را نشان ندادند. در فرمولاسیون های اسپری درای شده (F5-F10) با افزایش میزان لوسین نسبت به دارو (از ۱ برابر به ۳ و ۶ برابر) FPF افزایش یافت. در فرمولاسیون های کریستال شده پایین ترین FPF ها مشاهده شد. بهترین فرمولاسیون تهیه شده از لحاظ افزایش قابلیت استنشاقی دارو، فرمولاسیون F9 حاوی لوسین به میزان ۳ برابر دارو بود که FPF آن بر حسب دوز خروجی: $75/2$ حاصل شد. آنچه که می توان از انجام این پایان نامه نتیجه گرفت این است که تأثیر میزان لوسین بر FPF آئروسول دارو به روش تهیه و فرآوری مواد بستگی دارد.

Abstract

The aim of this study was to prepare and investigate the physical properties and aerosolisation behavior of salmeterol xinafoate(SX) inhalable dry powder, either processed or directly supplied from the market which was physically blended with commercial lactose as common carrier. SX co-processed with leucine in different ratios by using 2 methods i.e spray drying and anti-solvent precipitation (crystallization) to assess the potential effects on final SX dry powder inhalation (DPI) formulations characterizations. The particle size distribution, morphology and solid characteristics of the processed samples were evaluated before being blended with lactose as carrier. The invitro pulmonary deposition of the prepared DPIs were determined by the aid of Andersen cascade impactor via cyclohaler® at a flow rate of 60 lit/min. The results revealed that the most favourable manufacturing method regarding aerosolization properties of SX, was spraydrying. The invitro pulmonary deposition assessment of 13 DPI formulations revealed that Formulations contained commercial salmeterol (F1-F4) didn't show high fine particle fractions(FPF). In spraydried based formulations(F5-F10), by increasing the ratio of leucine to the drug the FPF has increased. In F8-F10 by increasing the ratio of leucine from 1 to 6 the FPF has surged first then decreased. In crystallized formulations(F11-F13), we had the lowest FPF and the ratio of leucine to the drug didn't affect FPF. The best $FPF_{(ED)}$ (75.2 %) obtained by the aerosolisation of the formulation prepared from co-processed material contained SX, lactose and leucine (3 times the amount of drug) followed by blending with lactose. We can conclude that the effect of leucine on FPF of drug depends on the concentration and the method used for processing of the material.