

افزایش کارایی فرمولاسیون پودر خشک فلوتیکازون پروپیونات جهت استنشاق در بیماران ریوی

زهرا وطن پرست^۱، رامین اصغریان^۲، سید مرتضی مرتضوی^۳، کامبیز گیلانی^۴

^۱ دکتری حرفه‌ای داروسازی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم دارویی تهران؛ باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان
^۲ استادیار، PhD داروسازی صنعتی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم دارویی تهران
^۳ استاد، PhD داروسازی صنعتی، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۴ دانشیار، PhD داروسازی صنعتی، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

سابقه و هدف: کورتیکواستروئیدهای استنشاقی، درمان اصلی بیماران آسمی و احتقان ریوی مزمن (COPD) هستند. فلوتیکازون پروپیونات در میان چربی دوست ترین استروئیدها (انحلال در آب ~ 0.1 mg/ml)، کارایی درمانی‌اش در بسیاری از مطالعات به اثبات رسیده است. اضافه کردن مواد حامل متفاوت به پودر خشک استنشاقی که در این مطالعه بررسی شد، کارایی فرمولاسیون را می‌تواند تغییر دهد، که می‌توان آن را به تنوع اتصالات بین ذرات دارو و حامل نسبت داد.

روش بررسی: برای رسیدن به این هدف، دو نوع حامل متفاوت را برای اختلاط با دارو در زمان‌های متفاوت جهت تسهیل جریان پذیری پودر در حین فرایند ساخت از یک سو و کمک به سیالیت در حین استنشاق از سوی دیگر، به کار بردیم. فرمولاسیون پودر خشک نهایی از نظر یک‌نواختی محتوای دارو پس از اختلاط فیزیکی، شکل ذرات و جایگزینی استنشاقی برون تنی مورد بررسی قرار گرفتند، که آزمون آخر با استفاده از دستگاه Anderson cascade impactor (ACI) و Cyclohaler[®] تک دوز انجام شد.

یافته‌ها: نتایج نشان دادند که بالاترین کسر ذرات ریز (FPF) و دوز ذرات ریز (FPD) مربوط به فرمولاسیونی بود که حاوی فلوتیکازون و مانیتول بود که به مدت ۳۰ دقیقه به طور فیزیکی مخلوط شده بودند.

نتیجه‌گیری: استفاده از مانیتول به عنوان حامل درشت می‌تواند خصوصیات فیزیکی و نیز رفتار آبروسل شدن را در فرمول نهایی بهبود دهد.

واژگان کلیدی: پودر خشک استنشاقی (DPI)، فلوتیکازون پروپیونات، لاکتوز، مانیتول.

مقدمه

سیستمیک به دلیل تجویز دوز پایین دارو حاصل شده است. ریه یک مسیر پیشنهادی برای تجویز مواد فعال، با هدف درمان موضعی بیماری‌های ریوی (مثل آسم، نارسایی احتقانی، عفونت‌های میکروبی) و نیز بیماری‌های سیستمیک (مثل دیابت) است (۲). دارورسانی به ریه‌ها معلول ۳ عامل است: ۱- دستگاه مورد استفاده، ۲- فرمولاسیون دارو و ۳- قدرت مانور استنشاقی و در نتیجه تولید ذرات آبروسلی از دارو با قطر آبرودینامیکی کمتر از ۵ μm (۳، ۴). متاسفانه، پودرهای میکرونیزه، چسبناک

داروهای استنشاقی زیادی از طریق ریه‌ها برای درمان انواعی از بیماری‌ها تجویز شده‌اند (۱). دارورسانی ریوی توجهات علمی و پزشکی زیادی را در سال‌های اخیر به سمت خود جلب کرده است و پیشرفت‌های زیادی در درمان موضعی بیماری‌های ریوی، از طریق افزایش اتصال موضعی و کاهش عوارض

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم دارویی، رامین اصغریان

(email: ramin3205@gmail.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۴/۶/۱۴

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۴/۱۱/۱۷

کارایی پودر خشک استنشاقی با تغییر خواص فیزیکی شیمیایی یک نوع حامل هم تغییر می‌کند؛ به عنوان مثال، در رابطه با اثر "میانگین" سایز ذرات حامل (معمولا قطر اکی والان حجمی توسط تفرق اشعه لیزر اندازه گیری می‌شود) در دارورسانی (۶)، حامل‌هایی که حاوی نسبت بالایی از ذرات ریز هستند، فرمولاسیون‌هایی با کارایی بالاتری نسبت به آن‌هایی که نسبت کمتری دارند، ایجاد می‌کنند.

اخیرا لاکتوز به عنوان رایج‌ترین اکسپان در فرمولاسیون‌های پودر خشک موجود در بازار است (Beclophar®, Flixotide®). این حامل از مزایایی چون پروفایل ثابت و بی خطر، فرآیند تولید متفاوت (تحت شرایط سخت از نظر خلوص و خصوصیات فیزیکی)، ارزان بودن و دسترسی آسان انواع مختلف آن برخوردار است. مطالعات بالینی استنشاقی روی انسان‌ها اثر موضعی لاکتوز را روی انسان نشان نداده‌اند (۲۱). خصوصیات کریستالی لاکتوز با انرژی سطحی بالا نقش مهمی را ایفا می‌کند، چراکه لاکتوز آمورف به دلیل چسبندگی قوی با ذرات دارو باعث کاهش کارایی استنشاقی می‌شود. در نتیجه، آلفا لاکتوز مونوهیدرات به فرم کریستال، رایج‌ترین حامل در فرمولاسیون‌های پودر خشک است (۲۲).

د این مطالعه، آزمون استنشاقی برون تنی توسط دستگاه ACI و نیز خصوصیات فیزیکی شیمیایی، همچون شکل ذره‌ای و سایز ذرات، مورد ارزیابی قرار گرفتند.

مواد و روشها

مواد مورد استفاده شامل فلوتیکازون پروپیونات میکرونیزه (Cipla- هند)، آلفا لاکتوز مونو هیدرات (Respitose® 325- DMV)، مانیتول (Crestor-فرانسه)، مواد شیمیایی و حلال

هستند و جریان پذیری ضعیفی دارند که باعث مشکلاتی در تولید، عدم یکنواختی دوز و کاهش قدرت آبروسل شدن می‌شود. رایج‌ترین راه حل برای ۲ مشکل اول، اختلاط ذرات دارویی ریز با ذرات درشت‌تر از یک اکسپان (معمولا α لاکتوز مونوهیدرات) است که به عنوان حامل شناخته می‌شوند (۵). مخلوطی که (حداقل) حاوی ذرات ریز دارو هستند که روی سطح ذرات درشت حامل شده‌اند و به فرمولاسیون پودر خشک برپایه حامل معروف هستند. این چنین مخلوط‌هایی ضرورت بهبود جریان پذیری پودر، جهت سیالیت ذرات ریز چسبنده دارو را نشان می‌دهند. ذرات دارویی در فرمولاسیون پودر خشک برپایه حامل برای رسیدن به محل اثرشان باید از سطح حامل شان در طول فرآیند آبروسل شدن جدا شوند، که این همان فرآیند کلیدی است که عملکرد فرمولاسیون‌ها را تعیین می‌کند. همچنین بالانس بین نیروهای چسبندگی (cohesive) و پیوستگی (adhesive) بین ذرات دارو و حامل، و نیز نیروهای کششی آبرودینامیکی جهت غلبه بر فرآیند آبروسل شدن نیز وجود دارد. از این رو، مطالعات بسیاری نشان داده اند که تغییر در ذرات حامل می‌تواند روی دارورسانی ذرات ریز و نیز عملکرد فرمولاسیون تاثیرگذار باشد و چنین تغییری سطوح متفاوتی از نیروی پیوستگی بین ذرات دارو و حامل ایجاد می‌کند (۶).

تعداد حامل‌های زیادی (به جز لاکتوز) کشف شده‌اند که می‌توان سیکلودکسترتین، اریتریتول، گلوکز، مالتیتول، مالتوز، مانیتول، رافینوز پنتاهیدرات، سوربیتول، تره هالوز دی هیدرات و زایلیتول را نام برد (۷-۱۹). تفاوت در کارایی فرمولاسیون‌های حاوی حامل‌های مختلف به تفاوت در رطوبت (۱۳، ۱۹)، ناهمواری سطحی (۹، ۱۰)، شکل و سایز ذره‌ای (۱۵)، انرژی سطحی (۹، ۱۸) و نیروی پیوستگی بین ذرات دارو و حامل نسبت داده شده است (۹، ۱۱).

جدول ۱. مواد و زمان‌های اختلاط فیزیکی جهت آماده سازی فرمولاسیون‌ها

فرمولاسیون	زمان اختلاط (دقیقه)	مقادیر اجزای فرمولاسیون (mg)	نسبت فلوتیکازون:حامل
F1	۳۰	۹۷۵	مقدار فلوتیکازون بازار
			مقدار حامل
F2	۶۰	۹۷۵	لاکتوز درشت
			مانیتول درشت
F3	۳۰	-	لاکتوز درشت
			مانیتول درشت
F4	۶۰	-	لاکتوز درشت
			مانیتول درشت

شد. قطر هندسی به عنوان میانگین قطر حجمی (D50%) و توزیع اندازه ذره‌ای طبق معادله زیر محاسبه گردید.

$$[D(90\%) - D(10\%)] / D(50\%)$$

میکروسکوپ الکترونی SEM

شکل ظاهری ذرات توسط میکروسکوپ الکترونی (MIRA (TESCAN, Czech Republic) به دست آمد. ذرات با یک لایه روکش طلا پوشانده و تحت مکش (SCD 005 sputter (BAL tec, Germany) با سرعت ولتاژ ۷kv مورد بررسی قرار گرفتند.

ارزیابی جایگزینی استنشاقی دارو در شرایط برون تن

همان‌طور که گفته شد، برای ارزیابی کارایی فرمول‌ها از دستگاه ACI (Copley Scientific, UK) استفاده شد. بدین صورت که ۱۰ میلی گرم از هر فرمول (معادل ۲۵۰ μg فلوئیکازون پروپیونات) با دقت وزن شد و در کپسول ژلاتینی سخت سایز سه پر شد و در دستگاه Cyclohaler® قرار داده شد. جریانی که درون دستگاه برقرار شد قبل از آزمایش با استفاده از فشار سنج، کالیبره و تست شد. بعد از آبروسل کردن پودرها در جریان ۶۰ lit/min به مدت ۴ ثانیه، دستگاه Cyclohaler®، کپسول، گلوبی، Preseparator و تمام هفت طبقه (stage) و فیلتر همگی توسط فاز متحرک (متانول: استونیتریل: بافر، با همان نسبت (حجمی/حجمی ذکر شده) شسته و در بالن‌های جداگانه به حجم مشخص رسانیده شدند. در پایان، غلظت فلوئیکازون در هر نمونه با استفاده از HPLC تعیین شد.

کپسول‌ها طبق توضیحات مذکور پر و سپس آبروسل شدند. دوز ذرات ریز (FPD) که شامل ذراتی با قطر کمتر از ۵ μm می‌شود، در واقع مقدار دارویی است که به ازای هر کپسول از stage یک تا فیلتر از دستگاه ACI جمع‌آوری می‌شود.

RD (دوز دریافتی) مقدار دارویی است که از کل بخش‌های دستگاه به ازای هر یک کپسول جمع‌آوری می‌شود. ED (دوز خروجی) معادل کل مقدار دارو از کل بخش‌های دستگاه به جز پوسته کپسول ژلاتینی و دستگاه Cyclohaler® است. از تقسیم FPD بر ED، کسر ذرات ریز بر حسب دوز خروجی (Fine Particle Fraction: FPFed) و از تقسیم FPD بر RD، کسر ذرات ریز بر حسب دوز باز یافت شده (Fine Particle Fraction: FPFrd) به دست آمد.

روش آماری

میانگین نتایج پس از ۳ بار تکرار و محاسبه انحراف معیار با استفاده از آزمون آماری ANOVA تحلیل آماری شد ($P < 0.05$).

های مورد استفاده مانند آمونیوم دی هیدروژن فسفات، متانول، استونیتریل و اتانول (HPLC-grade) شرکت مرک آلمان بودند. آب به روش اسمز معکوس خالص سازی شد (MiliQ; Milipore, Molsheim, France). دستگاه Cyclohaler® تک دوز استنشاقی از بازار داخلی خریداری شد.

آماده سازی فرمولاسیون‌ها

فلوتیکازون به صورت فیزیکی با حامل (لاکتوز یا مانیتول) در زمان‌های متفاوت مخلوط شد. جدول ۱ نشان دهنده ترکیبات فرمولاسیون‌های متفاوت است.

اختلاط فیزیکی

فرمولاسیون‌های نهایی حاوی فلوئیکازون با لاکتوز یا فلوئیکازون به همراه مانیتول بودند که برای این کار ۲۵mg از ماده موثره (دارو) با ۹۷۵mg جزء دیگر (حامل) با استفاده از دستگاه توربولامیکسر با دور ۴۶rpm در زمان‌های متفاوتی مخلوط شدند. لازم به ذکر است که زمان لازم برای اختلاط مناسب توسط آنالیز یک‌نواختی محتوا به دست آمد. فرمولاسیون‌های نهایی جهت آنالیزهای بیشتر در دسیکاتور نگهداری شدند.

آزمون یک‌نواختی محتوا

یک‌نواختی محتوای دارو پس از اختلاط فیزیکی با حامل مورد بررسی قرار گرفت، بدین صورت که ۱۰ نمونه ۱۰ میلی گرمی به طور تصادفی از پودر برداشته شد و پس از حل کردن در متانول: استونیتریل: بافر (v/v: ۱۰: ۵: ۵ و pH ~ ۳/۵) به حجم ۱۰ میلی لیتر رسانده شدند و پس از ۲ دقیقه سونیکه شدن، غلظت دارو توسط دستگاه HPLC مورد ارزیابی قرار گرفت. در کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) ستون C18 (Waters 6006, UV Tracer Excel 15x0.46) و دتکتور (USA) در طول موج ۲۳۹nm به کار برده شد. فاز متحرک با سرعت ۱ ml/min (توسط پمپ HPLC) جریان داشت. نسبت دارو در هر نمونه، اندازه‌گیری و یک‌نواختی محتوای فرمول‌ها با محاسبه انحراف معیار نسبی سنجیده شد.

توزیع اندازه ذره‌ای

اندازه‌گیری سایز ذرات با متود تفرق اشعه لیزر (Malvern Mastersizer X, Malvern, UK) انجام شد. تقریباً ۵ میلی‌گرم از هر نمونه در ۵ میلی‌لیتر نونان پخش و به مدت ۳ دقیقه سونیکه شد (Starsonic 60, Liarre, Italy) مقدار کمی از هر نمونه در سل دستگاه ریختیم تا کدورت ۲۰-۱۸ درصد ایجاد

یافته‌ها و بحث

یک‌نواختی محتوا

نمودار کالیبراسیون در غلظت‌های ۵۰-۰/۱ μg/ml رسم شد که خط رگرسیون آن (R²) ۰/۹۹۹ را نشان داد. از آنجایی که یک‌نواختی فرمول‌ها فاکتور مهمی در فرمول‌های پودر خشک است، تست یک‌نواختی برای تمام نمونه‌ها انجام شد. در این خصوص، زمان اختلاط مناسب برای تمام نمونه‌ها با ۱۰٪ RSD در ۳۰ دقیقه برای مخلوط‌های دوتایی (دارو + حامل) با دور ۴۶ rpm با استفاده از دستگاه توربولامیکسر به دست آمد. جدول ۲ آنالیز یک‌نواختی محتوای فرمول‌ها را نشان می‌دهد.

جدول ۲. میانگین وزن فلوتیکازون (±انحراف معیار) و انحراف معیار نسبی (RSD) در فرمولاسیون‌های مختلف (n=10)

فرمولاسیون	میکروگرم	RSD%
F1	۹۰/۶۲±۵/۳۹	۱/۸۵
F2	۷۷/۵۰±۱/۸۲	۲/۶۰
F3	۹۶/۷۵±۲/۵۰	۲/۵۰
F4	۷۶/۱۰±۲/۰۲	۳/۲۰

جدول ۴. FPF و ED از دارو بعد از آبروسل شدن در فرمولاسیون‌های مختلف در جریان ۶۰ Lit/min

فرمولاسیون	FPD(μg)	ED(μg)
F1	۳۱/۶۳	۲۵۲/۵۳
F2	۹/۴۶	۱۹۱/۲۳
F3	۳۵/۸۱	۲۳۳/۴۱
F4	۱۲/۵۷	۱۷۸/۵۳

توزیع اندازه ذره‌ای

همان‌طور که در جدول ۳ مشخص است، فلوتیکازون خریداری شده دارای D50% معادل ۲/۵۴ μm است که نشان دهنده سایز مناسب پودر دارویی جهت استنشاق است. D50% نمونه‌های لاکتوز و مانیتول به ترتیب ۵۱/۵۳ μm و ۵۱/۵۳ μm

جدول ۳. توزیع اندازه ذره ای مواد (میانگین ±انحراف معیار، n=۳)

ماده	درصد تجمعی			میانگین
	D ₁₀ %(μm)	D ₅₀ %(μm)	D ₉₀ %(μm)	
فلوتیکازون	۱/۵۰±۰/۳۱	۲/۳۴±۰/۵۲	۳/۹۶±۰/۰۹	۲/۶±۰/۰۸
لاکتوز درشت	۶/۶۱±۰/۸۱	۵۳/۵۱±۴/۳۲	۷۴/۱۲±۳/۸۱	۵۵/۲۱±۰/۰۳
مانیتول درشت	۱۰/۶۰±۰/۲۱	۴۵/۴۱±۰/۱۱	۹۲/۷۷±۰/۰۵	۴۹/۳۱±۰/۰۵

۴۵/۴۱ بود که به عنوان حامل درشت در فرمول‌ها می‌توان از آن‌ها استفاده کرد.

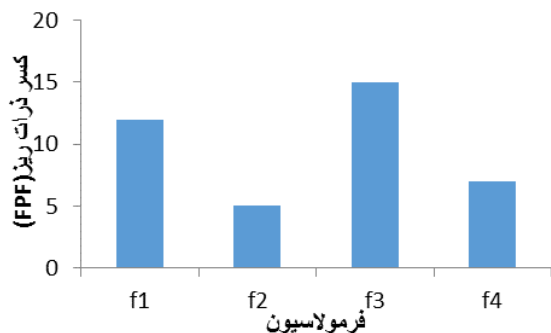
ارزیابی شکل ذرات

شکل ذرات فلوتیکازون به تنهایی و نیز به همراه حامل در عکس‌های SEM در شکل ۱ قابل مشاهده است. در شکل ۱ الف ذرات میکرونیزه نامنظم که دارای چسبندگی هستند دیده می‌شوند. اخیراً بیشتر داروهای استنشاقی با حامل خنثی مثل لاکتوز جهت تسهیل سیالیت و تهیه در حجم زیاد، مخلوط می‌شوند تا انتشار و رسوب در راه‌های هوایی پایینی (مثل آلونول‌ها) را بهبود بخشد (۱۳). بزرگترین مزیت لاکتوز، قابلیت دسترسی آسان و پروفایل بی‌ضرر آن است (۲۳). به عبارتی، سطح زیاد و سختی پایین سطوح لاکتوز از ویژگی‌های مطلوب استنشاقی برای یک پودر خشک به حساب می‌آیند (۲۴). ذرات لاکتوز با اشکال تبری (tomahawk) از آلفا-لاکتوز مونو هیدرات به همراه تعداد زیادی از ذرات ریز نامتوازن که هردو چسبیده به هم و یا برخی آزاد نسبت به ذرات بزرگتر هستند (شکل ۱ ب). ذرات مانیتول هم با توجه به شکل ۱ ج کشیده و برخی سوزنی شکل هستند.

ارزیابی جایگزینی استنشاقی دارو در شرایط برون تنی

از دید صنعتی، سایز ذره آیرودینامیکی، نه تنها سایز هندسی بلکه چگالی و شکل ظاهری ذرات قابل استنشاق را تعیین می‌کند (۲۵). دستگاه ACI نیز به منظور تعیین توزیع سایز آیرودینامیکی ذرات و نسبت قابل استنشاق (مثلاً درصد ذرات با قطر آیرودینامیکی >۵ μm) از فرمولاسیون‌های پودر خشک استنشاقی (۲۶) استفاده می‌شود. با این رویکرد، برای ارزیابی اثر زمان اختلاط و نوع حامل در عملکرد آبروسل شدن پودر خشک استنشاقی، این آزمون را با استفاده از دستگاه ACI و با سرعت جریان ۶۰ L/min انجام دادیم که این جریان در واقع مشابه جریان هوایی است که بیماران در هنگام دم ایجاد می‌کنند (۲۷).

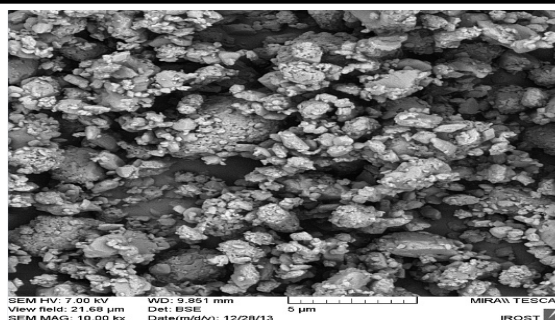
فرمولاسیون F3 (حاوی دارو: مانیتول که ۳۰ دقیقه باهم مخلوط شدند) مشاهده شد. به نظر می‌رسد کاهش زمان اختلاط از ۶۰ به ۳۰ دقیقه به طور معنی‌داری باعث افزایش FPF می‌شود ($P < 0.05$). همچنین مشاهده کردیم که انتخاب نوع حامل نیز عملکرد آبروسل را به طور معنی‌داری در فرمولاسیون نهایی افزایش می‌دهد ($P < 0.05$).



نمودار ۱. کسر ذرات ریز از دارو پس از آبروسل شدن در فرمولاسیون‌های مختلف

هدف از این مطالعه آماده سازی فرمولاسیونی کارآمد از پودر خشک استنشاقی فلوتیکازون پروپیونات برای افزایش اثر درمانی در بیماران ریوی و جایگزینی آن بر تجویز خوراکی یا وریدی دارو بود. از مطالعه ما نتیجه‌گیری شد، زمان اختلاط فیزیکی پودرها همچون انتخاب نوع حامل‌ها در یک‌نواختی و هموزنیسته مخلوط موثر است. این فاکتورها در واقع روی جداسدن ماده اصلی (دارو) از حامل تاثیرگذار هستند.

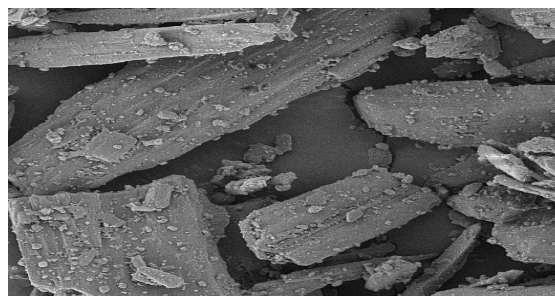
این مطالعه مستندات مبنی بر استفاده از مانیتول به عنوان حامل درشت، که موجب بهبود خصوصیات فیزیکی و رفتار آبروسل شدن فرمول نهایی می‌شود، ارائه داد. به عبارتی، می‌توان نتیجه گرفت که مانیتول می‌تواند به عنوان یک حامل پیشنهادی به همراه فلوتیکازون استفاده شود.



الف



ب



ج

شکل ۱. اسکن الکترونی میکروسکوپی انواع فلوتیکازون. (الف) فلوتیکازون بازار، (ب) مخلوط فلوتیکازون بازار و لاکتوز، (ج) مخلوط فلوتیکازون بازار و مانیتول.

جدول ۴ و نمودار ۱، FPF، FPD و ED در فرمول‌های مختلف استفاده شده در این تحقیق را نشان می‌دهند. در میان فرمول‌های تهیه شده از دارو و لاکتوز تجاری یا دارو و مانیتول تجاری، بهترین نتایج با توجه به خصوصیات آبروسل شدن در

REFERENCES

- Hickey AJ, ed. Pharmaceutical inhalation aerosol technology. 2003: CRC Press.
- Jaspart S, Bertholet P, Piel G, Dogné JM, Delattre L, Evrard B. Solid lipid microparticles as a sustained release system for pulmonary drug delivery. Eur J Pharm Biopharm 2007;65:47-56.
- Ganderton D. The generation of respirable clouds from coarse powder aggregates. J Biopharm Sci 1992;3:101-105.
- Frijlink HW, De Boer AH. Dry powder inhalers for pulmonary drug delivery. Expert Opin Drug Deliv 2004;1:67-86.
- Malcolmson RJ, Embleton JK. Dry powder formulations for pulmonary delivery. Pharm Sci Technol Today 1998; 3:1394-398.
- Smyth HD, Hickey AJ. Carriers in drug powder delivery. American J Drug Del 2005; 3: 117-32.

7. Hooton JC, Jones MD, Price R. Price, Predicting the behavior of novel sugar carriers for dry powder inhaler formulations via the use of a cohesive–adhesive force balance approach. *J Pharm Sci* 2006;95:1288-97.
8. Zeng XM , MacRitchie HB , Marriott C , Martin GP. Humidity-induced changes of the aerodynamic properties of dry powder aerosol formulations containing different carriers. *Int J Pharm* 2007;333:45-55.
9. Saint-Lorant G, Leterme P, Gayot A, Flament MP. Influence of carrier on the performance of dry powder inhalers. *Int J Pharm* 2007;334:85-91.
10. Endo K, Amikawa S, Matsumoto A, Sahashi N, Onoue S. Erythritol-based dry powder of glucagon for pulmonary administration. *Int J Pharm* 2005;290: 63-71.
11. Traini D, Young PM, Jones M, Edge S, Price R. Comparative study of erythritol and lactose monohydrate as carriers for inhalation: Atomic force microscopy and in vitro correlation. *Eur J Pharm Sci* 2006;27:243-51.
12. Hooton JC, Jones MD, Price R. The effect of the use of a cohesive drug when predicting performance of dry powder inhalation formulations through the cohesive adhesive balance technique. *Proceedings of Drug Delivery to the Lungs* 2005, 16: 143-46.
13. Steckel H, Bolzen N. Alternative sugars as potential carriers for dry powder inhalations. *Int J Pharm* 2004;270: 297-306.
14. French DL, Edwards DA, Niven RW. The influence of formulation on emission, deaggregation and deposition of dry powders for inhalation. *J Aerosol Sci* 1996;27: 769-83.
15. Tee SK, Marriott C, Zeng XM, Martin GP. The use of different sugars as fine and coarse carriers for aerosolised salbutamol sulphate. *Int J Pharm* 2000;208: 111-23.
16. Braun M, Schwarz M, Franz G, Schmidt, Influence of excipients and storage humidity on the deposition of disodium cromoglycate (DSCG) in the twin impinger. *Int J Pharm* 1996;135:53-62.
17. Byron PR, Naini V, Phillips EM. Respiratory drug delivery. In: Dalby R, Byron PR, Farr SJ, Eds. *Drug carrier selection-important physicochemical characteristics* Raleigh, NC: Davis Horwood International Publishing; 1996. P. 103-14.
18. Cline D, Dalby R. Predicting the quality of powders for inhalation from surface energy and area. *Pharm Res* 2002;19:1274-77.
19. Harjunen P, Lankinen T, Salonen H, Lehto VP, Järvinen K. Effects of carriers and storage of formulation on the lung deposition of a hydrophobic and hydrophilic drug from a DPI. *Int J Pharm* 2003;263:151-63.
20. Jones MD, Price R. Price, The influence of fine excipient particles on the performance of carrier-based dry powder inhalation formulations. *Pharm Res* 2006;23: 1665-74.
21. Pilcer G, Amighi K. Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery. *Int J Pharm* 2010;392: 1-19.
22. Steckel H, Brandes HG. A novel spray-drying technique to produce low density particles for pulmonary delivery. *Int J Pharm* 2004;278: 187-95.
23. Baldrick P, Bamford D. A toxicological review of lactose to support clinical administration by inhalation. *Food Chem Toxicol* 1997;35:719-33.
24. Kawashima Y, Serigano T, Hino T, Yamamoto H, Takeuchi H. Effect of surface morphology of carrier lactose on dry powder inhalation property of pranlukast hydrate. *Int J Pharm* 1998;172:179-88.
25. Chow AH, Tong HH, Chattopadhyay P, Shekunov BY. Particle engineering for pulmonary drug delivery. *Pharm Res* 2007;24:411-37.
26. Wong W, Crapper J, Chan HK, Traini D, Young PM. Pharmacopeial methodologies for determining aerodynamic mass distributions of ultra-high dose inhaler medicines. *J Pharm Biomed Anal* 2010;51: 853-57.
27. Lee SH, Teo J, Heng D, Ng WK, Chan HK, Tan RB. Synergistic combination dry powders for inhaled antimicrobial therapy: formulation, characterization and in vitro evaluation. *Eur J Pharm Biopharm* 2013;83:275-84.