

آئروسول سازی داروی ناتوان کننده مدتومیدین هیدروکلراید

هاشم کامرانپی *

دانشگاه جامع امام حسین(ع)، دانشکده و پژوهشکده علوم پایه، گروه شیمی
(دریافت: ۱۳۸۹/۰۸/۰۴، پذیرش: ۱۳۸۹/۱۰/۱۳)

چکیده

در این تحقیق، تهیه و بهینه سازی فرمولاسیون اسپری و آئروسول سازی داروی ناتوان کننده مدتومیدین هیدروکلراید صورت گرفته است. در این فرمولاسیون ها اجزایی شامل دارو، حلال (متانول، اتانول و ایزوپروپانول)، اسپان ۸۵ و پیشرانه (پروپان) مورد استفاده قرار گرفته اند. برای تهیه اسپری، کلیه اجزاء باید یک محلول مایع تک فاز تشکیل می دهند. تست های اولیه و رفتار فازی فرمولاسیون حاوی دارو، الکل، اسپان ۸۵ و پیشرانه (پروپان) و نیز رفتار فازی مقادیر متفاوت از داروی مدتومیدین هیدروکلراید بر حسب مقادیر متفاوت از حلال های اتانول، متانول و ایزوپروپیل الکل و پیشرانه پروپان مورد بررسی قرار گرفته و حداکثر پروپان مصرفی برای تشکیل محلول تک فاز در حالت های مختلف تعیین شد. برای داروی مدتومیدین هیدروکلراید، اتانول و ایزوپروپانول نسبت به متانول، حلال های مناسب تری هستند. با توجه به اطلاعات به دست آمده از آزمایشات انجام گرفته، فرمولاسیون بهینه دارو با بالاترین غلظت ممکن تعیین شده است. فرمولاسیون مدتومیدین هیدروکلراید ۵/۵٪ با استفاده از ۱ گرم مدتومیدین هیدروکلراید، ۱۰ میلی لیتر اتانول (۴۴٪)، ۰/۲۵ گرم اسپان ۸۵ (۱/۴٪) و ۲۰ میلی لیتر پروپان (۴۹٪) به دست آمد و آئروسول مطلوب (از لحاظ پایداری محیطی) بعد از رهاسازی از قوطی اسپری حاصل شد.

کلیدواژه ها: آئروسول، مدتومیدین هیدروکلراید، پیشرانه؛ ناتوان کننده، رفتار فازی

Aerosolization of Medetomidine Hydrochloride as an Incapacitating Agent

H. Kamranpey

Department of Chemistry, Imam Hossein University

Abstract

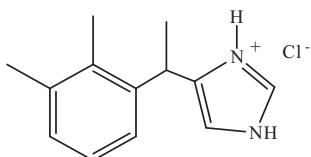
In this study, the preparation and optimization of spray formulations and aerosolization of Medetomidine hydrochloride as incapacitating agent are investigated. Spray formulation include the drug, solvents (methanol, ethanol and isopropanol), span 85 and propellant (propane). In order for spray preparation, all of the components should form a single phase solution. Results of initial tests and phase behavior of different combination of Medetomidine hydrochloride, alcohol, span 85 and propellant (propane) were checked. The phase behavior of different amount of components was studied and the maximum amount of propane needed for formation of a single-phase solution was determined. Ethanol and isopropanol are more suitable solvents compared to methanol. According to data obtained from different experiments, the optimized formulation with the highest possible concentration of Medetomidine hydrochloride was obtained. Single phase formulation with 5.5% of Medetomidine hydrochloride includes 1g Medetomidine hydrochloride, 10ml of ethanol (44%), 0.25g of span85 (1.4%) and 20ml of propane (49%). This formulation, released from a spray can, led to a stable aerosol.

Keywords: Aerosol, Medetomidine Hydrochloride, Propellant; Incapacitate, Phase Behavior

* Corresponding author E-mail: kamran_6622@yahoo.com

۱. مقدمه

بستگی به میزان دوز مصرفی و مدت زمان تجویز دارد. هم‌چنین باعث آرام‌بخشی عمیق و استراحت، کاهش حساسیت به محرک‌های محیطی و تسکین انقباضات خودبه‌خودی عضلات می‌گردد و همین خواص آن را به‌عنوان یک داروی ناتوان‌کننده مطرح کرده است که در مورد بی‌حرکت‌سازی حیوانات وحشی نیز به‌کار رفته است [۸-۳].



شکل ۱. ساختار نمک مدتومیدین هیدروکلراید

مطالعات گسترده‌ای در زمینه آئروسول‌سازی داروها انجام شده است [۹-۱۷]. برخی از داروها مانند ضددردهای نارکتیک □ برای التیام دردهای ملایم و شدید استفاده می‌شوند، مخصوصاً اگر این دردها در قسمت‌های درونی بدن باشد. ضددردهای نارکتیک معمولاً به‌صورت تزریق زیر پوستی، درون عضلانی یا درون‌رگی، از طریق دهان به‌صورت شربت، قرص (زیرزبانی) و کپسول‌ها یا به‌روش مقعدی و شیافت مورد استفاده قرار می‌گیرند.

در سال ۱۹۵۰ روش دوز فشاری تنفسی (روش استنشاقی) اختراع شد و روش تنفسی، رایج‌ترین روش برای مصرف داروهای برونشیتی و استروئیدی در مورد بیماران مبتلا به آسم قرار گرفت. در مقایسه با روش‌های دیگر مصرف دارو، طریقه استنشاقی به‌سهولت مورد استفاده قرار گرفته و به‌سرعت بیشترین تاثیر را می‌گذارد و دارای عوارض کمتری است. اخیراً مصرف داروهای دیگر نظیر ارگوتامین (برای دردهای برونشیتی) از طریق استنشاق از یک منبع تنفسی تحت فشار پیشنهاد شده است [۹]. در ترکیبات دارویی آئروسول‌سازی شده به‌وسیله پیشرانه گازی، دارو به‌خوبی در محیط پیشرانه و دیگر اجزاء فرمولاسیون توزیع شده و اغلب به‌صورت سوسپانسیون می‌باشد. گازهای پیشرانه‌ای برای کاربردهای دارویی بایستی از لحاظ سمیت، پایداری، فشار بخار، چگالی و خواص انحلال، دارای ویژگی‌های قابل قبول باشند. این فرمولاسیون‌ها هم‌چنین حاوی مواد فعال سطحی مانند فسفولیپیدها (مثل لیستین)،

آئروسول‌ها در واقع ذرات بسیار ریز مایع و جامد هستند که به‌صورت کاملاً یکسان و یکنواخت در هوا پراکنده می‌شوند و پایداری محیطی آن‌ها بستگی به اندازه ذرات و تاثیر نیروی جاذبه زمین بر روی این ذرات دارد. آئروسول‌ها توسط عوامل طبیعی یا توسط دستگاه‌ها تهیه می‌شوند و بر اساس اندازه ذرات، ترکیبات تشکیل‌دهنده، نوع پیشرانه مورد استفاده و حتی شیوه تعلیق ذرات، به گروه‌های مختلف طبقه‌بندی می‌گردند [۱]. از فناوری آئروسول‌سازی در زمینه‌های مختلف از قبیل صنعت، صنایع، نظامی، کشاورزی، وسایل آرایشی بهداشتی و به‌خصوص در پزشکی و تهیه اسپری‌های دارویی استفاده می‌شود. استفاده از آئروسول‌سازی در زمینه پزشکی و تهیه داروهای استنشاقی به‌ویژه جهت معالجه بیماران آسمی و بیمارانی که مشکلات ریوی دارند بسیار متداول بوده و مطالعات زیادی در این خصوص انجام گرفته است؛ زیرا استفاده از داروها از طریق استنشاقی به‌کاربرد از طریق تزریق درون وریدی یا زیرجلدی و یا گوارشی ارجحیت دارد. استعمال دارو به‌طریق استنشاقی باعث می‌شود که مصرف دارو به‌سهولت صورت گرفته و در مدت زمان کوتاه بیشترین تاثیر را داشته باشد و تاثیرات مضر و منفی که استعمال دارو از روش‌های دیگر بر روی کبد و معده و دیگر اعضای بدن می‌گذارد، در این روش وجود ندارد.

۲-۱. خصوصیات فیزیکی و شیمیایی داروی مدتومیدین هیدروکلراید

مدتومیدین هیدروکلراید (شکل ۱) یک ترکیب نارکتیک گیرنده آلفا دو-آدرنرژیک و مسکن و ضد درد است. این دارو باعث تحریک گیرنده‌های مرکزی مربوط به آرام‌بخشی و بی‌دردی می‌شود و قوی‌ترین آگونیست آلفا دو می‌باشد که برای استفاده بالینی در طب کاربرد دارد. استفاده از این دارو باعث تسهیل عمل جراحی‌های کوچک و کوتاه‌مدت (بدون نیاز به بی‌هوشی) می‌شود. این ترکیب هم‌چنین برای کنترل و نیز افزایش فشار خون پیرامون محل‌های انقباض ماهیچه‌ای و عضلانی استفاده شده است [۲]. تاثیرات این دارو مشابه فنتانیل سیترات است ولی اثرات جانبی (مانند ایست تنفسی و...) آن بسیار کمتر است [۳]. مدتومیدین هیدروکلراید به‌صورت قوی و غیر مخدر باعث آرام‌بخشی و بی‌حسی می‌شود و اثرات آن

این تحقیق تهیه و بهینه سازی فرمولاسیون اسپری شامل مدتومیدین هیدروکلراید، حلال (متانول، اتانول و ایزوپروپانول)، اسپان ۸۵ و پیشرانه (پروپان) و آئروسول سازی داروی ناتوان کننده مدتومیدین هیدروکلراید مورد بررسی قرار گرفته است.

۲. بخش تجربی

۲-۱. مواد

داروی مدتومیدین هیدروکلراید ۹۸٪ به صورت تجاری از کشور چین و الکلها (اتانول، متانول و ایزوپروپانول) و اسپان ۸۵ (با خلوص بالاتر از ۹۹٪) از شرکت مرک تهیه شده بودند. همچنین پروپان (از شرکت بوتان گاز) به عنوان پیشرانه و حلال مورد استفاده قرار گرفت.

۲-۲. تهیه فرمولاسیون اسپری ۵/۵٪ مدتومیدین

هیدروکلراید

در داخل یک کپسول شیشه‌ای ۱۰۰ میلی لیتری با قابلیت تحمل فشار بالا (۱۰~اتمفر)، ۱ گرم مدتومیدین هیدروکلراید در ۱۰ میلی لیتر (۸ گرم) اتانول حل شده و کاملاً به صورت یک فازی و شفاف درآمد. سپس ۰/۲۵ گرم از اسپان ۸۵ به کپسول شیشه‌ای اضافه گردید. در نهایت ۲۰ میلی لیتر پروپان (۱۰ گرم) به عنوان پیشرانه به کپسول منتقل شد تا یک مخلوط تک فازی به دست آید. این محلول در طول زمان (به مدت چندین هفته) بسیار پایدار بود و رسوب مدتومیدین هیدروکلراید در آن مشاهده نشد. سپس با سرد کردن ظرف اسپری فلزی، مخلوط از طریق اتصال کپسول شیشه‌ای، به داخل آن وارد گردید.

یک استر پلی الکلی (مثل سوربیتول)، اسیدهای چرب اشباع شده بالا یا اشباع نشده (مثل اسید استتاریک، پالمیتیک یا اولئیک)، سوربیتان تری اولئات یا یک پلی اتوکسی سوربیتان استر (اسید چرب بالا و غیر اشباع) نیز می باشد. در برخی موارد نیز سوسپانسیون های تولید شده با گاز پیشرانه جدید تمایل به جدا شدن دارند که سوسپانسیون های جدا شده می توانند به سهولت توسط عمل هم زدن دوباره به شکل اولیه برگردند [۱۰].

ایده آل ترین شکل فرمولاسیون دارو قبل از آئروسول سازی آن، ایجاد یک محلول تک فازی از دارو و دیگر اجزاء به همراه پیشرانه گازی است. فنتانیل سیترات یکی از داروهایی است که فرمولاسیون آن مورد بررسی قرار گرفته تا به صورت استنشاقی مصرف شود. حلال هایی مانند اتانول و ایزوپروپیل الکل، اسپان ۸۵ و طیف گسترده ای از پیشرانه ها ممکن است در فرمول بندی های آئروسول مورد استفاده قرار گیرند. انواع پیشرانه های متداول شامل تری کلرومونوفلوئورومتان، دی کلرو دی فلورو متان، دی کلرو مونوفلوئورومتان، منوکلرو دی فلورو متان و هیدروکربن هایی مثل پروپان، بوتان، ایزوبوتان، پنتان، ایزوپنتان، نئوپنتان و ترکیبات آنها می باشد [۴].

یک نمونه از فرمولاسیون دارویی شامل ۰/۱۸ گرم فنتانیل سیترات، ۰/۲۱ گرم اسپان ۸۵، ۱/۹۷ گرم پیشرانه CFC11، ۶/۱۸ گرم پیشرانه CFC12 با مجموع ۸/۲۳ گرم فرمولاسیون می باشد که به درون یک ویال آلومینیومی مسطح ۵ میلی لیتری مجهز به دریچه ۵۰ میکرو لیتری وارد می شود. دوز دارویی در هر استعمال با این دریچه حدود ۱۰۰ میکروگرم از دارو است ولی می توان دوز دارویی را با تغییر اندازه دریچه تغییر داد. در

جدول ۱. برخی فرمولاسیون های گزارش شده برای آئروسول سازی برخی از داروها [۹ و ۱۰]

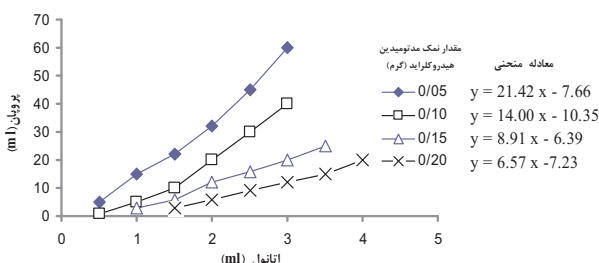
دارو	روغن آلی اشباع	پیشرانه	حلال
اکستروپیوم برومید ۰/۱٪	سویا لکتین ۰/۰۱٪	پنتان ۰/۴٪، HCFC 227 ۹۵/۹٪	--
فنتورول ۰/۳٪	سویا لکتین ۰/۱٪	پنتان ۱۰٪، HCFC 227 ۷۰٪، HCFC 134 ۱۹/۶٪	--
ایپراتروپیوم برومید ۰/۱٪	سویا لکتین ۰/۱٪	پنتان ۲۰٪، بوتان ۲۰٪، CFC 11 ۴۹/۸٪	--
سالبوتامول ۰/۳٪	اسپان ۰/۲٪	پنتان ۲۰٪، HCFC 227 ۶۰٪، CFC 12 ۱۹/۵٪	--
فنتانیل سیترات ۰/۴۶٪ (۳/۱ گرم)	اسپان ۸۵ ۰/۱۶٪ (۱/۲ میلی لیتر)	HCFC 134 ۸۵/۹٪ (۱۱۶/۱۰ میلی لیتر)	اتانول ۱۳/۵٪ (۱۱۵/۷ میلی لیتر)
فنتانیل سیترات ۰/۵۰٪ (۳/۱ گرم)	اسپان ۸۵ ۰/۸٪ (۵/۸ میلی لیتر)	HCFC 134 ۸۳/۹٪ (۱۰۳۶/۹ میلی لیتر)	اتانول ۱۴/۷٪ (۱۱۵/۷ میلی لیتر)
فنتانیل سیترات ۰/۵٪ (۳/۱ گرم)	اسپان ۸۵ ۰/۵۳٪ (۳/۵ میلی لیتر)	HCFC 134 ۸۵/۹٪ (۱۱۶/۱۰ میلی لیتر)	اتانول ۱۴/۸٪ (۱۱۵/۴ میلی لیتر)
فنتانیل سیترات ۰/۴۶٪ (۳/۱ گرم)	اسپان ۸۵ ۰/۱۶٪ (۰/۱۲ میلی لیتر)	HCFC 134 ۸۵/۹٪ (۱۱۶/۱۰ میلی لیتر)	اتانول ۱۳/۵٪ (۱۱۵/۸ میلی لیتر)

۳. نتایج و بحث

به دست آوردن یک محلول تک فازی و یکنواخت از مخلوط پیش‌رانه، دارو به شکل نمک و دیگر اجزاء فرمولاسیون، یکی از پارامترهای مهم برای به دست آوردن فرمولاسیون بهینه و تشکیل آئروسول، بعد از پخش این مخلوط در محیط است. با توجه به اینکه مخلوط دارو، اسپان ۸۵ و پیش‌رانه (پروپان) در هیچ شرایطی یک محلول تک فازی تشکیل نمی‌داد، لذا استفاده از یک حلال برای حل کردن دارو ضروری بود. برای این منظور از الکل به عنوان حلال استفاده شد و دارو ابتدا در حلال حل شده و با انتقال پروپان یک مخلوط تک فازی به دست آمد. برای پی بردن به رفتار فازی مواد تشکیل دهنده فرمولاسیون با یکدیگر، مقادیر متفاوتی از مواد مانند اسپان ۸۵ با پیش‌رانه و الکل (حلال) شامل اتانول، متانول و ایزوپروپانول با پیش‌رانه و همچنین مخلوط اسپان و الکل با پیش‌رانه و در ادامه، مخلوطی از مقادیر متفاوت داروها، اسپان ۸۵ و الکل با پیش‌رانه مورد آزمایش قرار گرفته و رفتار فازی (تک فازی و دو فازی بودن آن -ها) بررسی شد. با توجه به اینکه سه جزء اسپان ۸۵، الکل (حلال) و پروپان در دمای محیط تشکیل محلول تک فازی می‌دهند، لذا در ادامه با افزایش جزء اصلی فرمولاسیون (داروی مدتومیدین هیدروکلراید) به این اجزاء و برای به دست آوردن یک محلول تک فازی، نقش پروپان و حلال و نسبت این دو جزء برای تشکیل مخلوط تک فازی یک اصل مهم می‌باشد. یکی از فاکتورهای مهم در تهیه فرمولاسیون بهینه اسپری برای آئروسول‌سازی، استفاده از غلظت بالای داروی مدتومیدین هیدروکلراید است تا اسپری مورد نظر بیشترین تأثیر را داشته باشد. میزان استفاده از حلال و اسپان ۸۵ باید کمترین مقدار، و میزان پروپان مصرفی باید بیشترین مقدار ممکن باشد تا محلول تک فازی به دست آمده و اسپری آن در محیط منجر به آئروسول‌هایی با ذرات بسیار ریز و پایدار گردد.

تست‌های اولیه نشان داد که ۰/۰۱ گرم از مدتومیدین هیدروکلراید با استفاده از ۴-۵/۰ میلی لیتر متانول، ۰/۰۵-۰/۲ گرم اسپان ۸۵ و ۱۵ میلی لیتر پروپان در دمای محیط به یک محلول تک فازی منجر می‌شود. با توجه به لزوم استفاده حداقل از الکل، نتایج این تست‌ها نشان داد که در غلظت‌های ۰/۱٪ از مدتومیدین هیدروکلراید، میزان ۵/۰ میلی لیتر متانول برای تهیه فرمولاسیون اسپری تک فازی توسط ۱۵ میلی لیتر پروپان کافی است. تست‌های انجام شده از مقادیر ۰/۰۱ و ۰/۰۲ گرم از

مدتومیدین هیدروکلراید به همراه ۰/۲-۰/۰۵ گرم اسپان ۸۵ با استفاده از ۴-۵/۰ میلی لیتر اتانول و تزریق ۱۵ میلی لیتر پروپان منجر به یک مخلوط تک فازی گردید. با توجه به تست‌های اولیه انجام گرفته توسط حلال (اتانول و متانول) که از مقادیر کمتر دارو استفاده شده بود، در قدم بعدی غلظت دارو افزایش یافت، ولی دیگر مخلوط تک فازی حاصل نمی‌شد و با افزایش پروپان، یک مخلوط دو فازی به دست می‌آمد. در نتیجه برای تشکیل محلول تک فازی با غلظت بالا از دارو و عدم تشکیل مخلوط دوفازی به صورت مایع - مایع یا مایع جامد نسبت خاصی از پروپان و حلال باید در نظر گرفته شود. پروپان نقش اساسی در تشکیل آئروسول دارد؛ زیرا تنها جزء فرار با نقطه جوش ۲۰- درجه سانتی‌گراد در فرمولاسیون است که با تبخیر خود بعد از رهاسازی فرمولاسیون در هوا، منجر به تشکیل آئروسولی متشکل از الکل، اسپان ۸۵ و مدتومیدین هیدروکلراید می‌گردد. الکل موجود در آئروسول با توجه به اندازه ذره به سرعت تبخیر شده و آئروسول حاصل فقط حاوی دارو و اسپان ۸۵ خواهد بود. بدین ترتیب، اندازه آئروسول، به میزان نسبی پروپان نسبت به دارو، اسپان ۸۵ و الکل وابسته است. با توجه به این آزمایشات و نتایج آن‌ها و برای رسیدن به فرمولاسیون بهینه که در آن غلظت بالایی از دارو مورد استفاده قرار می‌گیرد و همچنین با توجه به این که اسپری تهیه شده در دمای محیط باید به صورت پایدار و تک فازی باشد، شرایط مناسب با استفاده از مقادیر متفاوت از داروی مدتومیدین هیدروکلراید، اسپان ۸۵ و حلال‌های اتانول و ایزوپروپانول، حداکثر میزان پروپان برای تشکیل محلول تک فازی در شکل‌های (۲) و (۳) ارائه شده‌اند.



شکل ۲. منحنی تغییرات پروپان در مقابل اتانول برای تهیه محلول تک فازی حاوی مقادیر مختلف از مدتومیدین هیدروکلراید در حضور ۰/۰۵ گرم اسپان

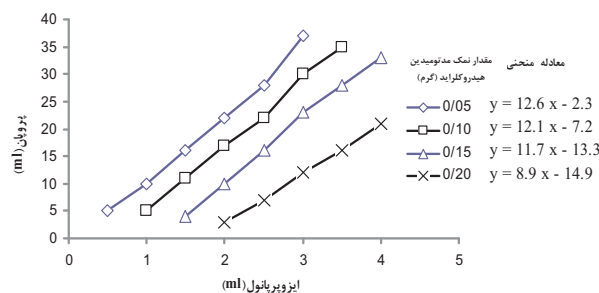
می‌توان نتیجه گرفت که در مورد ترکیب مدتومیدین کلراید، حلال اتانول بهتر و مناسب‌تر از دو حلال ایزوپروپانول و متانول است.

۴. نتیجه‌گیری

در این تحقیق، تهیه و بهینه‌سازی فرمولاسیون اسپری و آئروسول‌سازی مدتومیدین هیدروکلراید به انجام رسیده است. این فرمولاسیون شامل دارو، حلال (اتانول، متانول، ایزوپروپانول)، اسپان ۸۵ و پروپان بود که باید برای تهیه آئروسول تشکیل یک مخلوط تک‌فازی می‌دادند. برای این منظور ابتدا آزمایش‌های اولیه برای بررسی رفتار فازی اجزاء فرمولاسیون (الکل، اسپان ۸۵ و پروپان) در دمای محیط صورت گرفت، سپس با اضافه نمودن مقادیر کم دارو (۰/۱ تا ۰/۲۰ گرم) به این فرمولاسیون‌ها، رفتار فازی آن‌ها بررسی گردید. در ادامه، تغییرات میزان پروپان نسبت به تغییرات مقادیر الکل‌های متفاوت برای تشکیل محلول تک‌فازی با غلظت بالا از دارو در حضور ۰/۰۵ گرم اسپان ۸۵ بررسی شد. بدین ترتیب، فرمولاسیون بهینه ۵/۵٪ مدتومیدین هیدروکلراید در کیسول شیشه‌ای تحت فشار تهیه گردید و بعد از بررسی پایداری محلول در طول زمان (از لحاظ رسوب دارو) به‌داخل ظرف اسپری وارد گردید. اسپری محلول ۵/۵٪ در محیط، منجر به آئروسول‌هایی شد که با پایداری محیطی بسیار خوب، به‌صورت ابری از ذرات بسیار ریز جامد در فضا کاملاً پخش می‌شدند و جذب به جداره‌های ظرف طی چند ساعت مشاهده نشد.

۷. مراجع

- [1] Fuchs, N. A. "The Mechanics of Aerosol."; Pergamon, Oxford, 1964.
- [2] Paris, A.; Tonner, P. H. "Dexmedetomidine in Anaesthesia."; Current Opinion in Anaesthesiology 2005, 18(4), 412-8.
- [3] Fernandez-Moran, Jesus; Perez, Emi; Sammratin, Marta; Saavedra, Deli; Manteca-Vilanova, Xavier "Reversible Immobilization of Eurasian Otters with a Combination of Ketamine and Medeto-midine."; Journal of Wildlife Diseases 2001, 37(3), 561-565.
- [4] Fournier-Chambillon, Christine; Chusseau, Jean-Pierre; Dupuch, Julien; Maizeret, Christian; Fournier, Pascal "Immobilization of Free-Ranging European Mink (*Mustela lutreola*) and Polecat (*Mustela putorius*) with Medetomidine-Ketamine and Reversal by Atipamezole."; Journal of Wildlife Diseases 2003, 39(2), 393-399.



شکل ۳. منحنی تغییرات پروپان در مقابل ایزوپروپانول برای تهیه محلول تک‌فازی حاوی مقادیر مختلفی از مدتومیدین هیدروکلراید در حضور ۰/۰۵ گرم اسپان

در کلیه آزمایش‌ها، ابتدا نمک مدتومیدین هیدروکلراید در حداقل مقدار ممکن از الکل حل شد تا محلولی شفاف به‌دست آید و سپس پروپان لازم قبل از دوفازی شدن محلول به آن اضافه شد. این عمل برای مقادیر متفاوتی از نمک مدتومیدین هیدروکلراید تکرار شد. با ثابت گرفتن میزان مواد دیگر و افزایش حلال، می‌توان محلول تک‌فازی و شفاف را با مقدار بیشتری از پروپان به‌دست آورد ولی درصد ماده موثره در فرمولاسیون کاهش می‌یابد. با افزایش مدتومیدین هیدروکلراید در فرمولاسیون، میزان پروپان مصرفی بسیار کاهش می‌یابد: چون به محض اضافه کردن پروپان، الکل (که به‌عنوان حلال، مدتومیدین را در خود حل کرده است) در پروپان حل شده و با گذشت زمان ماده جامد در محلول رسوب می‌کند. در این صورت و با افزایش مقدار مدتومیدین هیدروکلراید، باید از مقدار بیشتری الکل استفاده کرد (مقدار بیشتر از آنچه برای حل کردن مدتومیدین هیدروکلراید لازم است) تا با اضافه نمودن مقدار کافی از پروپان (برای آئروسول‌سازی) به محلول، مخلوطی تک‌فازی و شفاف به‌دست آید. از لحاظ عملی نیز، مدتومیدین هیدروکلراید ابتدا در اتانول حل شده و سپس با اضافه نمودن اسپان ۸۵، در ظرف شیشه‌ای با تحمل فشار بالا قرار گرفته و حداکثر مقدار ممکن از پروپان به آن اضافه می‌شود تا حدی که مخلوط کاملاً یک‌فازی باقی بماند و هیچ‌گونه فرآیند تشکیل ابر و رسوب به‌وجود نیاید. همان‌طور که مشاهده می‌شود، در مقادیر کم دارو (۰/۰۵ گرم)، شیب منحنی بالا است و در مقادیر بیشتری از پروپان، مخلوط تک‌فازی باقی می‌ماند و با افزایش میزان حلال نیز می‌توان از مقدار بیشتری پروپان استفاده نمود. اما با افزایش میزان دارو شیب منحنی‌ها کاهش می‌یابد که نشان از کاهش میزان پروپان مصرفی برای تشکیل محلول تک‌فازی دارد. با توجه به شیب منحنی‌ها و تست‌های انجام‌شده

- [5] Wolfe, L. L.; Goshorn, C. T.; Baruch-Mordo, S. "Immobilization of Black Bears (*Ursus Americanus*) with a Combination of Butorphanol, Azaperone, and Medetomidine.", *Journal of Wildlife Diseases* 2008, 44 (3), 748-752.
- [6] Mich, P. M.; Wolfe, L. L.; Sirochman, T. M.; Sirochman, M. A.; Davis, T. R.; Lance, W. R.; Miller, M. W. "Evaluation of Intramuscular Butorphanol, Azaperone, and Medetomidine and Nasal Oxygen Insufflations for the Chemical Immobilization of White-Tailed Deer, *Odocoileus Virginianus*."; *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 2008, 39 (3), 480-487.
- [7] Hanley, C. S.; Siudak-Campfield, J.; Paul-Murphy, J.; Vaughan, C.; Ramirez, O.; Keuler, N. S.; Sladky, K. K. "Immobilization of Free-Ranging Hoffmann's Two-Toed and Brown-Throated Three-Toed Sloths Using Ketamine and Medetomidine: A Comparison of Physiologic Parameters."; *Journal of Wildlife Diseases* 2008, 44 (4), 938-945.
- [8] Votava, M.; Hess, L.; Krsiak, M. "Selective Antiaggressive Effect of an Alpha-2 Adrenoceptor Agonist Naphthylmedetomidine in Mice."; *Aggressive Behavior* 2008, 34(4), 394-403.
- [9] Purewal, Tarlochan Singh; Wilkinson, Anthony; Lambert, Alison Lesley; Smith, David Keith; Donnell, David; Kuepper, Anton "Fentanyl Containing Aerosol Compositions."; WO Patent 9,007,333, 1990.
- [10] Weil, Hans. Herman; Daab, Otfried "Suspension Aerosol Formulations of Pharmaceutical Products."; US Patent 0,031,548, 2005.
- [11] Sciarra, J. J.; Cutie, A. J. "Pharmaceutical Aerosols, in *Modern Pharmaceutics*."; Banker, G. S.; Rhodes, C. T., Eds., Marcel Dekker Inc., New York, 1990, 605-634.
- [12] Thiel, C. "From Susie's Question To CFC Free: An Inventor's Perspective on Forty Years of MDI Development and Regulation in Respiratory Drug Delivery."; Dalby, R. N.; Byron, P. R.; Farr, S. J. Eds., Interpharm Press, Inc., Phoenix, AZ, 1996, 115-123.
- [13] Lemahieu, Edward; Jones, Charles; Stern, Tom; Hebrank, Jack; Hunter, Charles Eric; Duvall, Lyndell; Hartley, Chris; Ballou, Bernard L. Jr; Hunter, Jocelyn; Mcneil, Laurie; Wetzel, Paul; Criss, Ron "Methods and Systems of Delivering Medication via Inhalation."; WO Patent 2008,116,165, 2008.
- [14] Conte, Ubaldo; Giunchedi, Paolo "Prolonged-Release Oral Pharmaceutical forms Containing Active Substances Having a Solubility Dependent Upon the PH Value."; WO Patent 93,00,889, 1993.
- [15] Gallem, Thomas; Gowanlock, Kevin Grant; Lynch, Robert Carlton "Aerosol Medication Inhalation System."; US Patent 2009,090,355, 2009.
- [16] Hodges, Craig C.; Lloyd, Peter M.; Mufson, Daniel; Rogers, Daniel D.; Wensley, Martin J. "Delivery of Aerosols Containing Small Particles Through an Inhalation Route."; US Patent 2003,035,776, 2003.
- [17] Wensley, Martin J.; Hodges, Craig C.; Rogers, Daniel D.; Lloyd, Peter M.; Mufson, Daniel "An Aerosol Forming Device for Use in Inhalation Therapy."; AU Patent 2007,207,865, 2007.